

Рефераты

Ваготомия и риск болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП), возможно, вызывается энтеральным нейротрофическим патогеном, проникающим в мозг по волокнам блуждающего нерва; этот процесс ориентировочно может занимать более 20 лет. Взяв за основу эту гипотезу, ученые из Дании поставили своей целью исследовать риск развития БП у пациентов, подвергшихся ваготомии; рабочая гипотеза состояла в том, что стволовая ваготомия обладает протективными свойствами в отношении этого заболевания, тогда как суперселективная ваготомия имеет минимальный эффект.

Были сформированы когорта из всех пациентов в Дании, у которых была проведена ваготомия в период 1977–1995 годов, и сопоставимая когорта из общей популяции по данным датских регистров. Оказалось, что риск развития БП снижен у пациентов со стволовой ваготомией по сравнению с суперселективной (отношение рисков (ОР) 0,85; 95% ДИ 0,56–1,27; после 20-летнего периода наблюдения ОР 0,58; 95% ДИ 0,28–1,20). По сравнению с общей популяцией риск БП был также ниже у пациентов после стволовой ваготомии (ОР 0,85; 95% ДИ 0,63–1,14; после 20-летнего периода наблюдения ОР 0,53; 95% ДИ 0,28–0,99). У пациентов с суперселективной ваготомией риск БП был сходен с таковым в общей популяции (ОР 1,09; 95% ДИ 0,84–1,43; после 20-летнего периода наблюдения ОР 1,16; 95% ДИ 0,80–1,70). Результаты не изменились при учете поправки на курение.

Таким образом, полная стволовая ваготомия ассоциирована с пониженным риском последующего

развития БП, а блуждающий нерв действительно может быть вовлечен в патогенез БП.

Svensson E. et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease // Ann. Neurol. 2015. V. 78. P. 522–529.

Болезнь Паркинсона с нормосмией как отдельный клинический фенотип

Нарушение обоняния присутствует у большинства пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона (БП) и может на много лет предшествовать началу двигательных симптомов заболевания. Для того чтобы уточнить, составляют ли пациенты с БП и нормосмией отдельный клинический фенотип заболевания, отличный от фенотипа больных БП с гипосмией, в Южной Корее было проведено соответствующее исследование. В него были включены 208 пациентов de novo с БП (средний возраст $65,4 \pm 9,7$ года, разброс 38–85 лет, поровну мужчин и женщин), у которых тестировалось обоняние и оценивались связывание дофаминового транспортера с помощью методики DATscan.

Пациенты с нормосмией были статистически значимо моложе и имели более мягкий двигательный дефицит по сравнению с пациентами с гипосмией. Общая линейная модель показала, что нормосмия у пациентов с БП ассоциирована с меньшим двигательным дефицитом после учета возраста, пола, длительности заболевания и результатов исследования с помощью DATscan в задних отделах скорлупы ($p = 0,016$). Эквивалентная доза леводопы спустя 2,5 года наблюдения имела тенденцию

быть меньше при нормосмии, чем при гипосмии ($p = 0,055$).

Полученные результаты позволяют высказать предположение, что БП с нормосмией является отдельным клиническим фенотипом с более мягким течением заболевания по сравнению с БП, ассоциированной с гипосмией. Более мягкое течение можно объяснить либо меньшей вовлеченностью обонятельной системы в патологический процесс, либо большим потенциалом к нейрогенезу в этой области.

Lee D.H. et al. Is normosmic Parkinson disease a unique clinical phenotype? // Neurology. 2015. V. 85. P. 1270–1275.

Эволюция продромальных клинических маркеров болезни Паркинсона

В численном выражении наиболее значимый генетический фактор риска развития болезни Паркинсона (БП) – гетерозиготные мутации в гене глюкоцереброзидазы *GBA* (как известно, гомозиготность по мутациям в данном гене вызывает лизосомную болезнь Гоше – БГш). Для того чтобы оценить эволюцию продромальных признаков БП, была выбрана когорта носителей мутаций *GBA*. Пациенты с БГш I типа и гетерозиготные носители мутации в гене *GBA* были включены в исследование в 2010 г. (отделение лизосомальных болезней накопления, Королевская клиническая больница, Лондон) и исследовались дважды: первоначально и спустя 2 года. Всего рекрутированы 30 пациентов с установленным диагнозом БГш, 28 гетерозиготных носителей мутаций в гене *GBA* и 26 генетически неродственных пациентов контрольной группы. Критерии исключения: для пациентов с БГш и для носителей мутаций *GBA* – диагноз БП или деменции; для

контрольной группы – любое неврологическое заболевание.

В работе использовались стандартизированные шкалы для гипосмии, нарушений поведения в REM-фазе сна, депрессии, вегетативной дисфункции, когнитивных функций, а также подшкала III унифицированной рейтинговой шкалы БП (UPDRS) для оценки двигательной симптоматики.

Спустя 2 года балльная оценка депрессии была значительно выше среди гетерозиготных носителей мутаций *GBA* (исходно 0,65; повторно 2,88; $p = 0,01$), тогда как нарушения поведения в REM-фазу сна были сильнее у пациентов с БПш (исходно 0,93; повторно 2,93; $p < 0,001$) и *GBA*-гетерозигот (исходно 0,10; повторно 2,30; $p < 0,001$); по подшкале III UPDRS отмечалось нарастание двигательной симптоматики у пациентов с БПш (исходно 4,29; повторно 7,82; $p < 0,001$) и *GBA*-гетерозигот (исходно 1,97; повторно 4,50; $p < 0,001$). По прошествии 2 лет оценка обоняния и когнитивных функций была ниже у пациентов с БПш и *GBA*-гетерозигот по сравнению с контрольной группой, статистически значимо не отличаясь от исходных данных. После объединения результатов, полученных у пациентов с БПш и *GBA*-гетерозигот, у этих лиц выявлялось значимое ухудшение по сравнению с исходными данными по опроснику расстройств поведения в REM-фазу сна (исходно 0,51; повторно 2,63; $p < 0,001$), опроснику депрессии Бека (исходно 1,72; повторно 4,44; $p = 0,002$), по подшкале II (исходно 0,88; повторно 2,01; $p < 0,001$) и III UPDRS (исходно 3,09; повторно 6,19; $p < 0,001$). Спустя 2 года при сравнении пациентов с БПш и *GBA*-гетерозигот с контрольной группой выявлены различия в тесте идентификации запахов Университета Пенсильвании, унифицированной рейтинговой шкале мультисистемной атрофии, краткой шкале оцен-

ки психического статуса (MMSE), Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) и по подшкалам II и III UPDRS (для всех $p < 0,05$).

Таким образом, в проведенном исследовании в группе носителей мутаций в гене *GBA* наблюдалось ухудшение по клиническим маркерам БП, что согласуется с предположением о наличии у них продромального периода заболевания. Внутри этой группы примерно у 10% пациентов отмечается особенно быстрое прогрессирование симптоматики.

Beavan M. et al. Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a GBA mutation – positive cohort // JAMA Neurol. 2015. V. 72. P. 201–208.

Когнитивные функции у лиц с “синдромом риска, ассоциированного с болезнью Паркинсона”

В ходе исследования “синдрома риска, ассоциированного с болезнью Паркинсона” (Parkinson Associated Risk Syndrome, PARS), проводимого в США, была выявлена когорта клинически здоровых с гипосмией и со сниженным связыванием дофаминаминового транспортера по данным DATscan, у которых предположительно повышен риск развития болезни Паркинсона (БП).

Для описания когнитивного профиля этой когорты было выполнено подробное нейропсихологическое обследование 225 пациентов старше 50 лет без симптомов БП. В батарею нейропсихологических тестов вошли шкалы для общей оценки когнитивных функций, оценки памяти, регуляторных функций/оперативной памяти, внимания/скорости обработки информации, зрительно-пространственных способностей и речевых навыков. Другие немоторные симптомы (запоры, депрессия, тревога и нарушения поведения в REM-фазу сна) оценивались с помощью опросников.

В результате исследования установлено, что лица с гипосмией и со сниженным связыванием дофаминаминового транспортера ($n = 38$) имели меньший балл при общей оценке когнитивных функций, памяти, регуляторных функций/оперативной памяти по сравнению с остальными обследованными ($n = 187$). В отдельных моделях многовариантной логистической регрессии гипосмия и сниженное связывание дофаминаминового транспортера были ассоциированы с более низким баллом по общей оценке когнитивных функций (отношение шансов 1,97; $p = 0,004$) и по оценке регуляторных функций/оперативной памяти (отношение шансов 1,84; $p = 0,004$). В то же время сочетание гипосмии с нарушениями по отдельным когнитивным доменам повышало риск нарушенного связывания дофаминаминового транспортера по сравнению с гипосмией без учета когнитивных доменов, при этом наибольшее повышение отношения шансов наблюдалось при сочетании гипосмии с нарушениями регуляторных функций/оперативной памяти (увеличение на 68% – с 4,14 до 6,96).

Таким образом, у лиц с повышенным риском БП наблюдаются изменения в общих когнитивных способностях и особенно в регуляторных функциях/оперативной памяти. Сочетание немоторных признаков БП, включая когнитивные нарушения, позволяет лучше выявлять снижение связывания дофаминаминового транспортера.

Chahine L.M. et al.; PARS Investigators.

Cognition in individuals at risk for Parkinson’s: Parkinson Associated Risk Syndrome (PARS) study findings // Mov. Disord. 2015. doi: 10.1002/mds.26373.

Метилирование гена MPT при болезни Паркинсона и витамин E

Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием, для которого факторы



окружающей среды влияют на риск развития болезни, в том числе через эпигенетические механизмы. Ген белка tau, ассоциированного с микротрубочками (MAPT), определяет предрасположенность к идиопатической БП. В связи с этим исследователями из Австралии было изучено метилирование гена MAPT при БП.

Уровень метилирования измерялся с помощью пиросеквенирования ДНК после бисульфитной обработки выделенной из лейкоцитов крови (358 пациентов с БП и 1084 лица контрольной группы) и из образцов мозга (когорта 1 состояла из 69 контрольных образцов мозжечка, когорта 2 – из трех регионов мозга, полученных от 28 пациентов с БП и 12 лиц контрольной группы). Моделируемые воздействия заключались в трансфекции конструкций, содержащих метилированный люциферазный промотор, а также в воздействии экзогенного микронутриента (витамина Е).

Результаты работы показали, что в лейкоцитах предикторами метилирования MAPT являются генотип H1/H2 и пол. Гаплотип-специфичное пиросеквенирование подтвердило, что гаплотип H1 более метилирован в лейкоцитах и ткани мозга, чем гаплотип H2. Метилирование обратно коррелирует с экспрессией MAPT в когорте 1 образцов мозга и в трансфицированных клетках. Уровень метилирования различался в трех регионах мозга (в когорте 2, скорлупа < мозжечок < передняя поясная извилина). В образцах БП возраст начала заболевания прямо коррелировал с метилированием MAPT в лейкоцитах. Более того, по сравнению с контролем у пациентов с БП (когорта 2) отмечалось гиперметилирование MAPT в мозжечке и гипометилирование в скорлупе. Статус метилирования в лейкоцитах прямо коррелировал с уровнем витамина Е в крови; эффект этот был более выражен у

носителей гаплотипа H2, а полученные связи подтверждены на клеточной культуре при воздействии на нее 100 мкМ витамина Е. Значимый эффект генотипа, пола и области мозга позволяет высказать предположение, что гиперметилирование гена MAPT обладает нейропротективными свойствами, уменьшая экспрессию MAPT. Показанный эффект витамина Е на MAPT представляет собой пример возможных взаимодействий генов и факторов окружающей среды.

Coupland K.G. et al. DNA methylation of the MAPT gene in Parkinson's disease cohorts and modulation by vitamin E in vitro // Mov. Disord. 2015. V. 29. P. 1606–1614.

Гиперэхогенность черной субстанции связана с фенотипическими особенностями пигментации кожи

В Германии проведено исследование, направленное на анализ связи фенотипических особенностей пигментации кожи с болезнью Паркинсона (БП). Поперечное наблюдательное исследование 116 клинически здоровых обследуемых включало проведение транскраниальной сонографии черной субстанции. Фенотип пигментации оценивался с помощью классификации фототипов кожи по Фитцпатрику и по дополнительным 5 характеристикам пигментации кожи; в подгруппе из 46 человек исследовался также меланиновый индекс с помощью фотографического метода.

Большая площадь гиперэхогенного сигнала от области черной субстанции и превышение пограничных значений площади гиперэхогенного сигнала ассоциировались с более светлым фенотипом кожи. Более сильная ассоциация экзогенности черной субстанции была зарегистрирована с цветом волос и воздействием загара на кожу лица.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ультразвуковые изменения в черной субстанции, характерные для БП, связаны со светлым фенотипом, что предполагает патогенетическую связь пигментации кожи (волос) и БП.

Rumpf J.-J. et al. Light pigmentation phenotype is correlated with increased substantia nigra echogenicity // Mov. Disord. 2015. doi: 10.1002/mds.26427.

Новый ретинальный биомаркер болезни Паркинсона

Оптическая когерентная томография на протяжении последних лет рассматривается как перспективная методика с точки зрения идентификации нового ретинального биомаркера болезни Паркинсона (БП). В работе, проведенной в США, была использована математическая модель, оценивающая симметрию, ширину и глубину центральной ямки сетчатки.

В исследование включены 72 пациента с БП и 24 здоровых добровольца. Макулярные срезы каждого глаза получены с использованием двух различных оптических когерентных томографов: Cirrus и RTVue.

Параметры, описывающие градиент ямки, показали наибольшую чувствительность при определении БП на обоих томографах: были корректно определены 65% пациентов с БП на аппарате Cirrus и 57% на RTVue. При БП уменьшается вертикальный (верхний/нижний) угол наклона, в меньшей степени – горизонтальный (назальный/темпоральный). Таким образом, оптикокогерентно-томографическая модель симметрии, ширины и глубины сетчатки может служить диагностическим инструментом для БП.

Slotnick S. et al. A novel retinal biomarker for Parkinson's disease: quantifying the foveal pit with optical coherence tomography // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 1692–1695.

Метаболизм железа и воспаление при болезни Паркинсона и REM-нарушениях поведения

Китайскими учеными были исследованы потенциальные механизмы, связывающие нарушение метаболизма железа и воспаление при болезни Паркинсона (БП) с нарушениями поведения в REM-фазу сна (REM-НП).

Всего было обследовано 210 пациентов с БП и 31 человек из контрольной группы. Пациентов с БП скринировали на REM-НП с помощью специального опросника (RBD Screening Questionnaire), после чего относили либо к группе с REM-НП, либо к группе без них. Регистрировались также демографические данные и клинические симптомы, оцениваемые с помощью серии шкал. Уровни железа и связанных с ним белков, а также факторов воспаления исследовались в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и в сыворотке крови. Общая частота REM-НП среди пациентов с БП составила 31,9%. Эта группа отличалась большей длительностью заболевания, более поздней стадией заболевания, большей тяжестью моторных симптомов и большей представленностью немоторной симптоматики по сравнению с группой без REM-НП. Уровни железа, трансферрина, оксида азота и ИЛ-1 β в ЦСЖ у пациентов с REM-НП были значительно выше. Балльная оценка по RBD Screening Questionnaire прямо коррелировала с уровнями железа, трансферрина, оксида азота и ИЛ-1 β в общей группе БП, при этом уровень железа прямо коррелировал с уровнем оксида азота и ИЛ-1 β . В сыворотке крови уровень трансферрина был значительно снижен в группе с возможным диагнозом REM-НП. Уровень простагландина E₂ был повышен при REM-НП и коррелировал с баллом по RBD Screening Questionnaire в общей группе БП.

Таким образом, REM-НП распространены среди пациентов с БП и ассоциированы с более тяжелой моторной и немоторной симптоматикой. Избыточный уровень железа в мозге связан с его нарушенным метаболизмом в центральной и периферической системах, а также ассоциирован с REM-НП через воспалительные процессы.

Hu Y. et al. Investigation on abnormal iron metabolism and related inflammation in Parkinson disease patients with probable RBD // PLoS One. 2015. V. 10. P. e0138997.

Подагра не уменьшает риск болезни Паркинсона

Мочевая кислота – потенциальный системный антиоксидант; также известно, что гиперурикемия связана с низким риском болезни Паркинсона (БП). Однако связь БП с подагрой, основным осложнением гиперурикемии, остается невыясненной.

Двумя независимыми исследователями был проведен поиск по базам MEDLINE и EMBASE сочетания терминов “подагра” и “БП” (в работах до апреля 2015 г.). Критерии включения были следующими: 1) когортные исследования или исследования случай–контроль, в которых оценивался риск БП среди пациентов с подагрой; 2) указаны отношения шансов, относительный риск или стандартизированный коэффициент заболеваемости; 3) обследуемые без подагры и обследуемые с БП были взяты в качестве контроля в когортном исследовании и в исследовании случай–контроль соответственно. Статистический анализ проводился с помощью программы RevMan 5.3 с применением обобщенного метода обратной дисперсии ДерСимониан и Лайд, Q-теста Кокрана и I² статистики. Три исследования случай–контроль и два когортных исследования сочтены подходящими под критерии включения. Обобщенное отношение риска БП у пациентов с подагрой составило 0,93 (95% ДИ

0,79–1,09) при высокой статистической гетерогенности с I² = 87%. Таким образом, полученные результаты в настоящее время не находят обратной корреляции наличия подагры с риском развития БП.

Ungrasert P. et al. Gout is not associated with a lower risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // Parkinsonism Relat. Disord. 2015. V. 21. P. 1238–1242.

Синуклеин слизистой кишечника неспецифичен для болезни Паркинсона

В Канаде было проведено исследование по оценке диагностических возможностей определения белка α -синуклеина в биоптате слизистой толстого кишечника при болезни Паркинсона (БП). Для такой оценки использовался блот-анализ парафиновых образцов тканей (PET-блот), при котором происходит деградация физиологически неагрегированного α -синуклеина с помощью протеиназы К, что способствует чувствительной и селективной детекции оставшихся патологических протеиновых агрегатов. α -синуклеин определялся такой методикой в биопсийном материале от 15 пациентов на начальной стадии БП (<3 лет), от 7 пациентов с поздней стадией БП (>5 лет) и от 11 пациентов без БП. α -синуклеин и фосфорилированный α -синуклеин (Ser129p- α -Syn) исследовались с помощью PET-блота и традиционной иммуногистохимии.

Агрегаты α -синуклеина и Ser129p- α -Syn обнаруживались у 12 из 15 пациентов с начальной БП, у всех 7 пациентов с развернутой БП и у всех 11 пациентов контрольной группы. Таким образом, присутствие агрегированного гиперфосфорилированного α -синуклеина у лиц с БП и без нее, установленное с использованием такого чувствительного и специфичного метода, как PET-блот, показывает, что накопление α -синуклеина в толстом кишечнике не



является практическим маркером БП. Значение детекции α -синуклеина в толстом кишечнике в качестве биомаркера в сочетании с другими биомаркерами остается неопределенным.

Visanji N.P. et al. Colonic mucosal α -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease // Neurology. 2015. V. 84. P. 609–616.

Мультисистемную атрофию вызывает α -синуклеиновый прион

Прионы – это белки, принимающие альтернативную конформацию и способные к самораспространению. Так, прион Pr^{Sc} вызывает редкое заболевание – болезнь Крейтцфельда–Якоба. Группой исследователей из США во главе с S.V. Prusiner, открывшим прионы, были продемонстрированы доказательства того, что мультисистемная атрофия (МСА) вызывается другим человеческим прионом, представленным α -синуклеином. МСА – прогрессирующее заболевание, характеризующееся вегетативной недостаточностью и нередко паркинсонизмом; невропатологическим признаком МСА являются глиальные цитоплазматические включения из филаментов α -синуклеина. Для того чтобы установить, образует ли α -синуклеин прионные формы, были исследованы гомогенаты из образцов мозга 14 пациентов с МСА. Была произведена трансмиссия этих гомогенатов культивируемым человеческим эмбриональным почечным клеткам (линия НЕК), которые экспрессируют полный мутантный человеческий α -синуклеин, связанный с желтым флуоресцентным белком (α -syn140*A53T-YFP), а также линии мышей TgM83^{+/-}, экспрессирующей мутантный α -синуклеин (A53T). У мышей TgM83^{+/-}, являющихся гетерозиготами по мутантному трансгену, заболевание спонтанно не развивается; в отличие от них у мышей TgM83^{+/+}, являющихся гомозиготами,

наблюдается развитие неврологической симптоматики.

По результатам работы оказалось, что у мышей TgM83^{+/-} при введении гомогенатов мозга от пациентов с МСА во всех 14 случаях происходило распространение нейродегенеративного процесса после инкубационного периода в ~120 дней, сопровождающееся аккумуляцией α -синуклеина в телах нервных клеток и аксонах. В культуре клеток гомогенаты также вызывали агрегацию α -syn140*A53T-YFP. Ни один из 6 гомогенатов мозга от пациентов с болезнью Паркинсона, ни контрольный гомогенат не вызывали подобных изменений.

Таким образом, было показано, что МСА вызывается уникальной формой α -синуклеинового приона, отличного от прионоподобного белка, вызывающего болезнь Паркинсона и спонтанную нейродегенерацию у мышей линии TgM83^{+/+}. Знаменательно, что α -синуклеин – новый идентифицированный человеческий прион, открытый спустя полвека после доказательства трансмиссивности болезни Крейтцфельда–Якоба.

Prusiner S.B. et al. Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2015. V. 112. P. E5308–E5317.

Эссенциальный и возраст-ассоциированный тремор: различия центрального контроля

Для эссенциального тремора (ЭТ) характерно бимодальное распределение возраста начала заболевания с пиками в подростковом и пожилом возрасте. В исследовании, проведенном в Германии, тремор, развивающийся в пожилом возрасте, был назван *возраст-ассоциированным тремором*. Последний, как считается, сопровождается более ранним старением и повышенной смертностью. Исследователи предположили, что

в основе развития этих двух форм тремора могут лежать различные треморогенные нейронные сети, которые можно зарегистрировать с помощью многоканальной ЭЭГ.

Для проверки этой гипотезы были обследованы 20 пациентов с ЭТ, разделенные на две группы, а также 10 сопоставимых по возрасту и полу пациентов с возраст-ассоциированным тремором. Исследование проводилось с помощью оценки спектра когерентности максимально когерентных ЭЭГ-электродов во время удерживания рук, хватательного движения и при медленных движениях руками.

Максимальная когерентность была значительно больше у лиц с ранним началом ЭТ по сравнению с возраст-ассоциированным тремором во всех трех задачах. При сравнении двух групп спектральная мощность в частотном диапазоне 2–40 Гц, частота спектрального пика и отношение сигнала к шуму не различались, однако электромиографическая амплитуда была статистически значимо больше при ЭТ с ранним началом. При анализе источников тремора ЭТ характеризовался хорошо известной нейронной сетью – “кора–ствол–мозжечок–таламус–кора”, тогда как возраст-ассоциированный тремор – только сетью “кора–таламус”. Взаимосвязи между источниками были преимущественно двусторонними, за исключением односторонних связей для мозжечка и ствола при ЭТ и для таламуса при возраст-ассоциированном треморе. Вторая группа ЭТ была сходна по электромиографической амплитуде с первой группой ЭТ. Таким образом, в работе показано отличие центральных осцилляторных сетей, лежащих в основе ЭТ и возраст-ассоциированного тремора, что предполагает патофизиологические различия этих двух форм дрожательного гиперкинеза.

Muthuraman M. et al. Essential and aging-related tremor: differences of central control // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 1673–1680.