

2.2. Болезнь Гентингтона

Эпидемиология болезни Гентингтона в Российской Федерации

Ю.А. Селивёрстов¹, М.А. Драницына^{2,3}, М.А. Кравченко¹, С.А. Ключников¹, С.Н. Иллариошкин¹

¹Научный центр неврологии;

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
факультет вычислительной математики и кибернетики;
³ЗООО «Центр научного консультирования» (Москва)

Болезнь Гентингтона (БГ) — это наследственное неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования и практически полной пенетрантностью мутантного гена. Причиной его развития является экспансия тандемно расположенных тринуклеотидных повторов CAG (более 35) в первом экзоне гена *HTT*. Этот ген локализован на коротком плече 4-й хромосомы и кодирует белок гентингтин. Заболевание характеризуется развитием довольно характерной клинической картины, включающей в себя в различном сочетании двигательные, психопатологические, когнитивные и метаболические нарушения.

Возраст дебюта БГ имеет обратно пропорциональную зависимость от числа CAG-повторов. Так, при наличии CAG-экспансии в 36–39 повторов дебют БГ с большой вероятностью можно ожидать после 65 лет, а в случае 60 и более CAG-повторов вероятнее всего развитие ювенильной формы БГ с дебютом в возрасте 20 лет и ранее (на долю ювенильной формы БГ, в среднем, приходится около 5% случаев заболевания.). В связи с этим обстоятельством, учитывая, что носитель мутации может не дожить до момента появления симптомов заболевания в силу не зависящих от БГ причин, CAG-экспансию в 36–39 повторов нередко рассматривают как мутацию с «неполной пенетрантностью». Таким образом, БГ может дебютировать в любом возрасте и характеризуется наличием у субъектов периода асимптомного носительства мутации. Необходимо отметить, что число CAG-повторов определяет возраст дебюта БГ примерно на 56% — остающаяся вариабельность может быть следствием как влияния иных генетических различий (в том числе генетических модификаторов, мозаицизма и соматической нестабильности CAG-повторов), так и действия факторов внешней среды (Bates G.P. et al.). Величина экспансии CAG-повторов, как правило, нарастает в последующих поколениях, особенно при передаче мутации по отцовской линии — так называемый феномен «отцовской передачи». В свою очередь, увеличение из поколения в поколение числа CAG-повторов приводит к более раннему проявлению симптомов БГ в каждом последующем поколении (феномен антиципации).

Эпидемиология изучает возникновение и распределение связанных со здоровьем явлений, состояний и процессов в определённых популяциях, включая детерминанты, влияющие на эти процессы, с целью использования этих знаний для контроля соответствующих проблем со здоровьем [8]. Соответственно, одними из важных для оценки эпидемиологических показателей являются распространённость и заболеваемость. Заболеваемость характеризует частоту выявления новых случаев, а распространённость даёт представление об общем числе случаев за определённый период. Генетико-фенотипические особенности БГ, а именно, наличие периода асимптомного носительства мутации и обратно пропорциональная зависимость между числом CAG-повторов и возрастом дебюта заболевания, заставляют рассматривать понятия заболеваемости и распространённости в отношении БГ с двух позиций: применительно к собственно факту носительства мутации (как асимптомного, так и симптомного) и применительно к клиническому дебюту. При этом необходимо также учитывать, что распространённость мутации не равна распространённости гетерозиготного носительства мутации: каждый человек несёт две копии каждого аллеля, и в редких случаях мутация БГ может быть в гомозиготном состоянии (под данным литературы, на долю гомозиготных носителей мутации БГ приходится от 0,1 до 0,4 % всех пациентов [1, 6]). Как бы то ни было, представляется, что оценка распространённости носительства мутации является более предпочтительной, т.к. позволяет увидеть реальную эпидемиологическую картину. Вместе с тем, получение такой информации трудно достижимо. Это связано, в том числе, с этическими ограничениями подобного рода исследований и необходимостью исследовать популяции довольно крупного размера.

Таким образом, в настоящее время, говоря о распространённости и заболеваемости БГ, в доступных на сегодняшний день эпидемиологических исследованиях мы ведем речь именно о симптомных носителях мутации БГ, у которых уже имеются характерные клинические проявления заболевания с возможной сопутствующей оценкой числа людей из группы риска по носительству мутации. Тем не менее, нельзя не отметить недавно опубликованную работу Kay et al. [5]. В ней авторы проскринировали образцы ДНК 7 315 субъектов из общих популяций США, Шотландии и Канады (образцы ДНК были деидентифицированы, клинические данные по субъектам отсутствовали). По результатам анализа выяснилось, что в обследованной выборке на каждые 400 человек приходился один носитель мутации БГ (т.е. 250 на 100 000 населения); при этом распространённость носительства CAG-повторов в интервале 36–39 (с дебютом, характерным после 65 лет) составила 1 на 500 человек (или 200 на 100 000 населения), а распространённость носительства CAG-экспансии в 40 и более повторов оказалась 1 на 2 500 человек (или 40 на 100 000 населения). Эти данные свидетельствуют о возможной недооценке истинной распространённости БГ и (или) CAG-экспансии в первом экзоне гена *HTT* в различных популяциях. Авторы этого исследования также обнаружили, что на каждые 16 обследованных субъектов приходился один носитель «промежуточного» аллеля гентингтина (27–35 CAG-повторов), которые могут являться источником возникновения мутации БГ *de novo* в последующих поколениях своих родословных. Такие спорадические случаи заболевания составляют, по различным оценкам, 5–10% от общего числа пациентов с БГ.

В России исследований, подобных работе Kay et al., не проводилось. Отсутствуют и консолидированные данные о распространённости случаев клинически манифестировавшей БГ в целом по стране. Теоретически, в качестве источников данных о заболеваемости и распространённости БГ в нашей стране могли бы быть использованы материалы официальной статистики здравоохранения, а также электронные медицинские карты. Однако распространённость электронных медицинских карт в России пока очень мала. Что касается данных официальной статистики здравоохранения, то существует ряд особенностей организации её сбора, которые приводят к существенным ограничениям. Первичная кодировка случаев выявления БГ производится врачом, осуществляющим непосредственный контакт с пациентом. Информация о соответствующем коде МКБ-10 вносится в специальный учётный документ (талон), заполняемый по каждому обращению пациента. В каждом лечебно-профилактическом учреждении данные талонов обрабатываются и вносятся в стандартную учётную форму, утверждённую Минздравом РФ (форма 12). Затем информация из форм объединяется по территориальным подразделениям и поступает на обработку в Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России. В указанной форме отдельные нозологические единицы нередко объединены в группы, и получить информацию по отдельной нозологии в большинстве случаев невозможно. В частности, код G10, соответствующий БГ, объединён с кодами G11 (наследственные атаксии) и G12 (спинальные мышечные атрофии и родственные синдромы). Необходимо также помнить, что, помимо всего прочего, есть вероятность неверного кодирования БГ при заполнении первичных статистических талонов. Получить доступ к первичным статистическим талонам в каждом лечебно-профилактическом учреждении страны по понятным причинам тоже далеко не всегда возможно. Таким образом, официальная статистика по распространённости БГ в России недоступна.

Другой возможный источник информации об эпидемиологии БГ в нашей стране — данные проведённых в Российской Федерации отдельными исследовательскими группами эпидемиологических исследований. Однако, к сожалению, здесь присутствуют лишь обрывочные данные по ограниченным популяциям. При этом доступ к этим данным осложняется трудностями при поиске необходимой информации. Эти трудности включают в себя терминологическую путаницу (заболевание именуется в русскоязычной литературе не только «болезнью Гентингтона», но и «хореей Гентингтона», «болезнью Хантингтона», «хореей Хантингтона», «наследственной хореей», «прогрессирующей хореей» и рядом других терминов), а также отсутствие возможности получения ряда необходимых опубликованных данных в электронном варианте, что в современных условиях больших информационных потоков является критичным ограничением.

Тем не менее, мы предприняли попытку максимально полно ретроспективно оценить распространённость БГ (а, если быть точнее, её клинического дебюта) в Российской Федерации на основании всех опубликованных на эту тему данных. С этой целью мы провели поиск в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU (РИНЦ) и Российской государственной библиотеки, используя ключевые слова «болезнь Гентингтона», «хорея Гентингтона», «болезнь Хантингтона», «хорея Хантингтона», «наследственная хорей», «прогрессирующая хорей», «распространённость», «эпидемиология». Время публикации работ было ограничено нами 1994 г. (когда генетическое тестирование на БГ стало доступно в России) и декабрём 2016 г. Языком публикации мог быть русский и (или) английский. Были отобраны только те работы, которые представляли данные собственных исследований распространённости БГ в России или отдельных её субъектах. На основании этих критериев поиска нами было найдено 27 исследований. Исследованию распространённости БГ в одном регионе (например, Республика Башкортостан, Ростовская область, Краснодарский край, Республика Марий Эл) могло быть посвящено несколько публикаций, отличающихся объёмами исследованной выборки и (или) годами исследования. Всего нами была собрана информация о распространённости БГ в 18 регионах России.

Необходимо отметить, что найденные исследования в значительной степени гетерогенны вследствие отличающихся методов сбора информации и дизайна. Так, например, в подавляющем большинстве исследований диагноз БГ не был подтверждён молекулярно-генетическими методами, а для установления клинического диагноза БГ использовались лишь наиболее характерные фенотипические черты: прогрессирующая хорей с дебютом в возрасте 20–50 лет, сопровождающаяся когнитивными и психопатологическими симптомами при наличии отягощённого семейного анамнеза. Это является очень большим ограничением вследствие наличия ряда фенокопий БГ, а также атипичных вариантов клинической картины этого заболевания. Таким образом, автоматически теряется целый пласт пациентов с акинетико-ригидным фенотипом заболевания (в т.ч. ювенильная форма БГ), а также больные из группы так называемой «сенильной хореей» — не допустимого к использованию в настоящее время понятия (подобной нозологической формы не существует и при наличии у человека хореей необходимо выяснять её конкретную причину). В подавляющем большинстве случаев «сенильной хореей», как правило, выявляется носительство мутации БГ. Кроме того, в найденных нами работах не учитывались пациенты с дебютом заболевания с психопатологических симптомов (бред, галлюцинации и пр.).

Мы провели мета-анализ данных из найденных нами публикаций с использованием преобразования Фримана–Тьюки в модели случайных эффектов и подхода REML. Согласно полученным результатам, распространённость БГ в России оказалась 1,91 на 100 000 населения [95 % доверительный интервал: 1.32; 2.59] ($Q(26) = 377,05604412$; $p\text{-value} < 0,00000001$; гетерогенность $\tau^2 = 0,00000262$ ($SE = 0,00000065$)) [11]. Много это или мало?

Согласно принятым в Российской Федерации критериям, заболевания с распространённостью 10 случаев на 100 000 населения и менее являются орфанными, или редкими. В Европе критерий орфанности несколько мягче — 50 случаев на 100 000 населения и менее. Таким образом, по обоим критериям БГ в России является редким заболеванием. Какова ситуация в мире?

Распространённость БГ в мире имеет ряд особенностей. По данным, систематического обзора и метаанализа Pringsheim et al., этот показатель составляет 5,7 на 100 000 населения в Северной Америке, Европе и Австралии, в то время как в Азии распространённость БГ существенно ниже — 0,4 на 100 000 населения [9]. При этом Pringsheim с соавторами не анализировали ни одной работы с данными из России.

По данным систематического обзора Rawlins et al. [10], распространённость БГ (на 100 000 населения) в различных регионах мира следующая: Азия — 0,4; Центральная и Восточная Европа — 2,17; Северная Америка — 7,33; Океания — 5,63; Великобритания — 6,68; Западная Европа — 3,6 (Rawlins M.D. et al., 2016). Rawlins et al. включили в свой анализ 5 работ из России. Из них в нашем анализе мы использовали только 4, т.к. одна из них была опубликована в 1993 г., что не подпадало под критерии включения работ в наш анализ.

На текущий момент наиболее подробным и актуальным систематическим обзором по распространённости БГ в мире является работа Baig et al. [2]. Обнаружив 3408 источников на эту тему и подвергнув их отбору на предмет информативности и качества оценки распространённости БГ в тех или иных регионах, конечному качественному анализу подверглись данные 22 исследований. Среди них только одно сообщение из России, оценивавшее распространённость БГ в Республике Башкортостан [7], было включено в конечный анализ. В этой работе на основании данных Национального генетического регистра сообщалось о 152 выявленных на 2012 г. случаях БГ. С учётом населения Республики Башкортостан распространённость БГ составила 3,70 (3,15–4,34) на 100 000 населения.

На наш взгляд, распространённость БГ в Российской Федерации в значительной степени недооценена. Это может быть связано с несколькими факторами.

Во-первых, это происходит по причине недостаточной осведомлённости и клинической «настороженности» медицинского сообщества в отношении БГ, что приводит к потере из статистики пациентов с дебютом заболевания с психических симптомов, лечившихся изначально по поводу «шизофрении», пациентов с «сенильной хореей», а также пациентов с деменцией в молодом возрасте, в которой доля БГ может достигать 2,4–7,7 % [4].

Во-вторых, из 85 регионов России информация о возможной распространённости БГ оказалась доступна лишь для 18. Учитывая значительную вариабельность распространённости БГ среди и в рамках других стран и большую территорию Российской Федерации, можно предполагать наличие в нашей стране таких же значимых разбросов показателей распространённости рассматриваемого нами заболевания.

В-третьих, вследствие наличия определённых культурных особенностей некоторые группы жителей ряда регионов не склонны обращаться за медицинской помощью при наличии в семье какого-либо стигматизирующего заболевания. С другой стороны, большая территориальная удалённость некоторых населённых пунктов тоже может ограничивать возможности обращения за медицинской помощью.

Наконец, представляется недостаточно полной информированность общества в целом о проблеме БГ.

Таким образом, по нашим данным, проведённый в настоящей работе анализ возможной распространённости БГ в России является на текущий момент наиболее полным. Выявленные ограничения имеющихся на сегодняшний день данных по этой проблеме обуславливают необходимость проведения всероссийского эпидемиологического исследования по БГ.

Литература

1. Alonso M.E., Yescas P., Rasmussen A. et al. Homozygosity in Huntington's disease: New ethical dilemma caused by molecular diagnosis. *Clin. Genet.* 2002; 61: 437-442.
2. Baig S.S., Strong M., Quarrell O.W.J. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2016; 6: 331-343.
3. Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F. et al. Huntington disease. *Nature Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15005.
4. Devineni B., Onyike C.U. Young-onset dementia epidemiology applied to neuropsychiatry practice. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2015; 38: 233-248.
5. Kay C. et al. Huntington disease reduced penetrance alleles occur at high frequency in the general population. *Neurology.* 2016; 87: 282-288.
6. Kremer B., Goldberg P, Andrew S.E. et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1401-1406.
7. Porta M. (ed.) *A Dictionary of Epidemiology.* 6th ed. Oxford: Oxford University Press, 2014.
8. Magzhanov R., Saifullina E., Kutuev I. et al. Epidemiology of Huntington's disease in the Republic of Bashkortostan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83: A48.2-A48.
9. Pringsheim T. et al. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1083-1091.
10. Rawlins M.D. The prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology.* 2016; 46: 144-153.
11. Seliverstov Y., Dranitsyna M., Ivashynka A. et al. Huntington disease in Russia: an epidemiological challenge? *Neurology.* 2017; 88: P4.323.

Современные возможности нейровизуализации при болезни Гентингтона

Ю.А. Селивёрстов, Р.Н. Коновалов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии (Москва)

Болезнь Гентингтона (БГ) — одно из модельных нейродегенеративных заболеваний, характеризующееся синтезом мутантного белка гентингина с удлинённым полиглутаминовым остатком. Нарушение структуры гентингина приводит к развитию прогрессирующего нейродегенеративного процесса, вовлекающего различные функциональные системы головного мозга.

Лечение БГ является симптоматическим, однако в настоящее время проводится большое число доклинических и клинических исследований по изучению различных подходов к лечению (как симптоматическому, так и патофизиологическому) этого заболевания. В этой связи крайне актуальным является вопрос разработки надёжных маркеров БГ, среди которых особую роль занимают нейровизуализационные.

Для чего необходимы нейровизуализационные маркеры БГ? Это важно по двум причинам. Во-первых, для более детального изучения нейробиологии БГ, а во-вторых, для отслеживания прогрессирования заболевания и использования этих маркеров в качестве фармакодинамических в клинических исследованиях инновационных препаратов.

Что и каким образом на сегодняшний день мы можем визуализировать при БГ? Можно выделить несколько методов нейровизуализации визуализации, каждый из которых имеет свои точки приложения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ — это метод функциональной визуализации, подразумевающей введение меченого радиоактивным изотопом лиганда, который имеет сродство к определённым структурам (например, рецепторам нейромедиаторов) или связывается с тканями организма иными способами (например, флуозексиглюкоза [^{18}F]). При БГ применение ПЭТ-исследований с различными лигандами позволяет визуализировать целую плеяду мишеней.

Визуализация метаболизма

Введение и оценка распределения флуозексиглюкозы [^{18}F] (далее ФДГ; логичнее было бы называть вещество как «фтордезоксиглюкоза», однако первый вариант является утверждённым Секретариатом МНН ВОЗ) дают представление о метаболизме глюкозы в ткани головного мозга и, по сути, позволяют проанализировать синаптическую активность и общую целостность нейрональных систем. Данный радиофармпрепарат зарегистрирован в России. Ряд исследований по использованию ПЭТ с ФДГ у симптомных носителей мутации БГ показал значительное снижение метаболизма глюкозы в области хвостатого ядра и скорлупы [6, 11, 21, 48], что коррелировало с выраженностью неврологических нарушений [48]. Пониженный метаболизм глюкозы был также обнаружен и у асимптомных носителей мутации БГ в области скорлупы, хвостатого ядра и бледного шара [17]. Проведение ПЭТ с ФДГ у асимптомных носителей мутации в динамике показало прогрессирующее снижение интенсивности метаболизма глюкозы в области хвостатого ядра, скорлупы, таламуса, островка и задних отделов поясной извилины, а также в области префронтальной и затылочной коры; вместе с тем, отмечалось повышение метаболизма глюкозы в мозжечке, мосту, гиппокампе и орбитофронтальной коре [39]. Более того, снижение интенсивности метаболизма в скорлупе [17] и хвостатом ядре [7] коррелировало по времени с феноконверсией в дебют БГ. Выявленные изменения отмечались независимо от снижения объёма головного мозга, что свидетельствует о прогрессирующих изменениях в метаболической активности базальных ядер и иных областей головного мозга, которые могут наблюдаться за несколько лет до клинического дебюта БГ.

Кроме ФДГ, с целью визуализации перфузии головного мозга при ПЭТ применяется также вода, меченная изотопом [^{15}O]. ПЭТ-исследования с H_2O [^{15}O] показали, что при выполнении пациентами с БГ двигательных парадигм отмечается снижение активации в области стриатума и его проекций на двигательную кору лобных долей, а также повышение активации в теменных долях и островке с обеих сторон. Это подтверждает нарушение целостности стриато-таламо-кортикальной сети, приводящее к компенсаторному рекрутированию дополнительных зон коры больших полушарий [46].

Визуализация распределения и плотности центральных дофаминовых рецепторов

Ещё два радиофармпрепарата — раклоприд [^{11}C] и SCH 23390 [^{11}C] (не зарегистрированы в России) — применяются для оценки распределения и плотности центральных дофаминовых рецепторов. Раклоприд обладает высокими специфичностью и аффинностью по отношению к центральным постсинаптическим D_2 -рецепторам, в то время как SCH 23390 является агонистом постсинаптических D_1 -рецепторов. Введение этих веществ, меченных радиоактивным углеродом [^{11}C], при проведении ПЭТ позволяет визуализировать указанные рецепторы. ПЭТ-исследования с раклопридом [^{11}C] и SCH 23390 [^{11}C] продемонстрировали значительное уменьшение плотности D_1 - и D_2 -рецепторов в области хвостатого ядра и скорлупы как у симптомных, так и у асимптомных носителей мутации БГ по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом этот процесс имел прогрессирующий характер при наблюдении в динамике [5]. У асимптомных носителей мутации БГ снижение связывания раклоприда [^{11}C] в области скорлупы при исходном исследовании и спустя 2 года после этого показало слабую корреляцию с вероятностью дебюта заболевания в течение последующих 5 лет [43]. Дальнейшие исследования с применением ПЭТ с раклопридом [^{11}C] подтвердили прогрессирующее снижение связывания этого веще-

ства с D₂-рецепторами в хвостатом ядре и скорлупе [12, 39], а также в миндалевидном теле, фронтальной и височной коре у симптомных носителей мутации БГ [26]. Вместе с тем, более позднее исследование с ПЭТ с применением радиолиганда FLB 457 [¹¹C], обладающего высокой аффинностью к D₂-рецепторам, не показало каких-либо различий в связывании с экстрастриарными (таламус, височная кора, мозжечок) D₂-рецепторами у пациентов с БГ по сравнению с группой здоровых добровольцев [10]. В другой работе с применением раклоприда [¹¹C] было показано снижение связывания этого радиолиганда в гипоталамусе у симптомных и асимптомных носителей мутации БГ по сравнению с группой контроля [29]. Кроме того, снижение связывания FLB 457 [¹¹C] с D₂-рецепторами в скорлупе коррелировало с результатами когнитивных тестов и баллом выраженности хореи [10]. Описанные наблюдения снижения связывания указанных лигандов со стриарными D₁- и D₂-рецепторами согласуются с концепцией дегенерации нигростриарных проекционных связей и связей средних шипиковых нейронов полосатого тела по мере перехода носителей мутации БГ от асимптомной к симптомной стадии.

ПЭТ-визуализация нейровоспаления и активированной микроглии

Активация микроглии и изменённый иммунный ответ, по мнению многих исследователей, играют одну из главных ролей в патогенезе БГ. Измерить степень активации микроглии *in vivo* можно при помощи ПЭТ с применением радиолигандов, обладающих селективностью в отношении транслокаторного белка (TSPO) массой 18 кДа. Этот белок экспрессируется на поверхности активированной микроглии. На сегодняшний день проведено пять ПЭТ-исследований с участием носителей мутации БГ с применением вещества РК11195, меченного [¹¹C].

По данным работ с применением РК11195 [¹¹C], как у асимптомных [38], так и у симптомных [27] носителей мутации БГ отмечается значительное увеличение активации микроглии в области полосатого тела и коры больших полушарий. Повышение стриарной активации микроглии на 50% у пациентов с БГ коррелировало с тяжестью двигательных нарушений и со степенью потери стриарных D₂-рецепторов (оценивалось с помощью ПЭТ с введением раклоприда [¹¹C]) [27]. У асимптомных носителей мутации БГ увеличение активации микроглии в ассоциативных зонах стриатума коррелировало с когнитивными изменениями и с более высокой вероятностью двигательного дебюта БГ в ближайшие 5 лет [28, 29, 38]. В связи с описанными находками, активация микроглии рассматривается как один из наиболее ранних этапов в патогенезе БГ, участвующих, вполне возможно, в субклиническом прогрессировании заболевания. Результаты ПЭТ-исследований согласуются с данными патоморфологических исследований, доказывающих наличие активированной микроглии в областях головного с погибшими нейронами [35, 36].

Таким образом, чрезмерная активация микроглии и нарушение регуляции иммунного ответа оказывают повреждающее действие на нейроны и могут усугублять течение нейродегенеративного процесса. Это исследовательское направление активно развивается. Планируется проведение дальнейших ПЭТ-исследований с применением для визуализации TSPO радиофармпрепаратов второго поколения, таких как [¹¹C]GE180, [¹¹C]PBR28 и [¹¹C]CB184 [46]. Новые лиганды должны прийти на смену РК11195 [¹¹C] с целью преодоления низкого соотношения сигнала к шуму и высокого неспецифического связывания РК11195 [¹¹C]. Необходимо отметить также, что концепция активации микроглии как одного из важных звеньев патогенеза БГ нашла своё отражение в разработке экспериментальных методов лечения этого заболевания. Так, в настоящее время проводится многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности лахинимода. Исследование, в котором участвует и Россия, получило название LEGATO-HD. Исследуемое вещество — лахинимод — снижает содержание провоспалительных цитокинов и активность воспаления в центральной нервной системе, регулирует ответ Т-клеток посредством прямого влияния на антигенпредставляющие клетки и подавляет воспалительный ответ астроцитов и микроглии через взаимодействие с системой белков NF-κB.

Фосфодиэстераза 10А (ФДЭ10А)

ФДЭ10А — фермент, широко представленный в средних шипиковых нейронах полосатого тела и участвующий в регуляции чувствительности этих нейронов к глутаматергическому воздействию. На мышинных моделях ранней стадии БГ показано снижение содержания этого фермента в головном мозге животных [16], что позволяет рассматривать ФДЭ10А как полезный биомаркер БГ и у людей. Специфичностью к ФДЭ10А обладает ПЭТ-радиолиганд MNI-659 [¹⁸F]. В исследованиях с участием пациентов с ранними стадиями БГ было показано значительное снижение связывания MNI-659 [¹⁸F] в области полосатого тела по сравнению со здоровыми добровольцами [33, 34]. Более того, у пациентов на ранних стадиях БГ в течение последующего года отмечалось прогрессирующее снижение связывания MNI-659 [¹⁸F] по сравнению с группой контроля [34]. Описанные находки подтверждают непрерывный характер гибели нейронов полосатого тела у пациентов с БГ. Примечательно, что ФДЭ10А рассматривают по указанным причинам ещё и как потенциальную молекулярную цель терапии при БГ.

Каннабиноидная система

Каннабиноидные рецепторы 1-го типа (CB₁) широко экспрессируются на ГАМК-ергических средних шипиковых нейронах полосатого тела. Эти рецепторы модулируют синаптическую передачу и синаптическую пластичность и потому, как считается, играют важную роль в патогенезе БГ. Полагают, что снижение CB₁-опосредованного влияния приводит к усилению глутаматергических процессов, что вносит свой вклад в эксайтотоксичность и повреждение нейронов полосатого тела при БГ. ПЭТ-исследование у 20 пациентов с этим заболеванием с применением МК-9470 (обратного агониста CB₁-рецепторов), меченного [¹⁸F], показало значительное снижение плотности этого типа каннабиноидных рецепторов по сравнению со здоровыми добровольцами [42]. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Аденозинергическая система

Аденозиновые рецепторы 1-го типа (A₁) широко экспрессируются во всём головном мозге. Считается, что они играют нейропротективную роль при эксайтотоксичности и воспалительных процессах. ПЭТ-исследование с CFPFX [¹⁸F] — лигандом A₁-рецепторов — показало снижение связывания с этим типом рецепторов на 25 % в области хвостатого ядра у 8 пациентов с БГ, в то время как у асимптомных носителей мутации уровень связывания радиофармпрепарата с A₁-рецепторами не отличался от такового у здоровых добровольцев [23]. Вместе с тем, по сравнению с группой контроля у асимптомных носителей мутации БГ, далёких от возраста предположительного дебюта заболевания, при радиоизотопном исследовании отмечалось повышение плотности A₁-рецепторов в области таламусов. У асимптомных же носителей мутации, близких к дебюту БГ, уровень связывания с этими рецепторами в таламусе был в пределах нормы, а их плотность коррелировала с оставшимися до предположительного дебюта болезни годами. Таким образом, при феноконверсии БГ наблюдается сдвиг плотности A₁-рецепторов в головном мозге от сверхнормальных до субнормальных значений. Эти изменения могут играть роль в развитии нарушений энергетического метаболизма при БГ.

ПЭТ-исследования опиоидной и ГАМК-систем

При БГ страдают также опиоидные и ГАМК-рецепторы. Проведение ПЭТ с дипренорфином [¹¹C], маркером опиоидных рецепторов, показало снижение плотности опиоидных рецепторов на 31% в хвостатом ядре и на 26% в скорлупе у 5 пациентов с БГ [44, 45]. Это, безусловно, значительно меньше по сравнению с дегенерацией дофаминергической системы стриатума (около 60%), что свидетельствует о меньшей уязвимости опиоидной системы при БГ.

Проведено также два ПЭТ-исследования по оценке ГАМК-рецепторов при БГ с применением их антагониста, флумазенила, меченного [¹¹C]. По их данным, при БГ отмечается снижение плотности ГАМК-рецепторов, однако только у симптомных носителей мутации [46].

Дальнейшие направления ПЭТ-исследований

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о вовлечении в патофизиологию БГ серотониновой (5-HT_{2A}-рецепторы) и гистаминовой (H₃-рецепторы) рецепторных систем. В этой связи представляется перспективным изучение применения новых радиофармпрепаратов, позволяющих оценить эти нейромедиаторные системы *in vivo*. Предполагается, что регуляция серотониновых рецепторов может иметь прямой нейропротективный эффект и приводить к уменьшению выраженности симптомов БГ. H₃-рецепторы широко экспрессируются в базальных ядрах и коре больших полушарий. По данным патоморфологических исследований, у пациентов с БГ отмечается снижение плотности H₃-рецепторов в области хвостатого ядра, скорлупы и бледного шара, что может говорить о вовлечении этой рецепторной системы в патофизиологию БГ [46]. Соответствующими исследовательскими группами планируется проведение ПЭТ-исследований у носителей мутации БГ с применением лигандов к 5-HT_{2A}- и H₃-рецепторам.

Ещё одним перспективным направлением в ПЭТ-исследованиях является применение лигандов к синаптическому везикулярному гликопротеину 2A (SV2A). SV2A — это экспрессируемый в головном мозге трансмембранный белок, участвующий в регуляции нейротрансмиссии путём поддержания кальций-индуцированного экзоцитоза синаптическими пузырьками. Таким образом, применение ПЭТ-лигандов к SV2A позволит проанализировать синаптическую плотность в головном мозге при БГ.

Пожалуй, наиболее перспективным и желаемым к реализации направлением можно считать разработку радиолигандов к мутантному гентингтину, однако пока на практике это не нашло своей реализации.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)*ОФЭКТ-исследования дофаминовой системы*

Несмотря на технические отличия ПЭТ и ОФЭКТ, эти два метода объединяет принцип молекулярной визуализации с применением молекулярного зонда, меченного радиоактивным изотопом. ОФЭКТ широко применяется, среди прочего, для визуализации пресинаптического переносчика дофамина — DAT. С этой целью используется несколько препаратов, один из которых — [¹²³I]-FP-CIT, или йофлупан [¹²³I] (не зарегистрирован в России). ОФЭКТ с йофлупаном [¹²³I] известен также как DaTSCAN-исследование (от англ. *dopamine transporter scan* — сканирование переносчика дофамина).

В исследовании с участием 12 симптомных пациентов с БГ с различной степенью выраженности клинических проявлений проведение ОФЭКТ с йофлупаном [¹²³I] показало снижение связывания радиолиганда в скорлупе (у 8 пациентов) и в области хвостатого ядра (у 1 пациента) [14]. В другом исследовании с использованием DaTSCAN также с участием 12 клинически манифестировавших пациентов с БГ было выявлено значительное снижение связывания йофлупана [¹²³I] с полосатым телом по сравнению со здоровыми добровольцами. Примечательно, что эти изменения были независимы от атрофии полосатого тела. При этом, если результаты указанного исследования не выявили корреляции клинических и нейропсихологических особенностей БГ со степенью снижения связывания йофлупана [¹²³I] [19], то результаты более позднего исследования с участием четырёх пациентов с БГ позволили предположить возможную корреляцию между параметрами связывания йофлупана [¹²³I] и оценками по шкале UHDRS (англ. *Unified Huntington's Disease Rating Scale* — Унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона). Так, у троих пациентов отмечалось снижение связывания йофлупана [¹²³I] в хвостатом ядре и скорлупе в течение двух лет наблюдения, что коррелировало с увеличением счёта по шкале UHDRS, в то время как у одного пациента не было выявлено каких-либо значимых изменений ни при ПЭТ-исследовании, ни при оценке по UHDRS [13]. Таким образом, DaTSCAN-исследование при БГ позволяет выявить прогрессирующую пресинаптическую дофаминергическую дисфункцию, что может коррелировать с темпами клинического ухудшения.

ОФЭКТ-исследования продемонстрировали также постсинаптическую нигростриарную дисфункцию при БГ. В исследовании с использованием радиофармпрепаратов TRODAT-1 [^{99m}Tc] (ещё один лиганд к DAT) и йодобензамида [123I] (лиганд к постсинаптическим D₂-рецепторам) с участием трёх субъектов с БГ показали снижение связывания указанных препаратов в области полосатого тела по сравнению со здоровыми добровольцами, что свидетельствует об уменьшении плотности как DAT, так и D₂-рецепторов; выявленные изменения коррелировали с функциональным статусом пациентов [18].

Ещё одно ОФЭКТ-исследование с эпидеридом [^{123}I] — радиолигандом, имеющим высокую аффинность к D₂-рецепторам — показало значительное уменьшение связывания радиофармпрепарата у пациентов с продвинутыми стадиями БГ, в то время как у асимптомных носителей мутации и пациентов на ранних стадиях каких-либо изменений в распределении эпидерида [^{123}I] выявлено не было [22]. Указанное явление может объясняться компенсаторным увеличением числа соответствующих рецепторов несмотря на гибель нейронов. Перечисленные исследования опять же подтверждают наличие нарушений в связывании с DAT и D₂-рецепторами при БГ, а работа с применением эпидерида [^{123}I] указывает на зависимость плотности дофаминовых рецепторов от стадии заболевания.

ОФЭКТ-исследования церебрального кровотока при БГ

Для оценки изменений относительной церебральной перфузии возможно использование ОФЭКТ с технеция [^{99m}Tc] эксаметазимом или технеция [^{99m}Tc] бицизатом. Эти радионуклиды применялись в группе пациентов с БГ и асимптомных носителей мутации [31]. У большинства (88%) пациентов была отмечена гипоперфузия в области хвостатых ядер с обеих сторон и только у 10% больных имела место нормальная ОФЭКТ. Схожая картина наблюдалась и у асимптомных носителей мутации БГ: у 5 из 12 носителей мутации без клинических проявлений заболевания имела места симметричная гипоперфузия в области хвостатых ядер. Таким образом, эти данные согласуются с результатами ПЭТ-исследований, подтверждающих прогрессирующую дисфункцию нейронов стриатума у пациентов с БГ.

Структурная магнитно-резонансная томография (МРТ) и диффузионно-тензорная МРТ при БГ

Данные, получаемые при структурной МРТ, в настоящее время являются одними из наиболее надёжных биомаркеров БГ. Структурная нейровизуализация позволяет выявить значимые изменения в объёме стриатума как у асимптомных, так и у симптомных носителей мутации БГ [4]. Причём такие изменения отчётливо прослеживаются по мере прогрессирования патологического процесса. Эти явления были наглядно продемонстрированы в двух крупных наблюдательных исследованиях PREDICT-HD и TRACK-HD: у носителей мутации БГ темпы уменьшения объёма полосатого тела значительно более стремительные по сравнению с сопоставимой по возрасту группой контроля. Примечательно, что собственно скорость развития атрофического процесса остаётся относительно постоянной на протяжении заболевания. Вместе с тем, она более высокая у носителей большего числа CAG-повторов [32].

Другие области головного мозга, такие как кора больших полушарий, бледный шар, таламус и гиппокамп, также подвергаются атрофическому процессу, однако его выраженность в этих отделах значительно менее выражена по сравнению с полосатым телом. Белое вещество тоже значительно уменьшается в своём объёме, причём этот процесс начинается задолго до двигательного дебюта БГ [32].

Ещё одна МРТ-методика — диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) — позволяет выявлять нарушения в ориентации волокон проводящих путей и микроструктурной целостности белого вещества и подкоркового серого вещества. С использованием ДТ-МРТ было показано, что как у асимптомных, так и у симптомных носителей мутации БГ белое вещество наиболее сильно страдает в области мозолистого тела, что, в частности, может приводить к нарушению межполушарного взаимодействия вследствие повреждения кортико-кортикальных волокон. В нескольких исследованиях было также показано повышение значений фракционной анизотропии у носителей мутации БГ в области скорлупы, бледного шара и хвостатого ядра [32]. Эти изменения свидетельствуют о нарушении микроструктурной целостности указанных областей.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) при БГ

МРС может использоваться для оценки изменений в метаболизме головного мозга. Результаты МРС-исследований при БГ показали, что содержание показателя целостности нейронов — N-ацетиласпартат (NAA) — уменьшается в области скорлупы и хвостатого ядра как у асимптомных носителей мутации, так и у пациентов с БГ по сравнению со здоровыми добровольцами [37, 41]. Также у асимптомных и симптомных носителей мутации БГ регистрировалось снижение содержания маркера глиальных клеток миоинозитола, что коррелировало со счётом по двигательному разделу шкалы UHDRS [37]. В уже упоминавшемся исследовании *Reynolds et al.* при проведении протонной ^1H -МРС также было выявлено снижение содержания в головном мозге NAA у 12 из 12 асимптомных носителей мутации БГ [31]. В другой работе с применением МРС у 12 носителей мутации БГ (из которых 2 субъекта имели клинические проявления заболевания) было показано более низкое содержание NAA и глутамата в задних отделах поясной извилины по сравнению со здоровыми добровольцами; при этом выявленные различия имели более отчётливый характер у пациентов с проявлениями болезни, включая когнитивные нарушения (счёт по шкале MoCA был менее 26 баллов) [40]. Выявленные изменения в содержании метаболитов в ткани вещества головного мозга у носителей мутации БГ ещё раз подчёркивают преимущественную локализацию патологического процесса на первых этапах нейродегенерации при этом заболевании.

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ)

Методика фМРТ основана на регистрации BOLD-сигнала (англ. *blood oxygen level-dependent contrast* — сигнал, зависящий от уровня насыщения крови кислородом) от вокселей (объёмных точек) при исследовании головного мозга. При этом регистрация такого сигнала может производиться в ответ на выполнение того или иного задания (парадигмы) — «традиционная» фМРТ, либо без предъявления каких-либо парадигм, то есть в состоянии относительного покоя — фМРТ покоя (фМРТп). В обоих случаях в ответ на активацию (индуцированную или спонтанную) той или иной области головного мозга в последней изменяются параметры гемодинамики, вызванные необходимостью обеспечения для этой активации энергетических потребностей нервной ткани. Изменение параметров гемодинамики приводит к снижению уровня дезоксигемоглобина и повышению уровня оксигемоглобина. При нейровизуализации это явление характеризуется усилением интенсивности сигнала на серии T2*-изображений, количественная оценка которых позволяет косвенно определить степень нейрональной активации [2].

Применение фМРТп при БГ

Концепция фМРТп подразумевает анализ спонтанных низкочастотных колебаний (менее 0,1 Гц) BOLD-сигнала в получаемых при обследовании временных последовательностях. Схожесть частотных характеристик выявляемой при фМРТп активации в анатомически удалённых друг от друга участках головного мозга называется функциональной коннективностью (ФК). Различные паттерны выявляемой при фМРТп спонтанной нейрональной активности (характер распределения и её уникальные частотные параметры) формируют так называемые *сети покоя* (СП).

По данным 3-летнего исследования с проведением фМРТп в динамике, не было выявлено различий ФК в головном мозге между асимптомными носителями мутации БГ и группой контроля [24]. Другое исследование, оценивавшее ФК в нескольких двигательных и когнитивных СП у пациентов на ранних стадиях БГ и в группе контроля, показало значительные различия ФК в исследованных группах. Так, было выявлено повышение коннективности добавочной моторной зоны с двигательной сетью покоя, а также коры левой средней лобной извилины с передней префронтальной СП [47]. Dumas et al. в своём исследовании показали, что и у асимптомных носителей мутации, и у пациентов на ранних стадиях болезни определяется снижение ФК левой средней лобной извилины, левой прецентральной извилины и правой постцентральной извилины с медиальной зрительной СП по сравнению с группой контроля. При этом только у пациентов с симптомами БГ регистрировалось снижение коннективности левой теменной доли, префронтальной и височной коры с обеих сторон с сетью пассивного режима работы головного мозга [СПРРГМ], а также небольшой части таламуса с сетью контроля исполнительных функций [9].

В ещё одном исследовании с использованием фМРТп было показано, что коннективность сетей может изменяться по мере течения заболевания, причём как у асимптомных, так и у симптомных носителей мутации БГ [30].

Нами тоже изучались возможности применения фМРТп при БГ. Было обследовано 45 человек, в том числе 30 носителей мутантного гена БГ (17 из них — симптомных), а также 15 здоровых добровольцев, сформировавших группу контроля. Полученные результаты показали, что в клинической стадии болезни по сравнению с контролем имело место снижение спонтанной нейрональной активности в области левого предклинья, средних отделов левой поясной извилины и правой парацентральной дольки, а также повышение спонтанной активности в области островка правого полушария большого мозга. Кроме того, в клинической стадии по сравнению с асимптомным носительством мутации отмечалось снижение спонтанной нейрональной активности в правом предклинье, средних и передних отделах левой поясной извилины, медиальных отделах левой верхней лобной извилины. Нами было сделано предположение, что выявленные изменения спонтанной активности в СПРРГМ при БГ свидетельствуют о сложных функциональных перестройках головного мозга (таких как начальное повышение нагрузки на недоминантное полушарие, рекрутирование дополнительных участков коры большого мозга и др.) по мере перехода нейродегенеративного процесса из латентного периода в клинически определяемую симптомную стадию. Кроме того, выявленные изменения в спонтанной активности СПРРГМ имели взаимосвязь с клиническими характеристиками БГ, отражающими эмоциональное поведение, функции планирования и контроля двигательных актов, обработки и интеграции получаемой головным мозгом комплексной информации [1, 3].

Применение фМРТ с парадигмами при БГ

Методика фМРТ с парадигмами тоже позволила многочисленным группам исследователей выявить ряд изменений в функциональной активности головного мозга у носителей мутации БГ. Например, в исследовании *Clark et al.* при предъявлении асимптомным носителям мутации БГ теста Портеуса с лабиринтом во время проведения фМРТ регистрировалось снижение активации в области хвостатого ядра, теменной, затылочной и моторной коры при увеличении активации в левых постцентральной и средней лобной извилинах [8]. Паттерн изменения активации при различных парадигмах варьирует от исследования к исследованию [15, 20, 25], однако область базальных ядер всегда так или иначе задействована в этих изменениях. Выявляемые при фМРТ и фМРТп изменения отражают как факт дегенерации нейронов, так и развивающиеся в ответ на компенсаторные функциональные перестройки в головном мозге.

Приведённая краткая характеристика текущего состояния вопроса по возможностям нейровизуализации при БГ отражает не только бурное технологическое развитие с возможностью исследования состояния головного мозга на молекулярном уровне, но также и многообразие патофизиологических изменений при рассматриваемом заболевании. Более глубокое понимание патогенеза БГ, в свою очередь, является локомотивом разработки новых методов лечения этого заболевания.

Литература

1. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России. В сб.: Невский радиологический форум-2013: СПб, 2013: 217.
2. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и её роль в изучении экстрапирамидных заболеваний. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса (с международным участием) (Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2014: 138–142.
3. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии покоя. Неврологический журнал. 2015; 3: 11–21.
4. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
5. Andrews T.C., Weeks R.A., Turjanski N. et al. Huntington's disease progression. PET and clinical observations. *Brain*. 1999; 122 (Pt 12): 2353–2363.
6. Antonini A., Leenders K.L., Spiegel R. et al. Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients with Huntington's disease. *Brain*. 1996; 119 (Pt 6): 2085–2095.
7. Ciarmiello A., Giovacchini G., Orobello S. et al. 18F-FDG PET uptake in the pre-Huntington disease caudate affects the time-to-onset independently of CAG expansion size. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012; 39: 1030–1036.
8. Clark V.P., Lai S., Deckel A.W. Altered functional MRI responses in Huntington's disease. *Neuroreport*. 2002; 13: 703–706.
9. Dumas E.M., van den Bogaard S.J., Hart E.P. et al. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. *Neuroimage Clin*. 2013; 2: 377–384.
10. Esmaeilzadeh M., Farde L., Karlsson P. et al. Extrastriatal dopamine D(2) receptor binding in Huntington's disease. *Hum. Brain Mapp*. 2011; 32: 1626–1636.
11. Feigin A., Leenders K.L., Moeller J.R. et al. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *J. Nucl. Med*. 2001; 42: 1591–1595.
12. Feigin A., Tang C., Ma Y. et al. Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease. *Brain*. 2007; 130 (Pt 11): 2858–2867.
13. Gamez J., Lorenzo-Bosquet C., Cuberas-Borros G. et al. Progressive presynaptic dopaminergic deterioration in Huntington disease: a [123I]-FP-CIT SPECT two-year follow-up study. *Clin. Nucl. Med*. 2014; 39: e227–e228.
14. Gamez J., Lorenzo-Bosquet C., Cuberas-Borros G. et al. Does reduced [(123)I]-FP-CIT binding in Huntington's disease suggest pre-synaptic dopaminergic involvement? *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2010; 112: 870–875.
15. Georgiou-Karistianis N., Sritharan A., Farrow M. et al. Increased cortical recruitment in Huntington's disease using a Simon task. *Neuropsychologia*. 2007; 45: 1791–800.
16. Hebb A.L., Robertson H.A., Denovan-Wright E.M. Striatal phosphodiesterase mRNA and protein levels are reduced in Huntington's disease transgenic mice prior to the onset of motor symptoms. *Neuroscience*. 2004; 123: 967–981.
17. Herben-Dekker M., van Oostrom J.C., Roos R.A. et al. Striatal metabolism and psychomotor speed as predictors of motor onset in Huntington's disease. *J. Neurol*. 2014; 261: 1387–1397.
18. Hwang W.J., Yao W.J. SPECT study of the nigrostriatal dopaminergic system in Huntington's disease. *J. Neuroimaging*. 2013; 23: 192–196.
19. Kiferle L., Mazzucchi S., Unti E. et al. Nigral involvement and nigrostriatal dysfunction in Huntington's disease: evidences from an MRI and SPECT study. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2013; 19: 800–805.
20. Kim J.S., Reading S.A., Brashers-Krug T. et al. Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. *Psychiatry Res*. 2004; 131: 23–30.
21. Kuhl D.E., Phelps M.E., Markham C.H. et al. Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by 18FDG and computed tomographic scan. *Ann. Neurol*. 1982; 12: 425–434.
22. Leslie W.D., Greenberg C.R., Abrams D.N., Hobson D. Clinical deficits in Huntington disease correlate with reduced striatal uptake on iodine-123 epidepride single-photon emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med*. 1999; 26: 1458–1464.
23. Matusch A., Sa C., Elmenhorst D. et al. Cross sectional PET study of cerebral adenosine A(1) receptors in premanifest and manifest Huntington's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014; 41: 1210–1220.
24. Odish O.F., van den Berg-Huysmans A.A., van den Bogaard S.J. et al. Longitudinal resting state fMRI analysis in healthy controls and premanifest Huntington's disease gene carriers: a three-year follow-up study. *Hum. Brain Mapp*. 2015; 36: 110–119.
25. Paulsen J.S., Zimelman J.L., Hinton S.C. et al. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's Disease. *AJNR*. 2004; 25: 1715–1721.
26. Pavese N., Andrews T.C., Brooks D.J. et al. Progressive striatal and cortical dopamine receptor dysfunction in Huntington's disease: a PET study. *Brain*. 2003; 126 (Pt 5): 1127–1135.
27. Pavese N., Gerhard A., Tai Y.F. et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: a clinical and PET study. *Neurology*. 2006; 66: 1638–1643.
28. Politis M., Pavese N., Tai Y.F. et al. Microglial activation in regions related to cognitive function predicts disease onset in Huntington's disease: a multimodal imaging study. *Hum. Brain Mapp*. 2011; 32: 258–270.
29. Politis M., Pavese N., Tai Y.F. et al. Hypothalamic involvement in Huntington's disease: an in vivo PET study. *Brain*. 2008; 131 (Pt 11): 2860–2869.
30. Poudel G.R., Egan G.F., Churchyard A. et al. Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and symptomatic Huntington disease: the IMAGE-HD study. *J. Psychiatry Neurosci*. 2014; 39: 87–96.
31. Reynolds Jr.N.C., Hellman R.S., Tikofsky R.S. et al. Single photon emission computerized tomography (SPECT) in detecting neurodegeneration in Huntington's disease. *Nucl. Med. Commun*. 2002; 23: 13–18.
32. Ross C.A., Aylward E.H., Wild E.J. et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature Rev. Neurol*. 2014; 10: 204–216.
33. Russell D.S., Barret O., Jennings D.L. et al. The phosphodiesterase 10 positron emission tomography tracer, [18F]MNI-659, as a novel biomarker for early Huntington disease. *JAMA Neurol*. 2014; 71: 1520–1528.
34. Russell D.S., Jennings D.L., Barret O. et al. Change in PDE10 across early Huntington disease assessed by [18F]MNI-659 and PET imaging. *Neurology*. 2016; 86: 748–754.
35. Sapp E., Kegel K.B., Aronin N. et al. Early and progressive accumulation of reactive microglia in the Huntington disease brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2001; 60: 161–172.
36. Singhrao S.K., Neal J.W., Morgan B.P., Gasque P. Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington's disease. *Exp. Neurol*. 1999; 159: 362–376.
37. Sturrock A., Laule C., Decolgon J. et al. Magnetic resonance spectroscopy biomarkers in premanifest and early Huntington disease. *Neurology*. 2010; 75: 1702–1710.
38. Tai Y.F., Pavese N., Gerhard A. et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain*. 2007; 130: 1759–1766.
39. Tang C.C., Feigin A., Ma Y. et al. Metabolic network as a progression biomarker of premanifest Huntington's disease. *J. Clin. Invest*. 2013; 123: 4076–4088.
40. Unschuld P.G., Edden R.A., Carass A. et al. Brain metabolite alterations and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Mov. Disord*. 2012; 27: 895–902.
41. van den Bogaard S.J., Dumas E.M., Teeuwisse W.M. et al. Exploratory 7-Tesla magnetic resonance spectroscopy in Huntington's disease provides in vivo evidence for impaired energy metabolism. *J. Neurol*. 2011; 258: 2230–2239.
42. Van Laere K., Casteels C., Dhollander I. et al. Widespread decrease of type 1 cannabinoid receptor availability in Huntington disease in vivo. *J. Nucl. Med*. 2010; 51: 1413–1417.
43. van Oostrom J.C., Dekker M., Willemsen A.T. et al. Changes in striatal dopamine D2 receptor binding in pre-clinical Huntington's disease. *Eur. J. Neurol*. 2009; 16: 226–231.
44. Weeks R.A., Ceballos-Baumann A., Piccini P. et al. Cortical control of movement in Huntington's disease. A PET activation study. *Brain*. 1997; 120 (Pt 9): 1569–1578.
45. Weeks R.A., Cunningham V.J., Piccini P. et al. 11C-diprenorphine binding in Huntington's disease: a comparison of region of interest analysis with statistical parametric mapping. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1997; 17: 943–949.
46. Wilson H., De Micco R., Niccolini F., Politis M. Molecular imaging markers to track Huntington's disease pathology. *Front. Neurol*. 2017; 8: 11.
47. Wolf R.C., Sambataro F., Vasic N. et al. Abnormal resting-state connectivity of motor and cognitive networks in early manifest Huntington's disease. *Psychol. Med*. 2014; 44: 3341–3356.
48. Young A.B., Penney J.B., Starosta-Rubinstein S. et al. PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. *Ann. Neurol*. 1986; 20: 296–303.

Нарушения нейро-иммунного взаимодействия на преклинической стадии болезни Гентингтона и его роль в развитии заболевания

Н.В. Пономарева, Л.В. Андросова, С.А. Ключников, Н.Ю. Абрамычева, Д.Д. Малина, Н.С. Щеглова, Ю.В. Филиппова,
Е.В. Канавец, В.Ф. Фокин, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии; Научный центр психического здоровья (Москва)

Болезнь Гентингтона (БГ) – аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся хореическим гиперкинезом, когнитивными и поведенческими расстройствами. Заболевание обусловлено мутацией гена гентингтина (НТТ), механизм которой заключается в экспансии тринуклеотидных CAG-повторов в первом экзоне гена *НТТ*, локализованного на хромосоме 4 (4p16.3) [30]. Болезнь может дебютировать в широком возрастном диапазоне, но чаще в возрасте от 30 до 50 лет, и имеет неуклонно прогрессирующее течение. Увеличение числа повторов CAG в гене *НТТ* связано с более ранним дебютом и большей тяжестью течения БГ [15, 27].

БГ относят к группе полиглутаминовых болезней, для которых характерно формирование кодируемых триплетом CAG полиглутаминовых цепей в составе мутантного белка, что приводит к накоплению внутриядерных амилоидоподобных комплексов, преобладающих в нейронах стриатума и коры [15]. Механизмы нейродегенерации включают нарушения процессов транскрипции и деградации протеинов, эксайтотоксичность, повреждающее действие свободно-радикальных процессов, приводящие к усилению воспаления, активации микроглии и астроцитов, и, в конечном итоге, потере нейронов.

В последнее десятилетие наблюдается интенсивное развитие исследований в области нейроиммунологии нейродегенеративных заболеваний и появляется все больше доказательств роли нарушений иммунных процессов в развитии БГ. Показана роль мутантного гентингтина, экспрессирующегося в клетках микроглии и в иммунных клетках, в активации микроглии и системных воспалительных процессов [23, 29, 31].

Уровень ряда провоспалительных цитокинов, в частности IL-6 и IL-8, в крови повышен на преклинической стадии БГ и моноциты и макрофаги являются вероятными источниками этих цитокинов [10], причем уровень IL-6 повышается уже за 16 лет до предполагаемого клинического дебюта БГ. На стадии клинически выраженного заболевания также увеличивается уровень противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10. Обнаружено, что системный воспалительный процесс может активировать микроглию и способствовать развитию нейродегенерации [12].

Многие существенные механизмы иммунологических нарушений, их связь с развитием патологического процесса и церебральной дисфункции при БГ остаются неясными. Неизученными являются изменения ряда иммунологических показателей, в том числе, лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и альфа1-протеазного ингибитора (α 1-ПИ) при БГ.

ЛЭ относится к группе сериновых протеаз, содержится в эозинофильных гранулах нейтрофилов и является протеолитическим ферментом, секретируемым во внеклеточное пространство при активации нейтрофилов. ЛЭ в плазме протеолизует эластин и коллаген эндотелия, иммуноглобулины, комплемент и др. ЛЭ участвует в метаболизме IL-6 и IL-8 и тем самым может способствовать воспалению. ЛЭ также может усиливать окислительный стресс, участвуя в превращении дезоксигеназы ксантина в оксидазу ксантина. Обнаружена роль ЛЭ в невровазкулярной дисфункции при травме и ишемии [26]. За счет протеолитической активности ЛЭ способна усиливать проницаемость сосудов и оказывать цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки. При повреждении мозга повышенная активность ЛЭ может рассматриваться в качестве патогенетического звена, связанного с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В этом случае она становится мощным аутодеструктивным фактором. Показана связь между нарастанием активности ЛЭ и остротой психического состояния при психической патологии [1].

Альфа1-протеазный ингибитор (α 1-ПИ) относится к классу ингибиторов сериновых протеаз – серпинов (*Serpins*, от англ. *serine protease inhibitors*). Одной из таких протеаз является ЛЭ. Активность α 1-ПИ может повышаться в крови в несколько раз при воспалительных процессах. Повышение α 1-ПИ в крови и ликворе обнаружено при болезни Альцгеймера (БА) и депрессиях, что указывает на участие системных воспалительных процессов в развитии этих заболеваний [1, 25].

Морфофункциональные изменения в мозге возникают за несколько десятилетий до клинической манифестации БГ. С помощью методов нейровизуализации (воксел-ориентированная морфометрия, функциональная МРТ, ПЭТ) на преклинической стадии БГ обнаружены атрофические изменения стриатума, таламуса и в ряде областей коры, нарушения церебрального метаболизма и кровотока [7, 13, 22]. Найдены субклинические когнитивные нарушения: снижение объема памяти, нарушение концентрации внимания, а также повышение реактивной и личностной тревожности, которые могут быть выявлены до появления двигательных нарушений у носителей мутаций в гене *НТТ* [4].

Количественная ЭЭГ является чувствительным индикатором дисфункции кортико-стриато-таламо-кортикальных систем на преклинической и клинически выраженной стадиях БГ [20, 24]. Изменения ЭЭГ у клинически здоровых носителей мутаций в гене *НТТ* характеризуются значимым снижением спектральной мощности в узком частотном диапазоне 7–8 Гц на границе альфа- и тета-, а также в низкочастотном альфа-диапазоне. Эти нейрофизиологические показатели коррелируют с увеличением CAG-повторов в гене *НТТ* и могут рассматриваться как нейрофизиологический маркер преклинической стадии БГ [6, 24]. На клинически выраженной стадии БГ снижение спектральной мощности наблюдается как в низкочастотном, так и в высокочастотном альфа-диапазоне, в то время как относительная спектральная мощность дельта- и бета-активности увеличивается.

При нормальном старении и БА наблюдаются изменения корреляционной зависимости между нейрофизиологическими и иммунологическими показателями, отражающие нарушения нейро-иммунных отношений [8]. Изучение взаимосвязи изменений характеристик ЭЭГ и показателей иммунитета у носителей мутаций в гене *HTT* на преклинической и клинически выраженной стадиях БГ ранее не проводилось.

Целью работы являлось выявление возможных нарушений иммунологических показателей ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, оценка их связи с изменениями количественной ЭЭГ, а также тяжестью генетических нарушений на преклинической стадии БГ.

Методы

Испытуемые. Обследованы 23 носителя мутаций в гене *HTT* (средний возраст $32,0 \pm 2,2$ лет, 11 мужчин и 12 женщин) и 35 здоровых людей, не имеющих мутаций в гене *HTT* (средний возраст $35,9 \pm 2,6$ лет, 19 мужчин и 16 женщин).

Носители мутаций в гене *HTT* не имели моторных нарушений по шкале UHDRS. При ДНК-диагностике у всех этих испытуемых было выявлено наличие мутаций в гене *HTT*, причем число CAG-повторов было больше 36. По стандартным формулам определяли балл отягощенности заболеванием (БОЗ), который косвенно характеризует степень токсической нагрузки на вещество мозга, связанной с действием мутантного гентингина, а также возраст предполагаемого дебюта БГ [17, 28]. Критериями исключения являлись наличие сопутствующей неврологической или психической патологии, прием медикаментов или наличие моторных проявлений БГ.

У здоровых испытуемых не было родственников с БГ или другими нейродегенеративными заболеваниями. Все они проходили неврологическое обследование. Критериями исключения было наличие неврологической или психической патологии, включая сердечно-сосудистые, эндогенные заболевания, эпилепсию и др.

Носители мутаций в гене *HTT* и здоровые испытуемые проходили стандартное психометрическое обследование, описанное ранее [6, 24].

Исследование ЭЭГ. ЭЭГ регистрировали в течении 3 мин в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах на электроэнцефалографе 4217 G (NihonKohden) или аппаратно-программном комплексе «Нейро-КМ» (Статокис, Россия) в 16 стандартных отведениях. В качестве референтного использовали объединенный ушной электрод. Проводился анализ относительной спектральной мощности в стандартных частотных диапазонах дельта (2.00–3.99 Гц), тета (4.00–7.99), альфа (8.00–12.99), бета1 (13.00–19.99), бета2 (20.00–30.00), а также в односторонних диапазонах 7–8 Гц и 4–5 Гц, с расчетом их разности. Эти показатели ранее показали свою информативность как нейрофизиологические маркеры преклинической стадии БГ [6, 24]. Использовали логарифмически преобразованные значения относительной спектральной мощности по формуле $\log [x/(1-x)]$, где x – относительная спектральная мощность. Подробно методика описана ранее [24].

Исследование иммунологических показателей. Иммунологические показатели определяли в сыворотке периферической крови, забор которой осуществляли из вены в сухую пробирку в тот же день, когда проводилось нейрофизиологическое обследование. Форменные элементы осаждали центрифугированием при 750 g в течение 15 мин при 220С, затем отбирали сыворотку, которая использовалась для анализа либо сразу после получения, либо хранилась при температуре от +2 до +80С не более суток или в замороженном состоянии при температуре от -18 до -240С в течение месяца до проведения анализа.

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутоксикарбонил-аланин- β -нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) и оценивали в нмоль/мин x мл (чувствительность метода 40 нмоль/мин x мл) [3].

Функциональную активность $\alpha 1$ -ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл) (чувствительность метода 5 ИЕ/мл) [5].

Генотипирование. Генотипирование *HTT* с определением числа повторов CAG в этом гене проводилось в соответствии с описанной ранее методикой [2].

Статистическая обработка. Оценка параметров ЭЭГ в каждой из групп с помощью теста Wilk-Shapiro показала, что они имели нормальное распределение. Значимость различий между группами носителей мутантного аллеля *HTT* и здоровых испытуемых проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA в GLM. При апостериорном (Post-hoc) анализе использовался Duncan-тест. Для оценки взаимосвязи между показателями ЭЭГ, с одной стороны, и числом повторов CAG в гене *HTT*, БОЗ, возрастом предполагаемого дебюта БГ и количеством лет до дебюта, с другой стороны, использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

На преклинической стадии БГ выявлены изменения иммунологических и нейрофизиологических показателей по сравнению с нормой.

Энзиматическая активность ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке у носителей мутаций в гене *HTT* была повышена по сравнению с нормой ($F(1,55) = 6,2$; $p = 0,02$) ($F(1,55) = 7,9$; $p = 0,007$ для ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, соответственно) (рис. 1).

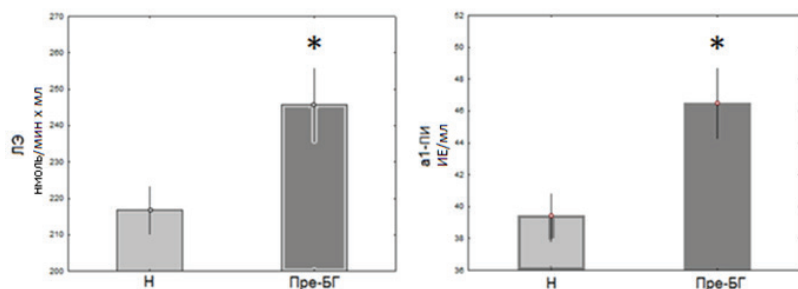


Рисунок 1. Показатели энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) на преклинической стадии болезни Гентингтона (Пре-БГ) и в норме (Н). Представлены средние значения и стандартные ошибки средней.

Показатели относительной спектральной мощности ЭЭГ в основных частотных диапазонах дельта-, тета-, альфа- бета1 и бета2 на преклинической стадии БГ достоверно не отличалась от нормы (рис. 2).

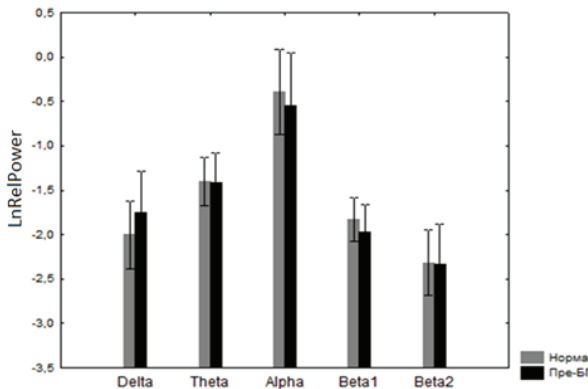


Рисунок 2. Относительная спектральная мощность ЭЭГ основных частотных диапазонов ЭЭГ на преклинической стадии болезни Гентингтона (Пре-БГ) и в норме. LnRelPower – логарифмические значения относительной спектральной мощности (см. «Методы»). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

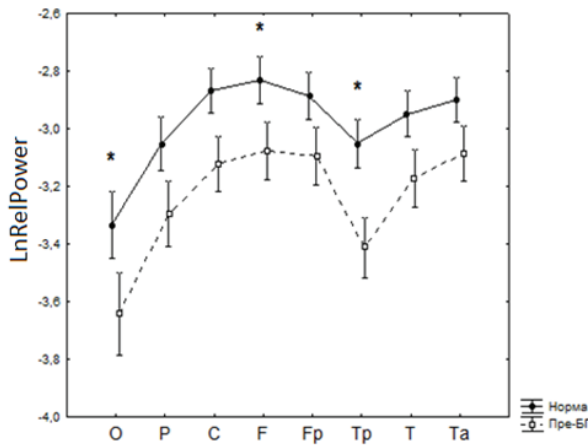


Рисунок 3. Относительная спектральная мощность ЭЭГ в частотном диапазоне 7–8 Гц на преклинической стадии болезни Гентингтона и в норме. О – затылочная, Р – теменная, С – центральная, F – лобная, Fp – нижняя-лобная, Tr – задняя височная, Т – височная, Та – передняя височная области мозга; D – правое, S – левой полушарие. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1 и 2.

Относительная спектральная мощность ЭЭГ частотой 7–8 Гц на границе тета- и альфа-диапазонов на преклинической стадии БГ была снижена по сравнению с нормой в затылочных, задне-височных и лобных областях, в других отделах мозга имела та же тенденция, но различия не достигали уровня значимости (рис. 3).

На преклинической стадии БГ наблюдалась взаимосвязь между изменением иммунологических и нейрофизиологических показателей: повышение активности ЛЭ коррелировало со снижением относительной спектральной мощности частотой 7–8 Гц ($r=-0,47$, $p<0,03$). У здоровых испытуемых корреляция между этими показателями была незначимой (рис. 4). На преклинической стадии БГ выявлена также корреляция между повышением активности ЛЭ и увеличением относительной мощности бета2-ритма в теменных областях ($r=0,54$; $p=0,01$), в норме значимой корреляции между этими показателями не было ($r=0,15$). Корреляция между $\alpha 1$ -ПИ и показателями относительной мощности ЭЭГ не достигала уровня значимости, хотя у носителей мутаций в гене НТТ имела тенденция к отрицательной корреляции между $\alpha 1$ -ПИ и альфа-активностью в лобных областях ($r=-0,39$; $p=0,07$).

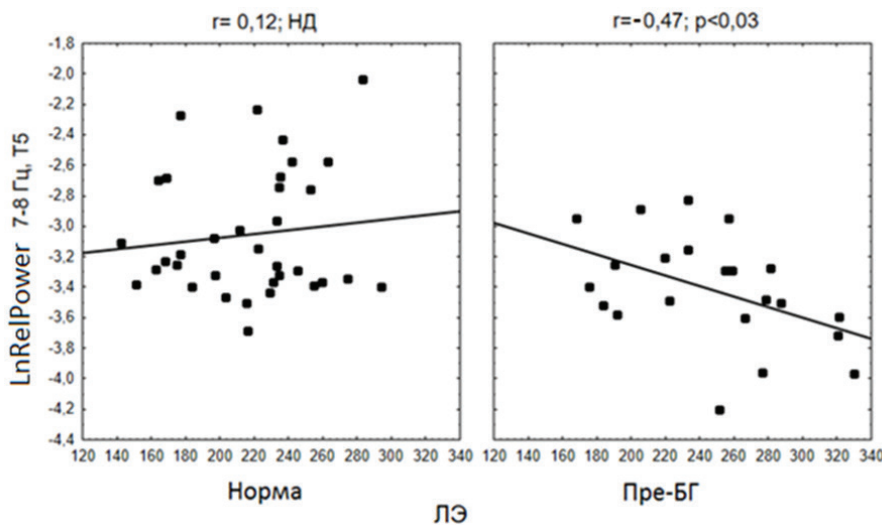


Рисунок 4. Корреляция между относительной спектральной мощностью ЭЭГ частотой 7–8 Гц в задней височной области (Т5) и активностью лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) на преклинической стадии болезни Гентингтона (Пре-БГ) и в норме. Обозначения те же, что и на рис.1.

У носителей мутаций в гене *HTT* изменения ЭЭГ зависели от тяжести генетических нарушений. Увеличение числа повторов CAG в гене *HTT* коррелировало с повышением относительной мощности дельта- и тета- активности ($r=0,52$; $p=0,02$ и $r=0,59$; $p=0,004$ для тета- и дельта- соответственно). Снижение разности между относительной мощностью 7–8 Гц и 4–5 Гц, характеризующей усиление церебральной дисфункции на преклинической стадии БГ, коррелировало с числом повторов CAG ($r=-0,51$; $p=0,02$) и с БОЗ ($r=-0,61$; $p=0,003$).

Выявлена также зависимость иммунологических показателей от тяжести генетических изменений. У носителей мутаций в гене БГ найдена корреляция между активностью $\alpha 1$ -ПИ и числом повторов CAG в гене *HTT* ($r=0,51$; $p=0,02$) (рис. 5).

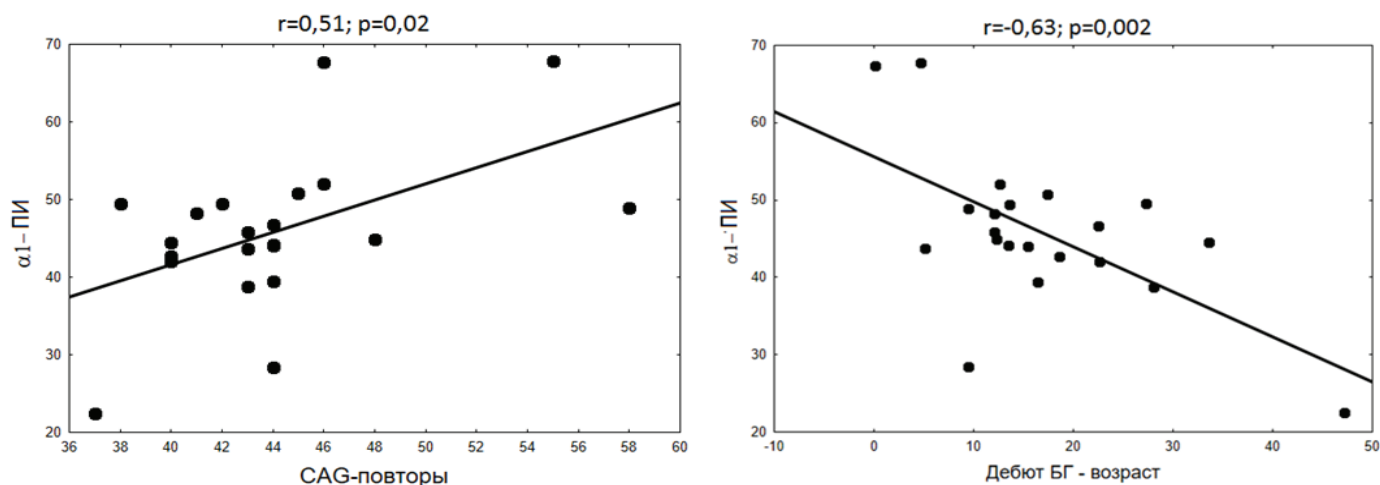


Рисунок 5. Корреляция между числом CAG-повторов, временем до предполагаемого дебюта заболевания (годы) и показателем активности $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) на преклинической стадии болезни Гентингтона.

Активность $\alpha 1$ -ПИ также коррелировала с БОЗ ($r=0,65$; $p=0,001$), с предполагаемым возрастом клинического дебюта БГ ($r=-0,53$; $p=0,02$) и со временем от момента обследования до предполагаемого дебюта БГ ($r=0,63$; $p=0,002$) (рис. 5). Показатель ЛЭ не был связан с тяжестью генетического дефекта на преклинической стадии БГ.

Обсуждение результатов

Повышение ЛЭ в плазме связано с активацией нейтрофилов и является маркером системного воспаления [1, 26]. Такое повышение может играть роль в патогенезе БГ, вызывая эндотелиальную дисфункцию и способствуя повреждению ГЭБ. Повышение активности белка острой фазы воспаления $\alpha 1$ -ПИ, способствующего ограничению протеолитической активности ЛЭ, наблюдается и при других нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БА [1, 25]. Выявленные изменения ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ дополняют полученные ранее результаты об изменениях системных иммунологических процессов у клинически здоровых носителей мутаций в гене *HTT* [10, 11].

На преклинической стадии БГ повышение ЛЭ коррелировало со снижением относительной спектральной мощности низкочастотного альфа-ритма в частотном диапазоне 7–8 Гц. Снижение относительной мощности ЭЭГ в этом диапазоне характерно для преклинической стадии БГ [6, 24], что было подтверждено и в настоящем исследовании. Изменения относительной мощности основных диапазонах ЭЭГ – дельта, тета, альфа и бета – не достигали статистических значимости. Модуляция ритма 7–8 Гц и низкочастотного альфа-ритма связана с корково-подкорковыми системами, в частности, кортико-таламическими и кортико-стриатными, которые в большей степени страдают при БГ [19, 24]. Десинхронизация низкочастотной альфа-активности спонтанной ЭЭГ указывает на дисбаланс тормозных и возбуждающих процессов с преобладанием процессов возбуждения в корково-подкорковых системах. Это, вероятно, обусловлено селективной прогрессирующей потерей тормозных ГАМК-эргических нейронов стриатума и коры на преклинической стадии БГ. Ранее обнаружена корреляция этих нейрофизиологических изменений и субклинического снижения вербальной беглости и других когнитивных функций у носителей мутаций в гене *HTT* [24].

Существуют два основных пути проникновения цитокинов в мозг: активный транспорт через ГЭБ и пассивная диффузия через хориоидное сплетение. ГЭБ в норме для цитокинов низкая, и ЛЭ может повышать проницаемость ГЭБ для IL-6 ряд других цитокинов. Провоспалительные цитокины, поступая в мозг, активируют микроглию и астроциты, которые в свою очередь усиливают продукцию цитокинов. Длительное влияние цитокинов совместно с влиянием активированной микроглии способствуют нейродегенерации и церебральной дисфункции, которая и была выявлена в настоящем исследовании с помощью ЭЭГ. Такая связь может быть обусловлена общей зависимостью иммунологических и нейрофизиологических изменений от развития патологического процесса, обусловленного мутантным гентингином и, в определенной мере, влиянием на функциональную активность мозга системных иммунологических нарушений.

Предполагается, что при БГ по изменению иммунных показателей в крови можно ориентировочно оценить изменения этих же процессов в мозге. На экспериментальных моделях показано прямое влияние интерлейкинов, в частности IL-6, на возбудимость и синаптическую пластичность [14]. Модулирующее действие интерлейкинов на процессы активации мозга во время сна и бодрствования было выявлено с использованием ЭЭГ [21].

В соответствии с полученными нами ранее данными в настоящей работе была найдена зависимость этих изменений

ЭЭГ от тяжести генетических нарушений – числа повторов CAG в гене *HTT* на преклинической стадии БГ.

С числом повторов CAG в гене *HTT* коррелировало также повышение активности белка острой фазы воспаления $\alpha 1$ -ПИ. Это указывает на возможную роль мутантного гентингина в развитии выявленных иммунологических нарушений на преклинической стадии БГ. Предполагается, что гиперактивация системы врожденного иммунитета и параллельное изменение уровня интерлейкинов в мозге и плазме могут быть обусловлены дизрегуляцией системы транскрипционного фактора *NF- κ B* – универсального регулятора экспрессии генов иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза [16, 31]. На культуре тканей показано, что мутантный *HTT* вызывает повышение *NF- κ B*-зависимой экспрессии генов [16, 31].

В последние годы предпринимаются попытки использовать иммуномодуляторы для замедления развития патологического процесса на преклинической и клинической стадиях БГ. На экспериментальных моделях БГ установлено, что иммуномодуляторы могут замедлить развитие патологического процесса [18]. Показано, что лаквинимод – иммуномодулятор, используемый для лечения рассеянного склероза и влияющий на сигнальные пути транскрипционного фактора *NF- κ B*, снижает продукцию провоспалительных цитокинов мононуклеарами крови носителей мутаций в гене *HTT* [12].

Таким образом, анализ полученных в настоящей работе результатов и данных литературы позволяет заключить, что изменения нейро-иммунного взаимодействия играют существенную роль в развитии БГ. Изменения иммунных процессов возникают уже на преклинической стадии заболевания под влиянием мутантного гентингина, характеризуются активацией микроглии и иммунных клеток периферической крови и сопровождаются повышением уровня ряда цитокинов, а также повышением активности факторов воспаления ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ. Активация системных воспалительных процессов у носителей мутаций в гене *HTT* коррелирует с изменениями нейрофизиологических показателей и может влиять на развитие нейродегенеративного процесса.

Литература

1. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А. и др. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 2: 49-53.
2. Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Шушпанова О.В. и др. Возможности использования некоторых иммунологических показателей для оценки тяжести клинического состояния пациентов с начавшейся в детском возрасте шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 2: 85-89.
3. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом. Вопросы медицинской химии. 1994; 3: 20-25.
4. Ключников С.А. Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
5. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). Вопросы медицинской химии. 1979; 4: 494-499.
6. Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю. и др. Нейрофизиологические маркеры преклинической стадии болезни Гентингтона и их значение для диагностики и прогноза развития заболевания. Нервные болезни. 2016; 2: 2-9.
7. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии покоя. Неврологический журнал. 2015; 3: 11-21.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Андросова Л.В., Селезнева Н.Д. Взаимодействие нервной и иммунной систем при нормальном старении и деменциях альцгеймеровского типа. Физиология человека. 1996; 6: 55-59.
9. Andrew S.E., Goldberg Y.P., Theilmann J. et al. A CCG repeat polymorphism adjacent to the CAG repeat in the Huntington disease gene: implications for diagnostic accuracy and predictive testing. Hum. Mol. Genet. 1994; 3: 65-67.
10. Björkqvist M., Wild E.J., Thiele J. et al. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. J. Exp. Med. 2008; 205: 1869-1877.
11. Bouwens J.A., van Duijn E., Cobbaert C.M. et al. Plasma cytokine levels in relation to neuropsychiatric symptoms and cognitive dysfunction in Huntington's disease. J. Huntingtons Dis. 2016; 5: 369-377.
12. Dobson L., Träger U., Farmer R. et al. Laquinimod dampens hyperactive cytokine production in Huntington's disease patient myeloid cells. J. Neurochem. 2016; 137: 782-794.
13. Feigin A., Tang C., Ma Y. et al. Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease. Brain. 2007; 130: 2858-2867.
14. Gruol D.L. Impact of increased astrocyte expression of IL-6, CCL2 or CXCL10 in transgenic mice on hippocampal synaptic function. Brain Sci. 2016; 6: E19.
15. Illarionov S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. Ann. Neurol. 1994; 36: 630-635.
16. Khoshnan A., Ko J., Watkin E.E. et al. Activation of the I κ B kinase complex and nuclear factor- κ B contributes to mutant huntingtin neurotoxicity. J. Neurosci. 2004; 24: 7999-8008.
17. Langbehn D.R., Brinkman R.R., Falush D. et al. International Huntington's Disease Collaborative Group. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. Clin. Genet. 2004; 65: 267-277.
18. Miller J.R., Träger U., Andre R., Tabrizi S.J. Mutant huntingtin does not affect the intrinsic phenotype of human Huntington's disease T lymphocytes. PLoS One. 2015; 10 (11): e0141793.
19. Moretti D.V., Zanetti O., Binetti G., Frisoni G.B. Quantitative EEG markers in mild cognitive impairment: degenerative versus vascular brain impairment. Int. J. Alzheimers Dis. 2012; 2012: 917537.
20. Nguyen L., Bradshaw J.L., Julie C. et al. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: Review and future directions. Brain Res. Rev. 2010; 64: 177-194.
21. Oyanedel C.N., Kelemen E., Scheller J. et al. Peripheral and central blockade of interleukin-6 trans-signaling differentially affects sleep architecture. Brain Behav. Immun. 2015; 50: 178-185.
22. Paulsen J.S., Zimelman J.L., Hinton S.C. et al. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's Disease. Am. J. Neuroradiol. 2004; 25: 1715-1721.
23. Politis M., Pavese N., Tai Y.F. et al. Microglial activation in regions related to cognitive function predicts disease onset in Huntington's disease: a multimodal imaging study. Hum. Brain Mapp. 2011; 32: 258-270.
24. Ponomareva N.V., Klyushnikov S.A., Abramychева N.Yu. et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. J. Neurol. Sci. 2014; 344: 114-120.
25. Royall D.R., Al-Rubaye S., Bishnoi R., Palmer R.F. Serum proteins mediate depression's association with dementia. PLoS One. 2017; 12(6): e0175790.
26. Semple B.D., Trivedi A., Gimlin K., Noble-Haeusslein L.J. Neutrophil elastase mediates acute pathogenesis and is a determinant of long-term behavioral recovery after traumatic injury to the immature brain. Neurobiol. Dis. 2015; 74: 263-280.
27. Stine O.C., Pleasant N., Franz M.L. et al. Correlation between the onset age of Huntington's disease and length of the trinucleotide repeat in IT-15. Hum. Mol. Genet. 1993; 2: 1547-1549.
28. Tabrizi S.J., Reilmann R., Roos R.A. et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. Lancet Neurol. 2012; 11: 42-53.
29. Tai Y., Pavese N., Gerhard A. et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. Brain. 2007; 130: 1759-1766.
30. The Huntingtons Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993; 72: 971-983.
31. Träger U., Andre R., Lahiri N. et al. HTT-lowering reverses Huntington's disease immune dysfunction caused by NF κ B pathway dysregulation. Brain. 2014; 137: 819-833.