

УДК 616.31,620.3

https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/30

БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

©Юсупов Ф. А., ORCID: 0000-0003-0632-6653, д-р мед. наук,
Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru
©Юлдашев А. А., ORCID: 0000-0002-4179-9205, Ошский государственный
университет, г. Ош, Кыргызстан, akmal.yuldashev.2017@list.ru

BIOMARKERS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

©Yusupov F., ORCID: 0000-0003-0632-6653, Dr. habil.,
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru
©Yuldashev A., ORCID: 0000-0002-4179-9205, Osh State University,
Osh, Kyrgyzstan, akmal.yuldashev.2017@list.ru

Аннотация. Доля нейродегенеративных заболеваний среди всех неврологических расстройств год за годом растет. Это объясняется длительностью латентного периода и манифестацией признаков после гибели около 40–60% нейронов. По прогнозам ВОЗ в системе здравоохранения XXI века самой большой проблемой будут нейродегенеративные заболевания. Среди них наиболее острейшими можно считать болезни Альцгеймера и Паркинсона. Обсуждаются специфические биомаркеры нейродегенеративных заболеваний (болезни: Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона). В настоящее время в неврологии самым приоритетным направлением является выявление специфических биомаркеров в сыворотке крови для каждой нозологии. В медицине всегда приветствуется менее инвазивные, атравматические методы, поэтому выявление биомаркеров в крови имеет преимущества перед выявлением в ликворе, получение которого более инвазивно. В обзоре рассматриваются биомаркеры болезней Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона.

Abstract. The proportion of neurodegenerative diseases among all neurological disorders is growing year after year. This is explained by the duration of the latency period and the manifestation of signs after the death of about 40–60% of neurons. According to WHO forecasts, neurodegenerative diseases will be the biggest problem in the healthcare system of the XXI century. Among them, the most acute can be considered Alzheimer's and Parkinson's diseases. Specific biomarkers of neurodegenerative diseases (diseases: Alzheimer's; Parkinson's; Huntington's) are discussed. Currently, the highest priority in neurology is the identification of specific biomarkers in the blood serum for each nosology. In medicine, less invasive, atraumatic methods are always encouraged, therefore, the detection of biomarkers in the blood has advantages over the detection in the cerebrospinal fluid, the production of which is more invasive. The review examines the biomarkers of Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases.

Ключевые слова: биомаркеры, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, деменция.

Keywords: biomarkers, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, dementia.

Введение

Этимологически слово «Нейродегенерация» состоит из префикса «нейро», который обозначает нервные клетки, то есть нейроны, и слова «дегенерация», которое относится, в случае тканей или органов, к процессу утраты ими структуры или функции [1]. Нейродегенерация представляет собой изнурительное состояние, к вызывающие дегенерацию или смерть нервных клеток. Нейродегенеративные заболевания представляют собой бремя деменции для населения во всем мире. Нейродегенеративные заболевания включает большая группа наследственных или приобретенных заболеваний нервной системы, для которых характерна прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного мозга, приводящие к деменции и нарушению движений с фетальным исходом [2]. Нейродегенеративная деменция — это одна из основных проблем общественного здравоохранения, основными характеристиками которой являются постоянная потеря памяти, ухудшение познавательной способности и нарушение повседневных функций. По МКБ -10 выделяют:

- G10 Болезнь Гентингтона
- G20 Болезнь Паркинсона
- G30 Болезнь Альцгеймера

Заболевания нервной системы, которые связан с поражением макроокружению нейрона, например, производные микроглия-миелиновая оболочка является мишенью при рассеянном склерозе также не является нейродегенеративной заболеванием [3].

Исследователи изучают и разрабатывают новый подход к лечению, в котором для диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний используются нанотехнологии.

Нейродегенеративные заболевания являются острой медико-социальной проблемой здравоохранения настоящего времени. Это обусловлено как тяжелой физической и психической инвалидизацией, наступающей в результате неуклонного прогрессирования процесса, так и возраст-зависимым характером абсолютного большинства нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся чаще всего у лиц старше 50 лет. Последнее обстоятельство в связи с демографическими особенностями современного общества и увеличением продолжительности жизни неизбежно ведет к значительному увеличению числа таких пациентов и позволяет говорить об «эпидемии» нейродегенеративных заболеваний человека в развитых странах. Так, согласно ориентировочным оценкам, болезнью Альцгеймера (БА) и болезнью Паркинсона (БП) сегодня в мире страдают, соответственно, около 26 млн и 4,5 млн чел., причем уже к 2030 г. прогнозируется удвоение этих цифр, а к 2050 – увеличение вчетверо.

Характерной особенностью нейродегенеративных заболеваний является существование многолетней латентной стадии т.е., манифестация симптомов происходит после гибели 40–60% клеток это определяется развитием длительный сложный патобиохимический каскад в нейронах мишенях в результате нарушений конформации ключевых белков, формирующих типичные для этих заболеваний фибриллярные структуры и включения (β -амилоидные бляшки при БА, агрегаты α -синуклеина и тельца Леви при БП, полиглутаминовые включения при хорее Гентингтона, нейрофибриллярные клубки при таупатиях и т.д.). Следовательно, возможности нейропротекции максимальны именно в латентной стадии процесса нейродегенерации.

Все нейродегенеративные заболевания объединяет несколько признаков: тенденция к прогрессированию с медленной потерей функций; селективная потеря определенных

популяций нейронов в результате апоптоза; транссинаптическая дегенерация (первичная, вторичная); общие механизмы клеточной смерти – оксидативный стресс и глутаматная токсичность.

С каждым годом исследователи все глубже погружаются в патофизиологию развития нейродегенеративных заболеваний. Но, к сожалению, даже в этих условиях пока адекватных способов их лечения не существует. В крайнем случае неврологи могут предложить пациентам с болезнью Паркинсона заместительную терапию, восстанавливающую уровень дофамина в мозге, а пациентам с болезнью Альцгеймера — препараты, которые немного затормаживают прогрессирование деменции.

Основным механизмом гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях считается апоптоз — запрограммированная гибель клетки. Его роль в патогенезе болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона неоднократно подтверждалась клиническими и экспериментальными данными

Еще одним важным механизмом развития нейродегенеративных изменений в ЦНС является оксидативный стресс. ЦНС обнаруживает высокую чувствительность к оксидативному стрессу вследствие высокого уровня метаболических процессов с активной утилизацией кислорода и синтезом АТФ, а также вследствие низкой способности к клеточной регенерации. Оксидативный стресс является одним из ведущих механизмов развития нейродегенеративных заболеваний, а также возрастных дегенеративных процессов [5].

Поскольку деменция является одним из результатов неврологических расстройств, предполагаемое количество пациентов с деменцией во всем мире составляет около 35 миллионов, и, если не будут определены убедительные меры, к 2050 году оно вырастет втрое.

Болезнь Альцгеймера. Алоис Альцгеймер — немецкий невролог и психиатр автор множества статей, посвященный таким заболеваниям как, алкогольный психоз, шизофрения, эпилепсия, сифилис мозга, хорея Хантингтона, артериосклеротическая атрофия мозга, пресенильный психоз. Впервые он опубликовал историю болезни Августы Д., 51 года, в течение 4 лет наблюдавшейся в госпитале для душевнобольных и больных эпилепсией во Франкфурте-на-Майне и умершей в апреле 1906 г. [3]. Этот клинический случай был доложен ученым на 37-м заседании Юго-Западного общества немецких психиатров в Тюбингене 3 ноября 1906 г. Доклад назывался “Tiber Eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde” («О своеобразном заболевании коры головного мозга»). Представленные результаты исследования срезов мозга Августы Д. отображали изменения, которые сегодня считаются основными патоморфологическими признаками БА: утрата нейронов, а также накопление Аβ и нейрофибриллярных клубков (НФК). В 1910 г., Э. Крепелином, директором Королевской психиатрической клиники в Мюнхене это заболевание было названо «Болезнь Альцгеймера».

Болезнь Альцгеймера — самое распространенное нейродегенеративное заболевание и самая большая причина деменции во всем мире. БА - одна из наиболее распространенных форм нарушения функции мозга, которая вызывает множество разрушительных осложнений. БА — первичное нейродегенеративное заболевание с неуклонно прогрессирующим распадом памяти и других когнитивных функций [5]. На морфологическом уровне характерными патогенетическими признаками БА являются внутри- и внеклеточные отложения амилоидного пептида (Аβ), в том числе вокруг аксонов холинергических нейронов, которые наиболее сильно повреждаются при данном заболевании, а также образование нейрофибриллярных клубков гиперфосфорилированного белка тау.

Текущие протоколы лечения нейродегенеративных заболеваний помогают лечить только симптомы с помощью нанотехнологических подходов, могут регрессировать апоптоз

нервных клеток, уменьшить воспаление и улучшить доставку лекарств в мозг. Для этого разработано новые методы нанотехнологии, такие как нанотела, наноантитела и липидные наночастицы. Соответственно, были предложены методы улучшения доставки лекарств через гематоэнцефалический барьер [4].

Семейные формы БА составляют около 5% случаев данного заболевания. Большинство же случаев составляет спорадическая форма БА, которая развивается в пожилом и старческом возрасте.

Из данных литературы известно, что при БА наблюдается холинергический дефицит, сопровождающийся снижением активности холинацетилтрансферазы и синтеза ацетилхолина. В то же время активность АХЭ и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) в коре головного мозга и цереброспинальной жидкости в ходе старения и при БА также снижается. При этом в ткани мозга изменяется соотношение активности АХЭ и БХЭ. Также показано наличие прямой корреляции между уровнем активности АХЭ в плазме крови и числом амилоидных депозитов в мозге при БА. Предварительные данные указывают на изменение активности этих ферментов при нарушении когнитивных функций и у животных. Однако комплексного исследования активности описанных ферментов в плазме крови как наиболее доступном для исследования клиническом материале при а-МКС и БА пока не проводилось.

Факторы риска:

- Генетические факторы
- Пожилой и старческий возраст. Люди пожилого возраста более подвержены этой болезни, после достижения 65 лет риск развития болезни Альцгеймера повышается вдвое каждые пять лет.
- Риск развития заболевания вдвое выше у женщин, что частично объясняется тем, что средняя продолжительность жизни у женщин выше, чем у мужчин.
- Неконтролируемая АГ, а среднем и пожилом возрасте
- Диетические факторы
- Гиперлипидемия
- СД
- ЧМТ в анамнезе
- Гиподинамия
- Низкий уровень образования и низкая интеллектуальная активность в течение жизни
- Эпизоды депрессии в молодом и среднем возрасте.
- Стресс.
- Травма головы.
- Высокий индекс массы тела в пожилом возрасте.
- Гипергомоцистеинемия.

Здоровый образ жизни снижает риск развития этого заболевания. Особенно важно это учитывать тем, у кого есть родственники с болезнью Альцгеймера.

Выделяют пресенильную и сенильную форму болезни. Пресениальный — дебют до 65 лет, сениальный после 65 лет.

Перспективными в плане ранней диагностики болезни Альцгеймера (БА) является определение концентрации следующих биомаркеров в СМЖ: концентрация тау-белка, β амилоидного белка 42 (A β 42). A β 42 находясь в сенильных бляшках запускает молекулярные изменения, которые приводят к апоптозу и некрозу нервных клеток [34]. Липидный слой мембран нейронов участвующие в процессе агрегации β амилоидного белка, а также провоспалительные цитокины которые вместе с β амилоидным белком помогают при

проведении цитотоксического сигнала. Особое внимание привлекает сфинголипиды-они представляет собой высокоактивные и многофункциональные биологические соединения. В головном мозге содержится большое количество сфинголипидов, выполняющие не только структурные роли, но и при передаче многочисленных межнейрональных импульсов. Такие сфинголипиды как церамид, сфингозин, сфингозин-1-фосфат, гликозилцерамид играют решающую роль в дифференцировке, регуляции роста и смерти клеток в ЦНС [34, 35]. В последнее время рассматривается роль микро RNAs (miRNAs); P-glycoprotein (P-gp); и свободные ионы меди для ранней диагностики БА. МикроРНК которое циркулируется, имеет ряд генов именно связанные с БА [36, 54].

Болезнь Паркинсона. Болезнь Паркинсона наиболее распространенное заболевание и занимает второе место по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний. В последнее время отмечено рост распространенности БП. Современные научные исследования сосредоточены на выявлении биомаркеров, позволяющих раннюю и точную диагностику, созданию более эффективного метода лечения. При болезни Паркинсона (БП) имеет значение определение в сыворотке крови следующих биомаркеров: альфа синуклеин, белок DJ-1, специфические антитела, биомаркеры оксидативного стресса [16-19]. Альфа синуклеин - это главный компонент тельца Леви соответственно патоморфологический признак БП и деменция с тельцами Леви [37]. В последних исследованиях показана, что повышения уровня олигомерного альфа синуклеина в плазме крови в 85% случаев специфичен для БП по сравнению с контрольной группой [38]. В патогенезе именно фосфорилированный альфа синуклеин, которое достигает 90% у больных с БП играет ключевую роль, а у здорового его содержания не превышает 4%. Белок DJ-1 в целом он обладает низкой специфичностью и редкой причиной аутосомно-рецессивной формы БП [39]. X. Lin и соавторы в работах показали значительное повышение одной из изоформ этого белка в крови пациентов с БП [40]. Из специфических антигенов при БП более 90% случаев выявляется молекула межклеточной адгезии⁴ (ICAM4), пентатрикопептид, содержащий повторяющийся домен 2 (PTCD2), миотилин (MYOT), фибронектин 1 (FN1) [41, 42]. Процесс нейродегенерации в патогенезе БП запускается под влиянием оксидативного стресса [43]. Маркерами оксидативного стресса при БП следующие; 8-гидроксидеооксигуанозин (8-OHdG), глутатион-пероксидаза (GPX) и глутатион-S-трансфераза. В слюне пациентов с БП выделены альфа синуклеин и белок DJ-1. M. Shi и соавторами выявлена снижения альфа синуклеина и повышения DJ-1 в слюне больных БП [44].

Генетические факторы риска БП. Среди генетических факторов риска БП гены следующих ферментов были наиболее изучены: глюкоцереброзидаза (англ.: glucocerebrosidase, GBA), аполипопротеин E (apolipoprotein E, APOE), белок-тау, ассоциированный с микротрубочками (microtubule-associated protein Tau, MART) и катехол-О-метилтрансфераза (catechol-O-methyltransferase, COMT).

Гены предрасположенности к когнитивному дефициту. Ген GBA. Гомозиготные мутации в гене глюкоцереброзидазы, кодирующем лизосомный фермент, который катализирует гидролизный распад бета-D-гликозилцерамида на бета-D-глюкозу и церами. Около 10% больных с БП являются обладателями мутаций в гене GBA. В большинстве работ с использованием нейропсихологического тестирования и клинического обследования показано, что когнитивные функции снижены у людей с GBA-БП по сравнению с таковыми у больных с БП. В ходе мета анализа, включившего все публикации до 2017 г., показано увеличение риска развития когнитивных нарушений у пациентов с GBA-БП в 2,4 раза [6, 7].

Ген МАРТ. Этот ген кодирует белок τ , ассоциированный с микротрубочками, который участвует в сборке и стабилизации микротрубочек. Опираясь на расходящиеся данные при исследовании групп с длительным течением заболевания, сделано предположение, что гаплотип данного гена может ускорять прогрессирование когнитивного дефицита в начале заболевания [8, 9].

Ген BDNF. Кодирует нейротрофический фактор головного мозга, участвует в развитии нейронов мозга. Наличие данного гена у пациентов без неврологических заболеваний в сыворотке крови и моче ассоциирован со снижением когнитивных функций.

Мнения разных исследователей разошлись: одни утверждают, статистически значимая связь полиморфного варианта 66MetBDNF с наличием когнитивного дефицита у пациентов с БП; другие же опровергают данную связь [10, 11].

Ген АРОЕ. Кодирует белок апополипротеин Е (АроЕ), являющийся ключевым белком-носителем для липидов и необходимым для транспорта и метаболизма амилоидного белка. У многих исследователей мнения разошлись. В ряде исследований показано, что пациенты – носители, по меньшей мере, одного аллеля Е4 гена АРОЕ (АроЕ Е4), в большей степени подвержены риску развития когнитивных нарушений.

В рамках одного из наиболее длительных исследований, со средним периодом наблюдения в 9,7 лет с момента постановки диагноза, не найдена связь между генотипом АРОЕ и развитием деменции у пациентов с БП [12, 13].

Ген СОМТ. Кодирует катехол-О-метилтрансферазу, которая представляет собой цитозольный фермент, участвующий в метаболизме дофамина. В метаанализе, включающем исследование на наличие гена СОМТ с развитием БП; связь не выявлена. Но, в одной из публикаций говорится, то повышенный уровень активности СОМТ в префронтальной коре может опосредовано влиять на когнитивные функции, за счет снижения уровня дофамина [12-15].

Болезнь Гентингтона. Джордж Гентингтон который в апреле месяца 2021 года исполнился 171 год со дня рождения, первоописателя один из орфанных заболеваний, которая в последующим был назван «Болезнь Гентингтона». По последним данным частота распространенности составляет 5,5 на 100 000 населения [53]. Болезнь Гентингтона сопряжено с селективной гибелью нейронов стриатума. Имеется данные указывающие на связь развития БГ с биоэнергетикой в митохондриях. Поэтому остается актуальным поиск биомаркеров митохондриальных нарушений при БГ []. В отличие от БП и БА, при болезни Гентингтона (БГ) имеется ген huntingtin (НТТ) для определения риска и носительства [20]. Несмотря на идентификации гена НТТ механизмы участвующие в патогенезе БГ остается не ясным [51]. Обнаружение типичной экспансии САG-повторов в гене НТТ достоверно подтверждает диагноз и определяет насильствен мутантного гена еще много лет до того, как у носителей развивается клинические признаки БГ [45]. Выявлено, что БГ развивается при наличии САG-экспансии в 36 повторов и более. При этом, если количество САG-повторов составляет от 36 до 39, БГ характеризуется неполной пенетрантностью [7, 8]. Следует отметить, что размер САG экспансии имеет очень сильную отрицательную корреляцию с возрастом дебюта заболевания: чем больше САG-повторов, тем раньше манифестирует болезнь. Клинически БГ характеризуется классической триадой симптомов [11]: двигательные расстройства (хорея, дистония, постуральные нарушения, миоклонии, брадикинезия, мышечная ригидность), психические нарушения (депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства, тревога, раздражительность, апатия, гиперсексуальность, психотические расстройства) и когнитивные нарушения (трудности в организации

собственной деятельности, инициации и упорядочивании мыслей, а также нарушения восприятия, персеверации, деменция).

Заключение

Таким образом проблемы нейродегенеративных заболеваний усугубляется тем фактом, что, на сегодняшний день существует несколько одобренных лекарств, которые в некоторой степени облегчают симптомы некоторых нейродегенеративных заболеваний, их постоянное применение часто связано с изнурительными побочными эффектами, и ни одно из них не останавливает прогрессирование дегенеративного процесса. Разработке эффективных профилактических или защитных методов лечения препятствует недостаточность наших знаний о причинах и механизмах, из-за которых нейроны погибают при нейродегенеративных заболеваниях. Несмотря на эту мрачную перспективу, некоторые нейробиологические открытия приблизили, как никогда, день, когда секреты нескольких нейродегенеративных расстройств будут раскрыты, и станут доступны эффективные терапевтические стратегии.

Список литературы:

1. Пржедборски С., Вила М., Джексон-Льюис В. Нейродегенерация. М., 2018.
2. Mackenzie I. R., Neumann M., Bigio E. H., Cairns N. J., Alafuzoff I., Kril J., Mann D. M. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update // *Acta neuropathologica*. 2010. V. 119. №1. P. 1-4. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0612-2>
3. Shafi, S., Singh, A., Ibrahim, A. M., Alhajri, N., Abu Izneid, T., & Pottoo, F. H. Role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) in neurodegenerative dementias // *European Journal of Neuroscience*. 2021. <https://doi.org/10.1111/ejn.15215>
4. Asefy Z., Hoseinnejhada S., Ceferov Z. Nanoparticles approaches in neurodegenerative diseases diagnosis and treatment // *Neurological Sciences*. 2021. P. 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05234-x>
5. Еричев В. П., Туманов В. П., Панюшкина Л. А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания // *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2012. №1. С. 62-68.
6. Brockmann K., Srulijes K., Hauser A. K., Schulte C., Csoti I., Gasser T., Berg D. GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics // *Neurology*. 2011. V. 77. №3. P. 276-280. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318225ab77>
7. Liu G., Locascio J. J., Corvol J. C., Boot B., Liao Z., Page K., Zhang J. Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical–genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts // *The Lancet Neurology*. 2017. V. 16. №8. P. 620-629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30122-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30122-9)
8. Kehagia A. A., Barker R. A., Robbins T. W. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease // *The Lancet Neurology*. 2010. V. 9. №12. P. 1200-1213. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)
9. Svetel M., Pekmezovic T., Markovic V., Novaković I., Dobričić V., Djuric G., Kostić V. No association between brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features of Parkinson's disease // *European neurology*. 2013. V. 70. №5-6. P. 257-262. <https://doi.org/10.1159/000352033>
10. Svetel M., Pekmezovic T., Markovic V., Novaković I., Dobričić V., Djuric G., Kostić V. Brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features in Parkinson's disease

// Acta Neurologica Scandinavica. 2010. V. 122. №1. P. 41-45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01253.x>

11. Sassi S. B., Nabli F., Hentati E., Nahdi H., Trabelsi M., Ayed H. B., Hentati F. Cognitive dysfunction in Tunisian LRRK2 associated Parkinson's disease // Parkinsonism & related disorders. 2012. V. 18. №3. P. 243-246. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.009>

12. Somme J. H., Gomez-Esteban J. C., Molano A., Tijero B., Lezcano E., Zarranz J. J. Initial neuropsychological impairments in patients with the E46K mutation of the α -synuclein gene (PARK 1) // Journal of the neurological sciences. 2011. V. 310. №1-2. P. 86-89. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.047>

13. Mata I. F., Leverenz J. B., Weintraub D., Trojanowski J. Q., Hurtig H. I., Van Deerlin V. M., Zabetian C. P. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease // JAMA neurology. 2014. V. 71. №11. P. 1405-1412. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1455>

14. Brockmann K., Srujijes K., Pflederer S., Hauser A. K., Schulte C., Maetzler W., Berg D. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study // Movement Disorders. 2015. V. 30. №3. P. 407-411. <https://doi.org/10.1002/mds.26071>

15. Williams-Gray C. H., Evans J. R., Goris A., Foltynie T., Ban M., Robbins T. W., Barker R. A. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort // Brain. 2009. V. 132. №11. P. 2958-2969. <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>

16. Литвиненко И. В., Красаков И. В., Бисага Г. Н., Скулябин Д. И., Полтавский И. Д. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. 2017. Т. 117. №6. С. 3-10.

17. Дон Е. С., Тарасов А. В., Эпштейн О. И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. №1. С. 52-59. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>

18. Papa L., Akinyi L., Liu M. C., Pineda J. A., Tepas III J. J., Oli M. W., Wang K. K. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury // Critical care medicine. 2010. V. 38. №1. P. 138. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b788ab>

19. Маркелова Е. В., Зенина А. А., Кадыров Р. В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга // Современные проблемы науки и образования. 2018. №5. С. 206-206.

20. Иллариошкин С. Н., Власенко А. Г., Федотова Е. Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013. Т. 7. №2.

21. Угрюмов М. В. Разработка доклинической диагностики и превентивного лечения нейродегенеративных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2015. Т. 115. №11. С. 4-14.

22. Carrillo M. C., Brashear H. R., Logovinsky V., Ryan J. M., Feldman H. H., Siemers E. R., Sperling R. A. Can we prevent Alzheimer's disease? Secondary "prevention" trials in Alzheimer's disease // Alzheimer's & Dementia. 2013. V. 9. №2. P. 123-131. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.12.004>

23. Sperling R. A., Aisen P. S., Beckett L. A., Bennett D. A., Craft S., Fagan A. M., Phelps C. H. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Alzheimer's & dementia. 2011. V. 7. №3. P. 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

24. Jack Jr C. R., Knopman D. S., Jagust W. J., Shaw L. M., Aisen P. S., Weiner M. W., Trojanowski J. Q. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade // *The Lancet Neurology*. 2010. V. 9. №1. P. 119-128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
25. Sharma S., Moon C. S., Khogali A., Haidous A., Chabenne A., Ojo C., Ebadi M. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update) // *Neurochemistry international*. 2013. V. 63. №3. P. 201-229. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.06.005>
26. Mahlknecht P., Poewe W. Is there a need to redefine Parkinson's disease? // *Journal of Neural Transmission*. 2013. V. 120. №1. P. 9-17. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1038-5>
27. Rose C. F., Capildeo R. (ed.). *Research progress in Parkinson's disease: (Progress in Neurology series)*. Pitman Medical, 1981.
28. Tetrad J. W. Preclinical Parkinson's disease: detection of motor and nonmotor manifestations // *Neurology*. 1991. V. 41. №5 Suppl 2. P. 69-71. https://doi.org/10.1212/WNL.41.5_Suppl_2.69
29. Иллариошкин С. Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2016. №1. С. 3-11.
30. Симанив Т. О. Диагностическое значение антител к аквапорино-4 при заболеваниях центральной нервной системы // *Нейрохимия*. 2014. Т. 31. №3. С. 246-246.
31. Алесенко А. В. Потенциальная роль сфинголипидов в нейропатогенезе болезни Альцгеймера // *Биомедицинская химия*. 2013. Т. 59. №1. С. 25-50.
32. Алесенко А. В. Церамиды—потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера. Потенциальная роль сфинголипидов в нейропатогенезе болезни Альцгеймера // *Психиатрия*. 2014. №1.
33. Гаврилова С. И. Подходы к превентивной терапии болезни Альцгеймера: проблемы и возможности // *Психиатрия*. 2014. №1. С. 5-12.
34. Пономарев В. В., Бойко А. В., Ионова О. А. Лабораторные биомаркеры ранней диагностики болезни Паркинсона // *Международный неврологический журнал*. 2016. №3. С. 17-22.
35. El-Agnaf O. M., Salem S. A., Paleologou K. E., Curran M. D., Gibson M. J., Court J. A., Allsop D. Detection of oligomeric forms of α -synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease // *The FASEB journal*. 2006. V. 20. №3. P. 419-425.
36. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations // *Parkinsonism & related disorders*. 2013. V. 19. №4. P. 407-415. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.020>
37. Lin X., Cook T. J., Zabetian C. P., Leverenz J. B., Peskind E. R., Hu S. C., Zhang J. DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease // *Scientific reports*. 2012. V. 2. №1. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.020>
38. Nagele R. G., Clifford P. M., Siu G., Levin E. C., Acharya N. K., Han M., Levitas A. Brain-reactive autoantibodies prevalent in human sera increase intraneuronal amyloid- β 1-42 deposition // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011. V. 25. №4. P. 605-622. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110098>
39. Niranjana R. The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes // *Molecular neurobiology*. 2014. V. 49. №1. P. 28-38. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8483-x>

40. Shi M., Bradner J., Hancock A. M., Chung K. A., Quinn J. F., Peskind E. R., Zhang J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression // *Annals of neurology*. 2011. V. 69. №3. P. 570-580. <https://doi.org/10.1002/ana.22311>
41. Giacomello M., Hudec R., Lopreiato R. Huntington's disease, calcium, and mitochondria // *Biofactors*. 2011. V. 37. №3. P. 206-218. <https://doi.org/10.1002/biof.162>
42. Гусев Е. И., Бойко А. Н. Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы // *Consilium medicum*. 2000. Т. 2. №2. С. 84-88.
43. Свист П. Г., Ахмедзянова Д. А. Лечение нейродегенеративных заболеваний путем использования нервных стволовых клеток // *Prospective research solutions*. 2021. С. 170-183.
44. Пчелин П. В., Коротыш М. А., Ковалева Т. Ф., Копишинская С. В., Мухина И. В. Митохондриальное дыхание скелетных мышц у пациентов с болезнью Гентингтона изменяется до манифестации заболевания // *Гены и Клетки*. 2020. Т. 15. № S3. С. 110-111.
45. Кривоножкина П. С. Хорея без хореи, или Психические расстройства в дебюте болезни Гентингтона // *Российский неврологический журнал*. 2021. Т. 26. №1. С. 34-38.

References:

1. Przhedborski, S., Vila, M., & Dzhekson, L'yuis V. (2018). *Neurodegeneratsiya*. Moscow.
2. Mackenzie, I. R., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., Kril, J., ... & Mann, D. M. (2010). Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta neuropathologica*, 119(1), 1-4. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0612-2>
3. Shafi, S., Singh, A., Ibrahim, A. M., Alhajri, N., Abu Izneid, T., & Pottoo, F. H. (2021). Role of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) in neurodegenerative dementias. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.15215>
4. Asefy, Z., Hoseinnejad, S., & Ceferov, Z. (2021). Nanoparticles approaches in neurodegenerative diseases diagnosis and treatment. *Neurological Sciences*, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05234-x>
5. Erichev, V. P., Tumanov, V. P., & Panyushkina, L. A. (2012). Glaukoma i neurodegenerativnye zabolevaniya. *Glaukoma. Zhurnal NII GB RAMN*, (1), 62-68.
6. Brockmann, K., Srulijes, K., Hauser, A. K., Schulte, C., Csoti, I., Gasser, T., & Berg, D. (2011). GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology*, 77(3), 276-280. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318225ab77>
7. Liu, G., Locascio, J. J., Corvol, J. C., Boot, B., Liao, Z., Page, K., ... & Zhang, J. (2017). Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical–genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts. *The Lancet Neurology*, 16(8), 620-629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30122-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30122-9)
8. Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)
9. Svetel, M., Pekmezovic, T., Markovic, V., Novaković, I., Dobričić, V., Djuric, G., ... & Kostić, V. (2013). No association between brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features of Parkinson's disease. *European neurology*, 70(5-6), 257-262. <https://doi.org/10.1159/000352033>
10. Gao, L., Díaz-Corrales, F. J., Carrillo, F., Díaz-Martín, J., Caceres-Redondo, M. T., Carballo, M., ... & Mir, P. (2010). Brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and

clinical features in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 122(1), 41-45. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01253.x>

11. Sassi, S. B., Nabli, F., Hentati, E., Nahdi, H., Trabelsi, M., Ayed, H. B., ... & Hentati, F. (2012). Cognitive dysfunction in Tunisian LRRK2 associated Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 18(3), 243-246. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.10.009>

12. Somme, J. H., Gomez-Esteban, J. C., Molano, A., Tijero, B., Lezcano, E., & Zarranz, J. J. (2011). Initial neuropsychological impairments in patients with the E46K mutation of the α -synuclein gene (PARK 1). *Journal of the neurological sciences*, 310(1-2), 86-89. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.047>

13. Mata, I. F., Leverenz, J. B., Weintraub, D., Trojanowski, J. Q., Hurtig, H. I., Van Deerlin, V. M., ... & Zabetian, C. P. (2014). APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease. *JAMA neurology*, 71(11), 1405-1412. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1455>

14. Brockmann, K., Srulijes, K., Pfloderer, S., Hauser, A. K., Schulte, C., Maetzler, W., ... & Berg, D. (2015). GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Movement Disorders*, 30(3), 407-411. <https://doi.org/10.1002/mds.26071>

15. Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., ... & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132(11), 2958-2969. <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>

16. Litvinenko, I. V., Krasakov, I. V., Bisaga, G. N., Skulyabin, D. I., & Poltavskii, I. D. (2017). Sovremennaya kontseptsiya patogeneza neurodegenerativnykh zabolevanii i strategiya terapii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova. Spetsvypuski*, 117(6), 3-10.

17. Don, E. S., Tarasov, A. V., Epshtein, O. I., & Tarasov, S. A. (2017). Biomarkery v meditsine: poisk, vybor, izuchenie i validatsiya. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 62(1): 52-59. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-52-59>

18. Papa, L., Akinyi, L., Liu, M. C., Pineda, J. A., Tepas III, J. J., Oli, M. W., ... & Wang, K. K. (2010). Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Critical care medicine*, 38(1), 138. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b788ab>

19. Markelova, E. V., Zenina, A. A., & Kadyrov, R. V. (2018). Neuropeptidy kak markery povrezhdeniya golovnoy mozga. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (5), 206-206.

20. Illarioshkin, S. N., Vlasenko, A. G., & Fedotova, E. Yu. (2013). Sovremennye vozmozhnosti identifikatsii latentnoi stadii neurodegenerativnogo protsessa. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*, 7(2).

21. Ugryumov, M. V. (2015). Razrabotka doklinicheskoi diagnostiki i preventivnogo lecheniya neurodegenerativnykh zabolevanii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*, 115(11), 4-14.

22. Carrillo, M. C., Brashear, H. R., Logovinsky, V., Ryan, J. M., Feldman, H. H., Siemers, E. R., ... & Sperling, R. A. (2013). Can we prevent Alzheimer's disease? Secondary "prevention" trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9(2), 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.12.004>

23. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... & Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

24. Jack Jr, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119-128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
25. Sharma, S., Moon, C. S., Khogali, A., Haidous, A., Chabenne, A., Ojo, C., ... & Ebadi, M. (2013). Biomarkers in Parkinson's disease (recent update). *Neurochemistry international*, 63(3), 201-229. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.06.005>
26. Mahlknecht, P., & Poewe, W. (2013). Is there a need to redefine Parkinson's disease?. *Journal of Neural Transmission*, 120(1), 9-17. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1038-5>
27. Rose, C. F., & Capildeo, R. (Eds.). (1981). *Research progress in Parkinson's disease: (Progress in Neurology series)*. Pitman Medical.
28. Tetrad, J. W. (1991). Preclinical Parkinson's disease: detection of motor and nonmotor manifestations. *Neurology*, 41(5 Suppl 2), 69-71. https://doi.org/10.1212/WNL.41.5_Suppl_2.69
29. Illarioshkin, S. N. (2016). Bolezn' Gentingtona kak model' dlya izucheniya neirodegenerativnykh zabolevaniy. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizhenii*, (1), 3-11.
30. Simaniv, T. O. (2014). Diagnosticheskoe znachenie antitel k akvaporinu-4 pri zabolevaniyakh tsentral'noi nervnoi sistemy. *Neirokhimiya*, 31(3), 246-246.
31. Alesenko, A. V. (2013). Potentsial'naya rol' sfingolipidov v neiropatogeneze bolezni Al'tsgeimera. *Biomeditsinskaya khimiya*, 59(1), 25-50.
32. Alesenko, A. V. (2014). Tseramidy—potentsial'nye biomarkery bolezni Al'tsgeimera. Potentsial'naya rol' sfingolipidov v neiropatogeneze bolezni Al'tsgeimera. *Psikhiatriya*, (1).
33. Gavrilova, S. I. (2014). Podkhody k preventivnoi terapii bolezni Al'tsgeimera: problemy i vozmozhnosti. *Psikhiatriya*, (1), 5-12.
34. Ponomarev, V. V., Boiko, A. V., & Ionova, O. A. (2016). Laboratornye biomarkery rannei diagnostiki bolezni Parkinsona. *Mezhdunar. nevrol. Zhurn*, (3(81)).
35. El-Agnaf, O. M., Salem, S. A., Paleologou, K. E., Curran, M. D., Gibson, M. J., Court, J. A., ... & Allsop, D. (2006). Detection of oligomeric forms of α -synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *The FASEB journal*, 20(3), 419-425.
36. Puschmann, A. (2013). Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism & related disorders*, 19(4), 407-415. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.020>
37. Lin, X., Cook, T. J., Zabetian, C. P., Leverenz, J. B., Peskind, E. R., Hu, S. C., ... & Zhang, J. (2012). DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease. *Scientific reports*, 2(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.020>
38. Nagele, R. G., Clifford, P. M., Siu, G., Levin, E. C., Acharya, N. K., Han, M., ... & Levitas, A. (2011). Brain-reactive autoantibodies prevalent in human sera increase intraneuronal amyloid- β 1-42 deposition. *Journal of Alzheimer's Disease*, 25(4), 605-622. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110098>
39. Niranjana, R. (2014). The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes. *Molecular neurobiology*, 49(1), 28-38. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8483-x>
40. Shi, M., Bradner, J., Hancock, A. M., Chung, K. A., Quinn, J. F., Peskind, E. R., ... & Zhang, J. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Annals of neurology*, 69(3), 570-580. <https://doi.org/10.1002/ana.22311>

41. Giacomello, M., Hudec, R., & Lopreiato, R. (2011). Huntington's disease, calcium, and mitochondria. *Biofactors*, 37(3), 206-218. <https://doi.org/10.1002/biof.162>
42. Gusev, E. I., & Boiko, A. N. 2000. Demieliniziruyushchie zabolevaniya tsentral'noi nervnoi sistemy. *Consilium medicum*, 2(2), 84-88. (in Russian).
43. Svist, P. G., & Akhmedzyanova, D. A. (2021). Lechenie neurodegenerativnykh zabolevanii putem ispol'zovaniya nervnykh stvolovykh kletok. *Prospective research solutions*, 170-183. (in Russian).
44. Pchelin, P. V., Korotysh, M. A., Kovaleva, T. F., Kopishinskaya, S. V., & Mukhina, I. V. (2020). Mitokhondrial'noe dykhanie skeletnykh myshts u patsientov s boleznyu gentingtona izmenyaetsya do manifestatsii zabolevaniya. *Geny i Kletki*, 15(S3), 110-111. (in Russian).
45. Krivonozhkina, P. S. (2021). Khoreya bez khorei, ili Psikhicheskie rasstroistva v debyute bolezni Gentingtona. *Rossiiskii nevrologicheskii zhurnal*, 26(1), 34-38. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 18.08.2021 г.

Принята к публикации
14.08.2021 г.

Ссылка для цитирования:

Юсупов Ф. А., Юлдашев А. А. Биомаркеры нейродегенеративных заболеваний // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. С. 341-353. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/30>

Cite as (APA):

Yusupov, F., & Yuldashev, A. (2021). Biomarkers of Neurodegenerative Diseases. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9), 341-353. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/30>