

## Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии

И.В. ЛИТВИНЕНКО\*, И.В. КРАСАКОВ, Г.Н. БИСАГА, Д.И. СКУЛЯБИН, И.Д. ПОЛТАВСКИЙ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, Санкт-Петербург, Россия

Рассмотрены вопросы патогенеза воспалительных и дегенеративных заболеваний нервной системы на примере болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза. Освещена общность механизмов нейродегенерации при этих заболеваниях на основании результатов работ последних лет. Обсуждается роль нейродегенерации как ведущего процесса, приводящего к стойкой инвалидизации пациентов с рассеянным склерозом. Оценивается вклад воспалительного процесса и хронической инфекции в манифестацию и прогрессирование нейродегенеративного заболевания. Рассматриваются вопросы обоснованности проведения нехарактерной для конкретного заболевания терапии: применение интерферонов, противовоспалительных препаратов, статинов, витамина D, моноклональных антител, коррекция дисбиотических процессов тонкой кишки при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, патогенез, воспаление, нейродегенерация, терапия.

### Modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and therapeutic strategy

I.V. LITVINENKO, I.V. KRASAKOV, G.N. BISAGA, D.I. SKULYABIN, I.D. POLTAVSKY

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Here we discuss the pathogenesis of the inflammatory and degenerative nervous system disorders on the example of Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis. Common mechanisms of neurodegeneration in these diseases are reviewed. The role of neurodegeneration as the main process leading to the resistant disability of patients with multiple sclerosis is discussed. The authors consider a contribution of inflammatory process and chronic infection to the manifestation and progressing of a neurodegenerative disease and discuss the use of treatment not usually indicated including interferon, anti-inflammatory drugs, statin, vitamin D, monoclonal antibodies, correction of the intestinal microbiota in Parkinson's disease and Alzheimer's disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, pathogenesis, inflammation, neurodegeneration, therapy.

Сегодня становится все труднее провести разграничение между сосудистым, дегенеративным и иммуноопосредованным (аутоиммунным, воспалительным) заболеваниями нервной системы. Этому способствовали обнаружение общих факторов риска развития болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции [1–3], выявление маркеров нейродегенерации при рассеянном склерозе (РС) [4–7], данных об ускорении прогрессирования нейродегенеративного заболевания — болезни Паркинсона (БП), а также БА в условиях активации системного воспаления [8, 9] и целый ряд других открытий.

Воспаление относится к типовым патологическим процессам организма человека. Типовой патологический процесс проявляется рядом характерных признаков:

- стереотипностью (развитие по генетически детерминированным механизмам независимо от локализации и этиологии);
- универсальностью (протекание как интегральной части патогенеза разных нозологических форм на разных уровнях организации биологической системы);
- полиэтиологичностью (индуцирование большим числом этиологических факторов различной природы и происхождения, выполняющих лишь триггерную роль);
- аутохтонностью (наличие потенциала саморазвития);
- резервированием надежности (наличие нескольких эволюционно сложившихся путей реализации);

— интерактивностью (способность индуцировать и амплифицировать развитие других типовых патологических процессов);

— эквивиальностью (однотипность финальных результатов).

РС — заболевание, традиционно относящееся к аутоиммунным с развитием воспалительных процессов в центральной нервной системе (ЦНС). Благодаря последним исследованиям представление о РС существенно изменилось. Появились убедительные данные о роли нейродегенерации как ведущего процесса, приводящего к стойкой инвалидизации пациентов [4, 7, 10, 11]. Выяснилось, что количество очагов в T2-режиме магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе активно накапливающих контраст, не коррелирует со степенью инвалидизации и не характеризует прогрессирование болезни. Кроме того, нередко новые T2-очаги демиелинизации по данным МРТ остаются клинически бессимптомными. Эти данные создали основу новой гипотезы, согласно которой РС рассматривается как нейродегенеративное заболевание. Действительно, постепенное и неуклонное нарастание инвалидизации, как это происходит при вторично-прогрессирующем и первично-прогрессирующем РС, более типично для течения дегенеративного процесса. В основе нарастания необратимого неврологического дефицита лежит формирование так называемых черных дыр (участков необратимой гибели аксонов при визуализации в T1-режиме) и развитие атрофии головного и спинного мозга, видимых при МРТ [11].

На определенных этапах механизмы нейродегенерации при РС и БА могут иметь общие черты. Так, при БА прогрессирование заболевания связывают с накоплением патологического белка бета-амилоида, нейрофиламентов в головном мозге. При РС также было обнаружено скопление предшественника бета-амилоида, который является основным составляющим амилоидных бляшек при БА, в аксонах вокруг бляшек, и концентрация этого белка коррелирует со стадиями заболевания [12]. Исследования, опубликованные в октябре 2016 г., указывают на то, что низкое содержание бета-амилоида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) является биомаркером нарастания инвалидизации по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS) в течение 3-летнего наблюдения, а уровень тау-белка в ЦСЖ коррелирует с увеличением общего объема очагов в T2- и T1-режимах при МРТ головного мозга [13]. Низкие значения уровня бета-амилоида в ЦСЖ определяли прогрессирование заболевания и инвалидизацию в течение ближайших 3 лет ( $p=0,009$ ). Авторы подтверждают положение, что нарушение обмена бета-амилоида может служить маркером нейродегенерации при РС и определять формирование необратимого неврологического дефекта.

Хотя теоретически скопление предшественника бета-амилоида могло бы сдерживать воспаление, имеются сведения, что этот белок оказывает нейротоксическое действие и вызывает воспалительные изменения в демиелинизированных аксонах. При введении животным белка бета-амилоида описаны повреждение и демиелинизация аксонов [14]. Более того, вакцинация животных амилоидным белком приводила к повреждению белого вещества и гибели олигодендроцитов, уменьшению числа нейронов в перивентрикулярной зоне, гиппокампе, подавлению нейрогенеза. Вместе с тем существует гипотеза, что бета-амилоид может выступать и как белок, ограничивающий воспаление вокруг бляшек [15].

В настоящее время активно обсуждается возможность определения при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиолигандами, способными метить церебральный бета-амилоид, как зон демиелинизации, так и участков ремиелинизации. Другой белок, ответственный за развитие нейродегенерации, — альфа-синуклеин, патологические формы которого связывают с развитием и прогрессированием БП, также может принимать участие в патогенезе РС. Было установлено, что уровень альфа-синуклеина повышается при обострении РС и оптикомиелите [5].

Остается принципиальный вопрос: если возможно остановить прогрессирование повреждения белого вещества при РС, то можно ли остановить прогрессирование болезни и инвалидизацию? Некоторые последние исследования указывают на способность ингибиторов миграции макрофагов, моноклональных антител, направленных против определенных популяций T- и В-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и прочих регуляторных процессов иммунной системы, влиять не только на частоту обострений, но и уменьшать по сравнению с плацебо степень атрофии головного мозга [16—18]. Это с большей вероятностью указывает на вторичность нейродегенеративного процесса по отношению к воспалительному. Отсутствие данных об определенных генетических маркерах РС (до настоящего времени не установлены гены, определяющие развитие РС), высокая частота развития заболевания у лиц, перенесших инфицирование вирусом Эпштейна—Барр, и, наоборот, крайне редкая встречаемость РС у не болевших этой инфекцией также свидетельствуют о первичности воспалительных процессов при ремиттирующем РС с присоединением атрофии и гибели аксонов при прогрессирующем течении [19].

Наличие митохондриальной дисфункции, оксидативного повреждения, характерных для нейродегенеративного процесса, также может способствовать дегенерации аксонов и нейронов при РС. Недавно опубликованы данные о замедлении атрофии головного мозга при длительном применении 1200 мг

антиоксиданта липоевой кислоты у больных с вторично прогрессирующим РС в слепом плацебо-контролируемом исследовании [20]. Средний балл по шкале EDSS в этом исследовании у больных составлял 5,5. К концу 96-й недели рассчитывали процент годовой атрофии всего головного мозга и сравнивали между группами. Оказалось, что в группе больных, принимавших липоевую кислоту, степень атрофии была в 3 раза меньше, чем в группе плацебо (0,22 и 0,66% в год соответственно,  $p=0,004$ ). Известно также, что низкий уровень витамина D<sub>3</sub> в крови является прогностически неблагоприятным фактором развития и прогрессирования РС [21], и назначение терапевтических доз витамина D<sub>3</sub> оказывает благоприятное влияние на течение заболевания [7, 11, 22].

Сложнее ситуация с пониманием патогенеза нейродегенеративных заболеваний, к которым в первую очередь относятся БА и БП. В основе их развития лежит накопление патологических молекул тау-белка с образованием нейрофибриллярных клубочков и амилоидных бляшек при БА и интранейрональная экспансия патологических форм белка альфа-синуклеина при БП. Но всегда ли правильно бывают понятии причины и пусковые факторы возникновения этих болезней и, самое главное, можно ли выделить ключевые звенья прогрессирования этих хронических инвалидизирующих заболеваний нервной системы?

Заслуживает внимания тот факт, что любая хроническая инфекция может способствовать манифестации нейродегенеративного заболевания. Длительная персистенция вирусов простого герпеса 1-го типа ассоциирована с риском развития деменции и БА, цитомегаловируса — с развитием сосудистой деменции [23]. Хроническая инфекция приводит к активации микроглии в головном мозге, синтезу провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , FGAP, IL-1, IL-6, индуцибельной формы оксида азота и др.) и запускает нейродегенеративный процесс. Первоначально защитный механизм трансформируется в патологический.

БП относят к классическим нейродегенеративным заболеваниям [24]. В основе заболевания лежит нарушение конформации клеточного белка альфа-синуклеина — основного компонента телец Леви (тельца Леви, представляющие собой крупные эозинфильные включения в цитоплазме дегенерирующих нейронов, считаются патогномоничным морфологическим признаком БП). Несмотря на обычно медленное постепенное прогрессирование БП, известно, что перенесенные острые вирусные, бактериальные инфекционные заболевания, травмы вызывают ухудшение состояния больных, вплоть до выраженной декомпенсации. Так, любое воздействие на организм, провоцирующее системную или локальную воспалительную реакцию, негативно

влияет на симптомы болезни. Изучение этих фактов привело к пониманию роли воспаления в ЦНС, которое может быть инициатором и фактором, способствующим прогрессированию как моторных, так и немоторных симптомов БП [8, 9]. Классические биомаркеры воспаления в периферической крови больных с БП (TNF- $\alpha$ , С-реактивный белок) коррелировали с показателями шкал, оценивающих депрессию, утомляемость, когнитивные функции и даже галлюцинации. Повышенный уровень С-реактивного белка положительно коррелировал с двигательным разделом унифицированной шкалы оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS). Глиальные клетки обеспечивают выживание нейронов за счет высвобождения трофических факторов и поддержания локальной иммунореактивности. Под влиянием различных воздействий (травма головного мозга, инфекция) клетки микроглии и астроглии активизируются и удаляют поврежденные клетки мозга. Однако при нейродегенеративных заболеваниях хроническая активация микроглии и астроглии приводит к реактивному микроглиозу и астроглиозу. Глиоз нарушает процессы нейропластичности и усиливает нейротоксические эффекты альфа-синуклеина и цитокинов. Сегодня можно говорить о том, что дегенеративный процесс при БП происходит при активном участии микроглии с вовлечением не только астроглии, но и олигодендроцитов. Последние данные о патологии проводящих путей и миелинизированных волокон указывают на определенную их роль в прогрессировании болезни [25, 26]. Если воспалительные медиаторы связаны с прогрессированием болезни, то существует потенциальная возможность селективной противовоспалительной терапии влиять на прогрессирование БП в целом. Имеющиеся сведения о снижении риска развития БП и БА у лиц, принимавших чаще нестероидные противовоспалительные препараты (в частности, ибупрофен снижает риск на 21%), носят ретроспективный характер, но до последнего времени не проведено клинических исследований новых препаратов, влияющих на процессы воспаления [27, 28]. Получены лишь экспериментальные данные о способности блокатора растворимой формы TNF- $\alpha$  XPro 1595 препятствовать гибели нейронов черной субстанции и активации глии в головном мозге у животных на 6-OHDA-новой модели паркинсонизма [29]. При этом оказалось, что импульсное введение леводопы экспериментальным животным вызывает повышенный синтез провоспалительных цитокинов в стриатуме и индукцию дискинезий, сопоставимые с системным введением бактериального липополисахарида. Внутривентрикулярное введение липополисахарида (активатор системного воспаления) сопровождалось активацией синтеза индуцибельной формы NO, TNF- $\alpha$ , GFAP в стриатуме и достоверно повышало выраженность

дискинезий, в то время как постоянное введение леводопы с помощью помпы не сопровождалось изменением синтеза провоспалительных цитокинов в мозге и не индуцировало развитие дискинезий [30].

Особый интерес представляют данные о роли хронического воспаления в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) как триггера нейродегенеративных заболеваний, в том числе при БП [31]. Экспериментальные исследования убедительно указывают на роль дисбиотических процессов тонкой кишки в инициации и прогрессировании БП. В исследованиях на мышинных моделях, которые экспрессируют альфа-синуклеин, установлено, что микробиоматерия пищеварительного тракта необходима для реализации моторных нарушений, активации микроглии и расширения зон накопления патологического белка альфа-синуклеина в мозге. При этом антибиотикотерапия препятствует, а микробная реколонизация — способствует двигательным расстройствам у взрослых животных. Это свидетельствует о том, что постнатальная передача сигналов между пищеварительным трактом и головным мозгом модулирует болезнь. Оказалось, что пероральный прием определенных микробных метаболитов кишечной флоры стерильным мышам вызывает воспаление в ЦНС и моторные симптомы паркинсонизма. Так, микробное обсеменение кишечника мышей, которые экспрессируют альфа-синуклеин, микробиоматериалами кишки от пациентов с БП усиливает моторные симптомы по сравнению с пересадками микробиоматериалов от здоровых человеческих доноров. Эти результаты показывают, что бактерии пищеварительного тракта регулируют двигательные расстройства у мышей, и предполагают, что альтерация человеческого микробиома представляет фактор риска БП. Хроническое воспаление в тонкой кишке может приводить к активации глиальных клеток энтеральной нервной системы (преимущественно вегетативных волокон) и нарушению конформационных свойств белков (в данном случае альфа-синуклеина). В дальнейшем по афферентным волокнам блуждающего нерва абerrантные молекулы альфа-синуклеина трансинаптически проникают в ЦНС и начинают проявлять прионоподобные свойства. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные крупного 20-летнего исследования, опубликованного в 2015 г., где показано снижение риска развития БП у лиц, перенесших двустороннюю ваготомию, почти в 2 раза [32]. Последние данные, опубликованные в 2017 г. по результатам изучения биопсийного материала прямой кишки, подтверждают наличие воспаления и дисфункции интестинального барьера у пациентов с БП, способствующих накоплению патологических форм фосфорилированного альфа-синуклеина в подслизистых ганглиях и нервных волокнах [33]. Таким образом, одним из терапевтических направлений при БП мо-

жет являться модификация кишечного микробиома, снижение проницаемости интестинального эпителиального барьера с целью устранения дисбиоза и хронического воспаления, как, возможно, первого шага последующего разрушительного каскада нейродегенеративного процесса при этом заболевании.

С учетом противовоспалительного потенциала статинов привлекает внимание и активно обсуждается не только их роль в терапии сосудистых заболеваний, но и их применение в качестве средств профилактики и, возможно, лечения БА и БП [34]. Благоприятное влияние статинов на воспаление реализуется достаточно сложным механизмом, включающим блокирование водородпотребляющей активности метаногенной микрофлоры кишечника (без формирования дисбиоза) и ингибирующее влияние молекулярного водорода на экспрессию мРНК индуцибельной NO-синтазы и провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$ ) [35].

Для оценки влияния статинов на риск развития БА и БП в США было выполнено большое многоцентровое исследование [34], в котором проанализированы данные более 4,5 млн пациентов старше 65 лет, у которых на момент включения в протокол наблюдения не было выявлено признаков БА и БП. Пациенты получали различную терапию по поводу гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и других хронических заболеваний. Около 700 тыс. из них получали терапию симвастатином. В качестве конечной точки рассматривали наступление нового случая развития деменции (БА) и БП. Прием симвастатина снижал риск развития деменции у этих больных более чем в 2 раза (отношение шансов 0,46;  $p < 0,0001$ ), также достоверно реже развивалась БП (отношение шансов 0,51, 95% доверительный интервал 0,4—0,55;  $p < 0,0001$ ).

Данные о протективном эффекте статинов на развитие БП были подтверждены в другом крупном американском исследовании [36], включавшем 94 308 мужчин и женщин, наблюдавшихся в течение 7 лет. За этот период БП была впервые установлена у 1035 больных. Прием симвастатина достоверно снижал риск развития заболевания (соотношение риска 0,73, 95% доверительный интервал 0,60—0,88;  $p = 0,001$ ).

Говоря о воспалении как типовом патологическом процессе, можно увидеть не только общие черты патогенеза при разных прогрессирующих заболеваниях нервной системы. Следует также обратить внимание на новые возможности патогенетической терапии.

Интерес представляют данные о способности бета-интерферона, применяемого для лечения РС, активировать процессы аутофагии в нейронах, приводя к деградации патологических форм альфа-си-



нуклеина [37]. Такой механизм препарата может быть полезен на ранних стадиях БП. Важно отметить, что некоторые противопаркинсонические препараты, доказавшие высокую эффективность, обладают противовоспалительным эффектом [38, 39]. Так, агонист D<sub>3</sub>-дофаминовых рецепторов прамипексол в экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита проявил выраженные противовоспалительные свойства, блокируя воспаление в спинном и головном мозге, снижая выраженность демиелинизации, продукции воспалительных цитокинов IL-17, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [40].

Кроме того, снижение уровня витамина D<sub>3</sub> является фактором риска развития как РС, так и БП [41]. При обследовании 478 пациентов с БП и 431 здорового из контрольной группы выявили, что дефицит витамина D (содержание в крови менее 20 нг/мл) и даже его незначительное снижение (содержание в крови менее 30 нг/мл) повышают риск развития БП в 2,6 и 2,1 раза соответственно ( $p < 0,0001$ ). Известно, что 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> дозозависимым образом тормозит экспрессию индуцибельной изоформы синтазы оксида азота и тем самым также проявляет противовоспалительный эффект.

Стресс эндоплазматического ретикулума и дисфункция митохондрий играют особую роль в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Стресс эндоплазматического ретикулума способствует появлению белков с неправильным конформационным состоянием. При этом митохондриальные изоформы индуцибельной NO-синтазы в условиях оксидативно-нитрозативного стресса могут запускать генерацию целого каскада цитотоксических производных. В этой ситуации пристальное внимание привлекают митохондрий-таргетированные ингибиторы индуцибельной NO-синтазы, к числу которых можно отнести мелатонин, подавляющий экспрессию и активность индуцибельной митохондриальной NO-синтазы, а также, по-видимому, ингибирующий мобилизацию ионов кальция из внутриклеточных депо. По мнению некоторых исследователей [42, 43], расшифровка механизмов конформации и последующее распространение альфа-синуклеина при обязательном нарушении обмена железа являются двумя главными ключами в открытии причин БП.

Исходя из представлений о том, что при нейродегенеративных заболеваниях наиболее значимым источником прооксидантов и критически важной мишенью их повреждающего действия являются митохондрии, активность которых стимулируется ионами кальция, железа, эффективными направлениями метаболической терапии представляются:

— поддержание кальциевого гомеостаза в клетке блокаторами глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин, амантадин);

— блокирование продукции и детоксикация прооксидантов в митохондриях (мелатонин, липоевая кислота, мексидол, витамин D<sub>3</sub>). Потенциально положительные эффекты мексидола (эмоксипина сукцинат) могут быть ассоциированы именно с железохелатирующим действием фосфорилированных и нефосфорилированных производных эмоксипина [44];

— ингибирование форсирования митохондриальной транзитной проницаемости (мелатонин, мемантин) [45];

— подавление стресса эндоплазматического ретикулума (зонизамид) [46].

Предложенные ранее терапевтические подходы являются неселективными к определенным нозологическим формам нейродегенеративных заболеваний, не имеют специфической точки приложения к определенному белку, нарушение конформации которого вызывает болезнь. В последнее время сформулированная концепция конформационных заболеваний предполагает вклад определенного белка или нескольких белков в инициацию и прогрессирование болезни [47]. Но и здесь мы сталкиваемся с наличием сочетаний нескольких вариантов белок-ассоциированной нейропатологии. Так, при БП обнаруживаются не только внутриклеточная аккумуляция альфа-синуклеина, но и бета-амилоида. Кроме того, течение болезни при этом носит неблагоприятный характер с развитием деменции, постуральной неустойчивости, застываний и падений, что требует дифференциальной диагностики с деменцией с тельцами Леви (болезнь диффузных телец Леви) и сближает их клиническую картину [48, 49]. Опубликованные в 2017 г. данные ПЭТ с радиолигандом, меченным на бета-амилоид, у пациентов с ранними стадиями БП (до III стадии по Хен—Яру) и на поздних (от III стадии по Хен—Яру) показали достоверное увеличение накопления бета-амилоида в коре, начиная с III стадии. Таким образом, кортикальное накопление бета-амилоида может быть определяющим фактором развития перехода от ранних к поздним стадиям болезни [50].

Концепция нейротоксичности бета-амилоида и его роли в прогрессировании БА могла быть отклонена, если бы не последнее исследование с моноклональными антителами [51], результаты которого позволили вновь приобрести надежду всем исследователям и родственникам больных, столкнувшимся с этим заболеванием. С 2012 по 2014 г. в США проведено испытание нового препарата, представляющего собой моноклональные антитела к бета-амилоиду, у 163 больных БА на начальных стадиях заболевания. Всем больным выполняли ПЭТ с радиолигандом, способным метить накопление амилоида в головном мозге. Ежемесячно больным вводили инфузии адуканумаба в разных дозах (1, 3, 6 или 10 мг на 1 кг массы тела). Результаты оценивали на 26-й и

54-й неделях лечения. Результаты показали, что у пациентов, получавших максимальную дозу адуканумаба в течение года, отмечено существенное снижение количества амилоидных бляшек в головном мозге с одновременным прекращением прогрессирования нарушения когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE). При этом показатели пациентов из группы плацебо продолжали прогрессивно ухудшаться.

Аналогичные подходы апробируются и при БП. В экспериментальной модели паркинсонизма было установлено, что антитела к С-терминалям альфа-синуклеина блокируют трансинаптическое распространение патологического белка в ЦНС [52]. В настоящее время в мире проходят клинические исследования по оценке эффективности пассивной и активной иммунизации против альфа-синуклеина у пациентов с БП, результаты которых позволяют получить подтверждение о решающей роли трансинаптического распространения патологических форм белка синуклеина в патогенезе БП. Однако следует учитывать варианты заболевания, при которых имеется синергизм или сочетание как минимум двух вариантов протеинопатии (бета-амилоид и альфа-синуклеин). В таких случаях, вероятно, необходимо рассматривать двойную терапию моноклональными антителами, влияющую на амилоидогенез и синуклеинопатию.

Таким образом, становится очевидно, что агенты, провоцирующие воспаление, могут способствовать развитию хронических прогрессирующих заболеваний нервной системы и являться триггерами нейродегенерации. На этапе инициации патологического процесса его развитие определяется не специфичностью провоцирующего агента (не принципиально, какой именно это вирус или бактерия), а его способностью длительно персистировать в организме и вызывать хроническое воспаление низкой интенсивности. Снижение инфекционной на-

грузки на организм за счет элиминации бактерий и подавления репликации вирусов обеспечит уменьшение риска как дегенеративных, так и сосудистых заболеваний нервной системы. Следует исключить применение так популярных в нашей стране неселективных иммуностимуляторов, особенно бактериальных липополисахаридов (пирогенал), у лиц с высоким риском развития нейродегенеративных заболеваний и тем более у пациентов с наличием таких заболеваний. Разработка направлений, влияющих на воспалительный процесс в целом, устранение дисбиотических изменений в ЖКТ, подавление целого ряда сопряженных метаболических сдвигов создадут основу развития профилактики нейродегенеративных заболеваний и замедление темпов их прогрессирования. Решение вопросов терапии узконаправленными моноклональными антителами, в зависимости от вида протеинопатии, должно проводиться, вероятно, параллельно на ранних стадиях заболеваний.

Понимание точных механизмов дегенерации позволит снизить инвалидизацию при прогрессирующих заболеваниях головного мозга. Последние успехи в лечении БА связаны с селективным иммунологическим направлением терапии, а недавние исследования указывают, что при РС могут быть полезными препараты с метаболическим и антиоксидантным механизмами действия [7, 53]. Таким образом, все время придется решать вопрос, что первично — воспаление или дегенерация. Эта ситуация напоминает вопрос о курице или яйце. Но при применении современных лабораторных и инструментальных биомаркеров такая диагностика становится все более точной. И, самое главное, это позволит выделить ведущее звено патогенеза при этих заболеваниях и назначить обоснованную терапию.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Одинак М.М., Алексеева Л.А., Монахова Н.Е. Значение определения белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости в диагностике когнитивных расстройств сосудистого и нейродегенеративного генеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;4:21-27. [Lobzin VYu, Emelin AYu, Odinak MM, Alekseeva LA, Monakhova NE. Value of determining the cerebrospinal fluid protein markers of amyloidosis and neurodegeneration in the diagnosis of vascular and neurodegenerative cognitive impairments. *Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013; 4:21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2450>
2. Лобзин В.Ю., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю. Гипергомоцистеинемия — фактор риска цереброваскулярного повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015;52(4):100-105. [Lobzin VYu, Litvinenko IV, Emelin AYu. Hyperhomocysteinemia — vascular damage, neurodegeneration and cognitive impairment progression risk factor. *Vestnik Rossiiskoi Voенно-meditsinskoi akademii*. 2015;52(4):100-105. (In Russ.)].
3. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Sacczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):67-94. <https://doi.org/10.1161/hyp.0000000000000053>
4. Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Letters*. 2011;585(23):3715-3723. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.08.004>
5. Wang H, Wang K, Xu W, Wang C, Qiu W, Zhong X, Dai Y, Wu A, Hu X. Cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein levels are elevated in multiple sclerosis and

- neuromyelitis optica patients during relapse. *Journal of Neurochemistry*. 2012;122(1):19-23. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07749.x>
6. Gray E, Rice C, Nightingale H, Ginty M, Hares K, Kemp K, Cohen N, Love S, Scolding N, Wilkins A. Accumulation of cortical hyperphosphorylated neurofilaments as a marker of neurodegeneration in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(2):153-161. <https://doi.org/10.1177/1352458512451661>
  7. Бисага Г.Н. Рассеянный склероз — нейродегенеративное заболевание. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2013;44(4) (прил. 2):49-54. [Bisaga GN. Multiple sclerosis — neurodegenerative disease *Vestnik Rossijskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2013;44(4)(suppl 2):49-54. (In Russ.)].
  8. Williams-Gray CH, Wijeyekoon R, Yarnall AJ, Lawson RA, Breen DP, Evans JR, Cummins GA, Duncan GW, Khoo TK, Burn DJ, Barker RA; ICICLE-PD study group. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Movement Disorders*. 2016;31(7):995-1003. <https://doi.org/10.1002/mds.26563>
  9. Umemura A, Oeda T, Yamamoto K, Tomita S, Kohsaka M, Park K, Sugiyama H, Sawada H. Baseline Plasma C-Reactive Protein Concentrations and Motor Prognosis in Parkinson Disease. *PLoS One*. 2015;10(8):0136722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136722>
  10. Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, van Horsen J. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends in Molecular Medicine*. 2014;20(3):179-187. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.11.007>
  11. Бисага Г.Н., Гайкова О.Н., Онищенко Л.С., Чикуров А.В., Поздняков А.В. *Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу*. СПб.: Б. и.; 2015. [Bisaga GN, Gaikova ON, Onishchenko LS, Chikurov AA, Pozdnyakov AV. *Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis*. SPb.: B.I.; 2015. (In Russ.)].
  12. Mangiardi M, Crawford DK, Xia X, Du S, Simon-Freeman R, Voskuhl RR, Tiwari-Woodruff SK. An animal model of cortical and callosal pathology in multiple sclerosis. *Brain Pathology*. 2011;21(3):263-278. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00444.x>
  13. Pietrobboni AM, Schiano di Cola F, Scaroni M, Fenoglio C, Spanò B, Arighi A, Cioffi SM, Oldoni E, De Riz MA, Basilico P, Calvi A, Fumagalli GG, Triulzi F, Galimberti D, Bozzali M, Scarpini E. CSF  $\beta$ -amyloid as a putative biomarker of disease progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016. <https://doi.org/doi:10.1177/1352458516674566>
  14. Furlan R, Brambilla E, Sanvito F, Roccatagliata L, Olivieri S, Bergami A, Pluchino S, Uccelli A, Comi G, Martino G. Vaccination with amyloid- $\beta$  peptide induces autoimmune encephalomyelitis in C57/BL6 mice. *Brain*. 2003;126(2):285-291. <https://doi.org/10.1093/brain/awg031>
  15. Grant JL, Ghosn EE, Axtell RC, Herges K, Kuipers HF, Woodling NS, Andreasson K, Herzenberg LA, Herzenberg LA, Steinman L. Reversal of Paralysis and Reduced Inflammation from Peripheral Administration of Amyloid- $\beta$  in Th1- and Th17-Versions of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Science Translational Medicine*. 2012;4(145):145ra105. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004145>
  16. Goodman AD, Gyant T, Smith AD. 3rd.Ibudilast for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2016;25(10):1231-1237. <https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1221924>
  17. Møllergaard J, Tisell A, Blystad I, Grönqvist A, Blennow K, Olsson B, Dahle C, Vrethem M, Lundberg P, Ernerudh J. Cerebrospinal fluid levels of neurofilament and tau correlate with brain atrophy in natalizumab-treated multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2017;24(1):112-121. <https://doi.org/10.1111/ene.13162>
  18. Segura-Ulate I, Yang B, Vargas-Medrano J, Perez RG. FTY720 (Fingolimod) reverses  $\alpha$ -synuclein-Induced downregulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in OLN-93 oligodendroglial cells. *Neuropharmacology*. 2017;0028-3908(17)30029-1. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.028>
  19. Mostafa A, Jalilvand S, Shoja Z, Nejati A, Shahmahmoodi S, Sahraian MA, Marashi SM. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Medical Virology*. 2017. <https://doi.org/10.1002/jmv.24774>
  20. Spain RI, Powers K, Murchison C, Heriza E, Horak FB, Simon J, Bourdette DN. Lipoic acid for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: results of a randomised placebo-controlled pilot trial *ECTRIMS Online Library*. Sep 16, 2016; 147064. Accessed February 12, 2017. Available at: <https://www.mediasphera.ru/journal/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova?expanded=true&tab=authors>
  21. Becker J, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Talim N, Vidaletti T, de Paula Corrêa M, Gomes I. Hypovitaminosis D association with disease activity in relapsing remitting multiple sclerosis in Brazil. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;363:236-239. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.064>
  22. Laursen JH, Sondergaard HB, Sorensen PS, Seltebjerg F, Oturai AB. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;10:169-173. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.005>
  23. Wright CB, Gardener H, Dong C, Yoshita M, De Carli C, Sacco RL, Stern Y, Elkind MS. Infectious Burden and Cognitive Decline in the Northern Manhattan Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(8):1540-1545. <https://doi.org/10.1111/jgs.13557>
  24. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015;20(4):4-13. [Illarioshkin SN. Modern view on etiology of Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2015;20(4):4-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2015-20-4-4-13>
  25. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Сологуб О.С., Могильная В.И., Шмелева В.М., Сахаровская А.А. Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона — новый вариант осложненной проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболевания? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(2):13-17. [Litvinenko IV, Odinak MM, Sologub OS, Mogilnaya VI, Schmeleva VM, Saharovskaya AA. Hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease — new variant of complications of ongoing therapy or specific biochemical marker of the disease? *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*. 2008;2(2):13-17. (In Russ.)].
  26. Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Ефимцев А.Ю. Поражение анатомических проводящих путей головного мозга на 2—3 стадиях (по Хену и Яру) болезни Паркинсона. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;50(4):36-40. [Trufanov AG, Litvinenko IV, Efimtsev AY. The anatomical brain pathways affection in advanced 2-3 stages (Hoehn, Yahr scale) of Parkinson disease. *Vestnik Rossijskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2012;50(4):36-40. (In Russ.)].
  27. Moore AH, Bigbee MJ, Boynton GE, Wakeham CM, Rosenheim HM, Staral CJ, Morrissey JL, Hund AK. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: Reconsidering the Role of Neuroinflammation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(6):1812-1841. <https://doi.org/10.3390/ph3061812>
  28. Manthripragada AD, Schernhammer ES, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Olsen JH, Ritz B. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology*. 2011;36(3):155-161. <https://doi.org/10.1159/000325653>
  29. Barnum CJ, Chen X, Chung J, Chang J, Williams M, Grigoryan N, Tesi RJ, Tansey MG. Peripheral administration of the selective inhibitor of soluble tumor necrosis factor (TNF) XPro 159 attenuates nigral cell loss and glial activation in 6-OHDA hemiparkinsonian rats. *Journal of Parkinson's Disease*. 2014;4(3):349-360. <https://doi.org/10.3233/JPD-40410>
  30. Mulas G, Espa E, Fenu S, Spiga S, Cossu G, Pillai E, Carboni E, Simbula G, Jadžić D, Angius F, Spolitu S, Batetta B, Lecca D, Giuffrida A, Carta AR. Differential induction of dyskinesia and neuroinflammation by pulsatile versus continuous l-DOPA delivery in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2016;286:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.09.013>
  31. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, Challis C, Schretter CE, Rocha S, Gradinaru V, Chesselet MF, Keshavarzian A, Shannon KM, Krajmalnik-Brown R, Wittung-Stafshede P, Knight R, Mazmanian SK. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
  32. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sorensen HT. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2015;78(4):522-529. <https://doi.org/10.1002/ana.24448>
  33. Barrenschee M, Zorenkov D, Böttner M, Lange C, Cossais F, Scharf AB, Deuschl G, Schneider SA, Ellrichmann M, Fritscher-Ravens A, Wedel T. Distinct pattern of enteric phospho-alpha-synuclein aggregates and gene expression profiles in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications*. 2017;5(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0408-2>
  34. Wolozin B, Wang SW, Li NC, Lee A, Lee TA, Kazis LE. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BioMed Central*. 2007;5:20. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-5-20>
  35. Gottlieb K, Wacher V, Sliman J, Pimentel M. Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(2):197-212. <https://doi.org/10.1111/apt.13469>

36. Friedman B, Lahad A, Dresner Y, Vinker S. Long-term statin use and the risk of Parkinson's disease. *American Journal of Managed Care*. 2013; 19(8):626-632.
37. Fuseya Y, Takahashi R. Interferon- $\beta$  may ameliorate synucleinopathy. *Movement Disorders*. 2016;31(4):497. <https://doi.org/10.1002/mds>
38. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В., Артемьев Д.В., Левин О.С., Преображенская И.С., Смоленцева И.Г., Обухова А.В., Коберская Н.Н., Струценко А.А. Эффективность и переносимость прамипексола (мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2004;9(3):25-30. [Yakhno NN, Nodel MR, Fedorova NV, Artemiev DV, Levin OS, Preobrazhenskaya IS, Smolentseva IG, Obukhova AV, Koberskaya NN, Strutsenko AA. Efficacy and tolerance of pramipexol (mirapex) in long-term therapy of patients with Parkinson's disease. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2004;9(3):25-30. (In Russ.)].
39. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *РМЖ*. 2000;8(15-16):42-51. [Levin OS, Fedorova NV, Smolentseva IG. Dopamine agonist in treatment Parkinson's disease. *RMZh*. 2000;8(15-16):42-51. (In Russ.)].
40. Lieberknecht V, Junqueira SC, Cunha MP, Barbosa TA, de Souza LF, Coelho IS, Santos AR, Rodrigues AL, Dafré AL, Dutra RC, Pramipexole, a Dopamine D2/D3 Receptor-Preferring Agonist, Prevents Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Development in Mice *Molecular Neurobiology*. 2016. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9717-5>
41. Wang L, Evatt ML, Maldonado LG, Perry WR, Ritchie JC, Beecham GW, Martin ER, Haines JL, Pericak-Vance MA, Vance JM, Scott WK. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. *Movement Disorders*. 2015;30(4):560-566. <https://doi.org/10.1002/mds.26117>
42. Febraro F, Giorgi M, Caldarola S, Loreni F, Romero-Ramos M.  $\alpha$ -Synuclein expression is modulated at the translational level by iron. *NeuroReport*. 2012;23(9):576-580. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328354a1f0>
43. Lingor P, Carboni E, Koch JC. Alpha-synuclein and iron: two keys unlocking Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1695-x>
44. Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Демченкова Е.Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;4:905-912. [Goroshko OA, Kukes VG, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Demchenkova EY. Clinico-pharmacological aspects of application of antioxidant drugs. *International Journal Of Applied And Fundamental Research*. 2016;4:905-912. (In Russ.)].
45. Литвиненко И.В., Красаков И.В. Терапевтический потенциал мелатонина при болезни Паркинсона: от нормализации циркадианных ритмов к нейропротекции. *Неврология и ревматология*. 2012;1:15-18. [Litvinenko IV, Krasakov IV. The therapeutic potential of melatonin in Parkinson's disease: from normalization of circadian rhythms to neuroprotection. *Nevrologiya i revmatologiya*. 2012;1:15-18. (In Russ.)].
46. Tsujii S, Ishisaka M, Hara H. Modulation of endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *European Journal of Pharmacology*. 2015;765:154-156. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.033>
47. Иллариошкин С.Н. *Конформационные болезни мозга*. М.: Янус-К; 2003. [Illarioshkin S.N. *The conformational diseases of the brain*. М.: Yanus-K; 2003. (In Russ.)].
48. Gomperts SN, Locascio JJ, Marquie M, Santarlasci AL, Rentz DM, Maye J, Johnson KA, Growdon JH. Brain amyloid and cognition in Lewy body diseases. *Movement Disorders*. 2012;27(8):965-973. <https://doi.org/10.1002/mds.25048>
49. Petrou M, Dwamena BA, Foerster BR, MacEachern MP, Bohnen NI, Müller ML, Albin RL, Frey KA. Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: a systematic review. *Movement Disorders*. 2015;30(7):928-935. <https://doi.org/10.1002/mds.26191>
50. Kotagal V, Bohnen NI, Müller ML, Frey KA, Albin RL. Cerebral Amyloid Burden and Hoehn and Yahr Stage 3 Scoring in Parkinson Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2017. <https://doi.org/10.3233/JPD-160985>
51. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
52. Spencer B, Valera E, Rockenstein E, Overk C, Mante M, Adame A, Zago W, Seubert P, Barbour R, Schenk D, Games D, Rissman RA, Masliah E. Anti- $\alpha$ -synuclein immunotherapy reduces  $\alpha$ -synuclein propagation in the axon and degeneration in a combined viral vector and transgenic model of synucleinopathy. *Acta Neuropathologica Communications*. 2017;5(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0410-8>.
53. Пухов Р.В., Бисага Г.Н., Труфанов А.Г., Ефимцев А.Ю., Фокин В.А. Влияние нейротрофической терапии на метаболизм головного мозга при рассеянном склерозе *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(10):97-104. [Pukhov RV, Bisaga GN, Trufanov AV, Efimtsev AU, Fokin VA. Brain metabolism in multiple sclerosis: effects of neurotrophic therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(10):97-104. (In Russ.)].