

УДК 616.858-074/.078

ПОНОМАРЕВ В.В.¹, БОЙКО А.В.¹, ИОНОВА О.А.²¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь²5-я клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Резюме. Статья содержит обзорные данные по современной лабораторной диагностике болезни Паркинсона. Представлены результаты информативности определения альфа-синуклеина, DJ-1, биомаркеров оксидативного стресса, нейромедиаторов, нейротоксинов, специфических антител, тау-протеина в различных биологических средах систем организма человека. Приводятся данные собственных исследований авторов. Демонстрируется перспективность дальнейшего развития этого подхода в изучении болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лабораторная диагностика, биомаркеры.

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся прогрессирующим нарастанием экстрапирамидных нарушений и поражающее более чем 1 % населения старше 65 лет. Несмотря на кажущуюся легкость ее диагностики, в проведенных ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что на премоторной или ранней моторной стадии БП нередко пропускают [1]. Лечение БП в основном симптоматическое, а так как клинические признаки болезни проявляются только при дегенерации 60–70 % дофаминергических нейронов в черной субстанции, то применение терапии, модифицирующей ее течение, малоэффективно. Во многих исследованиях подтвержден тот факт, что некоторые клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные данные предшествуют развитию моторных проявлений заболевания (акинезия, ригидность, тремор покоя) в промежутке от 2 до 10 лет. По этой причине современные исследования в основном посвящены идентификации

потенциальных маркеров ранних стадий БП, на которых дофаминергические нейроны еще относительно сохранены и поэтому нейропротекторная терапия может быть потенциально эффективной. Таким образом, идентификация премоторной стадии БП посредством выявления ряда немоторных симптомов, таких как нарушение обоняния, запоры, нарушение REM-стадии сна, повышенная дневная сонливость или депрессия, представляет большой научный и практический интерес [2, 3].

Адрес для переписки с авторами:
Пономарев Владимир Владимирович
Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3
Белорусская медицинская академия последипломного образования
E-mail: ponomarev@open.by

© Пономарев В.В., Бойко А.В., Ионина О.А., 2016
© «Международный неврологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Другим современным направлением ранней диагностики БП является определение биологических лабораторных маркеров, которые могли бы помочь в идентификации групп высокого риска или мониторинговании прогрессирования болезни и ее ответа на различные методы терапии. Термин «биомаркер» был определен в 2001 г. как «параметр объективной оценки нормального биологического, патологического процесса или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство» [4]. Эта формулировка объединяет несколько типов маркеров, таких как клинически измеряемые параметры, оценка нейровизуализационных данных или биохимических показателей. В идеале они могут помочь в дифференциальной диагностике БП и других форм паркинсонизма, отражать прогрессирование болезни и контролировать эффекты лечения. К сожалению, ни один из известных биомаркеров пока не был утвержден для диагностики БП в рутинной клинической практике. Тем не менее определение некоторых биохимических маркеров открывает большую перспективу их использования у пациентов с БП, особенно на ранней стадии болезни. С высокой долей вероятности рискнем предположить, что диагноз БП даже в ближайшем будущем будет основываться на комбинации генетических, нейровизуализационных и лабораторных данных. В этом обзоре мы проанализировали самые перспективные биохимические маркеры БП в сыворотке крови, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и других биологических средах организма.

Биомаркеры БП в сыворотке крови

К настоящему времени известны несколько потенциальных биомаркеров БП, определяемых в сыворотке крови.

1. Альфа-синуклеин. Этот белок, преимущественно экспрессирующийся в нейрональных синапсах, играет ведущую роль в регулировании синаптической пластичности и невральная дифференцировка. Установлено, что альфа-синуклеин является главным компонентом телец Леви, соответственно, патоморфологическим признаком БП и деменции с тельцами Леви (ДТЛ). Кроме того, его роль в патогенезе БП подтверждается в исследовании, в котором не только точечные, но и множественные мутации SNCA-гена (дупликация и трипликация) обуславливают семейную форму БП. Накопление альфа-синуклеина вызывает формирование неправильной конфигурации белка и агрегирование токсичных компонентов, что инициирует процесс дегенерации нейронов при БП. Альфа-синуклеин подвергается внеклеточной секреции, поэтому внеклеточное определение его количества в биологических средах организма (ЦСЖ, плазма [5] или слюна [6]) было предложено в качестве потенциального биомаркера синуклеинопатий. Но большую ценность представляет определение уровня не общего внеклеточного альфа-синуклеина, а одной из его изоформ, образующихся в результате посттрансляционных модификаций. В недавних исследованиях показано, что увеличение уровня олигомерного альфа-синуклеина в плазме обладает высокой специфичностью (85 %) у пациентов с БП по сравнению со здоровой контрольной группой [7]. Фос-

форилированный альфа-синуклеин — ключевой фактор патогенеза БП, так как 90 % альфа-синуклеина, депонированного в тельцах Леви, является фосфорилированным, тогда как у здоровых людей — только 4 % от общего его количества. Средний уровень общего количества фосфорилированного альфа-синуклеина выше в плазме пациентов с БП [8]. Кроме того, содержание альфа-синуклеина также можно определить в мононуклеарах периферической крови (МПК). А. Prigione и соавт. (2010) показали, что уровень мономерного альфа-синуклеина не отличался у пациентов с БП и здоровых лиц группы контроля, в то время как уровень нитрозилированного альфа-синуклеина заметно увеличен в МПК пациентов с БП по сравнению со здоровыми [9].

2. Белок DJ-1. Этот белок участвует во многих клеточных функциях, включая регуляцию транскрипции и ответ на оксидативный стресс, оба процесса прямо связаны с нейродегенерацией. Мутации в гене, кодирующем DJ-1 (PARK7), являются редкой причиной аутосомно-рецессивной формы БП [10]. Известно, что плазменный уровень DJ-1 незначительно отличается между пациентами с БП и контрольной группой, поэтому прямое измерение общего уровня DJ-1 в плазме крови не подходит для диагноза БП [11]. Однако X. Lin и соавт. (2012) сообщили о значимом повышении уровня одной из изоформ DJ-1, претерпевшей посттрансляционную модификацию, который следует измерять в образцах крови пациентов [12].

3. Специфические антитела. При БП наблюдается характерное изменение ряда антител (АТ) в плазме крови. Выявлен спектр из десяти АТ с чувствительностью 93,1 % и специфичностью 100 % в плазме крови пациентов с БП. [13]. В табл. 1 представлен профиль АТ в плазме крови пациентов с БП и его сравнение с контрольной группой.

Из табл. 1 следует, что у пациентов с БП разнонаправленные, но схожие по патогенезу механизмы участия иммунной системы в процессе прогрессирующей нейродегенерации, что манифестирует появлением однотипных специфических АТ.

Появление различных АТ в плазме крови при БП, вероятно, обусловлено хроническим повреждением и дегенерацией нейронов, что приводит к образованию клеточного детрита, многие компоненты которого являются антигенами для организма, что, в свою очередь, и инициирует запуск аутоиммунного компонента патогенеза заболевания, результатом которого выступает синтез специфических АТ [14, 15]. При БП, как и при других нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), ранние стадии протекают более локально, поражая специфические клеточные популяции. Селективная клеточная дегенерация вызывает образование узкого спектра нейронспецифических АТ. Нейродегенерация при БП постепенно прогрессирует, вовлекая новые клеточные популяции, гибель которых приводит к появлению дополнительных АТ [16]. Таким образом, можно предположить, что различия между стадиями нейродегенеративного процесса, обусловленного

Таблица 1. Частота выявления специфических АТ в плазме крови пациентов с БП по сравнению с контрольной группой, %

Специфические АТ	Пациенты с БП	Контрольная группа
Молекула межклеточной адгезии 4 (ICAM4)	93,55	2,38
Пентатрикопептид, содержащий повторяющийся домен 2 (PTCD2)	90,32	7,14
FERM-содержащий домен 8 (FERMD8)	87,10	4,76
Человеческий рекомбинантный CTLA-4/Fc	87,10	14,29
Миотилин (MYOT)	90,32	21,43
Гемопоэтический SH2-содержащий домен (HSH2D)	87,10	7,14
Фибронектин 1 (FN1)	90,32	14,29
Трипартит motif-содержащий 21 (TRIM21)	80,65	9,52
Фактор элонгации-1 альфа-1	87,10	7,14
Поли(А)-связывающий цитоплазматический белок 3 (PABPC3)	74,10	11,91

БП, устанавливая по уникальному профилю специфических АТ.

4. Биомаркеры оксидативного стресса. Известно, что оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе БП, являясь причиной запуска и прогрессирования процесса нейродегенерации [17]. Установлено, что некоторые косвенные маркеры оксидативного стресса, такие как 8-гидроксидеооксигуанозин (8-OHdG), связаны с прогрессированием БП и не зависят от проведения дофаминергической терапии [18]. Самым важным нейтрализатором свободных радикалов в головном мозге является эндогенная антиоксидантная система глутатиона, функция которого зависит от двух ферментов, глутатион-пероксидазы (GPX) и глутатион-S-трансферазы (GST), ответственных за переход молекул из окисленного состояния в восстановленное. При БП выявлено повышение уровня окисленной формы глутатиона и GST не только в черной субстанции, но и в периферических клетках крови, что не исключает потенциальную роль этих антиоксидантных агентов в качестве биомаркеров БП [19, 20].

Биомаркеры БП в ЦСЖ

Известен ряд биологических маркеров БП, определяемых в ЦСЖ, которая, как установлено, является более специфичной биологической жидкостью при этой болезни, чем сыворотка крови.

1. Альфа-синуклеин и DJ-1. Патогенез БП не ограничивается лишь ЦНС, в его основе также заложено взаимодействие между центральным звеном патогенеза и периферической иммунной системой [14]. При анализе ЦСЖ, находящейся в непосредственном контакте с ЦНС и реагирующей на малейшие сдвиги в ней, можно выявить потенциальные биомаркеры БП. В исследованиях, направленных на определение уровня альфа-синуклеина в ЦСЖ пациентов с БП, обнаружено его снижение при всех синуклеинопатиях (включая БП, ДТЛ, мультисистемную атрофию (МСА)) [15]. Определение соотношения олигомерного альфа-синуклеина и общего уровня белка при БП имеет высокую чувствительность и специфичность [16]. Причина снижения уровня альфа-синуклеина в ЦСЖ до сих пор не

ясна и может быть связана с несколькими механизмами, такими как образование олигомерных конгломератов [15], нарушение секреции белка вследствие прогрессирующей дегенерации дофаминергических нейронов [17] или нарушение трансляции, процессинга белка. Кроме того, нет значимой корреляции между уровнем альфа-синуклеина в ЦСЖ и стадией прогрессирования БП [18]. По мнению S. Younes-Mhenni и соавт. (2007), диагностическую значимость имеет соотношение общего и фосфорилированного тау-протеина и альфа-синуклеина как специфического паттерна БП [19]. В большинстве исследований уровень альфа-синуклеина в ЦСЖ был снижен по сравнению с контрольной группой [45–49]. В связи с этим данный биомаркер применяют для дифференциальной диагностики между синуклеинопатиями и другими паркинсоническими синдромами, но его использование при дифференциации синуклеинопатий (БП, ДТЛ, МСА и др.) ограничено [50–52]. Уровень белка DJ-1 в ЦСЖ пациентов с БП был как повышен [24], так и снижен [25]. Поэтому более перспективное направление — выявление в ЦСЖ комбинации α -синуклеина и белка DJ-1 с измерением уровней других 5 молекул (общий тау-протеин, фосфорилированный тау-протеин, пептид β -амилоида 1-42, Flt3 лиганд и фракталкин), что позволяет идентифицировать специфические паттерны БП с высокой специфичностью и чувствительностью для проведения дифференциальной диагностики с другими нейродегенеративными заболеваниями, определения степени тяжести, стадии и прогнозировать темп прогрессирования заболевания [26].

2. Нейромедиаторы. В большинстве классических биохимических исследований нейротрансмиттеров и других схожих субстанций выявлено снижение уровня гомованилиновой кислоты, мелатонина и нормальный уровень норадреналина, ацетилхолина, ацетилхолинэстеразы, аспартата, глутатамата, глицина у пациентов с БП. Однако большинство из них включали пациентов с различными формами паркинсонизма, а количество пациентов в группах контроля было ограниченным, что не позволяет считать результаты достоверными с позиций доказательной медицины [27].

3. Нейротоксины. При изучении потенциальной роли эндогенных нейротоксинов (дериваты тетрагидроизохинолина [28], катионы β -карбония [29]), маркеров оксидативного стресса (маркеры перекисного окисления липидов, окисления ДНК, металлы [30, 31]), воспалительных и иммунологических маркеров (интерлейкин (ИЛ) [32, 33], фактор некроза опухоли α [34]), ростовых и нейротрофических факторов (нейротрофический фактор головного мозга [32], трансформированный фактор роста [33], инсулиноподобный фактор роста [35], нейрорегулин (эпидермальный фактор роста) [36]) при БП получены неоднозначные результаты. Очевидно, что нейровоспалительный процесс вносит свой вклад в патогенез БП, поэтому биомаркерам воспаления также уделено много внимания в современных исследованиях [57, 58]. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови прямо коррелирует с риском развития БП. Н. Chen и соавт. (2008) обнаружили, что при высоком уровне ИЛ-6 риск БП увеличивается в 3,5 раза [59].

Наибольшую важность представляет выявление потенциальной роли уровня мочевой кислоты в ЦСЖ в прогрессировании БП [37]. В ряде исследований продемонстрирована активная роль мочевой кислоты в нейтрализации свободных радикалов в различных клеточных популяциях, включая нервную ткань [21]. В эпидемиологических исследованиях показано, что риск БП обратно пропорционален уровню мочевой кислоты в плазме крови. Кроме того, у пациентов с БП, у которых отмечался более высокий уровень мочевой кислоты в ЦСЖ, заболевание прогрессировало медленнее [22, 23].

4. Тау-протеин. Неоднозначны данные, полученные при исследовании в ЦСЖ уровня общего и фосфорилированного тау-протеина как биологического маркера БП [38–42]. Однако большинство исследователей выдвинули предположение о возможной связи этих биомаркеров с прогрессированием заболевания и развитием когнитивных нарушений у пациентов с БП [43, 44].

5. Другие биомаркеры. Уровень периферического эпидермального фактора роста (ЭФР) является потенциальным маркером когнитивного снижения при БП [53, 54]. Кроме того, обнаружено, что низкий уровень ЭФР на момент скрининга пациентов с БП является предиктором высокого риска развития деменции в данной популяции [55]. Еще один потенциальный биомаркер БП — белок A α 1. По мнению М.Т. Pellicchia и соавт. (2013), наличие A α 1 является предиктором риска развития БП, так как его уровень прямо коррелирует с возрастом дебюта БП (чем выше уровень данного биомаркера, тем выше возраст начала заболевания) [56].

Биомаркеры БП в слюне

Альфа-синуклеин и DJ-1 недавно были выделены в слюне, что доказывает вовлечение поднижнечелюстной слюнной железы в патогенез синуклеинопатий даже на ранних стадиях БП [60]. Кроме того, М. Shi и соавт. (2011) выявлено снижение уровня альфа-синуклеина и повышение уровня DJ-1 в слюне у пациентов с БП [61].

Таким образом, в настоящее время можно констатировать, что для диагностики ранних стадий БП с разной степенью достоверности в различных биологических жидкостях предложен ряд лабораторных маркеров. Среди них мы пока не видим идеального кандидата, который бы удовлетворял всем требованиям, предъявляемым к любым биомаркерам. В связи с этим необходимы дополнительные исследования с целью выбора одного либо нескольких биомаркеров. На кафедре неврологии и нейрохирургии Белорусской медицинской академии последипломного образования начаты исследования по концептуальному развитию актуального научного направления индивидуализации лечения моторных нарушений при БП по результатам его современной лабораторной и инструментальной диагностики. Планируемый объем исследований — порядка 200 пациентов с различными стадиями и типами течения БП. В ЦСЖ и/или в периферической крови определяются биомаркеры воспаления и обмена дофамина при медленно- и быстро прогрессирующих типах течения БП. Первые результаты подтверждают наличие иммунных реакций в патогенезе БП. В настоящее время идет накопление полученных результатов, обобщение которых предоставит сведения, применение которых, возможно, поможет не только объяснить различный темп прогрессирования БП, но и повлиять на скорость нарастания экстрапирамидной симптоматики посредством использования современных нейропротекторов.

Список литературы

1. Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kieburtz K., Rudolph A., Lang A., Olanow C.W., Tanner C., Marek K. Levodopa and the progression of Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(2): 2498-2508.
2. Wu Y., Le W., Jankovic J. Preclinical Biomarkers of Parkinson Disease // *Arch. Neurol.* 2011; 68(4): 22-30.
3. Lama M., Chahine B., Matthew B. Stern Diagnostic markers for Parkinson's disease // *Curr. Opin. Neurol.* 2011; 24(3): 309-317.
4. Saracchi E., Fermi S., Brighina L. Emerging Candidate Biomarkers for Parkinson's Disease: a Review // *Aging and Disease.* 2013; 5(6): 27-34.
5. El-Agnaf O.M., Salem S.A., Paleologou K.E., Cooper L.J., Fullwood N.J., Gibson M.J., Curran M.D., Court J.A., Mann D.M., Ikeda S., Cookson M.R., Hardy J., Allsop D. Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma // *FASEB J.* 2003; 17(5): 1945-1947.
6. Devic I., Hwang H., Edgar J.S., Izutsu K., Presland R., Pan C., Goodlett D.R., Wang Y., Armaly J., Tumas V., Zabetian C.P., Leverenz J.B., Shi M., Zhang J. Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease // *Brain.* 2011; 134(5): 178-183.
7. El-Agnaf O.M., Salem S.A., Paleologou K.E., Curran M.D., Gibson M.J., Court J.A., Schlossmacher M.G., Allsop D. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease // *FASEB J.* 2006; 20(7): 419-425.
8. Foulds P.G., Mitchell J.D., Parker A., Turner R., Green G., Diggle P., Hasegawa M., Taylor M., Mann D., Allsop D. Phosphorylated α -synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease // *FASEB J.* 2011; 25(4): 4127-4137.
9. Prigione A., Piazza F., Brighina L., Begni B., Galbusera A., Difrancesco J.C., Andreoni S., Piolti R., Ferrarese C. Alpha-synuclein nitration and autophagy response are induced in peripheral blood cells

from patients with Parkinson disease // *Neurosci. Lett.* 2010; 477(8): 6-10.

10. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19(6): 407-415.

11. Shi M., Zabetian C.P., Hancock A.M., Ghingina C., Hong Z., Yearout D., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Leverenz J.B., Zhang J. Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* 2010; 480(5): 78-82.

12. Lin X., Cook T.J., Zabetian C.P., Leverenz J.B., Peskind E.R., Hu S.C., Cain K.C., Pan C., Edgar J.S., Goodlett D.R., Racette B.A., Checkoway H., Montine T.J., Shi M., Zhang J. DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease // *Sci. Rep.* 2012; 2(7): 954-967.

13. Han M., Nagele E., DeMarshall C., Acharya N., Nagele R. Diagnosis of Parkinson's disease based on disease-specific autoantibody profiles in human sera // *PLoS ONE.* 2012; 7(2): 323-383.

14. Levin E.C., Acharya N.K., Han M., Zaveresh S.B., Sedeyn J.C. Brain-reactive autoantibodies are nearly ubiquitous in human sera and may be linked to pathology in the context of blood-brain barrier breakdown // *Brain Res.* 2010; 1345(7): 221-232.

15. Nagele R.G., Clifford P.M., Siu G., Levin E.C., Acharya N.K. Brain-reactive autoantibodies prevalent in human sera increase intraneuronal amyloid-beta-42 deposition // *J. Alzheimers Dis.* 2011; In Press.

16. Gerlach M., Maetzler W., Broich K., Hampel H., Rems L. Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics // *J. Neural. Transm.* 2011; 5(7): 45-49. In Press.

17. Niranjan R. The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes // *Mol. Neurobiol.* 2013; epub ahead of print.

18. Sato S., Mizuno Y., Hattori N. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels as a biomarker for progression of Parkinson disease // *Neurology.* 2005; 64(7): 1081-1083.

19. Younes-Mhenni S., Frih-Ayed M., Kerkeni A., Bost M., Chazot G. Peripheral blood markers of oxidative stress in Parkinson's disease // *Eur. Neurol.* 2007; 58(3): 78-83.

20. Korff A., Pfeiffer B., Smeyne M., Kocak M., Pfeiffer R.F., Smeyne R.J. Alterations in glutathione S-transferase pi expression following exposure to MPP⁺-induced oxidative stress in the blood of Parkinson's disease patients // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 45(7): 34-45.

21. Church W.H., Ward V.L. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease: effect on dopamine oxidation // *Brain Res. Bull.* 1994; 33(6): 419-425.

22. Gao X., Chen H., Choi H.K., Curhan G., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men // *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(6): 831-838.

23. Ascherio A., LeWitt P.A., Xu K., Eberly S., Watts A., Matson W.R., Marras C., Kiebert K., Rudolph A., Bogdanov M.B., Schwid S.R., Tennis M., Tanner C.M., Beal M.F., Lang A.E., Oakes D., Fahn S., Shoulson I., Schwarzschild M.A. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease // *Arch. Neurol.* 2006; 66(9): 1460-1468.

24. Waragai M., Wei J., Fujita M., Nakai M., Ho G.J., Masliah E., Akatsu H., Yamada T., Hashimoto M. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 345(8): 967-972.

25. Hong Z., Shi M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Leverenz J.B., Baird G., Montine T.J., Hancock A.M., Hwang H., Pan C., Bradner J., Kang U.J., Jensen P.H., Zhang J. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease // *Brain.* 2010; 133(3): 713-726.

26. Shi M., Bradner J., Hancock A.M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Kim H.M., Leverenz J.B., Montine T.J., Ghingina C., Kang U.J., Cain K.C., Wang Y., Aasly J., Goldstein D., Zhang J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression // *Ann. Neurol.* 2011; 69(7): 570-580.

27. Felix J. Jimenez-Jimenez, Hortensia Alonso-Navarro, Elena Garcia-Martin, Jose A.G. Agundez. Cerebrospinal fluid biochemical studies in patients with Parkinson's disease: toward a potential search for biomarkers for this disease // *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2014; 8(369): 1-31.

28. Moser A., Kömpf D. Presence of methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, derivatives of the neurotoxin isoquinoline, in parkinsonian lumbar CSF // *Life Sci.* 1992; 50(7): 1885-1891.

29. Matsubara K., Kobayashi S., Kobayashi Y., Yamashita K., Koide H., Hata M. Beta-Carbolinium cations, endogenous MPP⁺ analogs, in the lumbar cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease // *Neurology.* 1995; 45(6): 2240-2245.

30. Jiménez-Jiménez F.J., Molina J.A., Aguilar M.V., Meseguer I., Mateos-Vega C.J., González-Muñoz M.J. Cerebrospinal fluid levels of transition metals in patients with Parkinson's disease // *J. Neural Transm.* 1998; 105(6): 497-505.

31. Mariani S., Ventriglia M., Simonelli I., Donno S., Bucossi S., Vernieri F. Fe and Cu do not differ in Parkinson's disease: a replication study plus meta-analysis // *Neurobiol. Aging.* 2013; 34(7): 632-633.

32. Pålhagen S., Qi H., Mårtensson B., Wälinder J., Granérus A.K., Svenningsson P. Monoamines, BDNF, IL-6 and corticosterone in CSF in patients with Parkinson's disease and major depression // *J. Neurol.* 2010; 257(5): 524-532.

33. Rota E., Bellone G., Rocca P., Bergamasco B., Emanuelli G., Ferrero P. Increased intrathecal TGF-beta 1, but not IL-12, IFN-gamma and IL-10 levels in Alzheimer's disease patients // *Neurol. Sci.* 2006; 27(4): 33-39.

34. Shi M., Bradner J., Hancock A.M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease diagnosis and progression // *Ann. Neurol.* 2011; 69(8): 570-580.

35. Mashayekhi F., Mirzajani E., Naji M., Azari M. Expression of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in the serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease // *J. Clin. Neurosci.* 2010; 17(3): 623-627.

36. Pankonin M.S., Sohi J., Kamholz J., Loeb J.A. Differential distribution of neuregulin in human brain and spinal fluid // *Brain Res.* 2009; 1258(6): 1-11.

37. Ascherio A., LeWitt P.A., Xu K., Eberly S., Watts A., Matson W.R. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease // *Arch. Neurol.* 2009; 66(8): 1460-1468.

38. Alonso-Navarro H., Jiménez-Jiménez F.J., García-Martín E., Agundez J.A.G. Genomic and pharmacogenomic biomarkers of Parkinson's disease // *Curr. Drug Metab.* 2014; 15(8): 129-181.

39. Parnetti L., Chiasserini D., Bellomo G., Giannandrea D., De Carlo C., Qureshi M.M. Cerebrospinal fluid Tau/alpha-synuclein ratio in Parkinson's disease and degenerative dementias // *Mov. Disord.* 2011; 26(3): 1428-1435.

40. Parnetti L., Chiasserini D., Persichetti E., Eusebi P., Varghese S., Qureshi M.M. Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and α -synuclein in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2014a; 29(6): 1019-1027.
41. Parnetti L., Farotti L., Eusebi P., Chiasserini D., De Carlo C., Giannandrea D. Differential role of CSF alpha-synuclein species, tau, and A β 42 in Parkinson's Disease // *Front. Aging Neurosci.* 2014b; 6(8): 53-55.
42. Compta Y., Martí M.J., Ibarretxe-Bilbao N., Junqué C., Valldeoriola F., Muñoz E. Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2009b; 24(7): 2203-2210.
43. Alves G., Brønnevik K., Aarsland D., Blennow K., Zetterberg H., Ballard C. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010; 81(6): 1080-1086.
44. Montine T.J., Shi M., Quinn J.F., Peskind E.R., Craft S., Ghingina C. CSF A β (42) and tau in Parkinson's disease with cognitive impairment // *Mov. Disord.* 2010; 25(7): 2682-2685.
45. Tokuda T., Salem S.A., Allsop D., Mizuno T., Nakagawa M., Qureshi M.M. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 349(7): 162-166.
46. Hong Z., Shi M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease // *Brain* 2010; 133(7): 713-726.
47. Mollenhauer B., Trautmann E., Taylor P., Manninger P., Sixel-Döring F., Ebentheuer J. Total CSF α -synuclein is lower in de novo Parkinson patients than in healthy subjects // *Neurosci. Lett.* 2013; 532(6): 44-48.
48. Mollenhauer B., Trenkwalder C., von Ahsen N., Bibl M., Steiner P., Brechlin P. Beta-amyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006; 22(2): 200-208.
49. Kang J.H., Irwin D.J., Chen-Plotkin A.S., Siderowf A., Caspell C., Coffey C.S. Association of cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42, T-tau, P-tau 181, and α -synuclein levels with clinical features of drug-naïve patients with early Parkinson disease // *JAMA Neurol.* 2013; 70(7): 1277-1287.
50. Wang Y., Shi M., Chung K.A., Zabetian C.P., Leverenz J.B., Berg D. Phosphorylated α -synuclein in Parkinson's disease // *Sci. Transl. Med.* 2012; 4(9): 121-130.
51. Mondello S., Constantinescu R., Zetterberg H., Andreasson U., Holmberg B., Jeromin A. CSF α -synuclein and UCH-L1 levels in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20(5): 382-387.
52. Wennström M., Surova Y., Hall S., Nilsson C., Minthon L., Boström F. Low CSF levels of both α -synuclein and the α -synuclein cleaving enzyme neurosin in patients with synucleinopathy // *PLoS ONE.* 2013; 8(3): 53-57.
53. Chahine L.M., Stern M.B., Chen-Plotkin A. Blood-Based Biomarkers for Parkinson's Disease // *NIH Public Access Author Manuscript.* 2014; 20(8): 99-103.
54. Chen-Plotkin A.S., Hu W.T., Siderowf A., Weintraub D., Goldman Gross R., Hurtig H.I. Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease // *Ann. Neurol.* 2011; 69(7): 655-663. [PubMed: 21520231].
55. Pellicchia M.T., Santangelo G., Picillo M., Pivonello R., Longo K., Pivonello C. Serum epidermal growth factor predicts cognitive functions in early, drug-naïve Parkinson's disease patients // *J. Neurol.* 2013; 260(4): 438-444. [PubMed: 22911513].
56. Qiang J.K., Wong Y.C., Siderowf A., Hurtig H.I., Xie S.X., Lee V.M. Plasma apolipoprotein A1 as a biomarker for parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2013; 27(2): 34-37.
57. McGeer P.L., McGeer E.G. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2004; 23(1): 3-7. [PubMed: 15109580].
58. Chen H., O'Reilly E.J., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease // *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(7): 90-95. [PubMed: 17890755].
59. Chen H., O'Reilly E.J., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease // *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(8): 90-98. [PubMed: 17890755].
60. Del Tredici K., Hawkes C.H., Ghebremedhin E., Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* 2010; 119(8): 703-713.
61. Shi M., Bradner J., Hancock A.M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Kim H.M., Leverenz J.B., Montine T.J., Ghingina C., Kang U.J., Cain K.C., Wang Y., Aasly J., Goldstein D., Zhang J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression // *Ann. Neurol.* 2011; 69(11): 570-580.

Получено 21.03.16 ■

Пономарьов В.В.¹, Бойко О.В.¹, Іонова О.О.²¹Білоруська медична академія післядипломної освіти, м. Мінськ, Республіка Білорусь²5-та клінічна лікарня, м. Мінськ, Республіка Білорусь

ЛАБОРАТОРНІ БІОМАРКЕРИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Резюме. Стаття містить оглядові дані про сучасну лабораторну діагностику хвороби Паркінсона. Надані результати інформативності визначення альфа-синуклеїну, DJ-1, біомаркерів оксидативного стресу, нейромедіаторів, нейротоксинів, специфічних антитіл, тау-протеїну в різних біологічних середовищах систем

організму людини. Наводяться дані власних досліджень авторів. Демонструється перспективність подальшого розвитку цього підходу у вивченні хвороби Паркінсона.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, лабораторна діагностика, біомаркери.

Ponomariou V.V.¹, Boiko O.V.¹, Ionova O.O.²¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus²5th Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

LABORATORY BIOMARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE

Summary. The article contains a review data on the current laboratory diagnosis of Parkinson's disease. The results on the informativity of determining alpha-synuclein, DJ-1, biomarkers of oxidative stress, neurotransmitters, neurotoxins, specific antibodies, tau protein in different biological environments of the human body systems are

provided. There are presented the of authors' own researches. The prospects of further development of this approach in the study of Parkinson's disease are shown.

Key words: Parkinson's disease, laboratory diagnostics, biomarkers.