

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КОРТИКОБАЗАЛЬНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Полякова Д.И.¹, Бойнова И.В.¹, Токарева Н.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: tokareva-1@mail.ru

Данное исследование на основе анализа данных литературных источников проведено с целью оценки результатов использования существующих методов лечения кортикобазальной дегенерации для торможения процесса нейродегенерации и ускорения выздоровления пациентов, страдающих таупатиями. Рассмотрены ключевые звенья патогенеза таупатий, в частности кортикобазальной дегенерации. Освещено влияние патологически конформированных белковых включений на функционирование и жизнеспособность клеток нервной системы. В процессе изучения рассмотрены как положительные, так и отрицательные результаты применения различных методов патогенетического лечения кортикобазальной дегенерации, а также оценена эффективность симптоматических методов лечения данной патологии. Однако установлено, что в настоящее время пока не существует эффективной терапии, модифицирующей течение кортикобазальной дегенерации, остаётся открытым вопрос поиска эффективного и безопасного этиотропного лечения данной патологии. Экспериментальных данных, изучающих существующие возможности воздействия на прогрессирование кортикобазальной дегенерации и их практического применения для эффективной терапии данного заболевания, в данный момент недостаточно для рекомендации подобных методов к клиническому применению. Следовательно, основным направлением в изучении кортикобазальной дегенерации является поиск этиотропных, а также эффективных патогенетических методов лечения.

Ключевые слова: кортикобазальная дегенерация, нейродегенерация, таупатия, тау-белок.

MODERN VIEW ON PATHOGENETIC ASPECTS AND POSSIBILITIES OF THERAPY OF CORTICOBASAL DEGENERATION

Polyakova D.I.¹, Boynova I.V.¹, Tokareva N.G.¹

¹FGBOU VO «Mordovian state University named after N. P. Ogarev», Saransk, e-mail: tokareva-1@mail.ru

The review the results of using existing methods of treating corticobasal degeneration in order to inhibit the process of neurodegeneration and accelerate the recovery of patients suffering from taupathies. The key animals of the pathogenesis of taupathies, in particular, corticobasal degeneration, are considered. The influence of pathologically conformed protein inclusions on the functioning and viability of cells of the nervous system is highlighted. In the course of the study, both positive and negative results of the use of various methods of pathogenetic treatment of corticobasal degeneration were considered, as well as the effectiveness of symptomatic methods of treating this pathology was evaluated. However, it has been established that at present there is no effective therapy that modifies the course of corticobasal degeneration. The question of finding an effective and safe etiotropic treatment for this pathology remains open. Experimental data studying the existing possibilities of influencing the progression of corticobasal degeneration and their practical application for effective therapy of this disease are currently insufficient to recommend such methods for clinical use. Therefore, the main direction in the study of corticobasal degeneration is the search for etiotropic, as well as effective pathogenetic methods of treatment.

Keyword: corticobasal degeneration, neurodegeneration, tauopathy, tau-protein.

Среди всех больных, страдающих расстройствами экстрапирамидной системы, выделяют группу пациентов, страдающих заболеванием, известным как атипичный паркинсонизм, или паркинсонизм-плюс. Заболеваниям данной группы присуще довольно быстрое прогрессирование патологического процесса, а особенности развития их клинической картины не похожи на течение типичного паркинсонизма, примером которого является болезнь Паркинсона (БП). В настоящее время наиболее распространенными из этих

заболеваний являются прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), за которым следуют множественная системная атрофия (МСА) и кортикобазальная дегенерация (КБД) [1]. Следует отметить, что отличительной от БП особенностью заболеваний, входящих в вышеуказанный перечень, является то, что при попытках лечения их препаратами леводопы клиническое улучшение минимально или отсутствует вовсе [2; 3].

Цель работы: анализ данных литературы, посвященных современным представлениям об использовании существующих методов лечения кортикобазальной дегенерации с целью торможения процесса нейродегенерации и ускорения выздоровления пациентов, страдающих таупатиями.

Ребейз и др. в 1967 году впервые описали трех пациентов с медленно прогрессирующей «неуклюжестью» и различными асимметричными экстрапирамидными симптомами, включая ригидность, дистонию и миоклонус, с относительно сохранными когнитивными функциями. Уже в 1989 году Marsden et al. ввели термин «кортико-базальная дегенерация». Надежные эпидемиологические данные о КБД отсутствуют из-за редкости заболевания, большой клинической патологической гетерогенности расстройства и отсутствия до недавнего времени установленных критериев. Подсчитано, что она встречается в десять раз реже, чем прогрессирующий надъядерный паралич. Средний возраст начала заболевания составляет около 64 лет, самому молодому подтвержденному случаю было 43 года. КБД является преимущественно спорадическим заболеванием. Сообщалось о семейных случаях из-за мутации тау-белка, связанного с микротрубочками (МАРТ) (N296N). Для КБД более специфична корковая патология. Более того, истончение коры и потеря подкоркового объема заметно затрагивают полушарие, противоположное более пораженной конечности. Кроме того, тяжесть моторных проявлений отрицательно коррелирует с контралатеральным истончением коры в прецентральной и постцентральной извилинах и с объемом скорлупы [4].

Stamelou M. et al. приводят данные, согласно которым гаплотип H1 является общим генетическим фактором риска для синдромов ПНП, КБД и лобно-височной деменции (ЛВД), а субгаплотип H1c является генетическим фактором риска для ПНП и КБД. Известно, что воздействие на организм тяжелых металлов также связано с риском 4R-таупатии. Сотни работ за последнее десятилетие исследовали идею о том, что тау-протеин и другие белки, образующие амилоид, могут функционировать как прионы [5].

Кортикобазальная дегенерация обычно прогрессирует постепенно в течение 5–7 лет от начала до смерти. Однако в литературе встречаются редкие сообщения о случаях фульминантной кортикобазальной дегенерации с быстро прогрессирующим течением (RP-CBD), представляющей собой отчетливый агрессивный вариант корково-базальной дегенерации с характерными нейропатологическими субстратами, приводящими к

молниеносному процессу заболевания. Принимая во внимание все вышесказанное, при постановке данного диагноза следует, однако, учитывать тот факт, что в клинической практике многим пациентам с нейродегенеративными состояниями, которые обычно медленно прогрессируют, диагноз быстро прогрессирующей деменции ставится ошибочно по причине того, что медленное естественное течение заболевания изначально не имело ярких клинических проявлений и было замечено родственниками на поздней стадии [6].

КБД, наряду с ПНП, аргирофильной зернистой деменцией и болезнью Пика, относится к первичным таупатиям. К вторичным же таупатиям относится болезнь Альцгеймера (БА), а также хроническая травматическая энцефалопатия (СТЕ). Согласно информации, приведенной J. Vaquer-Alicea et al., первыми протестированными малыми молекулами были метиленовый синий и его производное LMTM, которые в эксперименте препятствовали фибрилляции тау *in vitro* и снижали отложение тау в клетках мозга животных, но, к сожалению, во время проведения третьей фазы исследования у пациентов с болезнью Альцгеймера, как наиболее изученной таупатии, не было отмечено положительной динамики по сравнению с плацебо, в связи с чем данный метод терапии не был признан действенным [7].

Таупатии представляют собой гетерогенную группу нейродегенеративных заболеваний с патологически измененным тау-протеином, накапливающимся в нейрональных и глиальных клетках центральной нервной системы. К методам терапии должны быть отнесены предотвращение олигомеризации, предотвращения образования аномальной конфигурации тау-протеина, накопления его внутри нервных клеток, снижения функциональной активности патологического белка а также его межнейрональная передача путем разработки препаратов-стабилизаторов микротрубочек, ингибиторов киназной активности, препаратов моноклональных тау-антител [8; 9].

Тау-протеин, впервые описанный Вайнгартеном совместно с группой ученых в 1975 году, представляет собой распространенный белок, ассоциированный с микротрубочками нейронов и, в меньшей степени, глиальных клеток, играющий центральную роль в их организации, регулируя их сборку и перемещение, а также пространственную организацию клеточного цитоскелета. Прижизненная диагностика КБД затруднена и основана только на клинических особенностях заболевания и результатах доступных методов нейровизуализации. Еще более сложная ситуация обстоит с поиском методов терапии данной группы заболеваний [10].

Тау-белок существует в шести изоформах в зависимости от наличия одной или двух или отсутствия дополнительных вставок последовательности на аминоконце белка и включения или исключения второго из четырех потенциальных повторяющихся доменов

связывания микротрубочек (MTBD). Все шесть изоформ экспрессируются в мозге взрослого человека путем альтернативного сплайсинга мРНК. При таупатии возникают патоморфологические поражения разных областей мозга и, в зависимости от заболевания, поражаются разные типы клеток. Эти различия частично коррелируют с присутствием специфических изоформ тау в аномальных филаментах. Соответственно, таупатии классифицируются по преобладанию различных изоформ тау, обнаруживаемых в цитоплазматических включениях. К примеру, все шесть изоформ присутствуют в нервных клетках при болезни Альцгеймера. Различают включения, преимущественно состоящие из тау с тремя MTBD (т.е. 3R-таупатии), четырьмя MTBD (т.е. 4R-таупатии) или комбинацией 3R и 4R тау. Изоформы с тремя повторами характеризуют тау-филаменты болезни Пика. Двумя наиболее распространенными 4R-таупатиями являются прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) и кортикобазальная дегенерация (КБД), которые представляют собой отдельные патологические состояния с патогномичными признаками [11; 12].

Именно агрегация тау в нерастворимые нефункциональные филаменты является определяющим патологическим признаком таупатии. Поражения тау-белка при КБД состоят преимущественно из изоформ тау, содержащих четыре связывающих микротрубочки повтора (4R tau), при этом ультраструктурные исследования выявляют как прямые, так и скрученные филаменты. Нейропатологической особенностью КБД является образование очаговой атрофии коры с набухшими корковыми нейронами («нейроны-баллоны» (BN), которые содержат фосфорилированные нейрофиламенты), а также тау-иммунореактивные астроцитарные поражения, которые проявляются в виде нейритных, или астроцитарных, бляшек [13].

Механизм, с помощью которого тау становится нефункциональным, не совсем понятен. Известно, что при данной патологии тау-протеин гиперфосфорилируется и образует аномальные фибриллярные агрегаты. Процесс гиперфосфорилирования влияет на стабильность микротрубочек, способствуя объединению и попарному скручиванию нейрофиламентов, аккумулируя ранее упорядоченную прямую структуру микротрубочек в нейрофибриллярные клубки, что преобразует пространственную конфигурацию цитоскелета и снижает их способность связывать тубулин (реализуется так называемый механизм потери функции), что приводит к нарушению транспортной системы нейрона [14]. Гиперфосфорилированный тау-белок накапливается в клеточных компартментах, реализуя свое токсическое действие при повышении концентрации путем нарушения синаптической передачи между нейронами [15].

Общим для многих нейродегенеративных заболеваний является появление и распространение аномальных белковых агрегатов по всему мозгу. Одна из гипотез патогенеза

нейродегенерации постулирует, что аномальные конформеры могут после образования действовать как «зародыши», которые затем превращают нормальные белки незатронутых нервных клеток в патологические [16]. Эта специфическая форма размножения может быть описана как молекулярная инфекционность, когда ранее существовавшие агрегаты могут передавать свою патологическую конформацию наивным белкам в соседних клетках. Предложенным механизмом, с помощью которого неправильно свернутый тау может диффундировать по всей ЦНС, является клеточная секреция. При этом синапсы, по-видимому, являются основным местом межклеточной секреции тау. Микроглия является основным цитотипом, распространяющим тау через секрецию экзосом при заболевании, и ингибирование синтеза экзосом в этом клеточном компартменте снижает распространение тау *in vitro* и *in vivo*. Эксперименты, проводимые с микрожидкостными устройствами, подтвердили, что синаптические контакты необходимы для экзосомно-опосредованной передачи тау. При этом прионоподобное размножение и секреция не являются взаимоисключающими механизмами - они, вероятно, сосуществуют и, возможно, взаимозависимы. Передача скоплений тау, полученная в экспериментальных условиях, напрямую не означает, что такие пациенты заразны в реальных условиях, но тем не менее обеспечивает основу для объяснения прогрессирующего распространения неправильно свернутого тау [17].

Морфологические варианты КБД на основе локализации и тяжести поражения можно разделить на три подтипа: типичная КБД, КБД с преобладанием базальных ганглиев и ПНП-подобная КБД. Эти подтипы хорошо соответствуют клиническим фенотипам [18].

В поисках методов лечения данной смертельной патологии выделяют два основных подхода: исследования, направленные на лежащую в основе таупатию, и симптоматическое лечение. Ранее проводимое исследование влияния леводопы на моторные нарушения выявило некоторые улучшения у 24% пациентов при ее постоянном применении. Однако впоследствии аналогичные исследования не обнаружили высокого уровня преимуществ, показав, что леводопа-индуцированная дискинезия может возникать даже при отсутствии клинической пользы. Другие же дофаминергические препараты, такие как агонисты дофамина и селегилин, как правило, вызывают меньшее клиническое улучшение и больше побочных эффектов, чем леводопа. Баклофен, применяемый изолированно или в сочетании с антихолинергическим средством, уменьшает мышечную ригидность, но вызывает выраженные побочные эффекты. Клоназепам применим при миоклонусе и треморе. Многие другие препараты, включая дофаминергические агонисты, бензодиазепины, антихолинергические средства, пропранолол, дантролен натрия и противосудорожные препараты, были протестированы, как правило, без выраженной пользы для состояния пациентов и с потенциальными побочными эффектами,

такими как ухудшение когнитивных функций. Инъекции ботулотоксина, производимые в затронутые дистонией мышцы конечностей, обеспечивают симптоматическое облегчение болей и предотвращают сопутствующее повреждение кожи, особенно при дистонии запястья. Исследования показали, что апраксию открывания век лучше всего лечить инъекциями ботулинического токсина в круговую мышцу глаза. Также исследовалось влияние леветирацетама на миоклонус при КБД. Положительные эффекты леветирацетама были связаны со снижением амплитуды корковых соматосенсорных вызванных потенциалов путем подавления корковой возбудимости, которые увеличиваются при КБД [19].

Ингибируя GSK-3, литий потенциально может блокировать фосфорилирование тау-белка, но открытое исследование PSP (clinicalTrials.gov идентификатор NCT00703677) было прекращено из-за плохой переносимости. Другой ингибитор GSK-3, тидеглусиб, не показал положительного эффекта в фазе 2 в экспериментальных исследованиях эффективности [20].

В последнее время активно используются методы симптоматической терапии КБД, направленные на облегчение состояния путем влияния на нарушенные моторные и когнитивные функции пациентов [21].

В настоящее время пока не существует эффективной терапии, модифицирующей течение кортикобазальной дегенерации. Одним из вариантов предотвращения прогрессирования заболевания является блокирование взаимодействия молекул тау-протеина с гепаран-сульфат-протеогликанами при помощи гепарина. Исследованы также способы прерывания каскада патологического преобразования тау-протеина путем применения соединений, способных предотвращать или прерывать агрегацию тау. К таким соединениям относят, к примеру, метиленовый синий и другие фенотиазины, мирицетин и другие полифенолы, порфирин и дегидропорфирин железа IX. Экспериментальное применение производных гамма-карболинов, к примеру димебона, на трансгенных P301S_T43 мышах способствовало замедлению прогрессирования у них моторной дисфункции [22].

Следует отметить, что не получено никаких доказательств положительного эффекта ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и мемантина при деменции при КБД. Возможно, что пациенты, у которых наблюдается некоторое улучшение, являются пациентами с деменцией, лежащей в основе болезни Альцгеймера, или даже деменцией при болезни Паркинсона. Из-за изнурительного характера расстройства у пациентов с КБД часто бывает депрессия. Авторы исследований указывают, что СИОЗС, такие как сертралин и эсциталопрам, а также когнитивно-поведенческая терапия могут быть использованы для лечения депрессии, тревоги и обсессивно-компульсивных расстройств при КБД. Трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин, также могут быть использованы для лечения депрессии. Обладая антихолинергическими свойствами, препараты данной группы также могут помочь

уменьшить слюнотечение, но при этом могут усилить когнитивную дисфункцию. Атипичные нейролептики, предпочтительно клозапин и кветиапин, а также препараты, стабилизирующие настроение, например карбамазепин и вальпроевая кислота, можно использовать при ажитации и агрессии, но следует соблюдать осторожность, поскольку эти препараты могут усугубить паркинсонизм и когнитивную дисфункцию [23].

Заключение. Таким образом, исследователи отмечают малую эффективность существующих симптоматических методов лечения кортикобазальной дегенерации. Также следует отметить, что большинство существующих экспериментальных патогенетических методов лечения нуждается в дополнительном изучении механизмов их воздействия на нервные клетки. Также остаётся открытым вопрос поиска эффективного и безопасного этиотропного лечения данной патологии. Следовательно, экспериментальных данных, изучающих существующие возможности воздействия на прогрессирование кортикобазальной дегенерации и их практического применения для эффективной терапии данного заболевания, в данный момент недостаточно для рекомендации подобных методов к клиническому применению.

Список литературы

1. Armstrong M.J., McFarland N. Recognizing and treating atypical Parkinson disorders // *Geriatric Neurology*. 2019. Vol. 167. P. 301-320. DOI:10.1016/b978-0-12-804766-8.00016-9.
2. Greene P. Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019. Vol. 25. no. 4 P. 919-935. DOI: 10.1212/con.0000000000000751.
3. Доронина О.Б., Афтанас Л.И., Доронина К.С. Гетерогенность клинических проявлений и биомаркеры атипичного паркинсонизма // *Нервные болезни*. 2017. № 2. С. 35-38.
4. Constantinides V.C., Paraskevas G.P., Paraskevas P.G., Stefanis L., Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review // *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. 2019. Vol. 1. P. 66-71 . DOI:10.1016/j.prdoa.2019.08.005.
5. Stamelou M., Respondek G., Giagkou N., Whitwell J.L., Kovacs G.G., Whitwell J.L., Kovacs G.G., Höglinger G.U. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies // *Nature Reviews Neurology*. 2021. Vol. 17. no. 10. P. 601-620. DOI: 10.1038/s41582-021-00541-5.
6. Ling H., Gelpi E., Davey K., Jaunmuktane Z., Mok K.Y., Jabbari E., Simone R., R'Bibo L., Brandner S., Ellis M.J., Attems J., David Mann D., Halliday G.M., Al-Sarraj S., Hedreen J., Ironside J.W. Kovacs G.G., Kovari E., Love S., Vonsattel J.P.G., Allinson K.S.J., Hansen D.,

Bradshaw T., Setó-Salvia N., Wray S., Rohan de Silva, Morris H.R., Warner T.T., Hardy J., Holton J.L. Revesz, T. Fulminant corticobasal degeneration: a distinct variant with predominant neuronal tau aggregates // *Acta Neuropathologica*. 2020. Vol. 139. no. 4. P. 717-734. DOI: 10.1007/s00401-019-02119-4.

7. Vaquer-Alicea J., Diamond M.I., Joachimiak L.A. Tau strains shape disease // *Acta Neuropathologica*. 2021. Vol. 142. no. 1. P. 57-71. DOI: 10.1007/s00401-021-02301-7.

8. Koga S., Josephs K.A., Aiba I., Yoshida M., Dickson D.W. Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022. Vol. 13. no. 93 (9). P. 919-29. DOI: 10.1136/jnnp-2021-328586.

9. Смоленцева И.Г. Обзор материалов 4-го конгресса Европейской академии неврологии (EAN) по проблеме расстройств движений (Лиссабон, Португалия, 16–19 июня 2018 г.) // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2018. № 2. С. 3-9. DOI: 10.24411/2226-079X-2018-12024.

10. Parmera J.B., Oliveira M.C., Rodrigues R.D., Coutinho A.M. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: novel clinical concepts and advances in biomarkers // *Arq Neuropsiquiatr*. 2022. Vol. 80. no. 5 (1). P. 126-136. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S134.

11. Rini J., Asken B., Geier E., Rankin K., Kramer J., Boxer A., Miller B., Yokoyama J., Spina S. Genetic pleiotropy and the shared pathological features of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy: a case report and a review of the literature // *Neurocase*. 2021. Vol. 27. no. 2. P. 120-128. DOI: 10.1080/13554794.2021.1879869.

12. Goedert M., Spillantini M.G. Pathogenesis of the Tauopathies // *Journal of Molecular Neuroscience*. 2011. Vol. 45. no. 3. P. 425-431. DOI: 10.1007/s12031-011-9593-4.

13. Arakhamia T., Lee C.E., Carlomagno Y., Kumar M., Duong D.M., Wesseling H., Kunding S.R., Wang K., Williams D., DeTure M., Dickson D.W., Cook C.N., Seyfried N.T., Petrucelli L., Steen J.A., Fitzpatrick AWP. Posttranslational Modifications Mediate the Structural Diversity of Tauopathy Strains // *Cell*. 2020. Vol. 180. no. 4. P. 633-644. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.027.

14. Лаврентьева К.А. Патология цитоскелета // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2020. № 10 (10). С. 274-274.

15. Гришкова М.В., Кутузова Н.М. Роль молекулярных шаперонов в развитии нейродегенеративных заболеваний (обзор литературы) // *Земский врач*. 2013. № 2 (19). С. 26-28.

16. Katsnelson A., De Strooper B., Zoghby H.Y. Neurodegeneration: From cellular concepts to clinical applications // *Science Translational Medicine*. 2016. Vol. 8. no. 364. P. 18. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal2074.

17. Didonna A. Tau at the interface between neurodegeneration and neuroinflammation // *Genes & Immunity*. 2020. Vol. 21. no. 5. P. 288-300. DOI: 10.1038/s41435-020-00113-5.
18. Mimuro M., Yoshida M. Chameleons and mimics: Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration // *Neuropathology*. 2019. Vol. 40. no. 1. P. 57-67. DOI: 10.1111/neup.12590.
19. Caixeta L., Caixeta V.de Melo, Nogueira Y.L., Aversi-Ferreira T.A. Pharmacological interventions in corticobasal degeneration: a review // *Dementia & Neuropsychologia*. 2020. Vol. 14. no. 3. P. 243. DOI: 10.1590/1980-57642020dn14-030006.
20. Moretti D.V. Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2019. Vol. 25. no. 2. P. 159-174. DOI: 10.1111/cns.13068.
21. Неганова М. Е., Александрова Ю. Р., Небогатиков В. О., Ключков С.П., Устюгов А.А. Перспективные молекулярные мишени для фармакологической коррекции нейродегенеративных патологий // *Acta Naturae*. 2020. Т. 12. № 3 (46). С. 60-80. DOI: 10.32607/actanaturae.10925.
22. Кузубова Е.В., Радченко А.И., Покровский В.М., Патраханов Е.А., Новикова А.А., Степенко Ю.В., Дейкин А.В. Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022. № 8 (4). С. 474-494. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6.
23. Saranza G.M., Whitwell J.L., Kovacs G.G., Lang A.E. Corticobasal degeneration // *International Review of Neurobiology*. 2019. Vol. 149. P. 87-136. DOI: 10.1016/bs.irn.2019.10.014.