

УДК 616-092

Использование параметров окислительного стресса в качестве потенциального биомаркера в крови пациентов с повышенным риском развития болезни Паркинсона на продромальной стадии

Кучеряну В.Г.¹, Катунина Е.А.², Блохин В.Е.³, Воронина Н.А.¹, Калинин А.Л.⁴, Угрюмов М.В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН». 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим и прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, развивающимся в результате повреждения и гибели дофаминергических нейронов в чёрной субстанции. Клинический диагноз БП определяют спустя много лет от начала развития заболевания, когда значительная часть пула нигростриатных дофаминергических нейронов погибает. Возможно, с этим связана относительная низкая эффективность применяемой заместительной терапии в виде леводопасодержащих препаратов. В связи с этим главным приоритетом исследователей является поиск диагностических средств выявления БП на доклинической (продромальной) стадии. Учитывая, что одним из главных механизмов повреждения и смерти нигральных дофаминергических является окислительный стресс, целью данной работы было изучение изменений показателей окислительного стресса в крови пациентов группы риска развития БП, которые могли бы считаться потенциальными диагностическими биомаркерами на продромальной стадии заболевания.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 26 пациентов группы риска развития БП и 20 лиц соответствующего возраста в качестве группы контроля. Главным критерием включения пациентов в группу риска развития БП явилось наличие расстройств поведения во время сна, нарушение обонятельной функции, вегетативная дисфункция кишечника (запор), а также неврологические и психические расстройства. Общий окислительный статус, общий антиоксидантный статус в плазме крови пациентов группы риска развития БП и группы сравнения определяли спектрофотометрическим методом.

Результаты. Показано, что в крови пациентов группы общего риска повышен индекс окислительного стресса и уровень общего окислительного статуса, а также снижен уровень антиоксидантного стресса.

Заключение. Предполагается, что параметры окислительного стресса могут быть использованы в качестве диагностических биомаркеров на продромальной стадии БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нейродегенерация; окислительный стресс; ранняя диагностика; биомаркеры крови; премооторные симптомы.

Для цитирования: Кучеряну В.Г., Катунина Е.А., Блохин В.Е., Воронина Н.А., Калинин А.Л., Угрюмов М.В. Использование параметров окислительного стресса в качестве потенциального биомаркера в крови пациентов с повышенным риском развития болезни Паркинсона на продромальной стадии *Патогенез*. 2023; 21(4): 53–60

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.53-60

Для корреспонденции: Кучеряну Валериян Григорьевич, e-mail: vkucheryanu@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 13.10.2023

Use of oxidative stress parameters as a potential biomarker in the blood of patients with an increased risk of developing Parkinson's disease at the prodromal stage

Kucheryanu V.G.¹, Katunina E.A.², Blokhin V.E.³, Voronina N.A.¹, Kalinkin A.L.⁴, Ugrumov M.V.³

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

³ N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Vavilov Str. 26, Moscow 119334, Russian Federation

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow 119991, Russian Federation

Parkinson's disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative disease that results from damage and death of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The clinical diagnosis of PD is determined many years after the onset of the disease, when a significant part of the pool of nigrostriatal dopaminergic neurons die. This may be due to the relative low effectiveness

of the replacement therapy used in the form of levodopa-containing drugs. In this regard, the main priority of researchers is to search for diagnostic tools for detecting PD at the preclinical (prodromal) stage. One of the main mechanisms of damage and death of nigral dopaminergic neurons is oxidative stress (OS).

The purpose of this work was to study changes in the oxidative stress index, as an integrative parameter of oxidative stress in the blood of patients at risk for developing PD, which could be considered potential diagnostic biomarkers at the prodromal stage of the disease.

Methods: The study involved 26 patients at risk of developing PD and 20 age-matched individuals as a control group. The main criterion for including patients at risk for developing PD was disturbances in sleep behavior, olfactory function, autonomic intestinal dysfunction (constipation), as well as neurological and mental disorders. Total oxidative status, total antioxidant status in the blood plasma of patients at risk for developing PD and the comparison group were determined by the spectrophotometric method.

Results. It has been shown that in the blood of patients at risk, the index of oxidative stress and the level of total oxidative status are increased, and the level of antioxidant status is reduced.

Conclusion. It is assumed that oxidative stress parameters may be candidates for the role of diagnostic biomarkers at the prodromal stage of PD.

Key words: Parkinson's disease; neurodegeneration; oxidative stress; early diagnosis; blood biomarkers; premotor symptoms.

For citation: Kucheryanu V.G., Katunina E.A., Blokhin V.E., Voronina N.A., Kalinkin A.L., Ugrumov M.V. [Use of oxidative stress parameters as a potential biomarker in the blood of patients with an increased risk of developing Parkinson's disease at the prodromal stage]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(4): 53–60 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.53-60

For correspondence: Kucheryanu Valerian Grigorievich, e-mail: vkucheryanu@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 13.10.2023

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является распространённым нейродегенеративным заболеванием, часто приводящим к развитию инвалидности. Используемая в медицинской практике симптоматическая терапия БП дофаминергическими препаратами не предотвращает нейродегенеративный процесс, прогрессирование заболевания и развитие инвалидности пациентов. Относительно низкая эффективность современной терапии БП может быть частично обусловлена поздней диагностикой БП [1, 2]. Первые клинические симптомы у пациентов с БП могут появиться только через 20–30 лет после начала заболевания в результате значительной дегенерации nigrostriарной системы головного мозга, когда теряется уже 50–60% дофаминергических нейронов в чёрной субстанции, а концентрация дофамина в стриатуме снижается на 70–80% [3].

Учитывая специфические особенности патогенеза БП, усилия исследователей сосредоточены на разработке ранней (доклинической) диагностики, которая позволяет проводить последующую нейропротекторную терапию задолго до появления основных клинических проявлений БП — двигательных нарушений. Считается, что с использованием доклинической диагностики БП можно замедлить гибель nigrostriарных дофаминергических нейронов благодаря нейропротекторной терапии. Такое лечение может привести не только к значительному продлению доклинической (продромальной) стадии БП, но и к продлению нормальной социальной и физической активности пациентов [3].

Поскольку развитие БП связано не только с дегенерацией дофаминергических нейронов nigrostriарной системы, но и с другими моноаминергическими нейронами, преимущественно катехоламинергическими,

в других отделах центральной и периферической нервной системы [1, 3], то немоторные симптомы (нарушения сна и обоняния, запор, депрессия и т.д.) могут появиться за годы до проявления моторного нарушения и рассматриваются как биомаркёры продромальной стадии БП [2–6]. Считается, что специфичность большинства премоторных симптомов невысока, но их сочетание может значительно повысить диагностическую ценность [7].

Причина смерти nigrostriарных дофаминергических нейронов при БП неясна. Однако исследования показали, что окислительный стресс (ОС) и факторы, способствующие его развитию, такие как дисфункции митохондрий, образование фибрилл α -синуклеина, окисление дофамина, снижение мощности антиоксидантной системы, стресс эндоплазматического ретикулума, являются одними из главных механизмов гибели nigrostriарных дофаминергических нейронов при БП [8, 9].

Окислительный стресс — процесс повреждения клеток в результате окисления. ОС представляет собой значительное увеличение клеточного редокс-потенциала, или существенное снижение восстановительной способности клеточных редокс-пар, таких как окисленный/восстановленный глутатион. Эффект окислительного стресса зависит от силы его выраженности: клетки могут вернуться в исходное состояние при небольших нарушениях, однако более выраженный окислительный стресс вызывает клеточную смерть. ОС индуцируется активными формами кислорода (АФК), в состав которых входят свободные радикалы и пероксиды. Одним из наиболее реактивных АФК является супероксидный радикал $O_2^{\cdot-}$, который может дисмутировать спонтанно с водой в кислород (O_2) и перекись водорода (H_2O_2). $O_2^{\cdot-}$ в присутствии ионов металлов, например

Fe²⁺, превращается в наиболее агрессивные гидроксильные радикалы, которые могут вызвать повреждение клеточных компонентов (плазматических мембран, липидов ДНК, белков). АФК постоянно образуются в клетке, но их уровень в норме невысок вследствие того, что клетки инактивируют их с помощью антиоксидантной системы. Если уровень АФК превышает защитные возможности клетки, то наступают значительные клеточные повреждения, например, истощение запасов АТФ. Нейроны мозга особенно подвержены ОС, поскольку их мембраны содержат большое количество ненасыщенных жирных кислот, а они сами используют обильно кислород. В зависимости от силы ОС клетки погибают либо от апоптоза, либо от некроза [1, 8, 9].

Учитывая, что БП является многофакторным системным заболеванием, его развитие должно сопровождаться не только немоторными дисфункциями, но и нарушением метаболизма нейромедиаторов в центральных и периферических нейронах, а также во внутренних органах, иннервируемых этими нейронами. Это должно привести к изменениям в жидкостях организма, которые, подобно премоторным симптомам, рассматриваются как потенциальные диагностические биомаркёры [1, 10]. В исследованиях, проводимых в эксперименте на животных при моделировании у них паркинсонического синдрома системным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) или интранигральным введением 1-метил-4-фенилпиридина в ионной форме (МФП⁺), и у пациентов с БП *post mortem*, обнаружено увеличение продуктов перекисного окисления липидов в стриатуме и в чёрной субстанции, соответственно [11, 12]. У больных с БП в крови найдено увеличение уровня малонового диальдегида и снижение активности ферментов антиоксидантной системы супероксид дисмутаза, каталаза и глутатион-S-трансфераза [13]. Показано также, что общий окислительный статус и индекс окислительного статуса в крови больных БП увеличены, а антиоксидантный статус, наоборот, снижен в сравнении с группой сравнения (здоровые лица) [14]. Есть основания полагать, что общий окислительный статус (ООС), общий антиокислительный статус (ОАС) и индекс окислительного статуса (ИОС) в плазме крови могут быть биомаркёрами на преклинической (продромальной) стадии БП.

Целью исследования явилось измерение ООС, АОС и ИОС в плазме крови здоровых людей и пациентов с повышенным риском развития БП.

Материалы и методы исследования

Пациенты. В исследовании приняли участие 26 пациентов группы риска развития БП, средний возраст которых составил $62,5 \pm 10,3$ года, и 20 лиц соответствующего возраста ($64,0 \pm 6,3$ года) в качестве группы контроля.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской Декла-

рацией и одобрено Этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, и Институциональным этическим комитетом Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (Протокол № 55 от 9 декабря 2021 г).

Для оценки неврологического статуса пациентов использовали следующие тесты:

1) опросник для скрининга расстройства поведения во время быстрого сна (ОСРПБС) (the REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire, (RBDSQ)) – для выявления нарушения сна в виде двигательной активности, вызванной сновидениями;

2) оценка запаха с помощью коммерческой тест-системы на нюхательные палочки (ТНП) (Sniffin' Sticks (SST, Burghart Medizintechnik, Ведель, Германия), включающей 16 фламастеров с разными запахами;

3) опрос пациентов по шкале исходов болезни Паркинсона – вегетативной дисфункции (ОПШБП-ВФ) (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction (SCOPA-AUT) для оценки нарушений перистальтики кишечника;

4) опрос пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS));

5) оценка двигательных нарушений в соответствии с Частью III (Моторные нарушения) по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS));

6) оценка когнитивных функций по Монреальскому когнитивному тесту (MoКТ) (Montreal Cognitive Assessmen (MoCA));

7) оценка апатии по шкале апатии Старкштейна (ШАС) (Starkstein Apathy Scale (SAS));

8) оценка утомляемости по Шкале тяжести усталости (ШТУ) (Fatigue Severity Scale (FSS));

9) оценка дневной сонливости по шкале сонливости Эпворта (ШСЭ) (the Epworth Sleepiness Scale (ESS)).

В качестве кандидатов на включение в группу риска рассматривали пациентов, которые:

1) имели жалобы на нарушения сна или были проинформированы о нарушениях сна от близких родственников и получили не менее 5 баллов из максимально возможного количества 12 баллов по шкале ОСРПБС (RBDSQ);

2) при определении стандартных запахов с помощью тест-систем ТНП (Sniffin' Sticks) дали неверный ответ не менее 12 раз из 16 возможных вариантов;

3) имели жалобы на запоры и положительно ответили на два из трёх вопросов по шкале ОПШБП-ВФ (SCOPA-AUT);

4) набрали не менее 8 баллов из 21 по подшкале депрессии или тревоги ГШТД (HADS);

5) получили от 2 до 6 баллов из 124 по моторным симптомам в Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS), Часть III (Двигательные нарушения), и соответствовали критериям Международного

общества паркинсонизма и двигательных расстройств (MDS) для продромальной болезни Паркинсона.

По данным неврологического обследования в группу риска вошли пациенты, отвечающие хотя бы двум из вышеперечисленных критериев. Первым и обязательным критерием было нарушение поведения во сне по шкале ОСРПБС (RBDSQ). В качестве дополнительных критериев использовали гипосмию, запор, тревожно-депрессивную симптоматику и слабовыраженную двигательную симптоматику БП. По вышеуказанным критериям в группу риска вошли 26 больных, 15 мужчин и 11 женщин, средний возраст $61 \pm 8,3$ года.

В контрольную группу вошли пациенты, у которых отсутствовали РПБ и не было выявлено изменений по шкале UPDRS. Вторым требованием для включения пациентов в контрольную группу было наличие не более одного из следующих симптомов: гипосмия, запор, тревога/депрессия. В результате в контрольную группу вошли 20 больных, 12 мужчин и 8 женщин.

Критериями исключения из клинического обследования были воспалительные заболевания кишечника, рак или операции на кишечнике, ЛОР-патология, психические или неврологические заболевания головного мозга, которые могли вызвать гипосмию, запоры, эмоциональные и аффективные расстройства, когнитивные дисфункции.

Сбор и обработка крови. Венозную кровь натощак забирали утром у каждого пациента группы риска или контроля в 3 вакуумные пробирки по 8 мл, каждая из которых содержала ЭДТА натрия (BD Vacuette). Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин при $+4^\circ\text{C}$ для отделения плазмы от клеток. Полученную плазму замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -70°C до дальнейшего анализа.

Определение индекса окислительного стресса. Для определения индекса окислительного стресса (ИОС) измеряли следующие показатели окислительного стресса: общий окислительный статус (ООС) и общий антиокислительный статус (ОАС). ИОС рассчитывали, как отношение ООС (мкмоль H_2O_2 экв/л) к ОАС (ммоль Trolox экв/л) [14].

ООС оценивали в плазме спектрофотометрическим методом [15]. Для этого к 675 мкл реагента 1 добавили 105 мкл плазмы, а затем 33 мкл реагента 2. Реагент 1 включает 150 мкМ ксиленолового оранжевого, 140 мМ NaCl и 1,35 М глицерина в 25 мМ H_2SO_4 , pH = 1,75, и реагент 2 включает 5 мМ $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 10 мМ о-дианизидина, растворенных в 25 мМ H_2SO_4 . Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре (Hitachi 320, Япония) дважды: после смешивания реагента 1 и плазмы при длине волны 800 нм (фон) и через 4 мин после добавления реагента 2 при длине волны 560 нм. Калибровочную кривую строили с помощью H_2O_2 и выражали в микромолярном эквиваленте H_2O_2 на литр (мкмоль H_2O_2 экв/л).

ОАС плазмы оценивали также спектрофотометрическим методом [16]. К 600 мкл реагента 3 добав-

ляли 15 мкл плазмы, а затем 30 мкл реагента 4. Реагент 3 включает о-дианизидин (10 мМ), ионы железа $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (45 мкМ) в растворе Кларка и Лубса. (75 мМ, pH = 1,8), а реагент 4 состоял из 7,5 мМ H_2O_2 в растворе Кларка и Лубса. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре (Hitachi 320, Япония) при длине волны 444 нм дважды, после смешивания реагента 3 и плазмы (фон) и через 4 мин после добавления реагента 4. Градуировочную кривую строили с антиоксидантом Trolox (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота), водорастворимый аналог витамина Е. Результаты выражали в миллимолярных эквивалентах тролокса на литр (ммоль тролокс-экв/л).

Статистическую обработку клинических данных проводили с помощью компьютерной программы «Статистика 21», версия 23.2015. Данные представлены как среднее со стандартной ошибкой: $M \pm SE$. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку биохимических результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism версии 6.0. Для сравнения двух групп использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом.

Результаты исследования

Клинические данные. У всех пациентов из группы риска БП наблюдались поведенческие расстройства во время фазы быстрого сна, а средний балл скринингового опросника расстройства поведения во время быстрого сна ОСРПБС (RBDSQ) составил $6,2 \pm 3,3$ (табл. 1).

С помощью теста ТНП (Sniffin' Sticks) нарушения обоняния выявлены у 16 (62%) из 26 пациентов. В этой группе больные верно определили 9 запахов из 16. Однако результаты теста не всегда совпадали с самооценкой обоняния больными. Из 12 больных с жалобами на снижение обоняния у 9 (75%) было подтверждено нарушение обоняния тестом ТНП (Sniffin' Sticks). Среди 14 пациентов, у которых не было жалоб на обоняние, нарушение обоняния было выявлено с помощью теста Sniffin' Sticks у 7 (50%). В контрольной группе 12 человек из 20 ответили положительно на вопрос о нарушении обоняния, но только у 5 из них было выявлено нарушение обоняния с помощью теста ТНП Sniffin' Sticks.

Запор по шкале исходов болезни Паркинсона – вегетативной дисфункции ОПШБП-ВФ (SCOPA-AUT) выявлен у 14 (53%) пациентов. Частота запоров в контрольной группе достоверно не отличалась от группы риска – 45% против 53%, соответственно. Существенных различий между двумя группами в баллах по шкале ОПШБП-ВФ не обнаружено.

При использовании раздела исследования моторики по Унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) у 12 пациентов выявлены легкие двигательные симптомы (>2 баллов).

Изменения по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) наблюдались у всех пациентов. Де-

прессия была обнаружена у 23 пациентов: у 12 пациентов была субклиническая депрессия, у 11 пациентов – клиническая депрессия. Всего у 25 пациентов были тревожные расстройства: у 14 – субклиническая тревога, у 11 – клиническая тревога. Сочетание депрессии и тревоги выявлено у 20 (77%) больных. В контрольной группе тревожно-депрессивные расстройства наблюдались у 95% лиц. Средний балл тревоги/депрессии по шкале HADS не различался между группами.

По Шкале апатии Старкштейна (SAS) апатия выявлена у 15 (57%) пациентов группы риска и у 8 (40%) в контрольной группе. В группе риска девять (35%) пациентов предъявляли жалобы на утомляемость по Шкале выраженности утомления (FSS), а дневная сонливость наблюдалась у семи (27%) пациентов. В контрольной группе пять (25%) человек жаловались на утомляемость и четыре (20%) на дневную сонливость. Средние баллы по SAS, FSS и ESS не отличались между группами.

Для пациентов с БП средний балл по шкале Монреальской когнитивной оценки (MoCA) был ниже, чем для контрольной группы (табл.). Легкие когнитивные нарушения выявлены у 13 (50%) пациентов с БП, в контрольной группе – у семи (35%) человек.

У 85% больных, входящих в группу риска, помимо поведенческих нарушений в фазе быстрого сна, выявлено более двух дополнительных симптомов. При оценке апатии, утомляемости, дневной сонливости и когнитивных функций у 100% больных отмечалось различное сочетание более двух из немоторных симптомов и слабовыраженных двигательных признаков.

Полисомнография была проведена 14 пациентам, набравшим не менее 5 баллов по шкале ОСРПБС (RBDSQ). У 12 из них во время быстрого сна отсутствовала мышечная атония, тогда как регистрировались эпизоды двигательной активности, начиная от отдельных вздрагиваний и жестикуляции и заканчивая сложными движениями типа вскакивания с кровати. Эти пациенты имели средний балл RBDSQ $6,2 \pm 3,3$ (табл.).

Маркёры окислительного стресса в плазме. Общий окислительный статус (ООС) в плазме больных с риском развития БП повышался на 57,3% по сравнению с контролем (рис. 1, А). Напротив, показатель общего антиокислительного статуса (ОАС) в группе риска развития БП снижался на 26% по сравнению с контролем (рис. 1, Б). Индекс окислительного стресса (ИОС) в плазме пациентов группы риска был выше в 2,3 раз, чем в контрольной группе (рис. 1, В).

Было также показано, что концентрация мочевой кислоты в плазме больных контрольной группы составляла 338,7 мкМ, а в группе пациентов с повышенным риском развития БП снижалась до 261,6 мкМ ($p < 0,05$).

Обсуждение

Исследования последних лет показали, что ОС и нейровоспаление могут провоцировать повреждение nigrostriatalных дофаминергических нейронов при БП. Хроническое воздействие экзогенных и эндогенных токсинов может активировать микроглию и приводить к образованию АФК и провоспалительных цитокинов, которые вызывают нейротоксичность и нейродегенерацию [8, 9, 17].

Таблица 1.

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Клинические шкалы	Контроль (здоровые лица)	Группа риска БП
Возраст, лет	64,1±6,3	61,0±8,3
ОСРПБС (RBDSQ)	2,0±0,5	6,2±3,3 *
ТНП (SST)	14,0±2,5	9,1±4,5 *
ОПШБП-ВФ (SCOPA-AUT)	1,05±1,3	1,65±1,2
УШОБП (UPDRS (3-я часть))	0	2,25±2,22 *
ГШТД (HADS) (тревожность)	11,6±2,8	10,3±2,6
ГШТД (HADS) (депрессия)	9,0±3,2	9,8±2,2
МоКТ (MoCA)	27,1±1,9	24,3±2,9 *
ШСЭ (ESS)	6,5±1,5	7,1±3,9
ШАС (SAS)	12,5±4,3	14,2±6,3
ШТУ (FSS)	3,1±2,3	4,3±2,4

Примечания: ОСРПБС – Опросник для скрининга расстройства поведения во время быстрого сна, RBDSQ (the REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire); ТНП – оценка запаха с помощью коммерческой тест-системы на нюхающие палочки, SST (Sniffin' Sticks Test); ОПШБП-ВФ – опрос пациентов по шкале исходов болезни Паркинсона – вегетативной дисфункции, SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Autonomic Dysfunction); УШОБП – оценка двигательных нарушений в соответствии с Частью III (Моторные нарушения) по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона, UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale); ГШТД – опрос пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии, HADS Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); МоКТ – оценка когнитивных функций, используя Монреальский когнитивный тест, MoCA (Montreal Cognitive Assessment); ШСЭ – оценка дневной сонливости по шкале сонливости Эпворта, ESS (the Epworth Sleepiness Scale); ШАС – оценка апатии по шкале апатии Старкштейна, Starkstein Apathy Scale (SAS); ШТУ – шкала тяжести усталости, FSS (Fatigue Severity Scale). Данные представлены как среднее значение ± SE. * – $p < 0,05$ (статистически значимые различия между группами).

Снижение активности ферментов антиоксидантной системы (супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион редуктаза) и уровня антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, мочевой кислоты, α -токоферола, восстановленного глутатиона) приводит к развитию ОС, который вызывает окислительное повреждение липидов, ДНК и белков и часто смерть нейронов [1, 8, 9, 18]. Основным источником образования АФК, в частности супероксидного радикала, является дыхательная цепь переноса электронов в поврежденных нейронах [18, 19]. Также предполагается, что процесс олигомеризации мономерных форм α -синуклеина сопровождается усилением ОС. Большое количество фибрилл α -синуклеина было обнаружено в тельцах Леви при БП [20]. Кроме того, накопление α -синуклеина наблюдалось в нейронах, полученных от пациентов с мутациями PINK1 или Parkin, наряду с морфологическими нарушениями митохондрий и повышенной чувствительностью к окислительному стрессу [21]. Сам дофамин является высокореактивным, поэтому при нейродегенеративном процессе его метаболизм, может быть источником образования АФК [22].

Неспособность организма инактивировать активные формы кислорода выражается в ИОС, что можно рассматривать как один из биомаркёров нейродегенерации. По нашим данным, ИОС повышен в плазме у пациентов группы риска развития БП по сравнению с контрольной группой. Поскольку ИОС рассчитывается как отношение ООС к ОАС, было важно проанализировать изменение каждого из этих параметров. Мы обнаружили увеличение ООС и снижение ОАС в плазме у пациентов группы риска, что согласуется с результатами предыдущих данных, полученных у пациентов с диагностированной БП [13, 14]. Более того, наши данные об изменении ИОС у пациентов с риском развития БП коррелируют с нашими данными об изменении концентрации в плазме уратов, являющихся мощными антиоксидантами

[23]. Фактически увеличение ОСИ у пациентов с риском развития БП сопровождается снижением концентрации уратов в плазме. Учитывая, что ураты обладают антиоксидантным действием, то полученные нами данные по ИОС позволяют предположить, что уже на продромальной стадии БП нарушаются механизмы предотвращения окислительного стресса, что способствует развитию БП.

В научной литературе есть результаты динамического (в течение 24 лет) наблюдения 6790 мужчин в возрасте от 51 до 75 лет, у которых не было БП, но они страдали запором кишечника. Выявлено, что 96 человек из них заболели БП в течение 12 лет [24]. В другом исследовании из 100 пожилых лиц ($61,6 \pm 9,7$ лет) обнаружено наличие запора кишечника (40%), нарушение моторной функции (больше 6 пунктов) по шкале UPDRS, (3-я часть) (39%), гипосомния (37%), а также гиперэкзогенность чёрной субстанции (9%). У 5 пациентов (5%) было выявлено наличие всех перечисленных нарушений, что соответствует критериям Международного общества по проблемам Паркинсона и двигательных расстройств (International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) продромальной стадии БП [25].

В наших исследованиях было отобрано 26 пациентов из группы риска, у которых были немоторные симптомы (расстройство сна, гипо/аносмия, запор, тревожно-депрессивные симптомы), а также лёгкие двигательные нарушения, недостаточные для диагностики БП. У пациентов в группе риска по сравнению лиц контрольной группы было обнаружено расстройство поведения во сне, нарушение обоняния, двигательной и когнитивной функций (табл.), в сочетании со сдвигами в показателях окислительного стресса. Мы считаем, что изменение ИОС можно рассматривать как биомаркёр БП на продромальной стадии, а в сочетании с проявлением других немоторных симптомов точность прогноза развития БП может увеличиться.

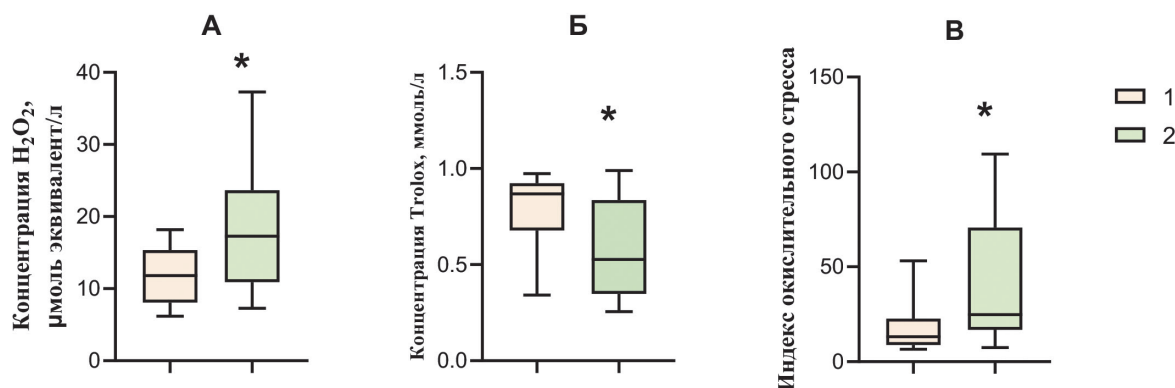


Рис. 1. Общий окислительный статус (А), общий антиокислительный статус (Б) и индекс окислительного стресса (В) в плазме крови пациентов контрольной группы (1) и пациентов с риском развития болезни Паркинсона (2). * – $p < 0,05$, статистически значимые различия между группами. Данные представлены в виде медианы с межквартильным размахом.

Список литературы

- Costa H.N., Esteves A.R., Empadinhas N., Cardoso S.M. Parkinson's Disease: A Multisystem Disorder. *Neurosci. Bull.* 2023; 39(1): 113–124. DOI: 10.1007/s12264-022-00934-6
- Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kieburtz K., Rudolph A., Lang A., Olanow C.W., Tanner C., Marek K. Parkinson Study Group Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2498–2508. DOI: 10.1056/NEJMoa033447
- Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? *CNS Neurosci. Ther.* 2020; 26(10): 997–1009. DOI: 10.1111/cns.13429
- Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin, P., Volkman J., Schrag A.E., Lang A.E. Parkinson's disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13
- Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5): 464–474. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7
- Mahlknecht P., Seppi K., Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J. Park. Dis.* 2015; 5(4): 681–697. DOI: 10.3233/JPD-150685
- Izawa M.O., Miwa H., Kajimoto Y., Kondo T. Combination of Transcranial Sonography, Olfactory Testing, and MIBG Myocardial Scintigraphy as a Diagnostic Indicator for Parkinson's Disease. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19(3): 411–416. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03533.x
- Puspita L., Chung S.Y., Shim J.W. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Mol. Brain.* 2017; 10(1): 53. DOI: 10.1186/s13041-017-0340-9
- Dionísio P.A., Amaral J.D., Rodrigues C.M.P. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease. *Ageing Res. Rev.* 2021; 67: 101263. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101263.
- Kim A., Nigmatullina R., Zalyalova Z., Soshnikova N., Krasnov A., Vorobyeva N., Georgieva S., Kudrin, V., Narkevich V., Ugrumov M. Upgraded Methodology for the Development of Early Diagnosis of Parkinson's Disease Based on Searching Blood Markers in Patients and Experimental Models. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56(5): 3437–3450. DOI: 10.1007/s12035-018-1315-2
- Кучеряну В.Г., Атаджанов М.А., Никушкин Е.В., Загоревский В.А., Шаркова Л.М. Нарушение регуляции процесса перекисного окисления липидов в стриатуме крыс при паркинсоническом синдроме. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1989; 107(1): 39–41.
- Dexter D., Carter C., Agid F., Agid Y., Lees A.J., Jenner P., Marsden C.D. Lipid peroxidation as cause of nigral cell death in Parkinson's disease. *Lancet.* 1986; 2(8507): 639–640. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92471-2
- Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Полещук В.В., Кучеряну В.Г., Горожанская Э.Г., Сандалов Ю.Г., Ильенко В.А., Бочарова О.А. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона. *Патогенез.* 2012; 10(1): 34–38.
- Verma A.K., Raj J., Sharma V., Singh T.B., Srivastava S., Srivastava R. Plasma Prolidase Activity and Oxidative Stress in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2015; 2015: 598028. DOI: 10.1155/2015/598028
- Erel O. A New Automated Colorimetric Method for Measuring Total Oxidant Status. *Clin. Biochem.* 2005; 38(12): 1103–1111. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin. Biochem.* 2004; 37(2): 112–119. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014
- Pajares M., Rojo A.I., Manda G., Boscá L., Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells.* 2020; 9(7): 1687. DOI: 10.3390/cells9071687
- Trist B.G., Hare D.J., Double K.L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Ageing Cell.* 2019; 18(6): 13031. DOI: 10.1111/accel.13031
- Bolner A., Micciolo R., Bosello O., Nordera G.P. A Panel of Oxidative Stress Markers in Parkinson's Disease. *Clin. Lab.* 2016; 62(1–2): 105–112. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150538
- Forloni G. Alpha Synuclein: Neurodegeneration and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(6): 5914. DOI: 10.3390/ijms24065914
- Chung S.-Y., Kishinevsky S., Mazzulli J.R., Graziotto J., Mrejeru A., Mosharov E.V., Puspita L., Valiulahi P., Sulzer D., Milner T.A., Taldone T., Krainc D., Studer L., Shim J.-W. Parkin and PINK1 patient iPSC-derived midbrain dopamine neurons exhibit mitochondrial dysfunction and alpha-Synuclein accumulation. *Stem Cell. Reports.* 2016; 7: 664–677. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.08.012
- Meiser J., Weindl D., Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell. Commun. Signal.* 2013; 11(1): 34. DOI: 10.1186/1478-811X-11-34
- Dănău A., Dumitrescu L., Lefter A., Popescu B.O. Serum Uric Acid Levels in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Electronic Medical Record Database Study from a Tertiary Referral Centre in Romania. *Medicina.* 2022; 58(2): 245. DOI: 10.3390/medicina58020245
- Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R., Masaki K.H., Tanner C.M., Curb J.D., Grandinetti A., Blanchette P.L., Popper J.S., Ross G.W. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57(3): 456–462. DOI: 10.1212/wnl.57.3.456
- Skorvanek M., Ladomirjakova Z., Han V., Lesko N., Feketeova E., Jarcukova D., Repkova B., Spisak P., Urbancikova Z., Vargova A., Gombosova L., Zakuciova M., Veseliny E., Trebuna F., Mechirova E., Gdovinova Z. Prevalence of Prodromal Parkinson's Disease as Defined by MDS Research Criteria among Elderly Patients Undergoing Colonoscopy. *J. Parkinsons Dis.* 2017; 7(3): 481–489. DOI: 10.3233/JPD-161036

References

- Costa H.N., Esteves A.R., Empadinhas N., Cardoso S.M. Parkinson's Disease: A Multisystem Disorder. *Neurosci. Bull.* 2023; 39(1): 113–124. DOI: 10.1007/s12264-022-00934-6
- Fahn S., Oakes D., Shoulson I., Kieburtz K., Rudolph A., Lang A., Olanow C.W., Tanner C., Marek K. Parkinson Study Group Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2498–2508. DOI: 10.1056/NEJMoa033447
- Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? *CNS Neurosci. Ther.* 2020; 26(10): 997–1009. DOI: 10.1111/cns.13429
- Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin, P., Volkman J., Schrag A.E., Lang A.E. Parkinson's disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13
- Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5): 464–474. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7
- Mahlknecht P., Seppi K., Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J. Park. Dis.* 2015; 5(4): 681–697. DOI: 10.3233/JPD-150685
- Izawa M.O., Miwa H., Kajimoto Y., Kondo T. Combination of Transcranial Sonography, Olfactory Testing, and MIBG Myocardial Scintigraphy as a Diagnostic Indicator for Parkinson's Disease. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19(3): 411–416. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03533.x
- Puspita L., Chung S.Y., Shim J.W. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Mol. Brain.* 2017; 10(1): 53. DOI: 10.1186/s13041-017-0340-9
- Dionísio P.A., Amaral J.D., Rodrigues C.M.P. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease. *Ageing Res. Rev.* 2021; 67: 101263. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101263.
- Kim A., Nigmatullina R., Zalyalova Z., Soshnikova N., Krasnov A., Vorobyeva N., Georgieva S., Kudrin, V., Narkevich V., Ugrumov M. Upgraded Methodology for the Development of Early Diagnosis of Parkinson's Disease Based on Searching Blood Markers in Patients and Experimental Models. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56(5): 3437–3450. DOI: 10.1007/s12035-018-1315-2
- Kucheryanu V.G., Atadzhanov M.A., Zagorevskii V.A., Sharkova L.M. [Lipid peroxidation changes in caudate nucleus under experimental parkinsonian syndrome]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 1989; 107(1): 39–41. (in Russian).
- Dexter D., Carter C., Agid F., Agid Y., Lees A.J., Jenner P., Marsden C.D. Lipid peroxidation as cause of nigral cell death in Parkinson's disease. *Lancet.* 1986; 2(8507): 639–640. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92471-2
- Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Poleschuk V.V., Kucheryanu V.G., Gorozhanskaya E.G., Sandalov Yu.G., Ilienko V.A., Bocharova O.A. [Immune and antioxidant disorders in Parkinson's disease]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2012; 10(1): 34–38. (in Russian).
- Verma A.K., Raj J., Sharma V., Singh T.B., Srivastava S., Srivastava R. Plasma Prolidase Activity and Oxidative Stress in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2015; 2015: 598028. DOI: 10.1155/2015/598028
- Erel O. A New Automated Colorimetric Method for Measuring To-

- tal Oxidant Status. *Clin. Biochem.* 2005; 38(12): 1103–1111. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
16. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin. Biochem.* 2004; 37(2): 112–119. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014
 17. Pajares M., Rojo A.I., Manda G., Bosca L., Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells.* 2020; 9(7): 1687. DOI: 10.3390/cells9071687
 18. Trist B.G., Hare D.J., Double K.L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2019; 18(6): 13031. DOI: 10.1111/acer.13031
 19. Bolner A., Micciolo R., Bosello O., Nordera G.P. A Panel of Oxidative Stress Markers in Parkinson's Disease. *Clin. Lab.* 2016; 62(1–2): 105–112. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150538
 20. Forloni G. Alpha Synuclein: Neurodegeneration and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(6): 5914. DOI: 10.3390/ijms24065914
 21. Chung S.Y., Kishinevsky S., Mazzulli J.R., Graziotto J., Mrejeru A., Mosharov E.V., Puspita L., Valiulahi P., Sulzer D., Milner T.A., Taldone T., Krainc D., Studer L., Shim J-W. Parkin and PINK1 patient iPSC-derived midbrain dopamine neurons exhibit mitochondrial dysfunction and alpha-Synuclein accumulation. *Stem Cell. Reports.* 2016; 7: 664–677. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.08.012
 22. Meiser J., Weindl D., Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell. Commun. Signal.* 2013; 11(1): 34. DOI: 10.1186/1478-811X-11-34
 23. Dănuș A., Dumitrescu L., Lefter A., Popescu B.O. Serum Uric Acid Levels in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Electronic Medical Record Database Study from a Tertiary Referral Centre in Romania. *Medicina.* 2022; 58(2): 245. DOI: 10.3390/medicina58020245
 24. Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R., Masaki K.H., Tanner C.M., Curb J.D., Grandinetti A., Blanchette P.L., Popper J.S., Ross G.W. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57(3): 456–462. DOI: 10.1212/wnl.57.3.456
 25. Skorvanek M., Ladomirjakova Z., Han V., Lesko N., Feketeova E., Jarcuskova D., Repkova B., Spisak P., Urbancikova Z., Vargova A., Gombosova L., Zakuciova M., Veseliny E., Trebuna F., Mechirova E., Gdovinova Z. Prevalence of Prodromal Parkinson's Disease as Defined by MDS Research Criteria among Elderly Patients Undergoing Colonoscopy. *J. Parkinsons Dis.* 2017; 7(3): 481–489. DOI: 10.3233/JPD-161036

Сведения об авторах:

Кучеряну Валериян Григорьевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>

Катунина Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-5805-486X>

Блохин Виктор Евгеньевич — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН»; <https://orcid.org/0000-0001-9074-7279>

Воронина Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории общей патологии нервной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-1764-6444>

Калинкин Александр Леонидович — кандидат медицинских наук, руководитель центра медицины сна Медицинского научно-образовательного центра Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>

Угрюмов Михаил Вениаминович — доктор биологических наук, академик РАН, заведующий лабораторией нервных и нейроэндокринных регуляций Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН»; <https://orcid.org/0000-0003-3040-1828>