

Влияние генетических факторов на нейрофизиологические механизмы нейродегенеративных заболеваний

Н.В. Пономарева¹, В.Ф. Фокин¹, Е.И. Рогаев^{2,3,4}, С.Н. Иллариошкин¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия;

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Центр генетики и генетических технологий, Москва, Россия;

⁴Научно-исследовательский нейropsychиатрический институт Брудника, Университет Массачусетской Медицинской Школы, Ворчестер, США

В обзоре суммированы основные результаты исследований, посвященных влиянию генетических факторов на нейрофизиологические изменения при нейродегенеративных возрастзависимых заболеваниях — болезнях Альцгеймера (БА), Паркинсона (БП) и Гентингтона (БГ). В ряде случаев нейрофизиологические методы дают возможность обнаружить изменения уже на доклинической стадии нейродегенеративного процесса. Такие нейрофизиологические маркеры обладают свойствами эндофенотипов и могут быть использованы для ранней диагностики болезней. Проведенные исследования позволяют выяснить, какие факторы лежат в основе гетерогенности заболеваний не только на молекулярно-генетическом, но и на нейрофизиологическом уровне. В то же время, такой подход показал наличие ряда общих для БА, БП и БГ нейрофизиологических нарушений. Наибольшее значение для развития заболеваний имеют изменения коннективности, включающие межполушарную дезинтеграцию, замедление информационных процессов, снижение торможения, гипервозбудимость и эпилептогенез, а также нарушения нейро-васкулярного сопряжения. С другой стороны, нейрофизиологические изменения могут прямо влиять на развитие болезни, в том числе и на генетическом уровне, о чем свидетельствует данные экспериментальных оптогенетических исследований, результаты глубокой стимуляции мозга и других методов нейромодуляции. Эти данные имеют большое значение для персонализированного подхода к профилактике и лечению возрастзависимых нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, генетика, нейрофизиологические механизмы, эндофенотипы.

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ НЦН. E-mail: ponomare@yandex.ru. Пономарева Н.В.

Для цитирования: Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Рогаев Е.И., Иллариошкин С.Н. Влияния генетических факторов на нейрофизиологические механизмы нейродегенеративных заболеваний. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 46–54.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.6

Influence of genetic factors on neurophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases

N.V. Ponomareva¹, V.F. Fokin¹, E.I. Rogayev^{2,3,4}, S.N. Illarioshkin¹

¹Research Center for Neurology, Moscow, Russia;

²Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Center of Genetics and Genetic Technologies, Moscow, Russia;

⁴Department of Psychiatry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA

The review summarizes the main results of studies on the influence of genetic factors on neurophysiological changes in neurodegenerative age-related diseases — Alzheimer's (AD), Parkinson's (PD) and Huntington (HD) diseases. In some cases, neurophysiological methods make it possible to detect early changes already at the preclinical stage of neurodegenerative process. Such neurophysiological markers may be considered as endophenotypes and used for the early diagnosis of the diseases. The conducted studies are promising for clarifying which factors underlie the heterogeneity of diseases not only at the genetic level, but also at the neurophysiological level. At the same time, such an approach showed the presence of a number of neurophysiological alterations common to AD, PD, and HD. Disconnection of neural circuits, including interhemispheric disintegration, slowdown of information processes, disinhibition, hyperexcitability and epileptogenesis, as well as alterations in neurovascular coupling, are of great importance for the development of diseases. On the other hand, neurophysiological changes can directly affect the development of the disease, including the genetic level, as evidenced by experimental optogenetic studies, the results of deep brain stimulation and other neuromodulation methods. These data are valuable for a personalized approach to the prevention and treatment of age-dependent neurodegenerative diseases.

Keywords: neurodegenerative disorders, genetics, neurophysiological mechanisms, endophenotypes.

For correspondence: 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5. Research Center of Neurology. E-mail: ponomare@yandex.ru. Ponomareva N.V.

For citation: Ponomareva N.V., Fokin V.F., Rogaeв E.I., Illarioshkin S.N. [Influence of genetic factors on neurophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 46–54 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.6

Основные возрастзависимые нейродегенеративные заболевания – болезни Альцгеймера (БА), Паркинсона (БП) и Гентингтона (БГ) – характеризуются большой распространенностью и тяжестью течения, часто сопровождаются когнитивными нарушениями и являются основной причиной деменции. В последние десятилетия найдены генетические факторы, лежащие в основе БА, БП и БГ, изучаются сигнальные молекулярные пути, на которые влияют эти гены.

Показано, что генетические факторы при БА, БГ и БП определяют синтез и накопление аномальных белков с измененной конформационной структурой, участвующих в патогенезе нейродегенеративных болезней, влияют на деградацию этих белков, в том числе путем аутофагии, на определенные нейротрансммиттеры, ионные каналы, иммунные процессы, энергетический обмен [1–3]. Для разработки успешной профилактики и лечения требуются биомаркеры, отражающие разные стороны развития патологического процесса при этих заболеваниях.

Развитие неврологических симптомов или нарушений поведения при нейродегенеративных заболеваниях связаны с изменением активности нейросетей мозга [3–8]. Более того, использование методов нейромодуляции в терапевтических целях и методы оптогенетики свидетельствуют, что функциональная активность нейросетей мозга изменяет течение заболеваний [9, 10]. В связи с этим исследование таких механизмов необходимо как для диагностики заболеваний, так и для их лечения. Нейрофизиологические методы позволяют оценить функциональную активность мозга, изменения возбудимости и синхронизации в различных частотных диапазонах, коннективность различных систем мозга, включая межполушарную когерентность, а также участие в информационных процессах и скорость обработки информации.

Нейрофизиологические биомаркеры, в особенности показатели ЭЭГ, характеризуются высокой наследуемостью, поэтому они могут являться *эндофенотипами*, то есть измеряемыми признаками, лежащими на полпути между генетическими предпосылками сложного заболевания и собственно комплексом симптомов [7, 8, 11, 12]. Концепция эндофенотипа была создана с целью разделения сложных расстройств, прежде всего психических, на более простые и достаточно точно идентифицируемые измеряемые индивидуальные особенности – своеобразные маркеры, связанные с генетическими факторами заболеваний [11]. Это направление исследований быстро развивается в последние годы. Для практической медицины его результаты представляют интерес как с точки зрения поиска биомаркеров, так и с позиций использования методов нейромодуляции для лечения и профилактики заболеваний.

Патофизиологические механизмы болезни Альцгеймера и их зависимость от генетических факторов

БА – наиболее распространённое возрастзависимое нейродегенеративное заболевание, приводящее к деменции. Характерными патоморфологическими признаками БА

являются атрофические изменения коры и ряда подкорковых структур, накопление в межклеточных пространствах коры и ряда других структур мозга амилоидных бляшек, содержащих бета-амилоидный пептид (A β), и наличие внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфорфорилированного тау-протеина [2, 13]. В развитии БА выделяют несколько стадий, включая преклиническую стадию, стадию умеренных когнитивных расстройств (УКР) и стадию клинической манифестации деменции. Патологический процесс начинается за несколько десятилетий до первых клинических проявлений заболевания.

В этиологии БА ведущую роль играют старение и генетические факторы, причем роль генетической предрасположенности составляет не менее 58–74%. БА с ранним началом с клиническим дебютом до 65 лет наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с мутациями в генах белка-предшественника бета-амилоида (*APP*), пресенилина-1 (*PSEN1*) и пресенилина-2 (*PSEN2*) [14]. Полиморфизм гена аполипопротеина E (*ApoE*), локализованного на хромосоме 19, является наиболее широко распространенным фактором риска БА. Аллель $\epsilon 4$ гена *ApoE* значительно повышает вероятность БА, но не является необходимым или достаточным фактором развития заболевания [14, 15]. ApoE участвует в транспорте холестерина и липопротеинов низкой плотности, перераспределяя их из областей, где они находятся в избытке к областям, где наблюдается высокая потребность в этих липидах в связи с пролиферацией или репаративными процессами. Носительство аллеля $\epsilon 4$ (генотип *ApoE- $\epsilon 4+$*) ассоциировано с нейрофибриллярной патологией и накоплением в мозге бета-амилоидного протеина у недементных пожилых людей [2, 15]. Белок ApoE-E4 является «патологическим шапероном», который связывает бета-амилоидный протеин, являющегося важнейшей составной частью сенильных бляшек, и переводит его в нерастворимую форму, склонную и избыточной агрегации [2]. У людей, гомозиготных по *ApoE- $\epsilon 4$* , риск деменции повышен более, чем в 10 раз по сравнению с *ApoE- $\epsilon 3$* гомозиготами, и около 20% случаев деменции могут быть обусловлены наличием генотипа *ApoE- $\epsilon 4+$* [2]. В целом, генотип *ApoE- $\epsilon 4+$* связан с повышенной уязвимостью и сниженными репаративными процессами при различных повреждающих воздействиях.

Значительный прогресс в выявлении новых генов, ассоциированных с повышенным риском развития БА, был достигнут с началом использования полногеномного анализа ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Во многих исследованиях GWAS обнаружена ассоциация БА с полиморфным маркером rs11136000, локализованным в интроне гена кластерина *CLU* (хромосома 8), а также с полиморфным маркером rs3851179 гена *PICALM* (хромосома 11) [16, 17]. Показана ассоциация полиморфизма *CLU* с БА у носителей генотипа *ApoE- $\epsilon 4+$* в российской популяции [18]. Ген кластерина *CLU* (также называемого аполипопротеином J, *APOJ*) кодирует аполипопротеин, обладающий свойствами шаперона и участвующий в транспорте липидов и бета-амилоида через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [16–18]. Ген *PICALM* кодирует протеин (phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein), принимающий участие в клатрин-

зависимом эндоцитозе [19]. *PICALM* влияет на процессы аутофагии, накопление в мозге Аβ и фосфорилированного тау, а также на внутринейрональный транспорт, в том числе транспорт белка синаптических пузырьков VAMP2, который используется для освобождения нейротрансмиттеров пресинаптической мембраной. Эти процессы необходимы для формирования памяти.

Нейрофизиологические изменения при БА и их связь с генетическими факторами

Нейрофизиологические изменения на клинически выраженной стадии БА характеризуются увеличением в ЭЭГ медленноволновой активности дельта и тета-диапазонов, снижением альфа- и бета-активности, что на фоне дисфункции и потери нейронов в коре и гиппокампе сопровождается снижением мозгового кровотока и метаболизма и коррелирует с когнитивным дефицитом. Снижение альфа-ритма связано с изменениями в корково-корковых и таламокортикальных нейросетях, образуемых пирамидными нейронами коры и ГАМК-эргическими тормозными интернейронами [5–7, 20]. При БА по сравнению с нормой увеличена спектральная мощность дельта- и тета-активности, снижена мощность альфа- и бета-ритмов и снижена когерентности быстрых ритмов [5–7, 20]. Эти изменения отражают нарушения информационных процессов в ЦНС и снижение их скорости.

У больных БА эпилептиформная активность на ЭЭГ является в семь раз чаще, чем в популяции, а эпилептические приступы наблюдаются в среднем у 11–22% больных БА [21]. Эпилептиформная активность при БА и УКР чаще регистрируется в височных областях, где находятся центры памяти, и, вероятно, играет роль в развитии мнестических нарушений (Friedman et al., 2012). Роль эпилептических изменений в когнитивном снижении подтверждается данными об улучшении когнитивных функций под влиянием малых доз противосудорожного препарата левитирацетам, полученными как на экспериментальных моделях БА, так и у больных УКР [21, 22].

Нейрофизиологические изменения обнаружены также на доклинической стадии БА. У носителей мутации E280A гена *PSEN1* на преклинической стадии заболевания в возрасте 9–17 лет выявлено уменьшение объема мозга, снижение потребления глюкозы и изменения функциональной МРТ покоя (фМРТ), а на ЭЭГ обнаружено снижение тета- и повышение альфа2-активности, причем отношение тета/альфа2 коррелирует с возрастом и показателями когнитивных шкал [22]. Нейрофизиологические изменения зависят от атрофии коры в области предклинья.

В молодом возрасте у клинически здоровых родственников больных БА первой степени родства и у людей с генетической предрасположенностью к БА, связанной с генотипом *ApoE-ε4+*, при гипервентиляции статистически значимо чаще, чем в общей популяции, выявляются пароксизмальные разряды высокоамплитудных тета- и дельта-волн, комбинирующихся с острыми волнами [7, 24], которые связаны ключевыми патогенетическими механизмами этого заболевания. У клинически здоровых носителей генотипа *ApoE-ε4+* повышенная возбудимость и изменение параметров альфа-ритма, могут быть обусловлены накоплением в мозге микроагрегатов Аβ, обнаруженных у носителей этого генотипа за несколько десятилетий до клинического дебюта БА и оказывающих проконвульсивное действие [22].

Признаки повышенной нейрофизиологической возбудимости в виде избыточного увеличения спектральной мощности бета-ритма наблюдаются у клинически здоровых носителей генотипа риска БА *PICALM GG* (rs3851179) в возрасте старше 50 лет. Таких изменений не наблюдается у носителей протективного аллеля *A* этого гена [25]. Представляет интерес, что повышение бета-активности найдено также на моделях БА у трансгенных PS1/APP мышей в молодом возрасте при отсутствии когнитивного дефицита, причем такое повышение сочеталось с эпилептической активностью пик-волна [26]. Нейрофизиологические изменения у носителей генотипа *PICALM GG* могут быть связаны с субклиническими патологическими процессами, которые происходят за многие годы до наступления БА. У здоровых пожилых людей, несущих генотип *PICALM GG* (rs3851179), накопление Аβ и тау вызывает ранние нейродегенеративные изменения в энторинальной коре и гиппокампе [19]. Аβ может спровоцировать аномальную активность возбуждающей сети и эпилептиформные выделения, которые могут привести к расторможению сети [22].

У носителей генотипа *CLU CC*, связанного с риском БА, в пожилом возрасте наблюдается гиперсинхронизация высокочастотного альфа-ритма в лобных и височных областях [27], которая может являться предиктором нейродегенерации в структурах гиппокампа [28]. Имеются данные о влиянии генетических факторов риска БА на показатели когнитивных ВП. Обнаружено повышение латенции P3 когнитивных слуховых ВП у носителей мутаций *PSEN1* и *ApoE* на доклинических этапах заболевания [29].

Известно, что латентный период P3 постепенно увеличивается при нормальном старении и в значительно более выраженной степени – при нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся когнитивными нарушениями, в особенности при БА [30]. Амплитуда P3 при БА снижается. Установлено повышение латенции компонента P3 (P300) когнитивных слуховых ВП у здоровых носителей генотипа риска БА *PICALM GG* по сравнению с носителями генотипов *PICALM AA&AG* в возрасте старше 50 лет [12]. Такое замедление информационных процессов прогрессивно увеличивается при старении и, вероятно, обусловлено нейрональной дисфункцией и субклиническими нейродегенеративными процессами в нейросетях гиппокампа, лобной и теменной коры. Менее значительные изменения у носителей аллеля *A* могут лежать в основе протективного действия этого аллеля на темп снижения когнитивных функций при старении и возможное развитие БА.

Гиперактивация мозга при когнитивной нагрузке по показателям десинхронизации альфа-ритма ЭЭГ и повышению уровня постоянных потенциалов (УПП) мозга, наблюдающаяся у носителей *ApoE-ε4+* генотипа, вероятно, связана с повышенной возбудимостью, а также с компенсаторными усилиями при выполнении когнитивных задач [5, 31].

У клинически здоровых носителей генов предрасположенности к БА церебральная гиперактивация при когнитивной нагрузке выявляется, таким образом, как по показателям фМРТ, так и с помощью нейрофизиологических методов. Такая повышенная активация является предиктором снижения памяти, что указывает на патогенетическую значимость наблюдаемых изменений [32]. Показано, что противосудорожный препарат левитирацетам, оказывающий выраженное подавляющее действие на эпилептиформную

активность ЭЭГ, приводил к снижению гиперактивации при когнитивной нагрузке и уменьшению когнитивного дефицита у лиц с УКР [33].

Установлено, что нейрональная гиперактивность в гиппокампе со своей стороны способствует накоплению Аβ. Это подтверждено в оптогенетических исследованиях при стимуляции энторинальной коры в течение 5 мес у трансгенных APP695-мышей [9]. Показано также, что гиперактивность усиливает накопление патологического тау-протеина [34]. При этом Аβ подавляет нормальную синаптическую глутаматергическую нейротрансмиссию, усиливая распространение эпилептической активности в нейросетях [22].

Таким образом, на преклинической стадии БА выявлены как специфичные для различных генов, так и сходные нейрофизиологические изменения. Они свидетельствуют о замедлении информационных процессов, межполушарной дезинтеграции, снижении тормозных процессов и/или повышении возбудимости. При выполнении когнитивных задач характерна компенсаторная гиперактивация мозга.

Патофизиологические механизмы болезни Паркинсона и их зависимость от генетических факторов

БП – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов nigrostriарной системы и приводящее к дефициту дофамина и нарушению обмена других моноаминов [2]. В патологический процесс вовлекаются и другие структуры мозга: стволые ядра, лимбическая система, различные отделы церебральной коры. Кроме характерных моторных нарушений (гипокинезии, ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивости) БП сопровождается и развитием широкого спектра немоторных проявлений, к числу которых относятся когнитивные, вегетативные, диссомнические, сенсорные и другие расстройства.

Несмотря на интенсивные исследования, причины развития БП остаются до конца не выясненными. У 10–15% пациентов выявляется семейная форма БП, в остальных случаях заболевание имеет спорадический характер. Картировано более 18 локусов, ассоциированных с БП [35]. Результаты исследований свидетельствуют о молекулярной гетерогенности БП и существовании общих метаболических путей, ведущих к гибели дофаминергических нейронов при повреждении различных клеточных белков. Нарушение процессинга альфа-синуклеина, являющегося основным компонентом телец Леви, является центральным звеном молекулярного патогенетического каскада, ведущего к накоплению в клетке нерастворимых белковых комплексов и прогрессирующей дегенерации соответствующей популяции нейронов при БП [2]. При БП также выявлено накопление гиперфосфорилированного тау-протеина, особенно в дофаминергических нейронах ствола мозга [36].

Основными генами, мутации в которых приводят к развитию аутосомно-доминантных форм БП, являются гены альфа-синуклеина (*SNCA*) и обогащенной лейциновыми повторами киназы-2 (*LRRK2*), тогда как гены паркина (*PARK2*), *DJ1* и *PINK1* связаны с аутосомно-рецессивной формой заболевания с ранним началом [35]. Повышение риска БП связано с мутациями в гене глюкоцереброзидазы (*GBA*), показана также ассоциация БП с полиморфизмами генов *MAPT* и *PICALM* [35, 37].

Нейрофизиологические изменения при БП и их зависимость от генетических факторов

Для БП характерно умеренное повышение спектральной мощности медленноволновой активности тета-диапазона, а также увеличение мощности бета-активности по сравнению с нормой [6, 38]. Моторные нарушения при БП связаны с гиперсинхронной бета-активности в корково-подкорковых нейросетях, включающих базальные ядра. Такие нарушения, в частности, выявлены у больных БП – носителей мутаций в гене *PARK2* [39] с помощью имплантированных в субталамическое ядро электродов при проведении глубокой стимуляции мозга. Избыточная бета-активность уменьшается под влиянием дофаминергической терапии и глубокой стимуляции мозга. Экспериментальные данные свидетельствуют, что дефицит дофамина в nigrostriарной системе сопровождается гиперсинхронизацией бета-активности в нейросетях коры, базальных ядер и таламуса одновременно с характерными для БП двигательными нарушениями [40]. Глубокая стимуляция мозга, уменьшая эту синхронизацию, оказывает лечебный эффект [10].

Имеются данные об ассоциации полиморфизма *PICALM* rs3851179 с развитием БП [37]. Белковый продукт данного гена может влиять на опосредованный клатрином эндоцитоз NMDA рецепторов и NMDA-зависимую гибель дофаминергических нейронов [19]. Показано более значительное повышение бета-активности при нормальном старении у носителей неблагоприятного генотипа *PICALM GG* по сравнению с носителями, что может указывать на нейрофизиологические БП-подобные изменения, ассоциированные с данным генотипом [25].

В то же время, не во всех исследованиях при регистрации ЭЭГ или магнитоэнцефалографии (МЭГ) от поверхности головы и не во всех экспериментальных моделях БП найдено повышение бета-активности в базальных ядрах [38]. Оно отсутствует у мышей с повышенной экспрессией альфа-синуклеина; у таких мышей повышена тета- и дельта-активность [39].

Повышение тета-активности коррелирует с моторными нарушениями при БП [38]. Предполагается, что увеличение медленноволновой активности при БП во время бодрствования вызвано изменениями в нейросетях пирамидных клеток коры, базальных ганглиев и таламуса, возникающих вследствие функционального разобщения генераторов этих ритмов. Указанные нейросети участвуют в регуляции уровня бодрствования и активации коры. Сравнение показателей ЭЭГ с постмортальным уровнем альфа-синуклеина в мозге показало связь повышения спектральной дельта-мощности и снижения спектральной альфа-мощности, а также снижения доминирующей альфа-частоты с увеличением содержания альфа-синуклеина в задней поясной извилине [40].

В последние годы накапливаются сведения о важной роли системы пассивного режима работы мозга (СПРР) (default mode network) в деятельности мозга. Нейросети СПРР активны в состоянии спокойного бодрствования, и в структурах этой системы в покое отмечается тоническое повышение уровня метаболизма [41], а при целенаправленном поведении их активность снижается. Нейросети СПРР локализованы в нижне-теменных и медиальных лобно-височных отделах мозга, предклинье, задней и передней поясной извилине. У больных БП нарушена деактивация

заднего блока СПРР, включающего предклинье и заднюю часть поясной извилины и нарушена функциональная взаимосвязь между структурами СПРР [38, 41].

С помощью нейрофизиологических методов показано, что фактором снижения вербальной беглости (ВБ) у больных БП является уменьшение по сравнению с нормой церебральной активации по показателям десинхронизации альфа-ритма. В выполнении теста ВБ вовлечены немоторная фронтостриатная система [42]. Предполагается, что нарушение активации коры при выполнении когнитивных задач при БП может быть опосредовано дисфункцией дофаминергических систем мозга. Генерация альфа-ритма связана с активностью СПРР мозга, и выявленные нарушения десинхронизации альфа-активности могут быть связаны с нарушениями механизмов деактивации этой системы при когнитивных нагрузках у больных БП [41]. По нашим данным, такое снижение активации при когнитивной нагрузке при БП может быть выявлено также с помощью анализа УПП мозга. Дополнительным фактором, приводящим к резкому снижению реактивности этого показателя при нагрузке, вероятно, является снижение нейро-васкулярного сопряжения, наблюдающегося при БП и связанного с поражением голубого пятна [43].

Замедление основного ритма при БП нарастает с развитием когнитивной дисфункции [40]. Для БП, сопровождающейся деменцией, характерно замедление основного ритма ЭЭГ с увеличением дельта- и тета- и снижением альфа-активности по сравнению как с возрастной нормой, так и с БП без деменции [44]. Повышенная частота когнитивных расстройств при БП связана с генетическими факторами. Найдена связь мутаций *GBA* с развитием когнитивных расстройств при БП, в то время как для пациентов с мутациями *PARK2*, напротив, когнитивные нарушения не характерны [35]. Когнитивная дисфункция у недементных больных БП, по нашим данным и результатам других авторов, коррелирует с увеличением низкочастотной альфа-активности [38, 45]. Показано, что снижение частоты основного ритма ЭЭГ у больных БП без деменции является предиктором когнитивного снижения в последующие 5 лет [44].

Когнитивное снижение при БП также коррелирует со снижением амплитуды и повышением латентности когнитивных вызванных потенциалов P300 [46]. Найдена ассоциация генотипа *PICALM* rs3851179 с латентией когнитивного компонента P300 ВП при нормальном старении [12]. В основе такой ассоциации, вероятно, лежит зависимость от полиморфизма *PICALM* размера гиппокампа и толщины энторинальной коры, что может иметь значения для развития когнитивной дисфункции у носителей этого генотипа, в том числе и при БП.

Выявлено влияние *H1/H2* гаплотипа гена *MAPT* на степень когнитивного снижения у больных БП [47]. Ген *MAPT* кодирует тау-протеин, ассоциированный с микротрубочками. Он экспрессируется преимущественно в нейронах, являясь основой клеточного скелета и необходимым для аксонального транспорта. Обнаружено, что гаплотип *H1/H2* *MAPT* влияет на экспрессию и/или сплайсинг тау. При БП и в норме снижение коннективности фМРТ коррелировало с экспрессией гена *MAPT*, а между экспрессией гена *SNCA* и показателями коннективности корреляции не было [48]. Авторы связывают обнаруженную зависимость с влиянием тау на уязвимость функциональных нейросетей мозга при нейродегенерации.

Генотип *ApoE-ε4+*, являющийся фактором риска БА, повышает также риск когнитивных расстройств при БП. Этот генотип способствует накоплению не только Аβ, но и альфа-синуклеина в мозге [49].

На моделях БП у мышей с повышенной экспрессией альфа-синуклеина (*Thy1-aSyn*) показано нарушение ритма сон-бодрствование (столь типичное для пациентов с БП) и увеличение медленноволновой активности тета- и дельта-диапазона за месяцы до дебюта моторных нарушений [50]. Уровень дофамина в стриатуме меняется в соответствии с циркадианными ритмами, и поражение супрахиазмального ядра гипоталамуса нарушает этот ритм. Дофамин модулирует экспрессию «часовых» генов (*clock genes*) в дорзальном стриатуме и, в то же время, «часовые» гены влияют на активность дофаминергических нейронов в вентральных областях покрышки мозга [50].

Таким образом, влияние генетических факторов риска БП на нейрофизиологические механизмы развития заболевания обнаружено на всех стадиях БП. Эти механизмы включают нарушения регуляции сна и бодрствования, снижение церебральной активации при когнитивной нагрузке и деактивации СПРР, замедление информационных процессов и гиперсинхронизацию в корково-стриато-таламических системах, а также нарушение нейро-васкулярного сопряжения. Генетико-физиологические механизмы БП требуют дополнительного изучения.

Патофизиологические механизмы болезни Гентингтона и их зависимость от генетических факторов

БГ — аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся хореическим гиперкинезом, когнитивными и психопатологическими расстройствами. В этиологии БГ основную роль играет увеличение числа CAG-повторов в гене *HTT* на хромосоме 4p16.3 [51]. БГ относят к группе полиглутаминовых болезней, для которых характерно формирование кодируемых триплетом CAG полиглутаминовых цепей в составе белков, что приводит к накоплению в нейронах амилоидоподобных комплексов [2, 3]. БГ может дебютировать в широком возрастном диапазоне, но чаще от 30 до 50 лет, и имеет неуклонно прогрессирующее течение. Число CAG-повторов коррелирует с возрастом начала заболевания и скоростью нарастания клинических расстройств [3, 52].

Хотя мутантный белок гентингтин экспрессируется в различных областях мозга, он вызывает развитие нейродегенерации преимущественно в неостриатуме, глубоких слоях коры, миндалинах и гиппокампе, причем структурные изменения возникают за несколько десятилетий до клинической манифестации БГ [3]. Генетическое тестирование позволяет выявлять носителей мутаций на преклинической стадии БГ, что создает возможности для ранней целенаправленной профилактики.

Нейрофизиологические изменения при БГ, зависимость от мутаций в гене *HTT*

При БГ происходит селективная прогрессирующая потеря ГАМК-эргических нейронов стриатума и корковых интернейронов [2, 3]. В модельных экспериментах на животных показано, что дисфункция ГАМК-эргических нейронов стриатума и стриокортикальных систем играет ключевую роль в развитии ЭЭГ-нарушений при БГ [53].

Изменения ЭЭГ у больных БГ характеризуются значимым снижением спектральной мощности альфа-активности и повышением относительной спектральной мощности бета- и дельта-активности [53]. Снижение спектральной мощности альфа-активности и повышение мощности тета-активности связано со стадией деменции. Нами показано, что на доклинической стадии БГ наблюдается снижение спектральной мощности в узком частотном диапазоне 7–8 Гц на границе альфа- и тета-диапазонов [8]. Эти изменения затрагивают низкочастотный альфа-ритм, модуляция которого в большей мере связана с корково-подкорковыми системами (в частности, кортико-таламическими и кортико-стриатными) и могут быть связаны с селективной прогрессирующей потерей тормозных ГАМК-эргических нейронов стриатума и коры. Обнаружена корреляция нейрофизиологических изменений (разности относительной мощности 7–8 и 4–5) с числом повторов CAG в гене *HTT*, с баллом по шкале тяжести заболевания и возрастом предполагаемого дебюта БГ. У носителей мутаций в гене *HTT* показатели межполушарной когерентности были снижены в альфа- и бета-диапазонах по сравнению с нормой [8]. Эти результаты указывают на роль функционального разобщения полушарий в развитии когнитивной дисфункции на весьма ранних, латентных этапах патологического процесса.

Также на доклинической стадии БГ обнаружено снижение по сравнению с нормой активации левого полушария по показателям десинхронизации низкочастотной альфа-активности при выполнении теста вербальной беглости и снижение межполушарных различий активации коры во время этого теста [54]. У носителей мутаций в гене *HTT* снижение межполушарных различий десинхронизации альфа-активности во время решения этой когнитивной задачи коррелирует с низкой словесной продукцией, а также с повышением числа

повторов CAG в гене *HTT*, что позволяет также отнести такие изменения к эндофенотипам БГ. На доклинической стадии БГ снижается амплитуда компонента N2 событийно-связанных вызванных потенциалов в условиях подавления действия [55], причем эти изменения коррелируют со временем до клинической манифестации заболевания.

Заключение

Таким образом, генетические факторы лежат в основе структурно-функциональных изменений мозга при развитии БА, БП и БГ. Часто найденные эмпирически, данные об ассоциации между определенным геном и развитием заболевания при дальнейших исследованиях позволяют получить новую информацию о ранее неизвестных механизмах влияния генов на структуру и функцию мозга при развитии нейродегенерации и старении. Вызванные генами отклонения могут быть выявлены с помощью нейрофизиологических методов, причём в ряде случаев методы дают уникальную возможность обнаружить изменения уже на доклинической стадии. Нейрофизиологические маркеры могут обладать свойствами эндофенотипов и быть использованы для ранней диагностики заболеваний. Результаты проведенных в этой области исследований имеют большое значение для разработки персонализированного подхода к профилактике и лечению возрастзависимых нейродегенеративных заболеваний.

Благодарность. Работа выполнена при частичной поддержке Российского научного фонда (проект №14-44-00077; исследование гена *PICALM* при БА и старении).

Acknowledgements. The work was partly supported by Russian Science Foundation (project 14-44-00077; study of the *PICALM* gene in AD and aging).

Список литературы

- Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297 (5580): 353–356. DOI: 10.1126/science.1072994. PMID: 12130773.
- Иллариошкин С.Н. *Конформационные болезни мозга*. М.: Янус-К, 2002. 246 с.
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.: АТМО, 2018. 472 р.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Селиверстов Ю.А. и др. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврологический журнал* 2016; 21 (1): 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. 288 с.
- Babiloni C., Del Percio C., Lizio R. et al. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in subjects with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases: an EEG study. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 339–358. DOI: 10.3233/JAD-160883. PMID: 28621693.
- Ponomareva N.V., Korovaitseva G.I., Rogaeв E.I. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 819–827. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.019. PMID: 17293007.
- Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychева N., Malina D. et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Sci* 2014; 344: 114–120. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.035. PMID: 25015843.
- Yamamoto K., Tanei Z.I., Hashimoto T. et al. Chronic optogenetic activation augments aβ pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Rep* 2015; 11: 859–865. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.017. PMID: 25937280.
- Cole S.R., van der Meij R., Peterson E.J. et al. Nonsinusoidal beta oscillations reflect cortical pathophysiology in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2017; 37: 4830–4840. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2208-16.2017. PMID: 28416595.
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636. PMID: 12668349.

References

- Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297 (5580): 353–356. DOI: 10.1126/science.1072994. PMID: 12130773.
- Illarionovskiy S.N. *Konformatsionnyye bolezni mozga* [Conformational diseases of the brain]. M.: Janus-K, 2002. 246 p. (in Russ.)
- Illarionovskiy S.N., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A. *Bolezni' Gentyngtona* [Huntington's disease]. M.: ATMO, 2018. 472 p. (in Russ.)
- Piradov M.A., Suponeva N.A., Seliverstov Yu.A. et al. [The opportunities of modern imaging methods in the study of spontaneous activity of the brain at rest]. *Neurological J* 2016; 21: 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12. (in Russ.)
- Fokin V.F., Ponomareva N.V. *Energeticheskaya fiziologiya mozga* [Neuroenergetics and brain physiology]. M. Antidor, 2003. 288 p. (in Russ.)
- Babiloni C., Del Percio C., Lizio R. et al. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in subjects with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases: an EEG study. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 339–358. DOI: 10.3233/JAD-160883. PMID: 28621693.
- Ponomareva N.V., Korovaitseva G.I., Rogaeв E.I. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 819–827. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.019. PMID: 17293007.
- Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychева N., Malina D. et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Sci* 2014; 344: 114–120. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.035. PMID: 25015843.
- Yamamoto K., Tanei Z.I., Hashimoto T. et al. Chronic optogenetic activation augments aβ pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Rep* 2015; 11: 859–865. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.017. PMID: 25937280.
- Cole S.R., van der Meij R., Peterson E.J. et al. Nonsinusoidal beta oscillations reflect cortical pathophysiology in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2017; 37: 4830–4840. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2208-16.2017. PMID: 28416595.
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636. PMID: 12668349.

12. Пономарева Н.В., Андреева Т.В., Протасова М.А. и др. Генетическая ассоциация гена предрасположенности к болезни Альцгеймера PICALM с показателями когнитивных словух вызванных потенциалов при старении. *Биохимия* 2018; 83 (9): 1075–1082. DOI: 10.1134/S0006297918090092.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. *Деменции. Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 264 с.
14. Рogaев Е.И. Генетические факторы и полигенная модель болезни Альцгеймера. *Генетика* 1999; 35 (11): 1558–1571. PMID: 10624576.
15. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467–1472. DOI: 10.1212/WNL.43.8.1467. PMID: 8350998.
16. Harold D., Abraham R., Hollingworth P. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088–1093. DOI: 10.1038/ng.440. PMID: 19734902.
17. Lambert J.C., Heath S., Even G. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094–1099. DOI: 10.1038/ng.439. PMID: 19734903.
18. Голеникина С.А., Гольцов А.Ю., Кузнецова И.Л. и др. Полиморфизм гена кластерина (CLU/APOJ) при болезни Альцгеймера и в норме в российских популяциях. *Молекулярная биология* 2010; 44 (4): 620–626. PMID: 20873220.
19. Xu W., Tan L., Yu J.T. The role of PICALM in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2015; 52: 399–413. DOI: 10.1007/s12035-014-8878-3. PMID: 25186232.
20. Ishii R., Canuet L., Aoki Y. et al. Healthy and pathological brain aging: from the perspective of oscillations, functional connectivity, and signal complexity. *Neuropsychobiology* 2017; 75: 151–161. DOI: 10.1159/000486870. PMID: 29466802.
21. Imfeld P., Bodmer M., Schuerch M. et al. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia* 2013; 54: 700–707. DOI: 10.1111/epi.12045. PMID: 23215680.
22. Palop J.J., Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 435–440. DOI: 10.1001/archneurol.2009.15. PMID: 19204149.
23. Ochoa J.F., Alonso J.F., Duque J.E. et al. Precuneus failures in subjects of the PSEN1 E280A family at risk of developing Alzheimer's disease detected using quantitative electroencephalography. *J Alzheimers Dis* 2017; 58: 1229–1244. DOI: 10.3233/JAD-161291. PMID: 28550254.
24. Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Селезнева Н.Д. Церебральная дисфункция у лиц, генетически предрасположенных к болезни Альцгеймера. *Вестник РАМН* 1999; 1: 16–20. PMID: 10078057.
25. Ponomareva N.V., Andreeva T.V., Protasova M.S. et al. Quantitative EEG during normal aging: association with the Alzheimer's disease genetic risk variant in PICALM gene. *Neurobiol Aging* 2017; 51: 177.e1–177.e8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.010. PMID: 28073586.
26. Jin N., Lipponen A., Koivisto H. et al. Increased cortical beta power and spike-wave discharges in middle-aged APP/PS1 mice. *Neurobiol Aging* 2018; 71: 127–141. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.009. PMID: 30138766.
27. Ponomareva N., Andreeva T., Protasova M. et al. Age-dependent effect of Alzheimer's risk variant of CLU on EEG alpha rhythm in non-demented adults. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 86. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00086. PMID: 24379779.
28. Moretti D.V., Prestia A., Fracassi C. et al. Specific EEG changes associated with atrophy of hippocampus in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 253153. DOI: 10.1155/2012/253153. PMID: 22506130.
29. Golob E.J., Ringman J.M., Irimajiri R. et al. Cortical event-related potentials in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2009 17; 73: 1649–1655. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c1de77. PMID: 19917987.
30. Braverman E.R., Blum K., Hussman K.L. et al. Evoked potentials and memory/cognition tests validate brain atrophy as measured by 3T MRI (NeuroQuant) in cognitively impaired patients. *PLoS One* 2015; 10, e0133609. DOI: 10.1371/journal.pone.0133609. PMID: 26244349.
31. Пономарева Н.В., Андреева Т.А., Протасова М.С. и др. Асимметричная активация мозга при когнитивной нагрузке и ее зависимость от генотипов аполипопротеина E и кластерина, связанных с предрасположенностью к болезни Альцгеймера. В кн.: *Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность*. М., 2012: 156–161.
32. Filippini N., Ebmeier K.P., MacIntosh B.J. et al. Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *Neuroimage* 2011; 54: 602–610. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.009. PMID: 20705142.
33. Bakker A., Albert M.S., Krauss G. et al. Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 688–698. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.009. PMID: 25844322.
34. Wu J.W., Hussaini S.A., Bastille I.M. et al., Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo. *Nat Neurosci* 2016; 19: 1085–1092. DOI: 10.1038/nn.4328. PMID: 27322420.
35. Zeng X.-S., Geng W.-S., Jia J.-J. et al. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 109. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00109. PMID: 29719505.
36. Zhang X., Gao F., Wang D. et al. Tau pathology in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2018; 9: 809. DOI: 10.3389/fneur.2018.00809. PMID: 30333786.
12. Ponomareva N.V., Andreeva T.V., Protasova M.A. et al. [Genetic association between Alzheimer's disease risk variant of the PICALM gene and auditory event-related potentials in aging]. *Biochemistry (Moscow)* 2018; 83 (9): 1075–1082. (in Russ.)
13. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. et al. *Dementia. A guide for physicians*. M.: MEDPress-Inform 2013; 264p. (in Russ.)
14. Rogaev E.I. Genetic factors and polygenic model of Alzheimer's disease. *Genetika* 1999; 35 (11): 1558–1571. PMID: 10624576. (in Russ.)
15. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467–1472. DOI: 10.1212/WNL.43.8.1467. PMID: 8350998.
16. Harold D., Abraham R., Hollingworth P. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088–1093. DOI: 10.1038/ng.440. PMID: 19734902.
17. Lambert J.C., Heath S., Even G. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094–1099. DOI: 10.1038/ng.439. PMID: 19734903.
18. Golenkina S.A., Goltsov A.Yu., Kuznetsova I.L. et al. Clusterin gene polymorphism (CLU/APOJ) in Alzheimer's disease and normal in Russian populations. *Mol Biol* 2010; 44: 620–626. PMID: 20873220. (in Russ.)
19. Xu W., Tan L., Yu J.T. The role of PICALM in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2015; 52: 399–413. DOI: 10.1007/s12035-014-8878-3. PMID: 25186232.
20. Ishii R., Canuet L., Aoki Y. et al. Healthy and pathological brain aging: from the perspective of oscillations, functional connectivity, and signal complexity. *Neuropsychobiology* 2017; 75: 151–161. DOI: 10.1159/000486870. PMID: 29466802.
21. Imfeld P., Bodmer M., Schuerch M. et al. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia* 2013; 54: 700–707. DOI: 10.1111/epi.12045. PMID: 23215680.
22. Palop J.J., Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 435–440. DOI: 10.1001/archneurol.2009.15. PMID: 19204149.
23. Ochoa J.F., Alonso J.F., Duque J.E. et al. Precuneus failures in subjects of the PSEN1 E280A family at risk of developing Alzheimer's disease detected using quantitative electroencephalography. *J Alzheimers Dis* 2017; 58: 1229–1244. DOI: 10.3233/JAD-161291. PMID: 28550254.
24. Ponomareva N.V., Fokin V.F., Selezneva N.D. [Cerebral dysfunction in individuals genetically predisposed to Alzheimer's disease]. *Vest Ross Akad Med Nauk* 1999; 1: 16–20. PMID: 10078057. (in Russ.)
25. Ponomareva N.V., Andreeva T.V., Protasova M.S. et al. Quantitative EEG during normal aging: association with the Alzheimer's disease genetic risk variant in PICALM gene. *Neurobiol Aging* 2017; 51: 177.e1–177.e8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.010. PMID: 28073586.
26. Jin N., Lipponen A., Koivisto H. et al. Increased cortical beta power and spike-wave discharges in middle-aged APP/PS1 mice. *Neurobiol Aging* 2018; 71: 127–141. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.009. PMID: 30138766.
27. Ponomareva N., Andreeva T., Protasova M. et al. Age-dependent effect of Alzheimer's risk variant of CLU on EEG alpha rhythm in non-demented adults. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 86. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00086. PMID: 24379779.
28. Moretti D.V., Prestia A., Fracassi C. et al. Specific EEG changes associated with atrophy of hippocampus in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 253153. DOI: 10.1155/2012/253153. PMID: 22506130.
29. Golob E.J., Ringman J.M., Irimajiri R. et al. Cortical event-related potentials in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2009 17; 73: 1649–1655. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c1de77. PMID: 19917987.
30. Braverman E.R., Blum K., Hussman K.L. et al. Evoked potentials and memory/cognition tests validate brain atrophy as measured by 3T MRI (NeuroQuant) in cognitively impaired patients. *PLoS One* 2015; 10, e0133609. DOI: 10.1371/journal.pone.0133609. PMID: 26244349.
31. Ponomareva N.V., Andreeva T.A., Protasova M.S. et al. [Asymmetric brain activation in cognitive load and its dependence on genotypes of apolipoprotein E and clusterin related with predisposition to Alzheimer's disease]. In: *[Functional interhemispheric asymmetry and plasticity]*. M., 2012: 156–161. (in Russ.)
32. Filippini N., Ebmeier K.P., MacIntosh B.J. et al. Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *Neuroimage* 2011; 54: 602–610. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.009. PMID: 20705142.
33. Bakker A., Albert M.S., Krauss G. et al. Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 688–698. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.009. PMID: 25844322.
34. Wu J.W., Hussaini S.A., Bastille I.M. et al., Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo. *Nat Neurosci* 2016; 19: 1085–1092. DOI: 10.1038/nn.4328. PMID: 27322420.
35. Zeng X.-S., Geng W.-S., Jia J.-J. et al. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 109. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00109. PMID: 29719505.
36. Zhang X., Gao F., Wang D. et al. Tau pathology in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2018; 9: 809. DOI: 10.3389/fneur.2018.00809. PMID: 30333786.

37. Santos-Reboucas C.B., Goncalves A.P., Dos Santos J.M. et al. rs3851179 polymorphism at 5' to the *PICALM* gene is associated with Alzheimer's and Parkinson's diseases in Brazilian population. *Neuromolecular Med* 2017; 19: 293–299. DOI: 10.1007/s12017-017-8444-z. PMID: 28567584.
38. Stoffers D., Bosboom J.L., Deijen J.B. et al. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain* 2007; 130 (Pt 7): 1847–1860. DOI: 10.1093/brain/awm034. PMID: 17412733.
39. Moll C.K., Buhmann C., Gulberti A. et al. Synchronized cortico-subthalamic beta oscillations in Parkinson-associated Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2241–2243. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.008. PMID: 25891422.
40. Caviness J.N., Lue L.F., Hentz J.G. et al. Cortical phosphorylated α -Synuclein levels correlate with brain wave spectra in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 1012–1019. DOI: 10.1002/mds.26621. PMID: 27062301.
41. Tahmasian M., Eickhoff S.B., Giehl K. et al. Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Cortex* 2017; 92: 119–138. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.03.016. PMID: 28467917.
42. Polito C., Berti V., Ramat S. et al. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 206.e29–39. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.004. PMID: 20961661.
43. Bekar L.K., Wei H.S., Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 2135–2145. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.115. PMID: 22872230.
44. Klassen B.T., Hentz J.G., Shill H.A. et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 2011; 77: 118–124. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318224af8d. PMID: 21633128.
45. Малина Д.Д., Дикевич Е.А., Федотова Е.Ю., Пономарева Н.В. Альфа-активность ЭЭГ и когнитивные функции у больных с болезнью Паркинсона. В кн.: *Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга*. М., 2010: 584–587.
46. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol* 2007; 118: 2128–2148. PMID: 17573239.
47. Morley J.F., Xie S.X., Hurtig H.I. et al., Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 512–518. DOI: 10.1002/mds.24946. PMID: 22344634.
48. Rittman T., Rubinov M., Vértes P.E. et al. Regional expression of the MAPT gene is associated with loss of hubs in brain networks and cognitive impairment in Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging* 2016; 48: 153–160. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.001. PMID: 27697694.
49. Dickson D.W., Heckman M.G., Murray M.E. et al. APOE ϵ 4 is associated with severity of Lewy body pathology independent of Alzheimer pathology. *Neurology* 2018; 91: e1182–e1195. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006212. PMID: 30143564.
50. Videnovic A., Golombek D. Circadian dysregulation in Parkinson's disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms* 2017; 2: 53–58. DOI: 10.1016/j.nbscr.2016.11.001. PMID: 28713867.
51. The Huntington's disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971–983. DOI:10.1016/0092-8674(93)90585-E. PMID: 8458085.
52. Illarionovskii S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 630–635. PMID: 7944295.
53. Nguyen L., Bradshaw J.L., Julie C. et al. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: review and future directions. *Brain Res Rev* 2010; 64: 177–194. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.03.004. PMID: 20381528.
54. Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю. и др. Изменение нейрофизиологических паттернов активации мозга при когнитивной нагрузке на преклинической стадии болезни Гентингтона. В кн.: *Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная межполушарная асимметрия, пластичность, нейродегенерация*. М.: Научный мир, 2014: 983–989. (in Russ.)
55. Beste C., Stock A.K., Ness V. et al. A novel cognitive-neurophysiological state biomarker in premanifest Huntington's disease validated on longitudinal data. *Sci Rep* 2013; 3: 1797. DOI: 10.1038/srep01797. PMID: 23652721.
37. Santos-Reboucas C.B., Goncalves A.P., Dos Santos J.M. et al. rs3851179 polymorphism at 5' to the *PICALM* gene is associated with Alzheimer's and Parkinson's diseases in Brazilian population. *Neuromolecular Med* 2017; 19: 293–299. DOI: 10.1007/s12017-017-8444-z. PMID: 28567584.
38. Stoffers D., Bosboom J.L., Deijen J.B. et al. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain* 2007; 130 (Pt 7): 1847–1860. DOI: 10.1093/brain/awm034. PMID: 17412733.
39. Moll C.K., Buhmann C., Gulberti A. et al. Synchronized cortico-subthalamic beta oscillations in Parkinson-associated Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2241–2243. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.008. PMID: 25891422.
40. Caviness J.N., Lue L.F., Hentz J.G. et al. Cortical phosphorylated α -Synuclein levels correlate with brain wave spectra in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 1012–1019. DOI: 10.1002/mds.26621. PMID: 27062301.
41. Tahmasian M., Eickhoff S.B., Giehl K. et al. Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Cortex* 2017; 92: 119–138. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.03.016. PMID: 28467917.
42. Polito C., Berti V., Ramat S. et al. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 206.e29–39. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.004. PMID: 20961661.
43. Bekar L.K., Wei H.S., Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 2135–2145. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.115. PMID: 22872230.
44. Klassen B.T., Hentz J.G., Shill H.A. et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 2011; 77: 118–124. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318224af8d. PMID: 21633128.
45. Malina D.D., Dikevich E.A., Fedotova E.Yu., Ponomareva N.V. [Alpha EEG activity and cognitive function in patients with Parkinson's disease]. In: [Modern areas of research of functional interhemispheric asymmetry and plasticity of the brain] M., 2010: 584–587. (in Russ.)
46. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol* 2007; 118: 2128–2148. PMID: 17573239.
47. Morley J.F., Xie S.X., Hurtig H.I. et al., Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 512–518. DOI: 10.1002/mds.24946. PMID: 22344634.
48. Rittman T., Rubinov M., Vértes P.E. et al. Regional expression of the MAPT gene is associated with loss of hubs in brain networks and cognitive impairment in Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging* 2016; 48: 153–160. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.001. PMID: 27697694.
49. Dickson D.W., Heckman M.G., Murray M.E. et al. APOE ϵ 4 is associated with severity of Lewy body pathology independent of Alzheimer pathology. *Neurology* 2018; 91: e1182–e1195. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006212. PMID: 30143564.
50. Videnovic A., Golombek D. Circadian dysregulation in Parkinson's disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms* 2017; 2: 53–58. DOI: 10.1016/j.nbscr.2016.11.001. PMID: 28713867.
51. The Huntington's disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971–983. DOI:10.1016/0092-8674(93)90585-E. PMID: 8458085.
52. Illarionovskii S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 630–635. PMID: 7944295.
53. Nguyen L., Bradshaw J.L., Julie C. et al. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: review and future directions. *Brain Res Rev* 2010; 64: 177–194. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.03.004. PMID: 20381528.
54. Ponomareva N.V., Klyushnikov S.A., Abramychева N.Yu. et al. [Changes in the neurophysiological patterns of brain activation during cognitive load at the preclinical stage of Huntington's disease]. In: [Fundamental problems of neuroscience: functional hemispheric asymmetry, plasticity, neurodegeneration] M.: Scientific world, 2014: 983–989. (in Russ.)
55. Beste C., Stock A.K., Ness V. et al. A novel cognitive-neurophysiological state biomarker in premanifest Huntington's disease validated on longitudinal data. *Sci Rep* 2013; 3: 1797. DOI: 10.1038/srep01797. PMID: 23652721.

Информация об авторах: Пономарева Н.В. – д.м.н., зав. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Фокин Виталий Федорович – д.б.н., проф., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Рогаев Евгений Иванович – д.б.н., проф., рук. отдела геномики и генетики человека ИОГен РАН; зав. каф. генетики биологического факультета, рук. Центра генетики и генетических технологий МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; профессор Научно-исследовательского нейropsychиатрического института Брудника (Отдел психиатрии), Университет Массачусетской Медицинской Школы, Ворчестер, США;
Иллариошкин Сергей Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Natalya V. Ponomareva, D.Sci. (Med.), Head of Laboratory of age-related brain physiology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Vitaliy F. Fokin, D.Sci. (Biol.), Prof., principal researcher, Laboratory of age-related brain physiology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Evgeny I. Rogayev, D.Sci. (Biol.), Prof., Head of Department of Genomics and Human Genetics, Vavilov Institute of General Genetics RAS; Head of Department of Genetics, and Head of Center of Genetics and Genetic Technologies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Professor of Brudnick Neuropsychiatric Research Institute, Department of Psychiatry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA;
Sergey N. Illarioshkin, Corresp. Member of RAS, D.Sci. (Biol.), Prof., Deputy Director for Research, Head of Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.