

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

НОВЫЕ ФОРМЫ ДЕМЕНЦИИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ, ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Кузьмина Е.Н., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

В свете развития молекулярной биологии и патоморфологии постепенно меняются представления о первично дегенеративных заболеваниях нервной системы. Ярким свидетельством этого является описание в последние годы новых форм нейродегенеративной патологии, проявляющейся когнитивным снижением и развитием деменции. К ним относятся энцефалопатия позднего возраста с белком TDP-43 и преимущественным поражением лимбических структур (Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy, LATE); деменция, ассоциированная с одновременным накоплением четырех белков с нарушенной пространственной структурой (dementia associated with Quadruple Misfolded Proteins, QMP), болезнь с нейрональными внутриядерными включениями (Neuronal Intranuclear Inclusion Disease, NIID). Их появление в обширном ряду нейродегенеративных заболеваний, охарактеризованных на молекулярном и фенотипическом уровне, ставит ряд вопросов — от внедрения в русскоязычную научную литературу новых сложных терминов до формирования у специалистов новых знаний для выявления указанных состояний на практике. В обзоре подробно рассматриваются спектр клинических проявлений и генетические характеристики новых форм нейродегенеративной деменции, а также современные возможности их диагностики.

Ключевые слова: деменция; энцефалопатия позднего возраста с белком TDP-43 и поражением лимбических структур; деменция с накоплением четырех белков с нарушенной пространственной структурой; болезнь с нейрональными внутриядерными включениями; диагностика

Для цитирования: Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Кузьмина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Новые формы деменции при нейродегенеративных заболеваниях: молекулярные основы, феноменология и возможности диагностики. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):5–13. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-5-13

Для корреспонденции: Шпилюкова Юлия Александровна — канд. мед. наук, врач-невролог, младший научный сотрудник 5-го неврологического отделения, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-015-00533).

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Структурно-функциональное картирование мозга».

Информация об авторах

Шпилюкова Ю.А., <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Кузьмина Е.Н., <https://orcid.org/0000-0003-0386-0076>; e-mail: eva.shokom@mail.ru

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; e-mail: snillario@gmail.com

NEW FORMS OF DEMENTIA IN NEURODEGENERATIVE DISEASES: MOLECULAR BASIS, PHENOMENOLOGY, AND DIAGNOSTIC CAPABILITY

Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Kuzmina E.N., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

In the light of the development of molecular biology and pathomorphology, ideas about degenerative diseases of the nervous system are gradually changing. A clear evidence of this is the description in recent years of new forms of neurodegenerative pathology, manifested by cognitive decline and dementia. These forms include Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE); dementia associated with Quadruple Misfolded Proteins (QMP), Neuronal Intranuclear Inclusion Disease (NIID). Their appearance in a wide range of neurodegenerative diseases, characterized at the molecular and phenotypic level, raises several questions — from the introduction of new complex terms into the Russian-language scientific literature to the formation of new knowledge among specialists to identify these conditions in practice. The review examines in detail the spectrum of clinical manifestations and genetic characteristics of new forms of neurodegenerative dementia, as well as modern possibilities of their diagnosis.

Key words: primary dementia; Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy (LATE); dementia associated with Quadruple Misfolded Proteins (QMP); Neuronal Intranuclear Inclusion Disease (NIID); diagnostics

For citation: Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Kuzmina E.N., Illarionovskiy S.N. New forms of dementia in neurodegenerative diseases: molecular basis, phenomenology, and diagnostic capability. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(2):5–13. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-5-13

For correspondence: Yulia A. Shpilyukova — PhD (Med.), neurologist, junior researcher, 5th Neurology Department (Nerogenetics), Research Center of Neurology, Moscow, Russia; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

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

Acknowledgements. The work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 19-015-00533). The work was carried out using the equipment of the CCP “Structural and functional mapping of the brain”.

Information about authors

Shpilyukova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>; e-mail: jshpilyukova@gmail.com

Fedotova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>; e-mail: ekfedotova@gmail.com

Kuzmina E.N., <https://orcid.org/0000-0003-0386-0076>; e-mail: eva.shokom@mail.ru

Illarionovskiy S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>; e-mail: snillario@gmail.com

Received 02.07.2021

Accepted 04.08.2021

Сокращения: БА — болезнь Альцгеймера; БАС — боковой амиотрофический склероз; ЛВД — лобно-височная деменция; ЛВДД — лобно-височная долевая дегенерация; AD — Alzheimer’s disease, CADASIL — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; FXTAS — fragile X-associated tremor/ataxia syndrome; LATE — limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy; MMSE — Mini-Mental State Examination; NIID — neuronal intranuclear inclusion disease; QMP — quadruple misfolded proteins; TDP-43 — transactive response DNA binding protein of 43 kDa.

Введение. Деменция представляет собой приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга полифункциональные когнитивные нарушения, выраженные в значительной степени, которые определяются на фоне ясного сознания [1]. Несмотря на то что с целью уменьшения стигматизации в классификации DSM-5 термин «деменция» был заменен на термин «большое нейрокогнитивное расстройство», он продолжает широко использоваться. В зависимости от особенностей клинической картины и лежащего в ее основе морфологического процесса выделяют различные причины деменции, наиболее распространенными из которых являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция и «смешанный» вариант [2]. Несмотря на наличие характерных для каждого типа деменции признаков и диагностических критериев, их дифференцирование нередко представляет большие сложности, особенно в ранней стадии болезни.

В последние годы получено много данных, указывающих на то, что классическая альцгеймеровская патология не единственный субстрат, лежащий в основе когнитивных расстройств по амнестическому типу [3]. В ретроспективных исследованиях показана связь возраст-зависимой TDP-43-ассоциированной протеинопатии и склероза гиппокампа

с прогрессирующим амнестическим синдромом, имитирующим клиническую картину БА [4, 5]. В 2019 г. была выделена новая, самостоятельная форма деменции — limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE) — энцефалопатия позднего возраста с белком TDP-43 и преимущественным поражением лимбических структур [6].

Во многих работах показана высокая частота сочетанной церебральной белковой патологии при нейродегенеративных заболеваниях позднего возраста, что, как правило, сопровождается более тяжелым течением дегенеративного процесса [7]. Эту особенность необходимо учитывать в том числе при планировании и интерпретации результатов клинических исследований, в фокусе которых находится целевое воздействие на нейрональные белки тау, бета-амилоид, альфа-синуклеин или TDP-43. В 2020 г. была выделена и охарактеризована форма деменции, в основе которой лежит наличие в мозге четырех ключевых нейрональных белков с нарушенной пространственной структурой — бета-амилоида, тау, альфа-синуклеина и TDP-43. Для обозначения этой новой формы деменции был предложен специальный термин — «quadruple misfolded proteins» (QMP) [8], который на русском языке можно в адаптированном виде представить как «деменция, ассоциированная с одновременным накоплением четырех белков с нарушенной пространственной структурой» (более короткие термины: «деменция с учетверенными аномально скрученными белками» или «деменция с четверным белком-мисфолдингом»).

Болезнь с нейрональными внутриядерными включениями (англ. neuronal intranuclear inclusion disease — NIID) впервые описана в 1968 г. и длительное время считалась исключительно редким состоянием [9]. Однако в 2016 г. удалось охарактеризовать большую когорту взрослых пациентов различного этнического происхождения с данным заболеванием, одним из типичных симптомов которого является

деменция «подкоркового типа» [10]. В 2019 г. был идентифицирован новый ген *NOTCH2NLC* и показано, что экспансия тринуклеотидных GGC-повторов в данном гене ассоциирована с NIID, при этом описаны весьма разнообразные фенотипы и предположено более широкое распространение данного заболевания, чем предполагалось ранее [11–13].

В настоящем обзоре мы впервые в отечественной литературе подробно представляем указанные новые формы нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся развитием деменции.

Энцефалопатия позднего возраста с белком TDP-43 и преимущественным поражением лимбических структур (limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy, LATE)

Наиболее распространенными и известными формами протеинопатий, ассоциированных с накоплением белка TDP-43, считаются лобно-височная долевая дегенерация (ЛВДД) и боковой амиотрофический склероз (БАС) [14]. В 2019 г. международной консенсусной рабочей группой выделен новый тип TDP-43-протеинопатии с характерными морфологическими, клиническими и нейровизуализационными особенностями [6]. Данный тип протеинопатии характеризуется патологическим накоплением белка TDP-43 в структурах лимбической системы, в основном у пациентов в возрасте старше 80 лет, клиническая картина которых напоминает БА.

Белок TDP-43 (англ. Transactive response DNA binding Protein of 43 kDa) состоит из 414 аминокислот, его структура кодируется геном *TARDBP*. Данный белок связывается с РНК, ДНК и белками и выполняет множество функций, связанных с регуляцией экспрессии генов на уровне процессов транскрипции и трансляции [15]. В норме белок TDP-43 экспрессируется практически во всех тканях организма человека, локализуется преимущественно в ядрах клеток и только в 5–20% случаев может обнаруживаться в цитоплазме [16, 17]. Данный дисбаланс саморегулируется с помощью передачи сигналов отрицательной обратной связи опосредованной ядерной фракцией TDP-43 [18]. При заболеваниях, ассоциированных с TDP-43-протеинопатией, нарушается процесс деградации этого белка, что приводит к его фосфорилированию и усиленной агрегации его фрагментов преимущественно в цитоплазме нейронов и глиальных клеток [16, 19].

Первое упоминание о LATE связано с описанием у ряда пациентов с когнитивными нарушениями морфологической картины выраженной потери нейронов и глиоза в области гиппокампов — состояния, названного склерозом гиппокампа. В 1994 г. D.V. Dickson и соавт. описали 13 пожилых пациентов с деменцией и склерозом гиппокампа, у которых отсутствовали признаки патологии альцгеймеровского типа [20]. После первого описания в 2006 г. фосфорилированного белка TDP-43 в качестве специфического маркера протеинопатии при БАС и лобно-височной долевой дегенерации (ЛВДД) было показано, что TDP-43-протеинопатия также обнаруживается в головном мозге пациентов старше 80 лет

без признаков ЛВДД и БАС, однако часто имеющих склероз гиппокампа и/или патологию альцгеймеровского типа [21].

TDP-43-протеинопатия при LATE описана в лимбических структурах, обонятельных луковицах, неокортексе, базальных ядрах и (реже) стволе [6]. Согласно анатомическому распределению TDP-43-патологии выделяют несколько стадий заболевания: начало с области миндалин с последующим вовлечением энторинальной коры, области CA1 гиппокампа, передней височной коры, средневисочной и орбитофронтальной коры с вовлечением средней лобной извилины на более поздних стадиях [6, 22]. Сопутствующий односторонний гиппокампаальный склероз выявляется примерно в 40–50% случаев [23], чего обычно не наблюдается при ЛВДД, ассоциированной с патологией TDP-43 [24]. Несмотря на то что склероз гиппокампа может быть односторонним, TDP-43-протеинопатия при LATE практически всегда наблюдается билатерально [6]. Склероз гиппокампа присутствует в большом проценте случаев LATE и отличает ее от БА. Однако наличие только склероза гиппокампа недостаточно для постановки диагноза LATE, так как он встречается и при других состояниях, таких как эпилепсия, гипоксия, гипогликемия, некоторые инфекции и нейродегенеративные заболевания [6].

Точный молекулярный патогенез LATE неизвестен. Заболевание является спорадическим; для него выявлен ряд аллелей риска в генах *GRN*, *TMEM106B*, *ABCC9*, *KCNMB2*, *APOE* (аллель ε4) [6, 25]. Учитывая, что варианты в генах *GRN* и *TMEM106B* также являются вариантами риска для ЛВДД [26], ассоциированной с TDP-43, нельзя исключить перекрытие патогенетических механизмов двух данных нозологических форм.

Клиническая симптоматика у пациентов с подтвержденной морфологической картиной LATE характеризуется амнестическим синдромом в дебюте с последующим вовлечением других когнитивных доменов и нарушением повседневной активности, то есть развитием деменции. Когнитивные нарушения при этом могут быть более выраженными, чем при БА. Неврологическая картина отличается от поведенческого и афатического синдромов, характерных для лобно-височной деменции (ЛВД) [27]. Кроме того, есть данные о наличии TDP-43-протеинопатии у здоровых лиц, что показывает существование доклинической (и, по-видимому, длительной) стадии заболевания у субъектов, умерших от других причин до появления клинических симптомов когнитивного снижения. Для лиц с «чистой» патологией по типу LATE (в отсутствие коморбидности) характерно более постепенное развитие когнитивного дефицита по сравнению с «чистой» БА [28]. Особенно же быстро развивающийся и тяжелый когнитивный дефект характерен для пациентов с сочетанной патологией (изменения альцгеймеровского типа + LATE) [22].

В большинстве случаев LATE первичный клинический диагноз соответствует БА, реже сосудистой

деменции или деменции с тельцами Леви [29]. В наибольшей степени болезнь затрагивает эпизодическую память, однако позднее при LATE вовлекаются и другие когнитивные сферы [6]. В ряде исследований показано, что некоторые когнитивные тесты, в частности оценка семантической беглости речи, коррелируют с объемом неокортикального серого вещества (полус височной доли), а не с объемом гиппокампа [30]. Соответственно, лица с относительно сохранной беглостью речи (зависимой от коры в области полюсов височной доли) при наличии выраженного дефицита отсроченного воспроизведения (зависимого от области гиппокампов) имеют большую вероятность выявления патологии типа LATE [6]. Кроме того, показано, что двигательные расстройства (нарушения ходьбы, падения, тремор, брадикинезия) редко являются первым симптомом LATE и встречаются достоверно реже на более поздних стадиях заболевания по сравнению с другими сходными нейродегенеративными заболеваниями (болезнь диффузных телец Леви, БА, возраст-зависимая первичная таупатия) [29].

По данным МРТ у пациентов с морфологически подтвержденной LATE-патологией обнаруживается атрофический процесс в медиальной височной области, а также за ее пределами [6]. Наиболее частой находкой является атрофия гиппокампов, более выраженная, чем при изолированной БА. В одном из исследований показано, что медиальная височная атрофия встречается у многих пациентов в отсутствие патологии альцгеймеровского типа: чувствительность и специфичность данных изменений составляют 63% и 69% соответственно [31]. При наличии склероза гиппокампа, ассоциированного с патологией LATE, атрофия гиппокампа асимметрична и имеет тенденцию к прогрессированию в ростральнокaudальном направлении [32]. Также было показано, что помимо медиальной височной атрофии при LATE может выявляться атрофия нижней лобной извилины, передней височной

извилины, коры островка, что соответствует распределению TDP-43-протеинопатии по данным аутопсии [6].

Таким образом у возрастных пациентов с клинической картиной амнестической деменции и медиальной височной атрофией по данным нейровизуализации без оценки биомаркеров установка точного диагноза затруднительна (рис. 1). Диагностически значимых биомаркеров для LATE в настоящее время не существует. Оптимальными биомаркерами могли бы стать метаболиты TDP-43 в биологических жидкостях или специфичные для TDP-43 ПЭТ-лиганды. Обсуждается также возможность использования для улучшения диагностики LATE новой системы классификации, предложенной для БА: система A/T/N базируется на наличии биомаркеров амилоидной патологии (A), тау-патологии (T) и процессов нейродегенерации (N) [33]. Каждая категория биомаркеров по данной системе классификации может иметь бинарное значение (+ или –). Определенный профиль A/T/N может указывать на БА (A+/T+/N+ или A+/T+/N–), а также на другую патологию, в частности на патологию LATE (табл. 1). Категория маркера N может включать нейродегенеративный процесс любой природы, при этом считается, что при БА нейродегенерация ассоциирована в первую очередь с таупатией. Таким образом субъекты, попадающие в категорию A+/T–/N+, не могут иметь развернутую стадию «чистой» БА, но у них могут быть заподозрены либо начальные изменения альцгеймеровского типа, либо сочетание альцгеймеровской и иной нейродегенеративной патологии. Если установлено по данным нейровизуализации, что признак N+ представляет собой медиальную височную атрофию или гипометаболизм, то это может указывать на возможность LATE [6]. Таким образом, пациенты с LATE в качестве основной или коморбидной патологии могут попадать в категории A+/T–/N+, A–/T–/N+ или A–/T–/N– [6] (табл. 1).

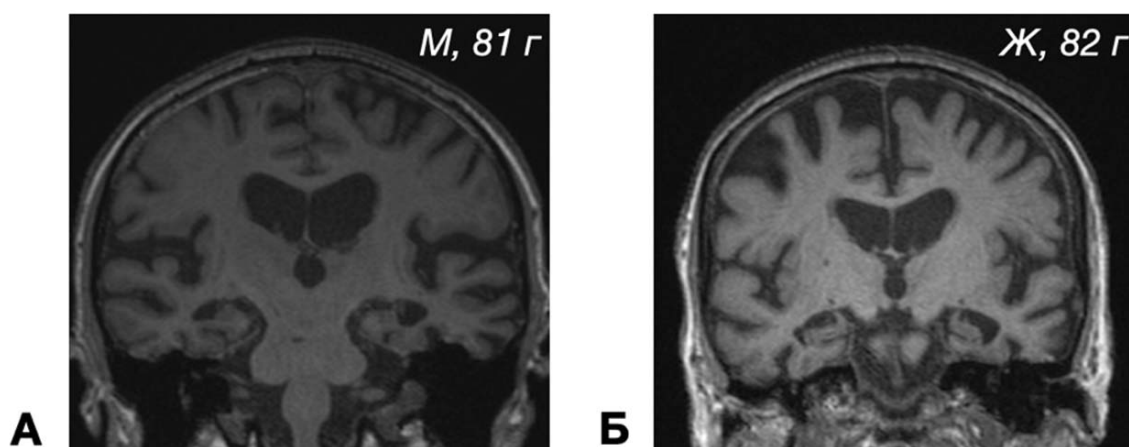


Рис. 1. Данные нейровизуализации пациентов А и Б в возрасте 80+ лет с прогрессирующей деменцией по амнестическому типу и выраженной медиальной височной атрофией, которых невозможно достоверно отнести к БА или LATE без исследования биомаркеров (данные Научного центра неврологии)

Fig. 1. Neuroimaging data of patients A and B aged 80+ years with progressive dementia of the amnesic type and severe medial temporal atrophy, which cannot be reliably attributed to AD or LATE without a biomarker study (data from the Scientific Center of Neurology)

Таблица 1

Группы биомаркеров согласно исследовательским критериям болезни Альцгеймера (National Institute on Aging and Alzheimer's Association, 2018)

Профиль биомаркеров A/T/N	Патологический процесс	Возможные нозологии
A-/T-/N-	нормальный профиль	норма или другие (неальцгеймеровские) заболевания
A+/T-/N-	коморбидная амилоидная патология	ранняя стадия БА или сочетание БА с другой протеинопатией: тау, TDP-43, альфа-синуклеин и др.
A+/T-/N+	коморбидная амилоидная патология	ранняя стадия БА или сочетание БА с другой протеинопатией: тау, TDP-43 (включая LATE), альфа-синуклеин и др.
A+/T+/N-	патология альцгеймеровского типа	продвинутая стадия БА
A+/T+/N+	патология альцгеймеровского типа	продвинутая стадия БА
A-/T+/N-	патология неальцгеймеровского типа — SNAP (от англ. suspected non-Alzheimer's pathophysiology)	цереброваскулярные заболевания, таупатии, синуклеинопатии, TDP-43 (включая LATE) и др.
A-/T+/N+		
A-/T+/N+		

Примечание: группы биомаркеров: А — агрегация бета-амилоида (по данным исследования ликвора либо ПЭТ с лигандом к бета-амилоиду); Т — агрегация тау (фосфорилированный тау в ликворе, ПЭТ с лигандом к тау); N — нейродегенеративный процесс (по данным МРТ, ПЭТ, уровня общего тау в ликворе). Светло-серым цветом выделено сочетание биомаркеров, типичное для БА, темно-серым цветом — возможные сочетания биомаркеров при патологии LATE.

Table 1

Groups of biomarkers according to research criteria for Alzheimer's disease (AD) (National Institute of Aging and Alzheimer's Association, 2018)

Biomarker profile A/T/N	Pathological process	Possible nosologies
A-/T-/N-	normal	norm or other (non-Alzheimer's) diseases
A+/T-/N-	concomitant amyloid pathology	early stage of AD or combination of AD with other proteinopathy: tau, TDP-43, alpha-synuclein, etc.
A+/T-/N+	concomitant amyloid pathology	early stage of AD or combination of AD with other proteinopathy: tau, TDP-43 (including LATE), alpha-synuclein, etc.
A+/T+/N-	AD pathology	advanced stage of AD
A+/T+/N+	AD pathology	advanced stage of AD
A-/T+/N-	non-AD pathologic change — SNAP (suspected non-Alzheimer's pathophysiology)	vascular diseases, tauopathies, synucleinopathies, TDP-43 (including LATE), etc.
A-/T+/N+		
A-/T+/N+		

Note: AD — Alzheimer's disease; groups of biomarkers: A — aggregation of beta-amyloid (according to the study of cerebrospinal fluid or PET imaging of beta-amyloid); T — aggregation of tau (phosphorylated tau in cerebrospinal fluid, PET imaging of tau); N — neurodegenerative process (according to MRI, PET, total tau level in the cerebrospinal fluid). The combination of biomarkers typical of AD is highlighted in light gray, and possible combinations of biomarkers in LATE pathology are highlighted in dark gray.

Деменция, ассоциированная с одновременным накоплением четырех белков с нарушенной пространственной структурой (quadruple misfolded proteins, QMP)

Накопление белков с нарушенной пространственной структурой лежит в основе практически всех известных форм нейродегенеративной патологии. Накопление четырех из них ассоциировано с развитием большинства наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний взрослого возраста: бета-амилоид, тау, TDP-43 и альфа-синуклеин (табл. 2). Во многих исследованиях было показано, что типичный патологический процесс в изолированном виде встречается относительно редко, гораздо чаще наблюдается сочетанная патология, что может модифицировать клиническую картину и патогенез заболеваний, ассоциированных с конкретными протеинопатиями [7]. Например, показано, что при патологии альцгеймеровского типа степень выраженности когнитивных нарушений ассоциирована с выраженностью таупатии [34], а сочетанная патология альцгеймеровского типа с тельцами Леви (синуклеинопатией)

или TDP-43-патологией усугубляет выраженность когнитивного дефицита [22, 35]. Указанные особенности также обсуждаются в качестве одной из причин, затрудняющих разработку и влияющих на эффективность нозомодифицирующей терапии данных заболеваний.

Описаны случаи сочетания у одного пациента всех четырех видов протеинопатий, для которых в 2020 г. был предложен термин «quadruple misfolded proteins» (QMP) [8]. В 2020 г. группой авторов из Кентукки проведен анализ данных аутопсии 375 пациентов, участвовавших в продолженном когортном исследовании, посвященном старению и деменции [8]. Набор пациентов проводился с 1 января 1989 г. по 31 декабря 2017 г., исходный возраст составил более 55 лет, медиана времени наблюдения — 10,4 года; у всех умерших пациентов выполнялась аутопсия. В исследуемой группе фиксировали патологию альцгеймеровского типа (комбинация бета-амилоида и тау), синуклеинопатию, патологию TDP-43 и таупатию (стадии I–VI по Braak и Braak) [8]. В большинстве случаев наблюдалась сочетанная патология (93,6% случаев): сочетание двух

Примеры заболеваний, ассоциированных с наиболее распространенными протеинопатиями

Бета-амилоид	Tau	TDP-43	Альфа-синуклеин
болезнь Альцгеймера			
	ЛВД (ЛВДД-tau)	ЛВД (ЛВДД-TDP)	болезнь Паркинсона
	прогрессирующий надъядерный паралич	БАС	деменция с тельцами Леви
	кортикобазальная дегенерация	LATE	мультисистемная атрофия
	болезнь с аргирофильными зернами		
	глобулярная глиальная таупатия		

Примечание: БАС — боковой амиотрофический склероз; ЛВД — лобно-височная деменция; ЛВДД — лобно-височная долевая дегенерация; TDP-43 — TAR DNA binding protein 43, LATE — limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy.

Table 2

Examples of diseases associated with the most common proteinopathies

beta-amyloid	tau	TDP-43	alpha-synuclein
Alzheimer's disease			
	FTD (FTLD-tau)	FTD (FTLD-TDP)	Parkinson's disease
	progressive supranuclear palsy	ALS	Lewy body dementia
	corticobasal degeneration	LATE	multiple system atrophy
	argyrophilic grain disease		
	globular glial tauopathy		

Note: ALS — amyotrophic lateral sclerosis, FTD — frontotemporal dementia, FTLD — frontotemporal lobar degeneration, TDP-43 — TAR DNA binding protein 43, LATE — limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy.

протеинопатий отмечено в 43,2% случаев, трех — в 38,1% случаев, четырех (случаи QMP) — в 12,3% случаев [8].

У пациентов с QMP отмечалась более высокая частота VI стадии таупатии по Braak, а также более высокая частота деменции по сравнению с другими группами (89,1%). Среди всех пациентов с развившейся деменцией ($n = 214$) QMP выявлена в 19,1% случаев и не выявлена в группе с умеренным когнитивным расстройством. Аллель *APOE* $\epsilon 4$ встречался в половине случаев QMP с частотой, сходной с таковой при БА. Также у пациентов с QMP показана самая короткая продолжительность стадии умеренного когнитивного расстройства (1,7 [0,6] года) по сравнению с другими группами, что может говорить о более агрессивном течении заболевания. Склероз гиппокампа особенно часто встречался у пациентов с TDP-43-патологией, при этом его наибольшая представленность отмечена в группе QMP. Наименьшая финальная сумма баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) также отмечена в группе QMP (13,4 [9,8]), которая по этому показателю значимо отличалась от других групп ($p < 0,001$). Таким образом, полученные в рассмотренном исследовании данные указывают на более агрессивное течение заболевания у пациентов с QMP-патологией [8].

Болезнь с нейрональными внутриядерными включениями (neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)

Болезнь с нейрональными внутриядерными включениями (NIID) впервые выделена Lindenberga и соавт. в 1968 г. на основании выявления особых внутриядерных включений невоспалительного генеза в нейронах головного мозга (преимущественно в базальных ядрах) и висцеральных органах у 28-летнего пациента с прогрессирующей атаксией,

спастичностью и нарушением интеллектуального развития [9]. До 2011 г. было описано всего 40 случаев, диагноз в которых установлен по результатам аутопсии [13]. После начала использования биопсии кожи в качестве диагностической процедуры, подтверждающей диагноз (выявление внутриядерных включений в клетках дермы), количество описанных случаев увеличилось [10]. Истинная частота NIID неизвестна.

Патогенез заболевания до сих пор остается неясным. При аутопсии обнаруживаются эозинофильные внутриядерные включения в большом числе структур ЦНС: в коре больших полушарий, базальных ядрах, стволе, спинном мозге (как в нейронах, так и в астроцитах). Такие же включения наблюдаются в периферической нервной системе (периферические нервы), а также в ненейрональных клетках различных соматических тканей [10].

Клинически заболевание проявляется симптомами мультисистемного поражения (неврального и экстраневрального) с преимущественным вовлечением центральной и периферической нервной системы. Описаны как семейные, так и спорадические случаи (последние — до 2/3 всех случаев болезни) [10]. Возраст манифестации широко варьирует: выделяют младенческую, ювенильную и взрослую формы NIID [36]. Семейные случаи заболевания, как правило, дебютируют раньше по сравнению со спорадическими — 39,6 года (16–68 лет) и 63,6 года (51–76 лет) соответственно [10].

В 2016 г. J. Sone и соавт. на большой когорте пациентов проанализировали клиническую картину взрослой формы NIID, которая является весьма полиморфной и включает деменцию, периферическую невропатию, вегетативные нарушения (миоз, недержание мочи), мозжечковую атаксию, паркинсонизм, инсультподобные эпизоды, нарушение сознания,

энцефалитоподобные проявления [10]. Авторами выделено два доминирующих фенотипа взрослой формы NIID: 1) с преобладанием в клинической картине деменции; 2) с преобладанием в клинической картине слабости в конечностях вследствие развития полиневропатии. В абсолютном большинстве sporadических случаев деменция была главным симптомом дебюта и доминирующим проявлением по мере течения заболевания, среди семейных случаев встречались оба фенотипа [10]. В данном исследовании также было показано, что характерные для младенческой и ювенильной форм NIID тремор, ригидность и судорожные припадки редки при взрослой форме заболевания [10].

Случаи с преобладающей деменцией характеризуются возрастом дебюта после 40 лет, в большинстве случаев деменция является первым и ведущим симптомом заболевания и основной причиной обращения к неврологу. Паттерн когнитивных нарушений носит в основном «подкорковый характер» и предположительно является следствием повреждения белого вещества головного мозга [10]. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются умеренные вегетативные нарушения, атаксия, тремор и мышечная ригидность. Большинство таких пациентов не имеют жалоб на мышечную слабость и чувствительные нарушения, однако при дополнительном инструментальном обследовании возможно обнаружение субклинической полиневропатии [10].

Дебют заболевания при доминировании в клинической картине слабости в конечностях, как правило, происходит в более раннем возрасте — между 16 и 39 годами. В данную группу чаще входят пациенты с отягощенным семейным анамнезом. Первым симптомом обычно становится слабость в ногах. По мере взросления пациентов выраженность мышечной слабости прогрессирует с распространением на мышцы шеи и лица [13], присоединяются чувствительные и вегетативные нарушения. Деменция и лейкоэнцефалопатия встречаются не так часто, однако может отмечаться небольшое снижение суммы баллов по шкалам MMSE и батареи лобной дисфункции (FAB, от англ. frontal assessment battery). Атаксия, тремор и мышечная ригидность в данной группе пациентов почти не встречаются [10].

Дополнительными лабораторными находками при NIID являются небольшое повышение уровня креатинфосфокиназы сыворотки крови (9% случаев), повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости (> 60% случаев), повышение уровня гликированного гемоглобина HgbA1c (20% случаев) [10]. Повреждение периферической нервной системы сопровождается развитием преимущественно дистальной полиневропатии в руках и ногах с замедлением скорости проведения по двигательным волокнам преимущественно срединного и большеберцового нервов. На МРТ головного мозга часто наблюдается лейкоэнцефалопатия, которая обычно симметрична, с преобладающим вовлечением лобных долей и наружной капсулы. Кроме того, для sporadических случаев особенно характерно

повышение интенсивности сигнала на границе серого и белого вещества в режиме DWI [10]. Учитывая схожесть гистопатологических особенностей и клинической картины NIID и синдрома FXTAS, при котором также может наблюдаться деменция и лейкоэнцефалопатия, оценка мутаций в гене *FMR1* (ответственном за развитие синдрома FXTAS) важна при проведении дифференциальной диагностики [10].

В 2019 г. была выявлена генетическая причина NIID — экспансия GGC-повторов в области 5'-конца гена *NOTCH2NLC* (MIM: 618025) [11–13]. Данный ген является одним из четырех паралогов *NOTCH2*, существующих в человеческом геноме. Другие паралоги включают *NOTCH2NLA* (MIM:618023), *NOTCH2NLB* (MIM:618024), *NOTCH2NLR* (MIM:618026). Несмотря на высокую схожесть последовательностей данных генов, только *NOTCH2NLC* содержит GGC-повторы в референсной последовательности, количество которых увеличивается у пациентов с NIID [13]. При исследовании контрольной группы было показано, что количество GGC-повторов в контроле варьирует от 5 до 38, а количество повторов в случаях с NIID составляет более 66 (от 66 до 517) [13].

При исследовании большой серии случаев нейродегенеративных заболеваний установлено, что данная экспансия тринуклеотидных повторов является не только причиной семейных и sporadических случаев NIID, но она была также выявлена у пациентов в 2 семьях с БА (1,43%) и в 3 семьях с паркинсонизмом (1,46%), причем в этих случаях было получено подтверждение их принадлежности к NIID с помощью биопсии кожи [13]. Эти случаи могут указывать на более широкий фенотипический спектр NIID, в связи с чем был предложен новый термин — «заболевания, ассоциированные с болезнью с нейрональными внутриядерными включениями», NIIDRD (NIID-related disorders). Авторами сделано предположение, что распространенность NIIDRD может являться довольно высокой и скрининг необходимо проводить не только среди пациентов с деменцией, но также среди пациентов с паркинсонизмом. Так, например, было показано, что NIID с дебютом во взрослом возрасте может являться одной из фенотипов мультисистемной атрофии (до 2,6% всех случаев) [37]. Кроме того, патологическая экспансия GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC* обнаружена в китайской выборке пациентов с эссенциальным тремором (5,5%) [38] и sporadической болезнью Паркинсона (1,3%) [39].

Среди всех пациентов с выявленной экспансией GGC-повторов в гене *NOTCH2NLC* только в 37,5% случаев наблюдалась типичная МР-картина (см. выше) [13]. По мере накопления опыта молекулярно-генетической диагностики NIID в 2019 г. у этих пациентов на основе ведущего симптома манифестации заболевания было предложено расширить фенотипический спектр и выделить три клинических подтипа — с доминирующей мышечной слабостью, с доминирующим паркинсонизмом

и доминирующей деменцией [13]. Случаи с доминирующей мышечной слабостью имели описанный выше классический фенотип с возрастом манифестации около 36 лет и количеством GGC-повторов от 118 до 517. Дебют случаев с доминирующим паркинсонизмом имел место в возрасте около 60 лет, тяжесть симптомов варьировала даже среди братьев-сестер с одинаковым количеством GGC-повторов. В данной группе не наблюдалось случаев деменции или мышечной слабости и имел место меньший размер экспансии — от 66 до 102 повторов. Случаи с доминирующей деменцией характеризовались средним возрастом манифестации 58 лет и количеством повторов от 91 до 268.

Изучалось влияние данной экспансии повторов на механизм развития NIID. Было показано, что уровень метилирования в области GGC-повторов является таким же низким, как и в контрольной группе [12, 13]. Отсутствие различий в уровне экспрессии мРНК гена *NOTCH2NLC* в крови между группой пациентов с экспансией и группой контроля свидетельствует об отсутствии влияния экспансии GGC-повторов на уровень экспрессии и может указывать на потенциальную роль РНК, содержащей избыточные повторы, в молекулярном патогенезе NIID. Кроме того, было показано, что наибольшая экспрессия в головном мозге наблюдается у гена *NOTCH2NLC* по сравнению с другими его паралогами, при этом экспрессия данного гена значительно увеличивается у пожилых лиц. Таким образом, повышение с возрастом экспрессии области гена, содержащей экспансию GGC-повторов, может быть важным элементом патогенеза NIID [13].

Заключение. Большая клиническая и патогенетическая гетерогенность когнитивных нарушений во взрослом возрасте является одной из причин ошибок при дифференциальной диагностике. Глубокое изучение причин когнитивных нарушений и новых форм нейродегенеративной патологии в различных популяциях необходимо для установления их истинной частоты и фенотипического многообразия, понимания патогенеза, выделения биомаркеров, разработки патогенетической терапии и эффективных подходов к профилактике.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-015-00533).

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Структурно-функциональное картирование мозга».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ, 2010:272 с. [Yakhno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaja N.N., Mhitarjan Je.A. Demencii. Rukovodstvo dlja vrachej. Moskva: MEDpress-inform, 2010:272 p. (In Russ.)].
2. van der Flier W.M., Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(suppl.5):v2–7. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.082867>

3. James B.D., Wilson R.S., Boyle P.A., Trojanowski J.Q., Bennett D.A., Schneider J.A. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain*. 2016;139(11):2983–2993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww224>
4. Brenowitz W.D., Monsell S.E., Schmitt F.A., Kukull W.A., Nelson P.T. Hippocampal sclerosis of aging is a key Alzheimer's disease mimic: clinical-pathologic correlations and comparisons with both Alzheimer's disease and non-tauopathic frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;39(3):691–702. doi: 10.3233/JAD-131880
5. Pao W.C., Dickson D.W., Crook J.E., Finch N.A., Rademakers R., Graff-Radford N.R. Hippocampal sclerosis in the elderly: genetic and pathologic findings, some mimicking Alzheimer disease clinically. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2011;25(4):364–368. doi: 10.1097/WAD.0b013e31820f8f50
6. Nelson P.T., Dickson D.W., Trojanowski J.Q., Jack C.R., Boyle P.A., Arfanakis K., Rademakers R., Alafuzoff I., Attems J., Brayne C., Coyle-Gilchrist I.T. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019;142(6):1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
7. Robinson J.L., Lee E.B., Xie S.X., Rennett L., Suh E., Bredenberg C., Caswell C., Van Deerlin V.M., Yan N., Yousef A., Hurtig H.I. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain*. 2018;141(7):2181–2193. <https://doi.org/10.1093/brain/awy146>
8. Karanth S., Nelson P.T., Katsumata Y., Kryscio R.J., Schmitt F.A., Fardo D.W., Cykowski M.D., Jicha G.A., Van Eldik L.J., Abner E.L. Prevalence and clinical phenotype of quadruple misfolded proteins in older adults. *JAMA Neurology*. 2020;77(10):1299–1307. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1741
9. Lindenberg R., Rubinstein L.J., Herman M.M., Haydon G.B. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease. *Acta neuropathologica*. 1968;10(1):54–73. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00690510.pdf> (на момент 30 июня 2021 года).
10. Sone J., Mori K., Inagaki T., Katsumata R., Takagi S., Yokoi S., Araki K., Kato T., Nakamura T., Koike H., Takashima H. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain*. 2016;139(12):3170–3186. <https://doi.org/10.1093/brain/aww249>
11. Ishiura H., Shibata S., Yoshimura J., Suzuki Y., Qu W., Doi K., Almansour M.A., Kikuchi J.K., Taira M., Mitsui J., Takahashi Y. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nature genetics*. 2019;51(8):1222–1232. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0458-z>
12. Sone J., Mitsuhashi S., Fujita A., Mizuguchi T., Hamanaka K., Mori K., Koike H., Hashiguchi A., Takashima H., Sugiyama H., Kohno Y. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in *NOTCH2NLC* associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nature genetics*. 2019;51(8):1215–1221. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0459-y>
13. Tian Y., Wang J.L., Huang W., Zeng S., Jiao B., Liu Z., Chen Z., Li Y., Wang Y., Min H.X., Wang X.J. Expansion of human-specific GGC repeat in neuronal intranuclear inclusion disease-related disorders. *The American Journal of Human Genetics*. 2019;105(1):166–176. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.05.013>
14. Callister J.B., Pickering-Brown S.M. Pathogenesis/genetics of frontotemporal dementia and how it relates to ALS. *Experimental neurology*. 2014;262:84–90. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.06.001>
15. Guo L., Shorter J. Biology and pathobiology of TDP-43 and emergent therapeutic strategies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017;7(9):a024554. doi: 10.1101/cshperspect.a024554

16. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K., Truax A.C., Micsenyi M.C., Chou T.T., Bruce J., Schuck T., Grossman M., Clark C.M., McCluskey L.F. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314(5796):130–133. doi: 10.1126/science.1134108
17. Woo J.A., Liu T., Trotter C., Fang C.C., De Narvaez E., Le Pochat P., Maslar D., Bukhari A., Zhao X., Deonarine A., Westerheide S.D. Loss of function CHCHD10 mutations in cytoplasmic TDP-43 accumulation and synaptic integrity. *Nature communications*. 2017;8(1):1–5. <https://doi.org/10.1038/ncomms15558>
18. Polymenidou M., Lagier-Tourenne C., Hutt K.R., Huelga S.C., Moran J., Liang T.Y., Ling S.C., Sun E., Wanciewicz E., Mazur C., Kordasiewicz H. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43. *Nature neuroscience*. 2011;14(4):459–468. <https://doi.org/10.1038/nn.2779>
19. Huang C.C., Bose J.K., Majumder P., Lee K.H., Huang J.T., Huang J.K., Shen C.K. Metabolism and mis-metabolism of the neuropathological signature protein TDP-43. *Journal of Cell Science*. 2014;127(14):3024–3038. <https://doi.org/10.1242/jcs.136150>
20. Dickson D.W., Davies P., Bevona C., Van Hoeven K.H., Factor S.M., Grober E., Aronson M.K., Crystal H.A. Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (≥ 80 years of age) humans. *Acta Neuropathologica*. 1994;88(3):212–221. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00293396.pdf> (на момент 30 июня 2021 года)
21. Amador-Ortiz C., Lin W.L., Ahmed Z., Personett D., Davies P., Duara R., Graff-Radford N.R., Hutton M.L., Dickson D.W. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2007;61(5):435–445. <https://doi.org/10.1002/ana.21154>
22. Nag S., Yu L., Wilson R.S., Chen E.Y., Bennett D.A., Schneider J.A. TDP-43 pathology and memory impairment in elders without pathologic diagnoses of AD or FTL. *Neurology*. 2017;88(7):653–660. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003610>
23. Kero M., Raunio A., Polvikoski T., Tienari P.J., Paetau A., Myllykangas L. Hippocampal sclerosis in the oldest old: a Finnish population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63(1):263–272. doi: 10.3233/JAD-171068
24. Irwin D.J., McMillan C.T., Xie S.X., Rascovsky K., Van Deerlin V.M., Coslett H.B., Hamilton R., Aguirre G.K., Lee E.B., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Asymmetry of post-mortem neuropathology in behavioural-variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2018;141(1):288–301. <https://doi.org/10.1093/brain/awx319>
25. Nelson P.T., Estus S., Abner E.L., Parikh I., Malik M., Neltner J.H., Ighodaro E., Wang W.X., Wilfred B.R., Wang L.S., Kukull W.A. ABCC9 gene polymorphism is associated with hippocampal sclerosis of aging pathology. *Acta Neuropathol.* 2014;127(6): 825–843. doi: 10.1007/s00401-014-1282-2
26. Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Генетическое разнообразие лобно-височной деменции. *Молекулярная биология*. 2020;1(54):1–12. [Shpilukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Genetic Diversity in Frontotemporal Dementia. *Molecular Biology*. 2020;54(1):13–23. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0026893320010136
27. Баранцевич Е.Р., Ковальчук Ю.П., Мельник Е.В., Эмануэль В.С., Эмануэль Ю.В. Сложности дифференциальной диагностики первичной прогрессирующей афазии. Клиническое наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(1):8–83. [Barancevich E.R., Koval'chuk Yu.P., Mel'nikova E.V., Emanuel' V.S., Emanuel' Yu.V. Difficulties of clinical diagnosis in primary progressive aphasia. Clinical observation. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(1):78–83. (In Russ.)]. doi: 10.25692/ACEN.2019.1.9
28. Boyle P.A., Yang J., Yu L., Leurgans S.E., Capuano A.W., Schneider J.A., Wilson R.S., Bennett D.A. Varied effects of age-related neuropathologies on the trajectory of late life cognitive decline. *Brain*. 2017;140(3):804–812. <https://doi.org/10.1093/brain/aww341>
29. Besser L.M., Teylan M.A., Nelson P.T. Limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): clinical and neuropathological associations. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2020;79(3):305–313. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz126>
30. Pelletier A., Bernard C., Dilharreguy B., Helmer C., Le Goff M., Chanraud S., Dartigues J.F., Allard M., Amieva H., Catheline G. Patterns of brain atrophy associated with episodic memory and semantic fluency decline in aging. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(3):741–752. doi: 10.18632/aging.101186
31. Barkhof F., Polvikoski T.M., Van Straaten E.C., Kalaria R.N., Sulkava R., Aronen H.J., Niinistö L., Rastas S., Oinas M., Scheltens P., Erkinjuntti T. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*. 2007;69(15):1521–1527. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277459.83543.99>
32. Zarow C., Wang L., Chui H.C., Weiner M.W., Csernansky J.G. MRI shows more severe hippocampal atrophy and shape deformation in hippocampal sclerosis than in Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;Article ID 483972:6 p. <https://doi.org/10.4061/2011/483972>
33. Jack C.R., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Feldman H.H., Frisoni G.B., Hampel H., Jagust W.J., Johnson K.A., Knopman D.S., Petersen R.C. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539–547. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002923>
34. Nelson P.T., Alafuzoff I., Bigio E.H., Bouras C., Braak H., Cairns N.J., Castellani R.J., Crain B.J., Davies P., Tredici K.D., Duyckaerts C. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2012;71(5):362–381. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31825018f7>
35. Nelson P.T., Kryscio R.J., Jicha G.A., Abner E.L., Schmitt F.A., Xu L.O., Cooper G., Smith C.D., Markesbery W.R. Relative preservation of MMSE scores in autopsy-proven dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2009;73(14):1127–1133. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bac9e>
36. Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Neuropathology*. 2003;23(4):351–359. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2003.00524.x>
37. Fang P., Yu Y., Yao S., Chen S., Zhu M., Chen Y., Zou K., Wang L., Wang H., Xin L., Hong T. Repeat expansion scanning of the NOTCH2NLC gene in patients with multiple system atrophy. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020;7(4):517–526. <https://doi.org/10.1002/acn3.51021>
38. Sun Q.Y., Xu Q., Tian Y., Hu Z.M., Qin L.X., Yang J.X., Huang W., Xue J., Li J.C., Zeng S., Wang Y. Expansion of GGC repeat in the human-specific NOTCH2NLC gene is associated with essential tremor. *Brain*. 2020;143(1):222–233. <https://doi.org/10.1093/brain/awz372>
39. Ma D., Tan Y.J., Ng A.S., Ong H.L., Sim W., Lim W.K., Teo J.X., Ng E.Y., Lim E.C., Lim E.W., Chan L.L. Association of NOTCH2NLC repeat expansions with Parkinson disease. *JAMA Neurology*. 2020;77(12):1559–1563. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.3023