

УДК 616.379-008.64:616.8-002.16:577.112.052/.053-021.423

Ю.И. Коценко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРИОННЫЕ БЕЛКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, КЛИНИКО-ПАТОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

На сегодняшний день отмечается увеличению распространенности нейродегенеративных процессов с последующей ранней инвалидизацией и летального исхода, в т.ч. фиксируется тенденция «омоложения» патологического процесса. В последние десятилетия к нейродегенеративным расстройствам относят амилоидные заболевания, при которых происходит перестройка специфического протеина с последующей полимеризацией и образованию нейротоксичных сфер и фибрилл [13, 20]. Неизученные ранее микроорганизмы, которые приводили к необратимому поражению нервной системы, считали медленными вирусами по мнению Hans-Gerhard Creutzfeldt (1920), Alfons Maria Jakob (1921), Vincent Zigas (1953), Daniel Carleton Gajdusek (1957, 1976). В дальнейшем Stanley B. Prusiner (1982) впервые опубликованы данные о специфичных белках, которые назвал прионами (PRION-PROteinaceous infectIOn). Прионный белок (ПБ) является молекулярным признаком неизлечимых прионных заболеваний (ПЗ), поражающих млекопитающих, включая человека [20, 28].

Болезнь Паркинсона (БП) относится к нейродегенеративному расстройству паллидарной системы головного мозга с развитием моторных и немоторных проявлений, которую описал James Parkinson (1817). Во всем мире в 2019 году БП встречалась у более 8,5 млн человек. В Российской Федерации распространенность БП составляет 139,9 случаев на 100 тыс. населения, который увеличивается с возрастом до 268,2, при этом заболеваемость составляет 16,9 случаев на 100 тыс. населения (117-338 тыс. больных) [6].

Во всем мире ведущей медико-социальной проблемой остается сахарный диабет (СД), что связано с непрерывным ростом заболеваемости, формированием инвалидизирующих осложнений и ранней смертностью, в т.ч. в трудоспособном возрасте [1, 3, 33]. По данным The International Diabetes Federation (IDF) за последние 5 лет заболеваемость СД среди лиц от 20 до 79

лет выросла на 46% и в 2023 году составила 540 млн человек [3, 18]. За период 2016-2020 годы в РФ отмечен рост заболеваемости СД, преимущественно за счет СД2. В 2020 году распространенность СД1 составила 180,9 на 100 тыс. населения, преимущественно в северо-западных регионах («географический градиент») и СД2 – 3022,1 на 100 тыс. населения. С января по середину ноября 2022 года в России зарегистрировано 345 тыс. новых пациентов с СД. Среди зарегистрированных случаев смерти на долю СД1 приходится 2,7 на 100 тыс. населения (динамика с 2016 г. составляет – 9,1%) и СД2 – 93,9/100 тыс. населения (динамика с 2016 г. составляет +0,7%) [3].

Несмотря на множественные современные исследования отечественных и зарубежных авторов по вопросам нейродегенеративных проявлений, остаются загадочными механизмы при прионных, паркинсонических и диабетических проявлений, полученные результаты противоречивы и неоднозначны, что требуют дальнейшего наблюдения и уточнения [2, 10, 33].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Уточнить патогенетические особенности ПБ, оценить их влияние на нейродегенеративные процессы, проанализировать современную классификацию ПЗ, провести клинкопатогенетические и неврологические параллели с дисметаболическими нарушениями при СД.

Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы с использованием научно-исследовательских публикаций в базах PubMed, Google Scholar, Scopus, Science Direct, NLM, Clinicaltrial, Semantic Scholar.

Согласно современной классификации, выделяют клинические формы ПЗ (куру; болезнь Крейтцфельда-Якоба, в т.ч. по формам спорадическая, генетическая, ятрогенная; синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнера; фатальная

семейная бессонница; вариабельная протеазачувствительная прионопатия); паркинсонизм в рамках наследственных заболеваний (болезнь Вильсона-Коновалова; болезнь Галлервордена-Шпатца; болезнь Фара; нейроакантоцитоз; боковой амиотрофический склероз (БАС), в т.ч БАС – паркинсонизм – деменция: синдром Гуама); синуклеинопатии (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия (МСА), оливопонтocerebellарная дегенерация, синдром Шая-Дреджера; TAR DNA-binding protein 43 протеинопатия (TDP-43), дегенерация фронтотемпоральных долей с TDP-43); таупатии (прогрессирующий надъядерный паралич; кортикобазальная дегенерация, стриатонигральная дегенерация, паллидо-нигральная дегенерация; болезнь Альцгеймера (БА); болезнь Пика, болезнь серебряного звена; фронтотемпоральная деменция и паркинсонизм 17-й хромосомы); фузопатии (дегенерация фронтотемпоральных долей с FUS (FTLD-FUS), Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID), Basophilic inclusion body disease (BIBD)); тринуклеотидные (болезнь Гентингтона (БГ) (форма Вестфаля); атаксия Фридрейха; спинобульбарная мышечная атрофия тип Кеннеди; спиноцереbellарные атаксии; дентаторубропаллидолуизальная атрофия [5].

ПЗ относятся к особым смертельным нейродегенеративным заболеваниям человека и животных, возбудителем которых является низкомолекулярный ПБ, устойчивый к инактивирующим воздействиям: высоким температурам, ионизирующей радиации, ультрафиолету и др. Белковая гипотеза утверждает, что неправильное сворачивание, накопление и отложение ПБ играют решающую роль в токсичности.

На основании аминокислотной последовательности PrP у многих млекопитающих, птиц и низших эукариот выделили ген PRPN (Prion Protein), кодирующий ПБ. У человека PRPN расположен в коротком плече хромосомы 20 [9, 13]. С учетом преобразования нативного приона (Prion Protein of Cell – PrPC) в конформацию (PrPSc), которая агрегирована и устойчива к протеазам, происходит последующее его накопления в головном мозге. PrPC предпочитает мембранные домены, богатые холестерином и сфингомиелином. Патогенный PrPSc взаимодействует с PrPC и приводит к его модификации. Для объяснения превращения белка PrPC в PrPSc предложены две модели – гетеродимерная и модель образования ядра. На этапе инициации происходит нуклеация (первичный контакт), образование ядра олигомеризации и формирования первичного димера [10]. Вокруг ядра возникает агрегация мономеров различного ди-

аметра. Изначально процесс гибели нейронов рассматривался как первичный признак, затем развиваются спонгиоз и амилоидоз, которые завершаются реакциями глиозной ткани. Первой критикой прионной гипотезы была неспособность объяснить, как PrPSc способен вызывать множество заболеваний. Определяющей характеристикой ПБ является их высокая стабильность даже в присутствии жестких денатурантов (например, гидрохлоридом гуанидина – GdnHCl) и ферментов (например, протеиназой К) [13, 17, 28, 35].

Амилодоподобная агрегация обычно связана с образованием полиморфов в ходе прогрессирования заболевания [9, 17]. Ранние агрегаты обычно представляют собой сферолитоподобные структуры, которые постепенно трансформируются в фибриллярные ансамбли. К наиболее токсичным и инфекционным относятся ранние агрегаты: префибриллярные агрегаты Аβ-пептида (β-амилоид), хантингтина (HTT), альфа-синуклеин (α-Syn) (SNCA) и транстиретиона. Ранние агрегаты нарушают клеточные функции, взаимодействуя с клеточными мембранами и вызывая окислительный стресс, увеличивают концентрацию нерегулируемого притока свободных ионов Ca²⁺. В последующем возникает деполяризация митохондрий с истощением дофамина в цитоплазму и в конечном итоге развивается апоптоз нервных клеток за счет индукции временной клеточной проницаемости за счет аннигиляции мембран везикул. Однако, некоторые исследования показывают, что растворимые олигомеры многих ПБ токсичны при основных амилоидных заболеваниях: губчатая энцефалопатия, БГ и БА, СД 2 типа и БП [15, 27]. По сути, дезорганизованный белок, но при связывании с мембраной он принимает частичный мотив α-спирали. Наличие амфипатической области позволяет белку α-Syn связываться с мембранами, а дальше следует область гидрофобного или неамилоидного компонента (НАС), которая в основном отвечает за индукцию его аномальной агрегации. Обнаружено, что β и γ-Syn являются двумя изоформами α-Syn. Нарушение регуляции клеточных процессов и токсическое усиление или потеря функции при БП являются одними из основных молекулярных механизмов, которые могут объяснить нейротоксичность, связанную с агрегацией α-Syn [15, 33]. В исследовании показана решающую роль гликозаминогликанов (GAG) в образовании α-Syn, где взаимодействие между GAG и α-Syn способствует фибрилляции амилоида, при этом агрегация усиливается в ряде белков за счет увеличения концентрации GAG. Пептид α-Syn может накапливаться в печени, проникая из головного моз-

га при заболеваниях с тельцами Леви, а печень может помочь удалить патологические агрегаты α -Syn в рамках детоксикации печени [15, 21, 22, 36].

Различные штаммы α -Syn вызывают БП и МСА, где множество различных конформаций или штаммов приводят к уникальным биофизическим и биологическим свойствам и в конечном итоге проявляются в виде отдельных клинических фенотипов. При криогенной электронной микроскопии (крио-ЭМ) появилась способность различить фибриллы α -Syn, где филамент БП содержит одиночный протофиламент, фибрилла МСА содержит 2 асимметричных протофиламента [22]. Вероятно, выявленные отличия оказывают серьезное влияние на формирование и стабильность двух типов агрегатов. Дополнительные в структуре БП определены солевые мостики между остатками E35 и K80, при МСА – между E46 и K80 [21, 23]. Различные конформации α -Syn лежат в основе важных биохимических и биологических различий между двумя расстройствами. Учитывая различия в клинических проявлениях, патология α -Syn влияет на определенные области мозга при БП и МСА. У пациентов при БП может развиваться патология обонятельной луковицы, коры головного мозга, среднего мозга и ствола мозга, при МСА развивается патология в базальных ганглиях, миндалевидном теле, гипоталамусе и стволе мозга [23, 30]. Штаммы прионов нацелены на уникальные участки мозга, механизм, лежащий в основе этого явления, до сих пор не ясен [22].

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – летальное полигенное и сложное нейродегенеративное заболевание. К факторам риска развития БАС относят генетические мутации; воздействия тяжелых металлов (свинец и ртуть); некоторых химических веществ (полихлорированные бифенилы, стирол, хром, никель и дихлорметан); старший возраст; мужской пол; курение; повышенное потребление глутамата, поражение электрическим током в анамнезе и физические травмы (включая травму/травму головы). Положительное включение TDP-43 было обнаружено у значительной части пациентов с БАС (около 97%) и примерно у 45% пациентов с лобно-височной долевой дегенерацией (FTLD). У пациентов с БАС/FTLD было обнаружено, что ген TARDBP человека (*Homo sapiens*) кодирует белок TDP-43, демонстрируя, что TDP-43 играет фундаментальную роль в патогенезе БАС и FTLD [37].

За последние несколько лет описаны новые достижения в области механизма патогенеза TDP-43, ассоциированного с БАС, которые в первую очередь связаны с неправильной локализа-

цией TDP-43 и затрагивают различные аспекты клеточных процессов. Ядерная дисфункция, цитоплазматическая токсичность и нарушение нуклеоцитоплазматического транспорта приводят к аномальным агрегациям TDP-43 в цитоплазме, что в дальнейшем вызывает прогрессирование заболевания за счет прионоподобной передачи. TDP-43 частично опосредует патогенез различных нейродегенераций. Снижение статмина-2 (STMN2), регулирующего развитие аксонов, вызвано патологией TDP-43 (сплайсинг мРНК) и является одним из этиопатогенетических факторов БАС. При этом повышение уровня STMN2 может быть терапевтическим подходом при БАС, в результате чего возникает необходимость в разработке антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на сплайсинг STMN2. По мнению Krus et al., 2022 важно определить возможность применения гомологов STMN2 в терапевтических целях для клинического лечения БАС. В настоящее время оценено множество потенциально ценных биомаркеров: убиквитинирование и фосфорилирование TDP-43, малый, связанный с убиквитином, модификатор (SUMO)илирование и ацетилирование, нейрофиламенты, полифосфат и хемокиновый (мотив C-X-C) лиганд 13 в ликворе. Более того, влияние окружающей среды на БАС также имеет решающее значение, поскольку оно остается фактором риска, который можно легко изменить [37].

SUMOилирование ранее было связано с формированием агрегационной позитивности супероксиддисмутазы-1 (SOD1) и опосредуется ферментами E1, E2 и E3, при этом его развязка катализируется ферментом деSUMOилирования. SUMOилирование может регулировать различные процессы: нацеливание на остаток лизина, что аналогично обратимой посттрансляционной модификации – убиквитинированию. Ранее считалось, что SUMOилирование способствует агрегации TDP-43, SUMOилирование TDP-43 регулирует функцию сплайсинга внутри экзона с использованием мутантного белка TDP-43 K136R SUMO и возникновение нуклеоплазматическое распределение TDP-43. Обнаружено, что деSUMOилирование проницаемого для клеток пептида SENP1 TS-1 облегчает цитоплазматическую локализацию TDP-43 и увеличивает C-концевой фрагмент p35 TDP-43 в небольших цитоплазматических агрегатах. Рядом авторов обнаружено, что мутации в сайте SUMO изменяют внутриклеточную локализацию агрегатов TDP-43 посредством целевого мутагенеза и приводит к улучшению общей функции и жизнеспособности клеток [37].

TDP-43 обладает патогенными прионоподобными свойствами в культивируемых клетках путем инокуляции их фибриллами, полученными из рекомбинантного TDP-43 и высказано предположение, что БАС может быть разновидностью прионоподобного расстройства. Nonaka и соавторы (2013) предоставили убедительные доказательства того, что патологически агрегированные TDP-43 могут размножаться прионоподобным образом, идентифицировали в экзосомальном транспорте возможный путь межклеточной передачи патологически прионоподобного TDP-43 и демонстрирует высокий потенциал к прионоподобному поведению. TDP-43-положительные геликоидные включения с признаками амилоидоза были обнаружены в образце спинного мозга с БАС. Недавно в исследовании использовались индуцированные плюрипотентные стволовые клетки для создания органов, подобных мозгу, после инъекции помертных белковых экстрактов спинного мозга от спорадических людей с БАС в органы, подобные мозгу, и показано возникновение патологий TDP-43 и прионоподобных размножений в тканях центральной нервной системы. В случаях БАС не было зарегистрировано передачи заболевания между людьми; однако такие наблюдения были зафиксированы при БА, которая также имеет прионоподобные характеристики передачи [38].

БА характеризуется прогрессирующим ухудшением когнитивных процессов и глубокими изменениями в психоневрологическом статусе. В настоящее время около 5,4 миллиона людей страдают БА, и ожидается рост заболеваемости к 2050 году с ежегодным поражением 1 миллиона, при этом общая распространенность заболевания составит 11-16 миллионов человек. При БА развивается цереброваскулярный амилоидоз, воспаление и грубые синаптические изменения с патологическими признаками в виде бляшек A β -пептида, нейрофибриллярных клубков (NFT), глиоз и потерю нейронов. За несколько десятилетий исследователями предложено множество гипотез, среди основных изучены амилоидный каскад, тау-распространение и гибель холинергических нейронов с развитием нейротрансмиссий. Отложение бляшек реализует амилоидный каскад, который может иметь амилоидогенный и неамилоидогенный путь. Неамилоидогенный путь включает расщепление α -секретазой предшественника β -амилоида APP по остаткам 16-17 домена A β , которое высвобождает эктодомен sAPP α за пределами клеточной мембраны, сохраняя C-концевой фрагмент APP из 83 аминокислот (α -CTF или C83) внутри плазматической мембраны. Амилоидогенный путь включает по-

следовательное протеолитическое расщепление APP β -секретазой и комплексом γ -секретазы. После β -расщепления эктодомен sAPP β высвобождается, и карбокси-концевой фрагмент APP из 99 аминокислот (β -CTF или C99) может быть дополнительно расщеплен γ -секретазой в различных сайтах [7, 8, 34].

Растворимые A β -олигомеры, а не фибриллярный A β 42 в составе бляшек, могут быть токсическими факторами, действующими на более ранней стадии БА, вероятно инициирует патологический каскад: агрегаты A β собираются из мономеров A β в нестабильные олигомеры, агрегируются с образованием протофибрилл и скручиваются в нерастворимые фибриллярные клубки, содержащие повторы β -цепей. Амилоидная гипотеза преобладает в области исследования БА, поэтому подробно описана и тщательно изучена, однако, даже существующие подтверждающие данные могут быть не настолько убедительными, как предполагалось изначально [8].

Генетическая гипотеза указывает на одну из самых убедительных доказательств развития БА, где наличие мутации APP и пресенилина-1 (PS1) приводит к развитию большинства семейных случаев и вызывают дисфункцию нейронов по путям. Мутация PS1 самостоятельно могут вызывать токсические события, что увеличивает нагрузку A β и формирование бляшек может быть вторичным эффектом.

Тау-белок в основном находится в аксонах нейронов головного мозга в сочетании с микротрубочками (MT), которые при влиянии тау-белка стабилизируют свою структуру и обеспечивают транспортную функцию с синаптической связью между нейронами. Тау также является фосфопротеином, фосфорилирование и дефосфорилирование которого зависит от баланса активности протеинкиназы и протеинфосфатазы и регулируется развитием мозга. В нормальных условиях тау имеет несколько локумов фосфорилирования и отрицательно регулирует связывание тау с микротрубочками. Гиперфосфорилирование тау является решающим событием, вызывающим его неправильную сортировку из аксонов в дендриты, где он мешает функции нейронов, накапливается, происходит нарушение пре- и постсинаптических функций с индукцией гибели нейронов. Ген тау-белка локализован на 17 хромосоме и состоит из 16 экзонов, в результате альтернативного сплайсинга можно получить шесть изоформ тау-белка, которые содержат аминоконцевой домен и карбокси-концевой с повторами, связывающими MT [7].

Изучена активность ключевых ферментов, участвующих в синтезе нейротрансмиттеров: ацетилхолин, ГАМК, дофамин, норадреналин и

5-гидрокситриптамин, в 20 областях БА и контрольного мозга, которое показало, что активность холин-ацетилтрансферазы в мозге была значительно снижена в миндалевидном теле, гиппокампе и коре. Дефицит когнитивных функций и тяжесть нейродегенерации при БА, сильно коррелирует с изменениями в синаптической передаче гиппокампа, особенно с изменениями экспрессии синаптофизина, белка пресинаптических везикул.

Помимо изучения влияния Аβ на БА в 1991 году Warren Strittmatter наткнулся на аполипопротеин E (ApoE) и возможное участие в патогенезе БА, идею которого поддержал Allen Roses и в дальнейшем отмечена связь между экспрессией генов в 19 хромосоме, где располагается ген, кодирующий ApoE. В организме человека существует три варианта гена ApoE, кодирующих изоформы E2, E3 и E4, генетик Ann Saunders использовала ПЦР для определения аллели ApoE4, участвующая в патогенезе БА. На сегодняшний день ApoE4 остается ведущим фактором риска развития распространенной формы деменции [31].

ApoE взаимодействует с Аβ и регулирует его агрегацию и клиренс в головном мозге способствует патогенезу БА путем модуляции синаптической пластичности мозга, метаболизма глюкозы, передачи нейронных сигналов, окислительного стресса, нейровоспаления, митохондриальная дисфункция и транспорт холестерина. Аллель ApoE ε4, кодирующая ApoE4, является самым сильным фактором риска развития БА с поздним началом. Более низкий уровень Aβ42/Aβ40 в плазме у носителей ApoE4 может предсказывать более высокое кортикальное отложение Аβ, атрофию гиппокампа и снижение когнитивных способностей. В нормальном мозге рецептор сорлина (SORL1) может связывать Аβ и направлять его в лизосомы для деградации. Однако нервные стволовые клетки пациентов, несущих два аллеля ApoE4, показали снижение экспрессии SORL1 и повышение уровня Аβ, как один из способов влияния ApoE4 на клиренс Аβ. Все больше данных связывают генотип ApoE при БА со степенью окислительного стресса: ApoE: ApoE2 < ApoE3 < ApoE4. По сравнению с пациентами с БА без ApoE4, у пациентов с БА, несущих ApoE4, наблюдались более высокие уровни гидроксильных радикалов в крови и более низкое использование кислорода мозгом и могут способствовать более раннему началу БА [31, 34].

Болезнь Гентингтона (БГ) – редкое моногенное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся двигательными, когнитивными и психическими нарушениями, которые обычно

развиваются у пациентов в возрасте 30-50 лет и прогрессируют до смерти через 10-15 лет после появления клинических симптомов. БГ вызывается не менее 37 повторами области CAG в экзоне 1 гена белка НТТ, расположенного на хромосоме 4 [4, 17].

БГ демонстрирует генетическое предвосхищение из-за повышенной нестабильности расширенных CAG-повторов, и существует сильная обратная связь между длиной CAG-повторов и возрастом появления симптомов, при этом наследование >60 CAG-повторов связано с высокоагрессивной БГ с ювенильным началом [17].

Мутация расширения повтора CAG, вызывающая БГ, приводит к экспрессии мутантных белков НТТ (mНТТ), содержащих расширенные N-концевые полиQ-тракты, которые непосредственно вызывают неправильное сворачивание mНТТ. Неправильно свернутые белки mНТТ накапливаются в амилоидных агрегатах и выглядят как внутриядерные тельца включения, которые являются определяющим диагностическим признаком мозга с БГ. При этом нарушаются многие клеточные процессы, а олигомеры mНТТ и/или нерастворимые фибриллы непосредственно вызывают нейродегенерацию при БГ [32].

Вызванная mНТТ нейродегенерация при БГ, вероятно, включает в себя фенотипы утраты функции, связанные с неправильным сворачиванием и секвестрацией белка НТТ в нерастворимых агрегатах, а также усиление токсичных функций, вызванное нарушением регуляции белок-белковых взаимодействий или посттрансляционными модификациями и/или нарушениями ключевых путей, которые регулируют гомеостаз и выживаемость клеток [17].

Синаптическая дисфункция и потеря являются ранними признаками всех нейродегенеративных заболеваний и обычно предшествуют обнаруживаемой тканевой атрофии или клиническим проявлениям. Агрегаты патогенных белков напрямую влияют на многие ключевые синаптические функции, а прионоподобные механизмы могут быть основным фактором синаптотоксичности, особенно для уязвимых нейронов и их пре- и постсинаптических партнеров. Появляется все больше доказательств в поддержку трансинаптического распространения многих белковых агрегатов, включая mНТТ, Аβ, тау и α-Syn и роль нейронной активности в распространении агрегатов [17].

В настоящее время имеются разрозненные патогенетические данные СД, где рассматривают амилоидную природу его развития [10, 13, 15, 25]. К одному из частых осложнений при СД относится диабетическая невропатия (80-90%),

при которой повреждаются центральная и периферическая нервная системы, включающая сенсорные и моторные волокна и автономную нервную систему [11, 33].

На сегодняшний день установлено, что СД2 увеличивает риск возникновения БП и коррелирует с быстрым прогрессированием патологического процесса. В основе патогенеза СД2 и БП лежат aberrантное накопление белка, лизосомная и митохондриальная дисфункция и хроническое системное воспаление [12, 19]. Неоднократно подтверждалась корреляция метаболического синдрома (МС) и СД с тяжестью моторного дефицита и когнитивной дисфункции, в т.ч. с риском их возникновения. При сочетании БП и СД2 дефицит внимания и исполнительной функции более выражен, чем без СД [6]. Наличие деменции, ассоциированной с БП, наблюдается с предшествующими механизмами развития инсулинорезистентности. На возникновение и тяжесть депрессии при БП оказывает влияние СД и МС [19]. Применение метформина пациентами с СД2 может снижать фосфорилирование и агрегацию α -Syn, влиять на клеточные процессы, связанные с возрастными состояниями, включая воспаление и аутофагию. Описана способность метформина восстанавливать физиологические молекулярные функции, нарушенные генетическими мутациями, ассоциированными с БП (Parkin, PINK1, DJ1, SNCA и LRRK2), и влиять на познавательные процессы [6, 10].

СД2, как и БП, принадлежит к группе заболеваний с неправильной укладкой белков (PMD), отличительной чертой которых является агрегация неправильно свернутых белков [6, 10]. Хотя основным агрегирующим пептидом в β -клетках пациентов с СД2 является островковый амилоидный полипептид (IAPP – islet amyloid polypeptide), α -Syn в β -клетках перекрестно реагирует с IAPP *in vitro*. Показано, что α -Syn является компонентом амилоида, экстрагированного из поджелудочной железы трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих IAPP человека (обозначенных мышами hIAPPtg), и из островков индивидуумов с СД2. Примечательно, что α -Syn дозозависимо способствовал образованию фибрилл IAPP *in vitro*, а после инъекции α -Syn в хвостовую вену мышам hIAPPtg усиливалось образование амилоида β -клеток *in vivo*, тогда как образование амилоида β -клеток было снижено у мышей hIAPPtg на SNCA. Неизвестно, отвечает ли Tyr39-фосфорилирование α -Syn за совместную агрегацию его с IAPP [16, 24]. Агрегированный IAPP обладает цитотоксическими свойствами и считается критически важным для потери β -клеток при СД2. Чрезмерное производство и агрегация IAPP, чему в конечном итоге способ-

ствует α -Syn, увеличивает стресс эндоплазматического ретикулаума и нарушает аутофагию, критические события, участвующие в гибели β -клеток при СД2 [26, 29].

В β -клетках α -Syn взаимодействует с K-АТФ-каналами и инсулин-секреторными гранулами и функционально действует как тормоз секреции, который может преодолеть стимуляция глюкозой. α -Syn обычно ингибирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы путем взаимодействия с субъединицей Kir6.2 АТФ-чувствительного калиевого канала (K-АТФ). Также известно, что каналы K-АТФ ингибируют секрецию дофамина в мозге, а α -Syn является нормальным ингибитором синтеза дофамина. β -клетки существуют в контексте сложного, интегрированного микроокружения островков поджелудочной железы, где они взаимодействуют с другими эндокринными клетками, эндотелиальными клетками сосудов, внеклеточным матриксом, островковыми макрофагами и отростками нейронов. Пролиферация β -клеток стимулируется парасимпатическими и ингибируется симпатическими сигналами. Энтеральные нейроны кишечника проецируются на поджелудочную железу, и, более того, поджелудочная железа плотно иннервируется блуждающим нервом, оставляя открытой возможность передачи α -Syn в поджелудочную железу через «кишечную» нервную систему и/или блуждающий нерв [24, 25].

Подтверждены результаты, где отмечена аналогичная экспрессия PrPC *in situ* в островках недиабетического человека в поджелудочной железе донора органов, особенно в β -клетках и продемонстрировали, что PrPC также экспрессируется в островках СД 1, которые все еще содержат INS (+) бета-клетки. Поразительно, но островки, лишенные β -клеток INS(-), по-прежнему позитивны в отношении PrPC, хотя экспрессия их переключилась на α -клетки [20]. Полученные результаты указывают на механизм регенерации β -клеток у пациентов с СД1 с потерей ДНК-метилтрансфераза 1 (DNMT1) и родственной гомеобокс (ARX) в подмножествах α -клеток, экспрессирующих глюкагон, что приводит к образованию популяции клеток, экспрессирующих инсулин и другие факторы, специфичные для β -клеток. Островки INS(-) могут инициировать механизм регенерации или выживания с участием PrPC-положительных альфа-клеток в качестве предшественников β -клеток. Поэтому предполагаемая роль PrPC в плюрипотентности и дифференцировке стволовых клеток и согласуется с взаимодействием PrPC с NCAM1. Следует отметить, что одинаковое снижение экспрессии наблюдается между донорами с одним или

несколькими аутоантителами, причем фактически ~75% когорты происходят от одиночных доноров. Как компонент механизма клеточной дифференциации, снижение экспрессии PrPC в когорте AAb+ может сигнализировать о снижении способности к регенерации β-клеток перед обширной их потерей, связанной с инсулинотерапией, сопровождающей СД1 [11, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной неврологии исследования, направленные на расширение понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе прионоподобного распространения агрегатов патогенных ПБ, образованных mHTT, тау, α-Syn, TDP-43, ApoE4, Aβ, SOD1, IAPP. Отмечена гетерогенность в патофизиологических механизмах развития нейродегенеративных процессов при амилоидных заболеваниях, которые относятся к семейству патологий, неправильно свернутых ПБ. Существует общее происхождение ПЗ, где сначала мутация в гене вызывает дисфункцию фермента, что в дальнейшем приводит к накоплению белка/метаболита, а накопления имеют тенденцию к самосборке и образованию амилоидных агрегатов внутри организма, которые вызывают цитотоксичность и проявляется в форме заболевания.

Результаты по экспрессии PrPC, тканевой и внутриклеточной локализации, а также по взаимодействию с белкам-партнерам в недиабетических, диабетических и AAb+ поджелудочной железе дают потенциально новое представление о роли PrPC, которая может играть в патогенезе СД1. Значение α-Syn при ПБ, заключается в дополнительном образовании амилоида в β-клетках, особенно при СД2. Не следует забывать о гене PRPN, кодирующих синтез нативного PrPC и SNCA, который способствует распространению патологических ПБ (α-Syn), что определяет последующую нейродегенерацию. Возникает необходимость в более детальном изучении патогенетических механизмов формирования нейродегенеративных изменений при БП и СД с возможностью влияния на процессы и предотвращения образования патологических амилоидных конструкций.

Ранняя диагностика, ранний контроль факторов высокого риска и раннее лечение лекарствами для замедления течения заболеваний с аномальным скручиванием ПБ и являются клинически полезными подходами к лечению. Необходимо дальнейшие клинические испытания для оценки перспектив клинического применения терапевтических целей для трансформации обнаруженных результатов фундаментальных исследований в клиническую практику.

Ю.И. Коценко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

ПРИОННЫЕ БЕЛКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, КЛИНИКО-ПАТОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В статье предложена современная классификация заболеваний с нейродегенеративным процессом, где указан механизм влияния прионных белков на развитие поражения нервной системы. В последние десятилетия к нейродегенеративным расстройствам относят амилоидные заболевания, при которых происходит перестройка специфичного протеина с последующей полимеризацией и образованию нейротоксичных сфер и фибрилл. Прионы – это белковые инфекционные агенты, которые образуются в результате конформационного изменения клеточного прионного белка (PrPC) из его нативного состояния в более стабильную форму скрепи (PrPSc) и вызывают «прионные болезни». Ранние агрегаты обычно представляют собой сферолитоподобные структуры, которые постепенно трансформируются в фибриллярные ансамбли. К наиболее токсичным и инфекционным относят ранние агрегаты: префибриллярные агрегаты Aβ-пептида, хантингтина, альфа-синуклеин и транстиретина. Описаны новые достижения в области механизма патогенеза TDP-43, ассоциированного с боковым амиотрофическим синдромом, которые в первую очередь связаны с неправильной локализаци-

ей TDP-43 и затрагивают различные аспекты клеточных процессов. Нарушение регуляции клеточных процессов и токсическое усиление или потеря функции при болезни Паркинсона являются одними из основных молекулярных механизмов, которые могут объяснять нейротоксичность, связанную с агрегацией α-синуклеин. При болезни Альцгеймера развивается цереброваскулярный амилоидоз, воспаление и грубые синаптические изменения с патологическими признаками в виде бляшек Aβ-пептида, нейрофибриллярных клубков, глиоз и потерю нейронов. За несколько десятилетий исследователями предложено множество гипотез, среди основных изучены амилоидный каскад, тау-распространение и гибель холинергических нейронов с развитием нейротрансмиссии. Неправильно свернутые белки мутантного хантингтина накапливаются в амилоидных агрегатах и выглядят как внутриядерные тельца включения, которые являются определяющим диагностическим признаком мозга с болезнью Гентингтона. При этом нарушаются многие клеточные процессы, а олигомеры мутантного хантингтина и/или нерастворимые фибриллы непосредственно вызывают нейроде-

генерацию при болезни Гентингтона. В основе патогенеза сахарного диабета 2 типа и болезни Паркинсона лежат aberrantное накопление белка, лизосомная и митохондриальная дисфункция и хроническое системное воспаление. Возникает необходимость в более детальном изучении механизмов формирования

нейродегенеративных изменений при заболеваниях с общим патогенезом прионных нарушений.

Ключевые слова: прионный белок, сахарный диабет, нейродегенеративный процесс, патогенез, биомаркеры.

Yu.I. Kotsenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

PRION PROTEINS AND THEIR INFLUENCE ON NEURODEGENERATIVE PROCESSES, CLINICAL AND PATONEUROLOGICAL FEATURES IN DIABETES MELLITUS

The article proposes a modern classification of diseases with a neurodegenerative process, which indicates the mechanism of influence of prion proteins on the development of damage to the nervous system. In recent decades, amyloid diseases have been classified as neurodegenerative disorders, in which a specific protein is rearranged, followed by polymerization and the formation of neurotoxic spheres and fibrils. Prions are protein infectious agents that are formed as a result of a conformational change in the cellular prion protein (Pr^{PC}) from its native state to a more stable form of scrapie (Pr^{Sc}) and cause "prion diseases." Early aggregates are usually spherulite-like structures, which gradually transform into fibrillar assemblies. The most toxic and infectious are early aggregates: prefibrillar aggregates of A β -peptide, huntingtin, alpha-synuclein and transthyretin. New advances in the mechanism of pathogenesis of TDP-43 associated with amyotrophic lateral syndrome are described, which are primarily associated with mislocalization of TDP-43 and affect various aspects of cellular processes. Dysregulation of cellular processes and toxic gain or loss of function in Parkinson's disease are among the underlying molecular mechanisms that may explain the neurotoxicity associated with α -synuclein aggregation.

Alzheimer's disease develops cerebrovascular amyloidosis, inflammation and gross synaptic changes with pathological features in the form of A β -peptide plaques, neurofibrillary tangles, gliosis and neuronal loss. Over several decades, researchers have proposed many hypotheses; among the main ones, the amyloid cascade, tau proliferation and death of cholinergic neurons with the development of neurotransmissions have been studied. Misfolded mutant huntingtin proteins accumulate in amyloid aggregates and appear as intranuclear inclusion bodies, which are the defining diagnostic feature of Huntington's disease brains. In this case, many cellular processes are disrupted, and mutant huntingtin oligomers and/or insoluble fibrils directly cause neurodegeneration in Huntington's disease. The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease is based on aberrant protein accumulation, lysosomal and mitochondrial dysfunction, and chronic systemic inflammation. There is a need for a more detailed study of the mechanisms of formation of neurodegenerative changes in diseases with a common pathogenesis of prion disorders.

Key words: prion protein, diabetes mellitus, neurodegenerative process, pathogenesis, biomarkers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова К.В., Лагода О.В. Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (12): 22-27. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-12-22-27
2. Галстян Г.Р. Влияние амилина на функцию бета-клеток и регуляцию углеводного обмена. Сахарный диабет. 2008; 11 (4): 24-25. doi: 10.14341/2072-0351-5584
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204-221. doi: 10.14341/DM12759
4. Кондакова О.Б., Демьянов С.В., Красивская А.В. и др. Перспективы этиопатогенетического лечения болезни Гентингтона. Нервно-мышечные болезни 2023; 13 (1): 22-32. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-22-32
5. Коценко Ю.И., Статинова Е.А. Спорадический паркинсонизм: дифференциальный подход. Университетская клиника. 2018; 26 (1): 84-95.
6. Коценко Ю.И. Неврологические и клинико-патогенетические особенности болезни Паркинсона при сахарном диабете 2 типа (обзор литературы и собственное

REFERENCES

1. Antonova K.V., Lagoda O.V. Porazhenie tsentral'noi i perifericheskoi nervnoi sistemy u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Effektivnaya farmakoterapiya. 2019; 15 (12): 22-27. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-12-22-27 (in Russian).
2. Galstyan G.R. Vliyanie amilina na funktsiyu beta-kletok i regulyatsiyu uglevodnogo obmena. Sakharnyi diabet. 2008; 11 (4): 24-25. doi: 10.14341/2072-0351-5584 (in Russian).
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiologicheskie kharakteristiki sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym registra sakharnogo diabeta na 01.01.2021. Sakharnyi diabet. 2021; 24 (3): 204-221. doi: 10.14341/DM12759 (in Russian).
4. Kondakova O.B., Dem'yanov S.V., Krasivskaya A.V. i dr. Perspektivy etiopatogeneticheskogo lecheniya bolezni Gentingtona. Nervno-myshechnye bolezni 2023; 13 (1): 22-32. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-22-32 (in Russian).
5. Kotsenko Yu.I., Statinova E.A. Sporadicheskii parkinsonizm: differentsial'nyi podkhod. Universitetskaya klinika. Nauchno-prakticheskoe izdanie. 2018; 26 (1): 84-95 (in Russian).
6. Kotsenko Yu.I. Nevrologicheskie i kliniko-patogenet-

- наблюдение). Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2023; 8 (2): 58-67.
7. Кузубова Е.В., Радченко А.И., Покровский В.М., и др. Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022; 8 (4): 474-797. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6
 8. Межекова Д.Ю. Теории патогенеза болезни Альцгеймера. *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2022; 7 (90). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/14050>.
 9. Стагинова Е.А., Коценко Ю.И., Зорило А.В. Современный взгляд на проблему ранней диагностики прионных заболеваний (обзор литературы). *Университетская клиника.* 2018; 4 (29): 84-87.
 10. Трошнева А.Ю., Левин О.С., Аметов А.С. Взаимосвязь болезни Паркинсона и сахарного диабета 2 типа. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (19): 32-41.
 11. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44 (Suppl 1): 15-33. doi: 10.2337/dc21-S002
 12. Ashraghi M.R., Pagano G., Polychronis S., et al. Parkinson's disease, diabetes and cognitive impairment. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2016; 10 (1): 11-21.
 13. Bartz J.C. Prion strain diversity. In: Prusiner S.B. *Prion Diseases.* Cold Spring Harb. Perspect. Med. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2017: 31-44.
 14. Ben-Joseph A., Haque T., Gallagher D., et al. Type 2 diabetes mellitus may worsen severity of motor symptoms in people with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2020; 35 (Suppl. 1): S365. doi: 10.1002/mds.28268.
 15. Chen M., Mor D.E. Gut-to-Brain α -Synuclein Transmission in Parkinson's Disease: Evidence for Prion-like Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (8): 7205. doi: 10.3390/ijms24087205
 16. Chohan H., Senkevich K., Patel R., et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov. Disord.* 2021; 36 (6): 1420-1429.
 17. Donnelly K.M., Coleman C.M., Fuller M.L., Reed V.L., Smerina D., Tomlinson D.S., Pearce MMP. Hunting for the cause: Evidence for prion-like mechanisms in Huntington's disease. *Front Neurosci.* 2022; 16: 946822. doi: 10.3389/fnins.2022.946822
 18. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. 135.
 19. Hassan A., Kandel R.Sh., Mishra R., et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus.* 2020; 12 (8): e9853.
 20. Hiller H., Yang C., Beachy D.E., Kusmartseva I., Candelario-Jalil E., Posgai A.L., Nick H.S., Schatz D., Atkinson M.A., Wasserfall CH. Altered cellular localisation and expression, together with unconventional protein trafficking, of prion protein, PrPC, in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64 (10): 2279-2291. doi: 10.1007/s00125-021-05501-8
 21. Holec S.A.M., Lee J., Oehler A., Batia L., Wiggins-Gamble A., Lau J., et al. The E46K mutation modulates α -synuclein prion replication in transgenic mice. *PLoS Pathog.* 2022; 18(12): e1010956.
 22. Khedmatgozar C.R., Holec S.A.M., Woerman A.L. The role of α -synuclein prion strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *PLoS Pathog.* 2024; 20 (1): e1011920. doi: 10.1371/journal.ppat.1011920
 23. Laferriere F., Claverol S., Bezard E., De Giorgi F., Ichas F. Similar neuronal imprint and no cross-seeded fibrils in α -synuclein aggregates from MSA and Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022; 8 (1): 10.
 24. Martinez-Valbuena I., Valenti-Azcarate R., Amat-Villegas I., et al. Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 13: 1-12. doi: 10.1038/s41466-021-01000-0
 25. Kuzubova E.V., Radchenko A.I., Pokrovskii V.M., i dr. Patologicheskie sostoyaniya, assotsiirovannyye s belkom tau: mekhanizmy razvitiya i vozmozhnyye biologicheskie misheni dlya farmakologicheskoi korrektsii tau-proteinopatii (obzor). *Nauchnyye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy.* 2022; 8 (4): 474-797. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6yu (in Russian)
 26. Mezhekova D.Yu. Teorii patogenezaza bolezni Al'tsgeimera. *Universum: meditsina i farmakologiya : elektron. nauchn. zhurn.* 2022. 7(90). URL: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/14050>. (date: 10.03.2024) (in Russian).
 27. Statinova E.A., Kotsenko Yu.I., Zorilo A.V. Sovremennyy vzglyad na problemu rannei diagnostiki prionnykh zabolevaniy (obzor literatury) *Universitetskaya klinika.* Nauchno-prakticheskoe izdanie. 2018; 4 (29): 84-87 (in Russian).
 28. Troshneva A.Yu., Levin O.S., Ametov A.S. Vzaimosvyaz' bolezni Parkinsona i sakharnogo diabeta 2 tipa. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022; 18 (19): 32-41 (in Russian).
 29. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44 (Suppl 1): 15-33. doi: 10.2337/dc21-S002.
 30. Ashraghi M.R., Pagano G., Polychronis S., et al. Parkinson's disease, diabetes and cognitive impairment. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2016; 10 (1): 11-21.
 31. Bartz J.C. Prion strain diversity. In: Prusiner S.B. *Prion Diseases.* Cold Spring Harb. Perspect. Med. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2017: 31-44.
 32. Ben-Joseph A., Haque T., Gallagher D., et al. Type 2 diabetes mellitus may worsen severity of motor symptoms in people with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2020; 35 (Suppl. 1) // doi: 10.1002/mds.28268.
 33. Chen M., Mor D.E. Gut-to-Brain α -Synuclein Transmission in Parkinson's Disease: Evidence for Prion-like Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (8): 7205. doi: 10.3390/ijms24087205.
 34. Chohan H., Senkevich K., Patel R., et al. Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. *Mov. Disord.* 2021; 36 (6): 1420-1429.
 35. Donnelly K.M., Coleman C.M., Fuller M.L., Reed V.L., Smerina D., Tomlinson D.S., Pearce MMP. Hunting for the cause: Evidence for prion-like mechanisms in Huntington's disease. *Front Neurosci.* 2022; 16: 946822. doi: 10.3389/fnins.2022.946822.
 36. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation // International Diabetes Federation [сайт]. – <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (date: 10.03.2024).
 37. Hassan A., Kandel R.Sh., Mishra R., et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus.* 2020; 12 (8): e9853.
 38. Hiller H., Yang C., Beachy D.E., Kusmartseva I., Candelario-Jalil E., Posgai A.L., Nick H.S., Schatz D., Atkinson M.A., Wasserfall CH. Altered cellular localisation and expression, together with unconventional protein trafficking, of prion protein, PrPC, in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64 (10): 2279-2291. doi: 10.1007/s00125-021-05501-8
 39. Holec S.A.M., Lee J., Oehler A., Batia L., Wiggins-Gamble A., Lau J., et al. The E46K mutation modulates α -synuclein prion replication in transgenic mice. *PLoS Pathog.* 2022; 18(12): e1010956.
 40. Khedmatgozar C.R., Holec S.A.M., Woerman A.L. The role of α -synuclein prion strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *PLoS Pathog.* 2024; 20 (1): e1011920. doi: 10.1371/journal.ppat.1011920
 41. Laferriere F., Claverol S., Bezard E., De Giorgi F., Ichas F. Similar neuronal imprint and no cross-seeded fibrils in α -synuclein aggregates from MSA and Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022; 8 (1): 10.
 42. Martinez-Valbuena I., Valenti-Azcarate R., Amat-Villegas I., et al. Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 13: 1-12. doi: 10.1038/s41466-021-01000-0

- 9 (1): 64.
25. Melnik B.C. Synergistic Effects of Milk-Derived Exosomes and Galactose on α -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (3): 1059. doi: 10.3390/ijms22031059
 26. Mukherjee A, Soto C. Prion-Like Protein Aggregates and Type 2 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7 (5): a024315. doi: 10.1101/cshperspect.a024315
 27. Naskar S., Gour N. Realization of Amyloid-like Aggregation as a Common Cause for Pathogenesis in Diseases. *Life (Basel).* 2023; 13 (7): 1523. doi: 10.3390/life13071523
 28. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982; 216:136-144. doi: 10.1126/science.6801762
 29. Roh J., Lee S., Yoon J. Metabolic syndrome and Parkinson's disease incidence: a nationwide study using propensity score matching. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021; 19 (1): 1-7.
 30. Schweighauser M., Shi Y., Tarutani A., Kametani F., Murzin A.G., Ghetti B., et al. Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy. *Nature.* 2020; 585 (7825): 464-469.
 31. Soto P., Thalhuber D.T., Luceri F., Janos J., Borgman M.R., Greenwood N.M., Acosta S., Stoffel H. Protein-lipid interactions and protein anchoring modulate the modes of association of the globular domain of the Prion protein and Doppel protein to model membrane patches. *Front Bioinform.* 2024; 3: 1321287. doi: 10.3389/fbinf.2023.1321287
 32. Srinageshwar B., Petersen R.B., Dunbar G.L., Rossignol J. Prion-like mechanisms in neurodegenerative disease: Implications for Huntington's disease therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2020; 9(5): 559-566. doi: 10.1002/sctm.19-0248
 33. Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care.* 2023; 46: 1-657.
 34. Sun Y.Y., Wang Z., Huang H.C. Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 43 (7): 3115-3136. doi: 10.1007/s10571-023-01365-1
 35. Zheng H., Shi C., Luo H., Fan L., Yang Z., et al α -Synuclein in Parkinson's Disease: Does a Prion-Like Mechanism of Propagation from Periphery to the Brain Play a Role? *Neuroscientist.* 2021; 27(4): 367-387. doi: 10.1177/1073858420943180
 36. Wakabayashi K., Yoshimoto M., Tsuji S., Takahashi H. α -Synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett.* 1998; 249 (2-3): 180-182.
 37. Wang X., Hu Y., Xu R. The pathogenic mechanism of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res.* 2024; 19 (4): 800-806.
 38. Yang Y., Shi Y, Schweighauser M., Zhang X., Kotecha A., Murzin A.G., et al. Structures of alpha-synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature.* 2022; 610 (7933): 791-795.
 24. Martinez-Valbuena I., Valenti-Azcarate R., Amat-Villegas I., et al. Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9 (1): 64.
 25. Melnik B.C. Synergistic Effects of Milk-Derived Exosomes and Galactose on α -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (3): 1059. doi: 10.3390/ijms22031059.
 26. Mukherjee A, Soto C. Prion-Like Protein Aggregates and Type 2 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7 (5): a024315. doi: 10.1101/cshperspect.a024315.
 27. Naskar S., Gour N. Realization of Amyloid-like Aggregation as a Common Cause for Pathogenesis in Diseases. *Life (Basel).* 2023; 13 (7): 1523. doi: 10.3390/life13071523.
 28. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982; 216:136-144. doi: 10.1126/science.6801762.
 29. Roh J., Lee S., Yoon J. Metabolic syndrome and Parkinson's disease incidence: a nationwide study using propensity score matching. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2021; 19 (1): 1-7.
 30. Schweighauser M., Shi Y., Tarutani A., Kametani F., Murzin A.G., Ghetti B., et al. Structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy. *Nature.* 2020; 585 (7825): 464-469.
 31. Soto P., Thalhuber D.T., Luceri F., Janos J., Borgman M.R., Greenwood N.M., Acosta S., Stoffel H. Protein-lipid interactions and protein anchoring modulate the modes of association of the globular domain of the Prion protein and Doppel protein to model membrane patches. *Front Bioinform.* 2024; 3: 1321287. doi: 10.3389/fbinf.2023.1321287.
 32. Srinageshwar B., Petersen R.B., Dunbar G.L., Rossignol J. Prion-like mechanisms in neurodegenerative disease: Implications for Huntington's disease therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2020; 9(5): 559-566. doi: 10.1002/sctm.19-0248.
 33. Stanton R.C., Gabbay R.A. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl 1): 111-S127. doi: 10.2337/dc23-S007.
 34. Sun Y.Y., Wang Z., Huang H.C. Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 43(7): 3115-3136. doi: 10.1007/s10571-023-01365-1.
 35. Zheng H., Shi C., Luo H., Fan L., Yang Z., et al α -Synuclein in Parkinson's Disease: Does a Prion-Like Mechanism of Propagation from Periphery to the Brain Play a Role? *Neuroscientist.* 2021; 27(4): 367-387. doi: 10.1177/1073858420943180.
 36. Wakabayashi K., Yoshimoto M., Tsuji S., Takahashi H. α -Synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett.* 1998; 249(2-3):180-182.
 37. Wang X., Hu Y., Xu R. The pathogenic mechanism of TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regen Res.* 2024; 19(4): 800-806.
 38. Yang Y., Shi Y, Schweighauser M., Zhang X., Kotecha A., Murzin A.G., et al. Structures of alpha-synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature.* 2022; 610 (7933): 791-795.