

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ОТ МОЛЕКУЛ ДО НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Обзор

© 2023 Н.И. Новиков, Е.С. Бражник, В.Ф. Кичигина*

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
142290 Пущино, Московская обл., Россия; электронная почта: vkitchigina@gmail.com*

Поступила в редакцию 08.06.2023

После доработки 22.09.2023

Принята к публикации 22.09.2023

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, возникающее в результате гибели дофаминергических нейронов черной субстанции и появления в телах нейронов белковых агрегатов, состоящих преимущественно из альфа-синуклеина, известных как тельца Леви. БП в настоящее время признана мультисистемным расстройством, характеризующимся тяжелыми нарушениями двигательной функции и различными немоторными симптомами. Снижение когнитивных функций является одним из наиболее распространенных и тревожных немоторных симптомов. Умеренные когнитивные нарушения (КН), диагностируемые уже на ранних стадиях БП, завершаются, как правило, глубокой деменцией. Основные типы КН, наблюдаемые при БП, включают нарушение исполнительных функций, ухудшение внимания и памяти, зрительно-пространственные нарушения и вербальный дефицит. Согласно данным литературы, существенное значение в развитии когнитивных дисфункций при БП имеют следующие механизмы: (1) изменение конформационной структуры синаптических белков; (2) нарушение синаптической передачи; (3) нейровоспаление (патологическая активация нейроглии); (4) дисфункция митохондрий и окислительный стресс; (5) метаболические нарушения; (6) перестройки нейронных сетей. Перечисленные молекулярные и синаптические изменения в мозге способны привести к гибели дофаминсинтезирующих клеток черной субстанции и дисфункции других медиаторных систем, а также частичной клеточной атрофии в неокортексе и подкорковых ядрах. В результате нарушается работа нейронных сетей, участвующих в процессах передачи информации, связанной с регуляцией двигательной активности и когнитивными функциями. Выяснение причин изменений, происходящих при БП, и поиск методов их устранения помогут созданию новых подходов в терапии данного заболевания. Целью обзора является анализ патологических процессов в мозге, лежащих в основе возникновения когнитивных нарушений при БП. В обзоре проанализированы данные, полученные как в исследованиях на БП-пациентах, так и на животных моделях этого заболевания (у грызунов и приматов), применяемых при изучении механизмов этиологии и развития БП у человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Паркинсона, дофамин, когнитивные нарушения, биомаркеры, α -синуклеин, транзиттерная патология, гипометаболизм глюкозы, нейровоспаление, митохондриальные дисфункции, позитронно-эмиссионная и магнитно-резонансная томография, структурные изменения, модели у животных.

DOI: 10.31857/S0320972523110180, **EDN:** MMXSXC

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, ко-

торым страдают миллионы людей. Наиболее характерными признаками БП являются двигательные нарушения (акинезия, брадикинезия, ригидность мышц, тремор, постуральная

Принятые сокращения: БА — болезнь Альцгеймера; БП — болезнь Паркинсона; КН — когнитивные нарушения; МРТ — 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; ФВ — функциональное взаимодействие (коннективность); фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография; α -Син — альфа-синуклеин; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; А β — бета-амилоиды; APP — белок-предшественник амилоида; BDNF — нейротрофический фактор мозга; NGF — фактор роста нервов; 6-OHDA — 6-гидроксидофамин.

* Адресат для корреспонденции.

неустойчивость), которые связывают с гибелью дофаминергических нейронов в черной субстанции и дофаминергической денервацией стриатума, ведущими к критическим изменениям работы моторных нейросетей [1–7].

Важный нейропатологический признак БП — наличие телец Леви и Леви-нейритов в сохранившихся дофаминергических нигростриарных нейронах [8]. Ключевым (но не единственным) компонентом телец Леви являются аномальные агрегаты белка альфа-синуклеина (α -Син) [9, 10].

До недавнего времени большая часть исследований, посвященных БП, была сосредоточена на анализе и выяснении механизмов двигательных нарушений. Меньше внимания уделялось изучению когнитивных нарушений, сопутствующих развитию БП. К настоящему времени накопилось достаточно сведений, указывающих, что у больных БП обнаруживаются разнообразные когнитивные дисфункции. Они могут появляться уже на ранних стадиях развития болезни, еще до постановки клинического диагноза БП [11]. Известно, что первые моторные симптомы обнаруживаются при достижении критической точки заболевания, т.е. при потере 50–60% дофаминергических нейронов в черной субстанции и 70–80% дофаминергических терминалей в стриатуме [12], в то время как когнитивные нарушения (КН) на несколько лет предшествуют началу двигательных нарушений [13]. Когнитивные отклонения варьируют от умеренных в начале заболевания до деменции — на поздней его стадии [11, 14, 15]. Ослабление когнитивных функций при БП представляет собой непрерывный процесс, наблюдаемый почти у всех пациентов. Уже при постановке диагноза примерно 20–25% БП-пациентов имеют умеренные КН, при этом средний период времени от начала заболевания до деменции составляет 10–15 лет [11, 15, 16]. Несмотря на то что эти нарушения встречаются при БП часто, их механизмы полностью не выяснены. Поэтому важно определить время начала когнитивных дисфункций и оценить их сочетание с другими патологическими характеристиками в продромальной фазе БП, чтобы предотвратить или отсрочить дальнейшее прогрессирование болезни [11]. Наряду с клиническими исследованиями, для понимания механизмов возникновения и прогрессирования этого заболевания необходимо также моделирование БП у животных. В данном обзоре проанализированы результаты исследований, в которых изучались нарушения когнитивных функций у животных на моделях БП.

Знание механизмов, лежащих в основе когнитивного дефицита при БП, может лечь в основу новых подходов для терапии этого заболевания.

СВЯЗЬ МЕЖДУ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ В МОЗГЕ ПРИ БП

В данном обзоре рассмотрены патологические корреляты когнитивных дисфункций при трех основных типах когнитивных нарушений, наблюдаемых у БП-пациентов: (1) дефицит исполнительных функций (координации внимания, оценки происходящих событий и прогнозирования, планирования, когнитивной гибкости, тормозного контроля, манипулирования информацией в рабочей памяти и ее извлечение из долговременной памяти [17]); (2) ослабление внимания и памяти (кратковременной и долговременной декларативной памяти [18–22] и процедурной памяти [23]) и (3) зрительно-пространственные нарушения [24–26]. Оценка нарушений различных фенотипов когнитивных функций у пациентов с двигательными расстройствами выявила, что наиболее часто страдают исполнительные функции и память (33,3%), за ними следуют зрительно-пространственные отклонения (27,3%) и нарушение внимания (21,2%) [26].

Информация о механизмах, лежащих в основе когнитивных нарушений при БП, получена по результатам: (1) клинико-патологических исследований с применением методов визуализации, электрофизиологических и генетических подходов, а также анализа биожидкостей с целью выявления биомаркеров болезни Паркинсона; (2) исследований на моделях БП у животных, обнаруживающих когнитивный дефицит.

Обзор данных литературы указывает на то, что возникновение когнитивных дисфункций при БП базируется на механизмах, представляющих собой разные уровни патофизиологии этого заболевания и определяющие сложную динамику нейропластических перестроек ЦНС на фоне текущего нейродегенеративного процесса. К ним относятся: (1) изменение конформационной структуры синаптических белков; (2) нарушение синаптической передачи; (3) нейровоспаление (патологическая активация микроглии); (4) дисфункция митохондрий и окислительный стресс; (5) метаболические нарушения (гипометаболизм глюкозы, дисфункция метаболизма гликолипидов);

(6) перестройки нейронных сетей. Эти механизмы не исчерпывают всех патологических изменений, наблюдаемых при развитии БП, однако они являются наиболее частыми и значимыми.

Изменение конформационной структуры синаптических белков. Установлено, что при БП первоначальное повреждение дофаминергических нейронов черной субстанции и денервация ядер базальных ганглиев приводит к обширным функциональным изменениям нейронных сетей, контролирующих движение [27, 28].

Существенную роль в патофизиологии БП и когнитивных дисфункциях играют несколько трансмембранных (синаптических) белков: (1) α -Син, (2) предшественник бета-амиоида (APP), (3) нейрогранин и (4) SNAP25.

α -Синуклеин считается основным патологическим молекулярным субстратом БП [29]. Агрегация α -Син и его прионоподобное распространение вовлечены в патогенез болезни Паркинсона. Главный локус патологических отложений агрегатов α -Син [15] — пресинаптические окончания [30]. Этот белок, участвующий в образовании синаптического везикулярного комплекса, регулирует в норме синаптический гомеостаз, высвобождение везикул и нейротрансмиттеров [30]. Отложения олигомеров (α -Син) в пресинапсе пресинапсе сопровождается потерей дендритных шипиков, играющих важную роль в пластических процессах в мозге и, следовательно, в когнитивных функциях. Так, у трансгенных мышей ((Thy1)-h[A30P] α SYN), экспрессирующих мутантный α -Син, выполнение когнитивных задач нарушалось раньше, чем возникал двигательный дефицит. При анализе ткани этих мышей обнаружена α -синуклеинопатия в нескольких областях мозга, в том числе в центральном ядре миндалевидного тела, восприимчивом к патологии α -Син у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) [31, 32] (подробнее см. в разделе «Исследование когнитивных функций на моделях БП у животных»).

Предшественник бета-амиоида, другой трансмембранный белок, также локализован в пресинаптических окончаниях. В процессе функционирования он первоначально расщепляется на несколько биологически активных метаболитов, бета-амилоидов (A β), в том числе A β 1–38, A β 1–40, и A β 1–42, при этом последний особенно склонен к паренхиматозному отложению в мозге [33]. Высвобождение бета-амилоидов в тканевую жидкость происходит за счет пресинаптической активности и эндоцитоза [34]. Белковые отложения в цито-

плазме нейронов, включающие α -Син и A β , приводят к их гибели вследствие некроза и/или апоптоза (см. обзор Dionísio et al. [35]).

Нейрогранин, третий синаптический белок, является субстратом протеинкиназы C. Он локализован и интенсивно экспрессируется преимущественно в плазматической мембране постсинаптических дендритных шипиков [36].

SNAP25 (synaptosomal-associated protein, 25-kD), синаптический белок, компонент белкового комплекса SNARE, осуществляет стыковку синаптической везикулы с пресинаптической мембраной нейрона и процесс их слияния с последующим высвобождением нейромедиатора [37, 38]. Обнаружено, что снижение содержания в синапсах нейронов неокортекса нейрогранина и SNAP25, а также транспортера цинка ZnT3, маркера синаптической пластичности, связаны с когнитивной дисфункцией при БП [39, 40]. Также в процессах синаптической дисфункции большую роль играют аномальные конформационные изменения синаптических белков [15].

Другие белки — дегликаза DJ-1, паркин и, предположительно, киназа PINK1, связаны с генетическими факторами, лежащими в основе нескольких типов наследственной болезни Паркинсона. Эти белки, как и ранее перечисленные, играют определенную роль в развитии синаптической дисфункции при БП [41, 42]. Считается, что они важны для митохондриальной активности и защиты последних от окислительного стресса [41].

Отметим, что наличие одновременно нескольких протеинопатий дает аддитивный эффект [42, 43] (подробнее см. ниже). При этом наиболее распространенной сопутствующей патологией при БП являются изменения, свойственные и БА [44, 45]. Посмертные гистологические исследования мозга БП-пациентов с деменцией показали, что только у 38% имеется патология исключительно с наличием телец Леви (сформированных преимущественно агрегатами α -Син), тогда как в 59% случаев наблюдалось одновременное присутствие телец Леви и бета-амилоидных бляшек, а в 3% — к ним добавлялись нейрофибриллярные тау-клубки [39, 46].

Нейротрансмиттерная патология. Известно, что дофаминергическая иннервация мезолимбических и мезокортикальных нейросетей связана с когнитивными функциями. Оценить влияние дофаминергических нейронов на когнитивные функции сложно, поскольку противопаркинсонические препараты могут улучшать, ухудшать или не влиять на когнитивные способности [47]. Кроме того, недофаминерги-

ческие медиаторные системы также поражаются при БП, что, очевидно, способствует нарушению когнитивных функций [48]. Выявлено, что холинергическая денервация неокортекса при БП сопровождается ухудшением внимания и исполнительных функций [49]. Многочисленные данные свидетельствуют, что дегенерация ядра Мейнерта и его холинергических корковых проекций лежит в основе снижения когнитивных способностей при деменции, связанной с прогрессированием как БА, так и БП (см. обзор Gratwicke et al. [50]). Постмортем-исследования и использование визуализации мозга БП-пациентов показывают, что холинергическая система при БП поражается относительно рано [51, 52]. Это объясняет положительный эффект ингибиторов холинэстеразы на когнитивные функции при БП, а также их ухудшение при назначении препаратов с антихолинергической активностью [53]. Известно, что моноаминергические ядра, такие как норадренергическое голубое пятно (locus coeruleus) и серотонинергические ядра шва (raphe nuclei) с их обширными связями с мезокортикальными отделами мозга, способны влиять на когнитивные процессы [54–57]. При БП была обнаружена значительная потеря норадренергических нейронов в голубом пятне, а также дисфункция рецепторов 5HT_{1B}, что свидетельствует об участии норадренергической и серотонинергической систем в развитии заболевания [58, 59].

Дисфункция митохондрий и окислительный стресс. Известно, что митохондрии производят клеточную энергию и поддерживают гомеостаз в клетках; нарушение их функций вызывает окислительный стресс и запускает сигнальные пути, ведущие к нейродегенерации [60]. Гистологические постмортем-исследования мозга человека показали, что митохондриальные дисфункции, особенно окислительный стресс, являются патологическим механизмом, ведущим к БП [61, 62]. В синапсах активность митохондрий особенно высока. Она имеет решающее значение для их функционирования и, следовательно, для межнейронных коммуникаций и когнитивной деятельности. Нарушения активности митохондрий в нейронах связывают с уменьшением их числа в пресинапсе и снижением окислительно-восстановительного потенциала, а также уменьшением числа активных зон, т.е. факторов, приводящих к нарушению межнейронных взаимодействий в нейросетях [63, 64]. На уровне синапсов была продемонстрирована связь между содержанием α -Син и митохондриальной активностью [65, 66]. Однако их причинно-следственные отно-

шения нуждаются в дальнейшем изучении. Выявлено, что дефицит активности митохондриального комплекса I и снижение уровня митохондриальной ДНК в префронтальной коре возникали при БП как с деменцией, так и без деменции, однако в первом случае этот дефицит был выражен сильнее [67].

В исследованиях на дрозофиле [68] показано, что нейрональная митохондриальная дисфункция стимулирует ретроградный сигнальный ответ, который контролирует экспрессию генов, ответственных за когнитивное поведение. Если эти данные подтвердятся, митохондриальная передача сигналов может стать терапевтической мишенью для замедления формирования когнитивных расстройств при БП.

Метаболические нарушения. Установлено, что при БП метаболические паттерны, коррелирующие с когнитивными и моторными функциями, статистически независимы друг от друга [69, 70]. Нижняя теменная доля известна как область, в которой снижается метаболизм глюкозы при деменциях, включая БА, деменцию с тельцами Леви и БП. В исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) обнаружено уменьшение скорости церебрального метаболизма глюкозы при БП, которое было наиболее выражено в затылочных областях неокортекса [71, 72]. У пациентов с недавно диагностированной БП показано снижение скорости метаболизма глюкозы в неокортексе, при этом оно коррелировало с результатами нейропсихологических тестов. Кроме того, показано, что снижение метаболизма глюкозы в париетальной коре коррелировало с повышенным риском нарушения когнитивных функций и развития деменции при БП [73]. Предполагается, что снижение метаболизма ФДГ в этой области может рассматриваться в качестве биомаркера нарушения когнитивных функций на ранних стадиях БП [73].

В клинических исследованиях обнаружена положительная корреляция степени ухудшения памяти на слова и вербальной ассоциативной памяти при БП со сниженным метаболизмом глюкозы в нижней теменной области, задней поясной коре и предклинье (precuneus), но не во фронтальной ассоциативной коре [74]. При усилении КН обнаружен гипометаболизм глюкозы также в префронтальной коре и нижней теменной области в сочетании с повышением уровня метаболизма в полушариях мозжечка [70]. Показано также, что снижение уровня метаболизма глюкозы в кортикальных структурах при БП совпадает по времени

с ухудшением когнитивных функций [73, 75, 76]. Это отчасти объясняется тем, что церебральный метаболизм глюкозы в кортикальных областях отражает синаптическую плотность и активность синапсов [77, 78]. Вероятно, снижение церебрального метаболизма глюкозы при БП и связанное с этим уменьшение активности синапсов могут привести к ухудшению когнитивных функций.

В работе Хоменко и соавт. [76] представлена развернутая картина скорости метаболизма глюкозы у БП-пациентов, имевших КН. Она включает наличие гипометаболизма глюкозы во фронтальной (поля Бродмана 9, 10, 11, 46 и 47), затылочной (19), теменной (39), височной (20, 37) и поясной (32) областях неокортекса. Изменения метаболизма глюкозы наблюдаются уже на ранних этапах развития КН у БП-пациентов и достоверно отличаются от показателей контрольной группы. При использовании ФДГ-ПЭТ выявлены два паттерна изменения метаболизма глюкозы при КН у больных с разными формами БП – акинетикоригидной формой БП и БП с тремором [79]. В первой группе наблюдалось снижение скорости метаболизма глюкозы во фронтальных областях, однако более выраженная корреляция скорости метаболизма с КН отмечена в теменной и задней поясной корках. Во второй группе была показана отрицательная корреляция показателей когнитивных тестов со скоростью метаболизма глюкозы преимущественно во фронтальной и передней поясной, а также теменной и височной долях коры. Полученные результаты дают возможность предположить наличие разных механизмов патогенеза когнитивных нарушений, соответствующих разным подтипам клинической симптоматики БП [79].

Нарушения метаболизма гликолипидов совпадают с ухудшениями когнитивных и двигательных функций у БП-пациентов. При этом более тяжелая симптоматика выявлена у БП-пациентов в сочетании с депрессией [80]. Представлены также доказательства того, что у БП-пациентов с КН часто встречается инсулинорезистентное состояние мозга [81, 82], влияющее на молекулярные каскады, лежащие в основе функций гиппокампа и когнитивных способностей (в частности, памяти) [83]. Показано, что длительная гиперактивация продукции инсулина/инсулиноподобных факторов роста может приводить к отложению А β в нейронах мозга, поскольку инсулин и А β конкурируют за один и тот же фермент, обеспечивающий их удаление [84].

Структурные нарушения в мозге при БП. Melzer et al. [85] в 2012 г. обнаружили, что ги-

бель нервных клеток во многих отделах мозга при БП коррелирует со снижением когнитивных показателей, но не с выраженностью двигательных нарушений. При этом умеренные КН ассоциируются с частичной клеточной атрофией в височной, теменной и фронтальной областях коры, а также двусторонне – в каудальном гиппокампе и парагиппокампальных областях, в хвостатом ядре, миндалевидном теле и правой скорлупе. Обнаружено также, что снижение толщины височно-теменной и префронтальной коры у БП-пациентов коррелирует с нарушениями исполнительных функций, зрительно-пространственными расстройствами, дефицитом внимания и памяти [86]. Данная работа частично подтверждает результаты, полученные ранее, согласно которым дефицит исполнительной функции у БП-пациентов является, в частности, следствием дегенерации фронто-стриарной сети [87].

В отдельных работах у БП-пациентов обнаружено уменьшение объема субполей гиппокампа [89] при параллельном снижении уровня А β в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [88–90]. Интересно, что между уровнями А β 42 в ЦСЖ и эффективностью запоминания обнаружена отрицательная корреляция [89, 91], в том числе у субъектов с нормальным уровнем А β 42 (т.е. без признаков формирования амилоидных бляшек) [89].

Нейровоспаление и нейротрофические факторы. Нейровоспаление имеет серьезные негативные последствия на когнитивные функции при БП [92]. Считается, что активация микроглии приводит к гибели клеток на поздней стадии БП, когда развивается деменция [93]. Активация микроглии, сопровождающаяся ростом уровня цитокинов в ЦСЖ коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений при БП [94], поэтому уровень цитокинов в ЦСЖ также может служить прогностическим биомаркером развития деменции (см. ниже). Нейровоспаление, наряду с митохондриальной дисфункцией и нарушением процессов репаративного нейрогенеза, является механизмом, приводящим к инсулинорезистентному состоянию мозга и БП [95, 96]. При обследовании 36 БП-пациентов, 12 из которых страдали диабетом, установлена связь между наличием диабета, тяжестью нейродегенерации во фронтальных областях мозга и когнитивными нарушениями в этой группе больных с БП [97].

Нейротрофические факторы имеют решающее значение для пластичности нейронов и, соответственно, для обучения и других когнитивных функций. Показано, что когнитивные нарушения при БП связаны со снижением

в ЦСЖ [98] и плазме крови [99] содержания ростовых факторов — мозгового фактора роста нервов (NGF) и эпидермального фактора роста. Показано, что NGF-депривация, например, после внутримозговой инъекции нейротоксина 6-гидроксидофамина (6-OHDA), приводит к снижению активности митохондрий и активации каспазы 3, что сопровождается гибелью нейронов [100]. С другой стороны, введение NGF увеличивает содержание антиоксидантных ферментов, гемооксигеназы-1 и предотвращает апоптоз за счет индукции сигнальных путей антиапоптотических генов даже после воздействия 6-OHDA и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP) [101]. Показано, что уровень NGF у БП-пациентов снижен [102]. Другой нейротрофический фактор, BDNF, способствует выживанию нейронов черной субстанции (в опытах *in vitro*) и защищает их от различных нейротоксических атак (*in vitro* и *in vivo*) [103, 104]. Кроме того, низкие уровни BDNF положительно коррелировали с дегенерацией дофаминергических нейронов полосатого тела [105]. Также показано снижение соотношения уровней BDNF/TrkB у БП-пациентов, что было связано с дегенерацией дофаминергических нейронов [106].

Нарушения нейросетевых взаимодействий. Исследования с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в состоянии покоя проводятся для изучения патофизиологии нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. При использовании фМРТ выявляются функциональные взаимодействия (ФВ) между областями мозга. Адекватные ФВ внутри и между сетями корково-подкорковых отделов, а также быстрая реконфигурация нейронных взаимодействий лежат в основе эффективной нейронной коммуникации и гибкого функционирования нейросетей мозга у здоровых людей. Специфическая морфологическая, а также функциональная патология нейронных сетей способна привести к появлению двигательных и когнитивных нарушений при БП. Функциональные сетевые взаимодействия могут использоваться для анализа внутрисетевой и межсетевой когерентности. Результаты фМРТ не только свидетельствуют о важной роли процессов реорганизации и адаптации мозговых сетей при БП, но также выявляют изменения функциональных межструктурных связей при отслеживании динамики и прогнозировании развития БП.

При использовании фМРТ у пациентов с БП обнаружены aberrantные изменения в сетевых функциональных связях как на ранней,

так и на поздней стадиях заболевания с участием дофаминергических корково-стриарных и мезолимбических-стриарных нейросетей, что вносит ценный вклад в понимание механизмов, лежащих в основе возникновения моторной симптоматики при БП [107, 108]. Кроме того, выявленные изменения в ФВ могут быть результатом повреждения нейронных сетей, а также свидетельствовать о наличии компенсаторной реакции сетей на развившиеся функциональные дефекты. По сравнению с соответствующими показателями в группе здоровых людей, у пациентов на ранней стадии БП повышается функциональная когерентность в сенсомоторных сетях (включающих первичную и вторичную соматосенсорные коры и дополнительную двигательную область) и в центральных исполнительных сетях (мезофронтальных областях коры, включая переднюю поясную и параингулярную коры) при отсутствии изменений межсетевых функциональных взаимодействий. На поздней стадии БП повышенная функциональная когерентность обнаружена в центральных исполнительных сетях, но сниженная когерентность показана в мозжечковых нейросетях. Кроме того, усиливались функциональные связи между сенсомоторными сетями и сетями, обеспечивающими переключение внимания и позволяющими извлечь из памяти события прошлого. Полученные данные свидетельствуют о том, что характеристики измененных ФВ-сетей мозга могут быть потенциальными маркерами дифференциации ранней и поздней стадий БП [109].

У БП-пациентов с когнитивными нарушениями описано несколько типов изменений функциональных взаимодействий в нейронных сетях, которые, вероятно, являются результатом гетерогенных процессов, лежащих в основе снижения когнитивной функции. Показатели изменений нейросетевых взаимодействий, полученные разными группами исследователей, варьируют в широком диапазоне. Описано как минимум два подтипа когнитивных синдромов при БП [110]: (1) фронто-стриарный, характеризующийся дефицитом внимания и исполнительных функций и связанный с дисфункцией дофаминергической системы, обусловленный потерей нейронов черной субстанции; и (2) задне-кортикальный, характеризующийся дефицитом зрительно-пространственных функций, памяти и речи и связанный с дисфункцией недофаминергической системы и наличием телец Леви в определенных областях неокортекса. В соответствии с «гипотезой двойного синдрома» при БП [111], показано, что подтипы КН могут

быть обусловлены специфическими изменениями в ФВ. Так, у БП-пациентов с задне-кортикальным дефицитом повышена внутрисетевая когерентность в базальных ганглиях, тогда как у пациентов с фронто-стриарным дефицитом снижена как внутрисетевая, так и межсетевая когерентность. Эти сети включают сенсомоторные исполнительные нейросети внимания, базальные ганглии и фронто-теменные, отличающиеся по характеристикам от таковых у здоровых людей, когнитивно-сохранных БП-пациентов и пациентов с задне-кортикальным подтипом [112]. Предполагается, что неодинаковость фенотипов ФВ может быть использована для идентификации конкретных когнитивных подтипов.

В клинических исследованиях с применением фМРТ у пациентов с недавно диагностированной БП и характеризующихся как когнитивно-сохранные, либо с умеренными когнитивными нарушениями, различия были обнаружены между обеими группами пациентов и контрольной группой при изучении нейронных сетей, связанных с моторным контролем (моторная кора), пространственным вниманием и визуальным восприятием [108]. При анализе магнито-энцефалограмм обнаружено, что у пациентов с БП, не получавших медикаментозное лечение, уменьшается эффективность рабочей памяти (т.е. точность), а также нарушается функциональная связь между левой нижне-фронтальной корой и левой надмаргинальной-верхней височной корами в фазе кодирования и обработки рабочей информации. Более того, при БП ослабевают нейронные взаимодействия между префронтальными исполнительными нейросетями и центрами временного хранения слов в верхней височной коре во время фазы кодирования стимула, что может лежать в основе снижения функции рабочей памяти [113].

Анализ сетевых отношений с помощью фМРТ показал, что при тестировании исполнительной функции у пациентов с БП ослабевала функциональная связь базальных ганглиев с кортикальными нейросетями (префронтальными, премоторной и предклиновидной областями), что сопровождалось ухудшением результатов при выполнении когнитивных задач [114]. В метааналитическом обзоре рассмотрены результаты 17 исследований с участием БП-пациентов, имевших когнитивные нарушения. Было обследовано 222 пациента с умеренными когнитивными нарушениями, 68 пациентов с деменцией, 289 пациентов без когнитивных нарушений; контрольную группу составили 353 здоровых человека. Установле-

но, что когнитивные нарушения при БП связаны с уменьшением функциональной когерентности в нейросетях, имеющих отношение к обучению и памяти. Авторы предположили, что специфические изменения во внутри-региональных и межрегиональных функциональных отношениях способствуют, вероятно, снижению когнитивных функций у БП-пациентов и могут стать биомаркером когнитивных нарушений при БП [115].

Недавние разработки в области функциональной нейрохирургии при двигательных расстройствах и результаты внедрения новых электрофизиологических методов показали особую роль осцилляций в α -, β - и γ -диапазонах в мозговой активности при болезни Паркинсона. Появление осцилляторной активности в нескольких частотных диапазонах и их кросс-частотные взаимодействия в пространственно разделенных базально-таламо-кортикальных нейросетях могут быть связаны с различными компонентами клинических нарушений как моторных, так и немоторных. Понимание различий их характеристик приведет к улучшению вмешательств при терапии БП (таких как глубокая стимуляция мозга), адаптированных к конкретным компонентам клинических нарушений и связанных с ними пространственных и спектральных признаков [116].

При изучении событийной (event-related, ER) мощности в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в частотно-временном диапазоне у четырех групп пациентов — БП с когнитивными нарушениями и без них, БП с деменцией и у здоровых людей — установлено, что снижение синхронизации в дельта-диапазоне, связанное с событием, отражающим ухудшение способности обработки информации, характерно для когнитивных нарушений любой этиологии при БП. Снижение ER-синхронизации в β -диапазоне, связанное с событием, отражающим дефицит двигательной функции, было характерно для всех БП-пациентов. Снижение ER-синхронизации в α -диапазоне, связанное с событием, характерным для наличия зрительных галлюцинаций, обнаружено при деменции. Эти результаты показывают, что специфические изменения частотных паттернов осцилляторной активности способны отражать определенные клинические симптомы и являются потенциальным маркером сетевой дисфункции при БП [117].

В работах, связанных с изучением паттернов функциональной когерентности в ЭЭГ БП-пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, показано снижение ФВ в задних отделах коры в β -частотах и дельта-частотах

с генерализованным распределением в мозге. У пациентов с БП, по сравнению со здоровыми людьми, обнаружены более низкие коэффициенты кластеризации в α -диапазоне и укороченная длительность эпизодов в дельта- и тета-диапазонах. Кроме того, у пациентов с КН изменения исполнительской функции и рабочей памяти существенно коррелировали с синхронизацией активности в β -диапазоне [118]. При анализе нейронной синхронизации и когерентности в ЭЭГ пациентов с КН и без них количественная региональная когерентность с использованием фазовых отношений была получена для каждого диапазона частот, при этом изменения когнитивной функции

оценивались для всего мозга. Выявлено, что степень когнитивных нарушений связана со снижением когерентности в α -диапазоне в корковых сетях головного мозга. Региональная когерентность в левой, но не в правой фронтально-теменной области показала наиболее высокую корреляцию с показателями когнитивных функций. Результаты указывают на снижение эффективности функционирования мозга и сложную клиническую картину нарушения нейронной синхронизации при различных типах когнитивной дисфункции [119].

Приведенная ниже таблица кратко демонстрирует вероятные механизмы КН, наблюдаемых при БП.

Механизмы, предположительно вносящие вклад в развитие когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Вероятные механизмы патологии	Исследуемые маркеры	Ссылки
Изменение конформационной структуры синаптических белков	α -синуклеин	15, 29–32, 121
	предшественник бета-амилоида (APP)	33–35
	нейрогранин	36, 39, 40
	SNAP25	37–40
	дегликаза DJ-1, паркин, киназа PINK1	41, 42
	комбинация агрегатов α -синуклеина и бляшек бета-амилоида	42–45
Нарушение синаптической передачи	холинергическая система	49–54
	норадренергическая и серотонинергическая системы	54–59
Дисфункция митохондрий/окислительный стресс	число митохондрий в пресинапсе, число активных зон, окислительно-восстановительный потенциал	61–64
	уровень митохондриальной ДНК в префронтальной коре	68
Метаболические нарушения	метаболизм глюкозы, метаболизм гликолипидов	70–76, 79
	инсулин/инсулиноподобный фактор роста	81–84
Структурные нарушения в мозге	нейронная дегенерация/атрофия мозговой ткани	85–88
Нейровоспаление и нейротрофические факторы	микроглия/цитокины	93–95
	ростовые факторы	99–105
Нарушения функциональных нейросетевых взаимодействий	функциональное взаимодействие/функциональная когерентность (фМРТ)	108–110
	осцилляции в α -, β - и γ -диапазонах	117–119

ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА МОДЕЛЯХ БП У ЖИВОТНЫХ

Модели нейродегенеративных заболеваний у животных — важный инструмент для изучения механизмов их развития у человека. Существуют генетические (трансгенные) и негенетические (нейротоксические) модели БП, воспроизводящие спорадическую форму БП. Генетические модели удобны для изучения так называемой семейной формы БП, в частности, конкретных молекулярных мишеней нейронной дегенерации при этом заболевании. Разработаны также модели: (1) крыс и мышей с внутримозговым введением нейротоксина 6-OHDA и (2) грызунов (с внутримозговым) и приматов (с внутривенным) введением нейротоксина МРТР. Другие модели — ротеноновая и синуклеиновая, получили меньшее распространение.

Когнитивные нарушения у животных с генетическими моделями БП. У трансгенных мышей (Thy1)-h[A30P]αSYN), экспрессирующих мутантный α-синуклеин, формирующий фибриллы, оценивали когнитивные нарушения в водном лабиринте Морриса и в тесте активного избегания. В возрасте 4 месяца поведение трансгенных мышей не отличалось от контрольных; однако в 12 месяцев выполнение обеих задач у них было нарушено. После завершения когнитивных тестов ткани мозга были взяты для анализа. В отличие от 4-месячных животных, у 12-месячных трансгенных мышей обнаружена α-синуклеинопатия в нескольких областях мозга, в частности, в центральном ядре миндалевидного тела и соматосенсорной коре [120]. Известно, что миндалина критически вовлечена в процесс обучения активного избегания [121], а центральное ядро миндалины является местом α-синуклеинопатии у людей при БП [32]. Таким образом, фибриллизация α-Син в определенном возрасте в некоторых областях мозга положительно коррелирует со снижением когнитивных функций, а на моделях трансгенных мышей она может имитировать деменцию с тельцами Леви, наблюдаемую при БП у человека.

На генетических моделях у мышей показано, что сочетание двух протеинопатий (отложения α-Син и Aβ) имеет аддитивный эффект [43]. В частности, для изучения механизмов развития БП, сопровождаемой в ряде случаев признаками БА, использовали линии трансгенных мышей: (1) с экспрессией в нейронах α-Син человека (hSYN), (2) с экспрессией Aβ, образуемых из предшественника APP (hAPP) и (3) с экспрессией двух фак-

торов (hSYN/hAPP) — за счет скрещивания мышей обеих линий [43]. Выявлено, что церебральные уровни hSYN, как правило, были выше у мышей hSYN/hAPP, чем у hSYN-мышей. Некоторые из этих включений были фибриллярными у мышей hSYN/hAPP, тогда как у мышей hSYN все включения были аморфными. Таким образом, присутствие APP/Aβ способствует повышению уровня и фибриллизации α-Син. При тестировании двигательной активности на ротароде у мышей hSYN/hAPP в возрасте 6 месяцев регистрировался двигательный дефицит, в то же время у hSYN- и hAPP-мышей он не был обнаружен. В возрасте 12 месяцев двигательные нарушения наблюдались у мышей hSYN/hAPP и hSYN, но не у hAPP-мышей. Вероятно, hAPP/Aβ ускоряет развитие hSYN-зависимого двигательного дефицита у трансгенных мышей. Исследование когнитивного поведения этих мышей в водном лабиринте Морриса в возрасте 6 месяцев показало, что все группы одинаково хорошо выполняли тест с видимой платформой. Это свидетельствует, что моторный дефицит у мышей линии hSYN/hAPP не препятствует нормальному выполнению задач. В сеансах со скрытой платформой у мышей hSYN/hAPP и hAPP отмечен значительный дефицит в обучении, в то время как у hSYN-мышей этого не наблюдалось. Однако в возрасте 12 месяцев у мышей линии hSYN дефицит пространственной памяти проявился [43]. Такая динамика развития и прогрессирования патологических симптомов в hSYN-группе мышей в целом соответствует развитию симптоматики БП у человека.

Когнитивные нарушения у животных на модели спорадической формы БП. Важные результаты получены в работе Schneider и Kowolowski [122] на обезьянах (макаках), которые наиболее близки по характеру симптоматики и динамике ее развития к БП человека (по характеру прогрессирования симптомов). Авторы исследовали влияние токсина МРТР в низких дозах на пространственную рабочую память, требующую включения внимания, при тестировании отсроченной реакции и отсроченного чередования, а также распознавании зрительных образов. Все задачи выполнялись с помощью сенсорных экранов, на которые подавались цветные сигналы, требующие ответных реакций. Обнаружено, что у обезьян после хронического (5–13 месяцев) воздействия малых доз МРТР никогда не развивались двигательные нарушения. Однако у всех животных выявлен когнитивный дефицит: нарушение отсроченных реакций и отсроченного чередования, в то время как способность распознавания

зрительных образов не ухудшалась [122]. Таким образом, было показано, что дефицит внимания и рабочей памяти не зависит от моторного дефицита. Эти типы КН, отражающие дисфункцию фронтальных долей неокортекса и/или стриатума [123], сходны с таковыми, описанными у пациентов с БП [13, 18, 19, 32, 45, 124]. На этой же модели (у макак с односторонними двигательными нарушениями) наблюдались нарушения памяти в задачах с извлечением объекта или пищевого вознаграждения из коробки, находящейся за пределами клетки [125].

У мышей на модели с введением МРТР в экспериментах в водном лабиринте Морриса показано значительное нарушение процесса обучения (отсутствие сокращения пути к невидимой платформе при повторяющихся сеансах) [126] и долговременной памяти (при старте из нового исходного положения через 24 часа) [127]. Можно предположить, что дефицит дофамина в мозге нарушает зависящие от гиппокампа когнитивные функции. Известно, что дегенерация дофаминергических нейронов в черной субстанции может приводить к истощению запасов дофамина не только в стриатуме [128], но и в гиппокампе [129]. У МРТР-крыс нарушались как рабочая, так и долговременная память (по результатам теста в водном лабиринте Морриса) [130]. Выявлены также изменения в тестах на эпизодически-подобную память и в тесте на распознавание объектов [46], в задачах на пассивное избегание и социальное распознавание [131, 132]. У 6-OHDA-крыс выявлен значительный дефицит при выполнении задач на устойчивое внимание для получения вознаграждения [125].

Несмотря на многочисленные данные, полученные в исследованиях последних лет, сложность механизмов возникновения и развития БП и сопровождающих ее КН, не позволяет предложить надежные методы лечения, которое в настоящее время ограничивается временным устранением симптомов БП. Поэтому концепция нейропротекции, предусматривающая предотвращение гибели дофаминергических нейронов и, следовательно, замедление или остановку прогрессирования болезни, кажется многообещающей.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БП

Болезнь Паркинсона — гетерогенное заболевание, вызывающее не только двигательную дисфункцию, но и когнитивные, психические, вегетативные и сенсорные нарушения. При-

мерно от 60% до 80% людей с БП испытывают когнитивные нарушения, которые влияют на качество их жизни. Снижение когнитивных функций является основным признаком заболевания и часто может проявляться до появления двигательных симптомов. Понимание патофизиологии, лежащей в основе этих симптомов, имеет важное значение для разработки целевых терапевтических стратегий.

В настоящее время лечение БП является симптоматическим и направлено на устранение двигательных (тремор, ригидность, брадикинезия) и немоторных нарушений (включая ухудшение когнитивных способностей). Терапия препаратами леводопы, предшественника дофамина, или агонистами дофаминергических рецепторов обычно помогает при возникающих в начале болезни двигательных нарушениях. Устранение немоторной симптоматики требует использования недофаминергических средств (например, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — при психических нарушениях, ингибиторов холинэстеразы — при когнитивных расстройствах). Реабилитационная терапия и физические упражнения дополняют медикаментозное лечение. Отметим, что на сегодняшний день нет препаратов, способных излечить или замедлить прогрессирование заболевания и когнитивных нарушений при БП, поэтому их создание остается приоритетом для исследователей.

Лечение когнитивных и нейропсихиатрических нарушений при БП плохо изучено, а терапевтические результаты неудовлетворительны. Механизмы, лежащие в основе снижения когнитивных функций при БП, остаются в значительной степени неясными. Наличие дефицита нейротрансмиттерных связей позволяет определить наиболее важные терапевтические цели, а дисфункция дофаминергической, холинергической, норадренергической и серотонинергической систем также имеет значение; нарушение каждой из них может быть причиной симптомов болезни Паркинсона [133].

Дофаминергические препараты (карбидопа-леводопа, агонисты дофамина) помогают при двигательной дисфункции, но могут иметь потенциальные когнитивные побочные эффекты [134]. Фармакологическое устранение когнитивных нарушений основано на применении симптоматически активных веществ, используемых также при БА. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ривастигмин) и, возможно, мемантин, NMDA-антагонист [135–137], обеспечивают умеренное и временное ослабление симптомов деменции и улучшение когнитивных функций, а также психотических нару-

шений, как правило, без отрицательного воздействия на двигательные функции. Агонисты дофамина, селективные агонисты серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина имеют некоторый положительный эффект при депрессии, связанной с БП. Некоторые атипичные антипсихотические препараты позволяют устранять галлюцинации, бред и поведенческие проблемы с минимальным вредным воздействием на двигательные функции и познавательные способности, однако их безопасность для пожилых пациентов недавно поставлена под сомнение [138–140].

Отметим, что немоторные нарушения, включая когнитивные, нервно-психические нарушения, расстройства сна, вегетативные и сенсорные нарушения, вызванные внутренней патологией БП или побочными эффектами приема лекарств, привлекают все большее внимание из-за их негативного влияния на качество жизни. Симптоматическая и модифицирующая заболевание роль физических упражнений, когнитивной тренировки и нейромодуляции когнитивных нарушений при БП находятся в стадии изучения. В настоящее время нейропротекторные методы лечения широко изучаются в доклинических исследованиях. Кроме того, нефармацевтические методы лечения, в том числе глубокая стимуляция мозга (DBS), генная терапия, клеточная заместительная терапия и некоторые дополнительные методы лечения, такие как йога, традиционные травы и молекулярная целевая терапия, также считаются эффективными альтернативами классической фармацевтики [141].

Мультидисциплинарные подходы к когнитивным нарушениям с эффективным лечением сопутствующих заболеваний, правильной реабилитацией и поддержанием здорового образа жизни в дополнение к фармацевтическому лечению могут улучшить качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре представлен анализ патологических процессов в мозге, лежащих в основе возникновения когнитивных нарушений при БП. Информация о механизмах, лежащих в основе таких нарушений при БП, получена по результатам клинико-патологических исследований с применением методов визуализации, электрофизиологических и генетических подходов и исследований на моделях БП у животных. Показано, что в основе дефицита исполнительных функций, ослабления внимания и памяти, а также зрительно-пространственных нарушений лежат такие патологические процессы в мозге, как изменение конформационной структуры синаптических белков, нейротрансмиттерная патология, дисфункция митохондрий и окислительный стресс, метаболические и структурные нарушения в мозге, нейровоспаление, дисфункция нейротрофических факторов, а также нарушения нейросетевых взаимодействий. Мы полагаем, что лучшее понимание патогенеза болезни Паркинсона, связанное с созданием новых лабораторных моделей БП и поиском биомаркеров прогрессирования заболевания, увеличат вероятность появления новых методов лечения когнитивных нарушений при болезни Паркинсона.

Вклад авторов. В.Ф.К. — идея написания и редактирование обзора. Все авторы внесли равный вклад в написание рукописи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-01025-23-01.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Обзор написан с соблюдением этических норм, принятых РФ и международными организациями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левин О. С., Федорова Н. В. (2009) *Болезнь Паркинсона*, Издательство Orion Pharma, Москва.
2. Lees, A. J., Hardy, J., and Revesz, T. (2009) Parkinson's disease, *Lancet*, **373**, 2055–2066, doi: 10.1016/s0140-6736(09)60492-x.
3. Brazhnik, E., Novikov, N., McCoy, A. J., Cruz, A. V., and Walters, J. R. (2014) Functional correlates of exaggerated oscillatory activity in basal ganglia output in hemiparkinsonian rats, *Exp. Neurol.*, **26**, 1563–1577, doi: 10.1016/j.expneurol.2014.07.010.
4. Brazhnik, E., Novikov, N., McCoy, A. J., Ilieva, N. M., Ghraib, M. W., and Walters, J. R. (2021) Early decreases in cortical mid-gamma peaks coincide with the onset of motor deficits and precede exaggerated beta build-up in rat models for Parkinson's disease, *Neurobiol. Dis.*, **155**, 105393, doi: 10.1016/j.nbd.2021.105393.
5. Novikov, N. I., Brazhnik, E. S., and Kichigina, V. F. (2019) Application of opto- and chemogenetic methods to study motor disorders in Parkinson's disease

- [in Russian], *Modern Technologies in Medicine*, **11**, 150-163, doi: 10.17691/stm2019.11.2.21.
6. Morozova, M. V., Brazhnik, E. S., Mysin, I. E., Popova, L. B., and Novikov, N. I. (2021) Contribution of the outer part of the pallidum to the oscillatory activity of motor neural networks in experimental model of Parkinson's disease [in Russian], *J. Higher Nerve Act.*, **72**, 103-118, doi: 10.31857/S0044467722010063.
 7. Ugryumov, M. V. (2015) Development of preclinical diagnostics and preventive treatment of neurodegenerative diseases, *J. Neurol. Psychiatry*, **11**, 4-14, doi: 10.17116/jnevro20151151114-14.
 8. Volles, M. J., and Lansbury, P. T. Jr. (2003) Zeroing in on the pathogenic form of α -synuclein and its mechanism of neurotoxicity in Parkinson's disease, *Biochemistry*, **42**, 7871-7878, doi: 10.1021/bi030086j.
 9. Dawson, T. M., and Dawson, V. L. (2003) Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease, *Science*, **302**, 819-822, doi: 10.1126/science.1087753.
 10. Pastukhov, Yu. F., Ekimova, I. V., and Chesnokova A. Yu. (2014) Molecular mechanisms of the pathogenesis of Parkinson's disease and prospects for preventive therapy, in: *Neurodegenerative Diseases: From the Genome to the Whole Organism* (Ugryumov, M. V., ed), Vol. 1, pp. 309-348, Nauka, Moscow.
 11. Liepelt-Scarfone, I., Ophey, A., and Kalbe, E. (2022) Cognition in prodromal Parkinson's disease, *Prog. Brain Res.*, **269**, 93-111, doi: 10.1016/bs.pbr.2022.01.003.
 12. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., and Seitelberger, F. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations, *J. Neurol. Sci.*, **20**, 415-455, doi: 10.1016/0022-510x(73)90175-5.
 13. Weil, R. S., Costantini, A. A., and Schrag, A. E. (2018) Mild cognitive impairment in Parkinson's disease-what is it? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **18**, 17, doi: 10.1007/s11910-018-0823-9.
 14. Goldman, J. G., and Sieg, E. (2020) Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease, *Clin. Geriatr. Med.*, **36**, 365-377, doi: 10.1016/j.cger.2020.01.001.
 15. Aarsland, D., Brønnick, K., and Fladby, T. (2011) Mild cognitive impairment in Parkinson's disease, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **11**, 371-378, doi: 10.1007/s11910-011-0203-1.
 16. Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., and Aarsland, D. (2012) Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment, *Lancet Neurol.*, **11**, 697-707, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70152-7.
 17. Blair, C. (2017) Educating executive function, *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.*, **8**, e1403, doi: 10.1002/wcs.1403.
 18. Sagar, H. J., Sullivan, E. V., Gabrieli, J. D. E., Corkin, S., and Growdon, J. H. (1988) Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's disease, *Brain*, **111**, 525-539, doi: 10.1093/brain/111.3.525.
 19. Beato, R., Levy, R., Pillon, B., Vidal, C., Du Montcel, S. T., Deweer, B., Bonnet, A. M., Houeto, J. L., Dubois, B., and Cardoso, F. (2008) Working memory in Parkinson's disease patients: clinical features and response to levodopa, *Arq. Neuropsiquiatr.*, **66**, 147-151, doi: 10.1590/s0004-282x2008000200001.
 20. Rottschy, C., Kleiman, A., Dogan, I., Langner, R., Mirzazade, S., Kronenburger, M., Werner, C., Shah, N. J., Schulz, J. B., Eickhoff, S. B., and Reetz, K. (2013) Diminished activation of motor working memory networks in Parkinson's disease, *PLoS One*, **8**, e61786, doi: 10.1371/journal.pone.0061786.
 21. Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., and Sullivan, E. V. (1991) Cognitive impairment in early untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability, *Brain*, **114**, 2095-2122, doi: 10.1093/brain/114.5.2095.
 22. Kamei, S. (2012) Electroencephalogram and event-related potential analyses in Parkinson's disease, *Brain Nerve*, **64**, 433-443.
 23. Wang, X. P., Sun, B. M., and Ding, H. L. (2009) Changes of procedural learning in Chinese patients with non-demented Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.*, **449**, 161-163, doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.086.
 24. Mesulam, M.-M. (2002) The frontal lobes: transcending the default mode through contingent encoding, in *Principles of Frontal Lobe Function* (Stuss, D. T., Knight, R. T., eds), Oxford University Press, Oxford/New York, doi: 10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0002.
 25. Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., and Schmand, B. (2007) Motor procedural learning in Parkinson's disease, *Brain*, **130**, 2887-2897, doi: 10.1093/brain/awm211.
 26. Pereira, J. B., Svenningsson, P., Weintraub, D., Brønnick, K., Lebedev, A., Westman, E., and Aarsland, D. (2014) Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson's disease, *Neurology*, **82**, 2017-2025, doi: 10.1212/WNL.0000000000000483.
 27. Bellucci, A., Mercuri, N. B., Venneri, A., Faustin, G. J., Longhena, F., Pizzi, M., Missale, C., and Spano, P. (2016) Review: Parkinson's disease: from synaptic loss to connectome dysfunction, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **42**, 77-94, doi: 10.1111/nan.12297.
 28. Deng, I., Corrigan, F., Zhai, G., Zhou, X.-F., and Bobrovskaya, L. (2020) Lipopolysaccharide animal models of Parkinson's disease: recent progress and relevance to clinical disease, *Brain Behav. Immun. Health*, **4**, 100060, doi: 10.1016/j.bbih.2020.100060.
 29. Sun, F., Salinas, A. G., Filser, S., Blumenstock, S., Medina-Luque, J., Herms, J., and Sgobio, C. (2022) Impact of α -synuclein spreading on the nigrostriatal dopaminergic pathway depends on the onset of the pathology, *Brain Pathol.*, **32**, e13036, doi: 10.1111/bpa.13036.

30. Schulz-Schaeffer, W. J. (2010) The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia, *Acta Neuropathol.*, **120**, 131-143, doi: 10.1007/s00401-010-0711-0.
31. Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., de Vos, R. A., Jansen, E. N., Bohl, J., and Jellinger, K. (1994) Amygdala pathology in Parkinson's disease, *Acta Neuropathol.*, **88**, 493-500, doi: 10.1007/BF00296485.
32. Marui, W., Iseki, E., Nakai, T., Miura, S., Kato, M., Ueda, K., and Kosaka, K. (2002) Progression and staging of Lewy pathology in brains from patients with dementia with Lewy bodies, *J. Neurol. Sci.*, **195**, 153-159, doi: 10.1016/S0022-510X(02)00006-0.
33. Blennow, K., and Zetterberg, H. J. (2015) Amyloid and Tau biomarkers in CSF, *Prev. Alzheimers Dis.*, **2**, 46-50, doi: 10.14283/jpad.2015.41.
34. Cirrito, J. R., Kang, J. E., Lee, J., Stewart, F. R., Verges, D. K., Silverio, L. M., Bu, G., Mennerick, S., and Holtzman, D. M. (2008) Endocytosis is required for synaptic activity-dependent release of amyloid-beta *in vivo*, *Neuron*, **58**, 42-51, doi: 10.1016/j.neuron.2008.02.003.
35. Dionísio, P. A., Amaral, J. D., and Rodrigues, C. M. P. (2021) Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease, *Ageing Res Rev.*, **67**, 101263, doi: 10.1016/j.arr.2021.101263.
36. Kvartsberg, H., Portelius, E., Andreasson, U., Brinkmalm, G., Hellwig, K., Lele, L. N., Kornhuber, J., Hansson, O., Minthon, L., Spitzer, P., Maler, J. M., Zetterberg, H., Blennow, K., and Lewczuk, P. (2015) Characterization of the postsynaptic protein neurogranin in paired cerebrospinal fluid and plasma samples from Alzheimer's disease patients and healthy controls, *Alzheimers Res. Ther.*, **7**, 40, doi: 10.1186/s13195-015-0124-3.
37. Yasuda, T., Nakata, Y., Choong, C.-J., and Mochizuki, H. (2013) Neurodegenerative changes initiated by presynaptic dysfunction, *Transl. Neurodegener.*, **2**, 1-5, doi: 10.1186/2047-9158-2-16.
38. Agliardi, C., Meloni, M., Guerini, F. R., Zanzottera, M., Bolognesi, E., Baglio, F., and Clerici, M. (2021) Oligomeric α -Syn and SNARE complex proteins in peripheral extracellular vesicles of neural origin are biomarkers for Parkinson's disease, *Neurobiol. Dis.*, **148**, 105185, doi: 10.1016/j.nbd.2020.105185.
39. Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., and Killiany, R. J. (2006) An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest, *NeuroImage*, **31**, 968-980, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.
40. Hessen, E., Stav, A. L., Auning, E., Selnes, P., Blomsø, L., Holmeide, C. E., Johansen, K. K., Eliassen, C. F., Reinvang, I., Fladby, T., and Aarsland, D. J. (2016) Neuropsychological profiles in mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases, *Parkinsons Dis.*, **6**, 413-421, doi: 10.3233/JPD-150761.
41. Picconi, B., Piccoli, G., and Calabresi, P. (2012) Synaptic dysfunction in Parkinson's disease, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **970**, 553-572, doi: 10.1007/978-3-7091-0932-8_24.
42. Feany, M. B., and Bender, W. W. (2000) A *Drosophila* model of Parkinson's disease, *Nature*, **404**, 394-398, doi: 10.1038/35006074.
43. Masliah, E., Rockenstein, E., Veinbergs, I., Sagara, Y., Mallory, M., Hashimoto, M., and Mucke, L. (2001) beta-Amyloid peptides enhance alpha-synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 12245-12250, doi: 10.1073/pnas.211412398.
44. Zhang, W., Zhang, Q., Yang, Q., Liu, P., Sun, T., Xu, Y., Qian, X., Qiu, W., and Ma, C. (2020) Contribution of Alzheimer's disease neuropathologic change to the cognitive dysfunction in human brains with Lewy body-related pathology, *Neurobiol. Aging*, **91**, 56-65, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.022.
45. Ryman, S. G., Yutsis, M., Tian, L., Henderson, V. W., Montine, T. J., Salmon, D. P., Galasko, D., and Poston, K. L. (2021) Cognition at each stage of lewy body disease with co-occurring Alzheimer's disease pathology, *J. Alzheimers Dis.*, **80**, 1243-1256, doi: 10.3233/JAD-201187.
46. Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, D., and O'Brien, J. T. (2004) Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls, *Brain*, **127**, 791-800, doi: 10.1093/brain/awh088.
47. Kulisevsky, J., Avila, A., Barbanoj, M., Antonijoan, R., Berthier, M. L., and Gironell, A. (1996) Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels, *Brain*, **119**, 2121-2132, doi: 10.1093/brain/119.6.2121.
48. Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., and Adler, C. H. (2014) The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease, *Mov. Disord.*, **29**, 634-650, doi: 10.1002/mds.25857.
49. Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivanc, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., Mathis, C. A., Davis, J. G., Moore, R. Y., and DeKosky, S. T. (2006) Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia, *J. Neurol.*, **253**, 242-247, doi: 10.1007/s00415-005-0971-0.
50. Gratwicke, J., Jahanshahi, M., and Foltynie, T. (2015) Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective, *Brain*, **138**, 1454-1476, doi: 10.1093/brain/awv104.

51. Kim, I., Shin, N.-Y., Bak, Y., Lee, P. H., Lee, S.-K., and Lim, S. M. (2017) Early-onset mild cognitive impairment in Parkinson's disease: altered corticopetal cholinergic network, *Sci. Rep.*, **7**, 2381, doi: 10.1038/s41598-017-02420-w.
52. Lee, D. J., Milosevic, L., Gramer, R., Sasikumar, S., Al-Ozzi, T. M., De Vloo, P., Dallapiazza, R. F., Elias, G. J. B., Cohn, M., Kalia, S. K., Hutchison, W. D., Fasano, A., and Lozano, A. M. (2019) Nucleus basalis of Meynert neuronal activity in Parkinson's disease, *J. Neurosurg.*, **132**, 574-582, doi: 10.3171/2018.11.JNS182386.
53. Ehrh, U., Broich, K., Larsen, J. P., Ballard, C., and Aarsland, D. (2010) Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, **81**, 160-165, doi: 10.1136/jnnp.2009.186239.
54. Kitchigina, V., Vankov, A., Harley, C., and Sara, S. J. (1997) Novelty-elicited, noradrenaline-dependent enhancement of excitability in the dentate gyrus, *Eur. J. Neurosci.*, **9**, 41-47, doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01351.x.
55. Kitchigina, V. F., Kutyreva, E. V., and Brazhnik, E. S. (2003) Modulation of theta rhythmicity in the medial septal neurons and hippocampal EEG in the awake rabbit via actions at noradrenergic α_2 -receptors, *Neuroscience*, **120**, 509-521, doi: 10.1016/s0306-4522(03)00331-2.
56. Bari, A., and Robbins, T. W. (2013) Noradrenergic versus dopaminergic modulation of impulsivity, attention and monitoring behaviour in rats performing the stop-signal task: possible relevance to ADHD, *Psychopharmacology*, **230**, 89-111, doi: 10.1007/s00213-013-3141-6.
57. Callahan, P. M., Callahan, P. M., Plagenhoef, M. R., Blake, D. T., and Terry, A. V. Jr. (2019) Atomoxetine improves memory and other components of executive function in young-adult rats and aged rhesus monkeys, *Neuropharmacology*, **155**, 65-75, doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.016.
58. Varrone, A., Svenningsson, P., Marklund, P., Fatouros-Bergman, H., Forsberg, A., Halldin, C., Nilsson, L.-G., and Farde, L. (2015) 5-HT_{1B} receptor imaging and cognition: a positron emission tomography study in control subjects and Parkinson's disease patients, *Synapse*, **69**, 365-374, doi: 10.1002/syn.21823.
59. Ye, Z., Rae, C. L., Nombela, C., Ham, T., Rittman, T., Jones, P. S., Rodriguez, P. V., Coyle-Gilchrist, I., Regenthal, R., Altena, E., Housden, C. R., Maxwell, H., Sahakian, B. J., Barker, R. A., Robbins, T. W., and Rowe, J. B. (2016) Predicting beneficial effects of atomoxetine and citalopram on response inhibition in Parkinson's disease with clinical and neuroimaging measures, *Hum. Brain Mapp.*, **37**, 1026-1037, doi: 10.1002/hbm.23087.
60. Mattson, M. P., Gleichmann, M., and Cheng, A. (2008) Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders, *Neuron*, **60**, 748-766, doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.010.
61. Chaturvedi, R. K., and Beal, M. F. (2008) Mitochondrial approaches for neuroprotection, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1147**, 395-412, doi: 10.1196/annals.1427.027.
62. Isobe, C., and Abe, T. Y. (2010) Levels of reduced and oxidized coenzyme Q-10 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of patients with living Parkinson's disease demonstrate that mitochondrial oxidative damage and/or oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process, *Neurosci. Lett.*, **469**, 159-163, doi: 10.1016/j.neulet.2009.11.065.
63. Vijayanathan, Y., Lim, F. T., Lim, S. M., Vijayanathan, Y., Lim, F. T., Lim, S. M., Long, C. M., Tan, M. P., Majeed, A. B. A., and Kalavathy, R. (2017) 6-OHDA lesioned adult zebrafish as a useful Parkinson's disease model for dopaminergic neuroregeneration, *Neurotoxicity Res.*, **32**, 496-508, doi: 10.1007/s12640-017-9778-x.
64. Robea, M. A., Balmus, I. M., Ciobica, A., Strungaru, S., Plavan, G., Gorgan, L. D., Savuca, A., and Nicoara, M. (2020) Parkinson's disease-induced zebrafish models: focussing on oxidative stress implications and sleep processes, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2020**, 1370837, doi: 10.1155/2020/1370837.
65. Monzio Compagnoni, G., Di Fonzo, A., Corti, S., Comi, G. P., Bresolin, N., and Masliah, E. (2020) The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *Mol. Neurobiol.*, **57**, 2959-2980, doi: 10.1007/s12035-020-01926-1.
66. Johnson, J., Mercado-Ayon, E., Mercado-Ayon, Y., Dong, Y. N., Halawani, S., Ngaba, L., and Lynch, D. R. (2021) Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases, *Arch. Biochem. Biophys.*, **702**, 108698, doi: 10.1016/j.abb.2020.108698.
67. Gatt, A. P., Duncan, O. F., Attems, J., Francis, P. T., Ballard, C. G., and Bateman, J. M. (2016) Dementia in Parkinson's disease is associated with enhanced mitochondrial complex I deficiency, *Movement Disorders*, **31**, 352-359, doi: 10.1002/mds.26513.
68. Cagin, U., Duncana, O. F., Gatt, A. P., Dionneb, M. S., Sweeney, S. T., and Batemana, J. M. (2015) Mitochondrial retrograde signaling regulates neuronal function, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **112**, E6000-E6009, doi: 10.1073/pnas.1505036112.
69. Lozza, C., Baron, J. C., Eidelberg, D., Mentis, M. J., Carbon, M., and Marie, R. M. (2004) Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis, *Hum Brain Mapp.*, **22**, 236-245, doi: 10.1002/hbm.20033.
70. Huang, Y.-X., Zhang, Q.-L., Huang, C.-L., Wu, W.-Q., and Sun, J.-W. (2021) Association of decreased serum BDNF with restless legs syndrome in Parkinson's disease patients, *Front. Neurol.*, **12**, 734570, doi: 10.3389/fneur.2021.734570.

71. Eidelberg, D., Moeller, J. R., Dhawan, V., Spetsieris, P., Takikawa, S., Ishikawa, T., Chaly, T., Robeson, W., Margouleff, D., Przedborski, S., and Fahn, S. (1994) The metabolic topography of parkinsonism, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **14**, 783-801, doi: 10.1038/jcbfm.1994.99.
72. Borghammer, P. (2012) Perfusion and metabolism imaging studies in Parkinson's disease, *Dan. Med. J.*, **59**, B4466.
73. Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Lawson, R. A., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Petrides, G. S., O'Brien, J. T., Barker, R. A., Maxwell, R. J., Brooks, D. J., and Burn, D. J. (2017) Cerebral glucose metabolism and cognition in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **88**, 310-316, doi: 10.1136/jnnp-2016-313918.
74. Van Laere, K., Santens, P., Bosman, T., De Reuck, J., Mortelmans, L., and Dierck, R. (2004) Statistical parametric mapping of 99mTc-ECD SPECT in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features: correlation with clinical parameters, *J. Nucl. Med.*, **24**, 933-942.
75. Nobili, F., Morbelli, S., Arnaldi, D., Ferrara, M., Campus, C., Brugnolo, F., Mazzei, D., Mehrdad, N., Sambucetti, G., and Rodriguez, G. (2011) Radionuclide brain imaging correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease, *J. Neurol. Sci.*, **310**, 31-35, doi: 10.1016/j.jns.2011.06.053.
76. Khomenko, Yu. G., Susin, D. S., Kataeva, G. V., Irishina, Yu. A., and Zavolokov, I. G. (2017) Features of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment in Parkinson's disease [in Russian], *J. Neurol. Psychiatry*, **5**, 46-51, doi: 10.17116/jnevro20171175146-51.
77. Rocher, A. B., Chapon, F., Blaizot, X., Baron, J.-C., and Chavoix, C. (2003) Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons, *NeuroImage*, **20**, 1894-1898.
78. Van Aalst, J., Ceccarini, J., Sunaert, S., Dupont, P., Koole, M., and Van Laere, K. (2021) *In vivo* synaptic density relates to glucose metabolism at rest in healthy subjects, but is strongly modulated by regional differences, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **41**, 1978-1987, doi: 10.1177/0271678X20981502.
79. Milyukhina, I. V., Khomenko, Yu. G., Gracheva, E. V., Kataeva, G. V., and Gromova, E. A. (2020) Cerebral glucose metabolism and cognitive impairment in trembling and akinetic rigid forms of Parkinson's disease [in Russian], *Neurol. Neuropsych. Psychosom.*, **12**, 42-48, doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-42-48.
80. Yao, C., Niu, L., Fu, Y., Zhu, X., Yang, J., Zhao, P., Sun, X., Ma, Y., Li, S., and Li, J. (2022) Cognition, motor symptoms, and glycolipid metabolism in Parkinson's disease with depressive symptoms, *J. Neural Transm. (Vienna)*, **129**, 563-573, doi: 10.1007/s00702-021-02437-6.
81. Athauda, D., and Foltynie, T. (2016) Challenges in detecting disease modification in Parkinson's disease clinical trials, *Parkinsonism Relat. Disord.*, **32**, 1-11, doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.07.019.
82. Yang, L., Wang, H., Liu, L., and Xie, A. (2018) The role of insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 β signaling in Parkinson's disease dementia, *Front. Neurosci.*, **12**, 73, doi: 10.3389/fnins.2018.00073.
83. Spinelli, M., Fusco, S., and Grassi, C. (2019) Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline, *Front. Neurosci.*, **13**, 788, doi: 10.3389/fnins.2019.00788.
84. Hölscher, C. (2019) Insulin signaling impairment in the brain as a risk factor in Alzheimer's disease, *Front. Aging Neurosci.*, **11**, 88, doi: 10.3389/fnagi.2019.00088.
85. Melzer, T. R., Watts, R., Macaskill, M. R., Pitcher, T. L., Livingston, L., Keenan, R. J., Dalrymple-Alford, J. C., and Anderson, T. J. (2012) Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **83**, 188-194, doi: 10.1136/jnnp-2011-300828.
86. Pereira, J. B., Aarsland, D., Ginestet, C. E., Lebedev, A. V., Wahlund, L.-O., Simmons, A., Volpe, G., and Westman, E. (2015) Aberrant cerebral network topology and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease, *Hum. Brain Mapp.*, **36**, 2980-2995, doi: 10.1002/hbm.22822.
87. Cummings, J. (1993) Frontal subcortical circuits and human behavior, *Arch. Neurol.*, **50**, 873-880, doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020.
88. Stav, A. L., Johansen, K. K., Auning, E., Kalheim, L. F., Selnes, P., Bjørnerud, A., Hessen, E., Aarsland, D., and Fladby, T. (2016) Hippocampal subfield atrophy in relation to cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease: a cross-sectional study, *N.P.J. Parkinson's Dis.*, **2**, 15030, doi: 10.1038/npjparkd.2015.30.
89. Stav, A. L., Aarsland, D., Johansen, K. K., Hessen, E., Auning, E., and Fladby, T. (2015) Amyloid- β and α -synuclein cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.*, **21**, 758-764, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.027.
90. Parnetti, L., Castrioto, A., Chiasserini, D., Persichetti, E., Tambasco, N., El-Agnaf, O., and Calabresi, P. (2013) Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease, *Nat. Rev. Neurol.*, **9**, 131-140, doi: 10.1038/nrneurol.2013.10.
91. Alves, G., Bronnick, K., Aarsland, D., Blennow, K., Zetterberg, H., Ballard, C., Kurz, M. W., Andreasson, U., Tysnes, O.-B., Larsen, J. P., and Mulugeta, E. (2010) CSF amyloid- β and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's Disease: the Norwegian ParkWest study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **81**, 1080-1086, doi: 10.1136/jnnp.2009.199950.

92. Rocha, N. P., Teixeira, A. L., Scalzo, P. L., Barbosa, I. G., de Sousa, M. S., Morato, I. B., Vieira, E. L., Christo, P. P., Palotás, A., and Reis, H. J. (2014) Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson's disease, *Mov. Disord.*, **29**, 527-531, doi: 10.1002/mds.25752.
93. Fan, Z., Aman, Y., Ahmed, I., Chetelat, G., Landeau, B., Chaudhuri, K. R., Brooks, D. J., and Edison, P. (2015) Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia, *Alzheimers Dement.*, **11**, 608-621.e7, doi: 10.1016/j.jalz.2014.06.016.
94. Lindqvist, D., Hall, S., Surova, Y., Nielsen, H. M., Janelidze, S., Brundin, L., and Hansson, O. (2013) Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease – associations with depression, fatigue, and cognitive impairment, *Brain Behav. Immun.*, **33**, 183-189, doi: 10.1016/j.bbi.2013.07.007.
95. Aviles-Olmos, I., Limousin, P., Lees, A., and Foltynie, T. (2013) Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection, *Brain*, **136**, 374-384, doi: 10.1093/brain/aws009.
96. Komleva, Y., Chernykh, A., Lopatina, O., Gorina, Y., Lokteva, I., Salmina, A., and Gollasch, M. (2021) Inflamm-aging and brain insulin resistance: new insights and role of life-style strategies on cognitive and social determinants in aging and neurodegeneration, *Front. Neurosci.*, **14**, 618395, doi: 10.3389/fnins.2020.618395.
97. Petrou, M., Davatzikos, C., Hsieh, M., Foerster, B. R., Albin, R. L., Kotagal, V., Müller, M. L., Koeppe, R. A., Herman, W. H., Frey, K. A., and Bohnen, N. I. (2016) Diabetes, gray matter loss, and cognition in the setting of Parkinson disease, *Acad. Radiol.*, **23**, 577-581, doi: 10.1016/j.acra.2015.07.014.
98. Leverenz, J. B., Watson, G. S., Shofer, J., and Zabetian, C. P. (2011) Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive performance in non-demented patients with Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.*, **17**, 61-64, doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.10.003.
99. Lim, N. S., Swanson, C. R., Cherng, H.-R., Unger, T. L., Xie, S. X., Weintraub, D., Marek, K., Stern, M. B., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., and Chen-Plotkin, A. S. (2016) Plasma EGF and cognitive decline in Parkinson's disease and Alzheimer's disease, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, **3**, 346-355, doi: 10.1002/acn3.299.
100. Pramanik, S. K., Sanphui, P., Das, A. K., Banerji, B., and Biswas, S. C. (2023) Small-molecule Cdc25A inhibitors protect neuronal cells from death evoked by NGF deprivation and 6-hydroxydopamine, *CS Chem. Neurosci.*, **14**, 1226-1237, doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00474.
101. Shimoke, K., and Chiba, H. (2001) Nerve growth factor prevents 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced cell death via the Akt pathway by suppressing caspase-3-like activity using PC12 cells: relevance to therapeutical application for Parkinson's disease, *J. Neurosci. Res.*, **63**, 402-409, doi: 10.1002/1097-4547(20010301)63:5<402::AID-JNR1035>3.0.CO;2-F.
102. Lorigados Pedre, L., Pavón Fuentes, N., Alvarez González, L., McRae, A., Serrano Sánchez, T., Blanco Lescano, L., and Macías González, R. (2002) Nerve growth factor levels in Parkinson's disease and experimental parkinsonian rats, *Brain Res.*, **952**, 122-127, doi: 10.1016/s0006-8993(02)03222-5.
103. Altar, C. A., Boylan, C. B., Jackson, C., Hershenov, S., Miller, J., Wiegand, S. J., Lindsay, R. M., and Hyman, C. (1992) Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigrostriatal dopamine turnover *in vivo*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 11347-11351, doi: 10.1073/pnas.89.23.11347.
104. Sauer, H., Fischer, W., Nikkhah, G., Wiegand, S. J., Brundin, P., Lindsay, R. M., and Björklund, A. (1993) Brain-derived neurotrophic factor enhances function rather than survival of intrastriatal dopamine cell-rich grafts, *Brain Res.*, **626**, 37-44, doi: 10.1016/0006-8993(93)90560-A.
105. Hernández-Vara, J., Sáez-Francàs, N., Lorenzo-Bosquet, C., Corominas-Roso, M., Cuberas-Borràs, G., Pozo, S. L.-D., Carter, S., Armengol-Bellapart, M., and Castell-Conesa, J. (2020) BDNF levels and nigrostriatal degeneration in "drug naïve" Parkinson's disease patients. An "in vivo" study using I-123-FP-CIT SPECT, *Park. Relat. Disord.*, **78**, 31-35, doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.06.037.
106. Huang, Y., Huang, C., and Yun, W. (2019) Peripheral BDNF/TrkB protein expression is decreased in Parkinson's disease but not in essential tremor, *J. Clin. Neurosci.*, **63**, 176-181, doi: 10.1016/j.jocn.2019.01.017.
107. Tessitore, A., Cirillo, M., and De Micco, R. (2019) Functional connectivity signatures of Parkinson's disease, *J. Parkinsons Dis.*, **9**, 637-652, doi: 10.3233/JPD-191592.
108. Peraza, L. R., Nesbitt, D., Lawson, R. A., Duncan, G. W., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Kaiser, M., Firbank, M. J., O'Brien, J. T., Barker, R. A., Brooks, D. J., Burn, D. J., and Taylor, J. P. (2017) Intra- and inter-network functional alterations in Parkinson's disease with mild cognitive impairment, *Hum Brain Mapp.*, **38**, 1702-1715, doi: 10.1002/hbm.23499.
109. Zhou, F., Tan, C., Song, C., Wang, M., Yuan, J., Liu, Y., Cai, S., Liu, Q., Shen, Q., Tang, Y., Li, X., and Liao, H. (2023) Abnormal intra- and inter-network functional connectivity of brain networks in early-onset Parkinson's disease and late-onset Parkinson's disease, *Front. Aging Neurosci.*, **15**, 1132723, doi: 10.3389/fnagi.2023.1132723.
110. Williams-Gray, C. H., Evan, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., Brayne, C., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R., Sawcer, S. J., and Blennow, K.

- (2009) The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort, *Brain*, **132**, 2958-2969.
111. Kehagia, A. A., Barker, R. A., and Robbins, T. W. (2013) Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis, *Neurodegener. Dis.*, **11**, 79-92, doi: 10.1159/000341998.
 112. Devignes, Q., Bordier, C., Viard, R., Defebvre, L., Kuchcinski, G., Leentjens, A. F. G., Lopes, R., and Dujardin, K. (2022) Resting-state functional connectivity in frontostriatal and posterior cortical subtypes in Parkinson's disease-mild cognitive impairment, *Mov. Disord.*, **37**, 502-512, doi: 10.1002/mds.28888.
 113. Wiesman, A. I., Heinrichs-Graham, E., McDermott, T. J., Santamaria, P. M., Gendelman, H. E., and Wilson, T. W. (2016) Quiet connections: Reduced fronto-temporal connectivity in nondemented Parkinson's Disease during working memory encoding, *Hum. Brain Mapp.*, **37**, 3224-3235, doi: 10.1002/hbm.23237.
 114. Müller-Oehring, E. M., Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Huang, N. C., Poston, K. L., Bronte-Stewart, H. M., and Schulte, T. (2015) Task-rest modulation of basal ganglia connectivity in mild to moderate Parkinson's disease, *Brain Imaging Behav.*, **9**, 619-638, doi: 10.1007/s11682-014-9317-9.
 115. Wolters, A. F., van de Weijer, S. C. F., Leentjens, A. F. G., Duits, A. A., Jacobs, H. I. L., and Kuijf, M. L. (2019) Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis Parkinsonism, *Relat. Disord.*, **62**, 16-27, doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.016.
 116. Oswal, A., Brown, P., and Litvak, V. (2013) Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease, *Curr. Opin. Neurol.*, **26**, 662-670, doi: 10.1097/WCO.0000000000000034
 117. Rosenblum, Y., Shiner, T., Bregman, N., Fahoum, F., Giladi, N., Maidan, I., and Mirelman, A. (2022) Event-related oscillations differentiate between cognitive, motor and visual impairments, *J. Neurol.*, **269**, 3529-3540, doi: 10.1007/s00415-021-10953-4.
 118. Peláez Suárez, A. A., Berrillo Batista, S., Pedrosa Ibáñez, I., Casabona Fernández, E., Fuentes Campos, M., and Chacón, L. M. (2021) EEG-derived functional connectivity patterns associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease, *Behav. Sci.*, **11**, 40, doi: 10.3390/bs11030040.
 119. Mano, T., Kinugawa, K., Ozaki, M., Kataoka, H., and Sugie, K. (2022) Neural synchronization analysis of electroencephalography coherence in patients with Parkinson's disease-related mild cognitive impairment, *Clin. Park. Relat. Disord.*, **6**, 100140, doi: 10.1016/j.prdoa.2022.100140.
 120. Freichel, C., Neumann, M., Ballard, T., Müller, V., Woolley, M., Ozmen, L., Borroni, E., Kretschmar, H. A., Haass, C., Spooren, W., and Kahle, P. J. (2007) Age-dependent cognitive decline and amygdala pathology in alpha-synuclein transgenic mice, *Neurobiol. Aging*, **28**, 1421-1435, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.013.
 121. LeDoux, J. E. (2000) Emotion circuits in the brain, *Annu. Rev. Neurosci.*, **23**, 155-184, doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.155.
 122. Schneider, J. S., and Kovelowski, C. J. 2nd (1990) Chronic exposure to low doses of MPTP. I. Cognitive deficits in motor asymptomatic monkeys, *Brain Res.*, **519**, 122-128, doi: 10.1016/0006-8993(90)90069-n.
 123. Brown, R. G., and Marsden, C. D. (1990) Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory, *Trends Neurosci.*, **13**, 21-29, doi: 10.1016/0166-2236(90)90058-I.
 124. Schneider, J., Arvanitakis, Z., Yu, L., Boyle, P., Leurgans, S., and Bennett, D. (2012) Cognitive impairment, decline and fluctuations in older community-dwelling subjects with Lewy bodies, *Brain*, **135**, 3005-3014, doi: 10.1093/brain/awt234.
 125. Schneider, J. S., Marshall, C. A., Keibel, L., Snyder, N. W., Hill, M. P., Brotchie, J. M., Johnston, T. H., Waterhouse, B. D., and Kortagere, S. (2021) A novel dopamine D3R agonist SK609 with norepinephrine transporter inhibition promotes improvement in cognitive task performance in rodent and non-human primate models of Parkinson's disease, *Exper. Neurol.*, **335**, 1135, doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113514.
 126. Klein, C., Rasinska, J., Empl, L., Sparenberg, M., Poshtibana, A., Haina, E. G., Iggenaa, D., Rivalanb, M., Winterb, Y., and Steinera, B. (2016) Physical exercise counteracts MPTP-induced changes in neural precursor cell proliferation in the hippocampus and restores spatial learning but not memory performance in the water maze, *Behav. Brain Res.*, **307**, 227-238, doi: 10.1016/j.bbr.2016.02.040.
 127. Das, N. R., Gangwal, R. P., Damre, M. V., Sangamwar, A. T. and Sharma, S. S. (2014) A PPAR- β/δ agonist is neuroprotective and decreases cognitive impairment in a rodent model of Parkinson's disease, *Curr. Neurovasc. Res.*, **11**, 114-124, doi: 10.2174/1567202611666140318114037.
 128. Jackson-Lewis, V., Jakowec, M., Burke, R. E., and Przedborski, S. (1995) Time course and morphology of dopaminergic neuronal death caused by the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurodegeneration*, **4**, 257-269, doi: 10.1016/1055-8330(95)90015-2.
 129. Höglinger, G. U., Arias-Carrión, O., Ipach, B., and Oertel, W. H. (2014) Origin of the dopaminergic innervations of adult neurogenic areas, *J. Comp. Neurol.*, **522**, 2336-2348, doi: 10.1002/cne.23537.
 130. Prediger, R. D., Batista, L. C., Medeiros, R., Pandolfo, P., Florio, J. C., and Takahashi, R. N. (2006) The risk is in the air: intranasal administration of MPTP to rats reproducing clinical features of Parkinson's disease, *Exp. Neurol.*, **202**, 391-403, doi: 10.1016/j.expneurol.2006.07.001.

131. Castro, A. A., Ghisoni, K., Latini, A., Quevedo, J., Tasca, C. I., and Prediger, R. D., (2012) Lithium and valproate prevent olfactory discrimination and short-term memory impairments in the intranasal 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) rat model of Parkinson's disease, *Behav. Brain Res.*, **229**, 208–215, doi: 10.1016/j.bbr.2012.01.016.
132. Moreira, E. L., Rial, D., Aguiar Jr, A. S., Figueiredo, C. P., Siqueira, J. M., DalBó, S., Horst, H., deOliveira, J., Mancini, G., dos Santos, T. S., Villarinho, J. G., Pinheiro, F. V., Marino-Neto, J., Ferreira, J., DeBem, A. F., Latini, A., Pizzolatti, M. G., Ribeiro-do-Valle, R. M., and Prediger, R. D., (2010) Proanthocyanidin-rich fraction from *Croton celtidifolius* Baill confers neuroprotection in the intranasal 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine rat model of Parkinson's disease, *J. Neural Transm.*, **117**, 1337–1351, doi: 10.1007/s00702-010-0464-x.
133. Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Lewis, S. J., and Barker, R. A. (2006) Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options, *CNS Drugs*, **20**, 477–505, doi: 10.2165/00023210-200620060-00004.
134. Roy, M. A., Doiron, M., Talon-Croteau, J., Dupré, N., and Simard, M. (2018) Effects of antiparkinson medication on cognition in Parkinson's disease: a systematic review, *Can. J. Neurol. Sci.*, **45**, 375–404, doi: 10.1017/cjn.2018.21.
135. Meng, Y. H., Wang, P. P., Song, Y. X., and Wang, J. H. (2019) Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: a meta-analysis, *Exp. Ther. Med.*, **17**, 1611–1624.
136. Zhang, Q., Aldridge, G. M., Narayanan, N. S., Anderson, S. W., and Uc, E. Y. (2020) Approach to cognitive impairment in Parkinson's disease, *Neurotherapeutics*, **17**, 1495–1510, doi: 10.1007/s13311-020-00963-x.
137. Litvinenko, I. V., Odinak, M. M., Mogil'naia, V. I., and Perstenev, S. V. (2008) Memantine (akatinol) therapy of cognitive impairment in Parkinson's disease complicated by dementia, *Zhurn. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, **108**, 37–42.
138. Frouni, I., Kwan, C., Belliveau, S., and Huot, P. (2022) Cognition and serotonin in Parkinson's disease, *Prog Brain Res.*, **269**, 373–403, doi: 10.1016/bs.pbr.2022.01.013.
139. Mantovani, E., Zucchella, C., Argyriou, A. A., and Tamburin, S. (2023) Treatment for cognitive and neuropsychiatric non-motor symptoms in Parkinson's disease: current evidence and future perspectives, *Expert. Rev. Neurother.*, **23**, 25–43, doi: 10.1080/14737175.2023.2173576.
140. Weintraub, D., Aarsland, D., Biundo, R., Dobkin, R., Goldman, J., and Lewis, S. (2022) Management of psychiatric and cognitive complications in Parkinson's disease, *BMJ*, **24**, e068718, doi: 10.1136/bmj-2021-068718.
141. Dong, J., Cui, Y., Li, S., and Le, W. (2016) Current pharmaceutical treatments and alternative therapies of Parkinson's disease, *Curr. Neuropharmacol.*, **14**, 339–355, doi: 10.2174/1570159x14666151120123025.

PATHOLOGICAL CORRELATES OF COGNITIVE DECLINE IN PARKINSON'S DISEASE: FROM MOLECULES TO NEURAL NETWORKS

Review

N. I. Novikov, E. S. Brazhnik, and V. F. Kichigina*

*Institute for Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
142290 Pushchino, Moscow Region, Russia; e-mail: vkitchigina@gmail.com*

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder resulting from the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the appearance of protein aggregates in neuronal cell bodies composed predominantly of alpha-synuclein, known as Lewy bodies. PD is now recognized as a multi-system disorder characterized by severe motor impairment and various non-motor symptoms. Cognitive decline is one of the most common and worrisome non-motor symptoms. Moderate cognitive impairment (CI), diagnosed already in the early stages of PD, usually leads to deep dementia. The main types of CI observed in PD include executive dysfunction, attention, and memory dysfunction, visuospatial decline, and verbal deficits. According to the literature, the following mechanisms play a significant role in the development of cognitive dysfunctions in PD: (1) changes in the conformational structure of synaptic proteins; (2) disruption of synaptic transmission; (3) neuroinflammation (pathological activation of neuroglia); (4) mitochondrial dysfunction and oxidative stress; (5) metabolic conditions; (6) functional remodeling of the neural networks. The listed molecular and synaptic changes in the brain can lead to the death of dopamine-synthesizing cells of the substantia nigra and dysfunction of other mediator systems, as well as partial

cellular atrophy in the neocortex and subcortical nuclei. As a result, the functioning of neural networks involved in the transmission of information related to the regulation of motor activity and cognitive functions is disrupted. Elucidation of the causes of changes occurring in PD and the search for methods to eliminate them will help create new approaches in the treatment of this disease. The aim of the review is to analyze the pathological processes in the brain that underlie the onset of cognitive impairment in PD. The review analyzes the data obtained both from studies on patients with PD and animal (rodents and primates) models of this disease used for the evaluation of the mechanisms underlying etiology and the development of PD in humans.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine, cognitive impairment, biomarkers, α -synuclein, transmitter pathology, glucose hypometabolism, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, positron emission and magnetic resonance imaging, structural changes, animal models