

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ/RHYSIOPATHIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.30> EDN: GQBIIL

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДЕМЕНЦИИ С ТЕЛЬЦАМИ ЛЕВИ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АГРЕГАЦИИ К СИНАПТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Обзор

Бугаков А.С.¹, Соловьева М.И.^{2,*}, Гребнев Д.Ю.³, Маклакова И.Ю.⁴, Ибрагимова Ю.Н.⁵^{1, 2, 3, 4, 5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация^{3, 4} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (marie4ka15[at]gmail.com)

Предложена: 07.05.2026; Принята: 26.05.2026; Опубликовано: 17.07.2026

Аннотация

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) является второй по распространенности нейродегенеративной деменцией после болезни Альцгеймера, однако остается значительно недооцененной из-за диагностических сложностей. В представленном обзоре рассматриваются фундаментальные аспекты патофизиологии ДТЛ, акцентируя переход от синдромальной диагностики к биологической классификации синуклеинопатий с интеграцией современных биомаркеров. Основное внимание уделено трем ключевым направлениям: молекулярным механизмам агрегации α -синуклеина от нуклеации до формирования зрелых телец Леви, прионоподобному распространению патологии по нервной системе и влиянию патологических агрегатов на нейроны. Центральным концептуальным положением обзора является парадокс диссоциации между наличием зрелых телец Леви и нейрональной гибелью.

Детально обосновывается современная концепция о пресинаптических агрегатах и растворимых олигомерах α -синуклеина как основных нейротоксических агентах, в отличие от ранее считавшихся патогномичными зрелых телец Леви. Показано, что именно мелкие пресинаптические агрегаты, значительно превосходящие по численности зрелые включения, вызывают нейромедиаторную депривацию, ретракцию дендритных шипиков и нарушение синаптической пластичности при относительной сохранности тел нейронов. Особое внимание уделяется молекулярным механизмам синаптической дисфункции, включая нарушение высвобождения дофамина и ацетилхолина, дисрегуляцию долговременной потенциации через активацию кальциневрина, а также расстройства аксонального транспорта митохондрий. Обзор имеет важное терапевтическое значение, поскольку демонстрирует потенциальную обратимость функциональных нарушений при раннем воздействии на патологический процесс, в отличие от необратимой нейрональной гибели при других деменциях.

Ключевые слова: деменция с тельцами Леви, α -синуклеин, синуклеинопатии, пресинаптические агрегаты, нейротоксичность, синаптическая дисфункция, олигомеры, тельца Леви.

PATHOPHYSIOLOGY OF DEMENTIA WITH LEVY BODIES: FROM MOLECULAR AGGREGATION TO SYNAPTIC DYSFUNCTION

Review article

Bugakov A.S.¹, Soloveva M.I.^{2,*}, Grebnev D.Y.³, Maklakova I.Y.⁴, Ibragimova Y.N.⁵^{1, 2, 3, 4, 5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation^{3, 4} Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation

* Corresponding author (marie4ka15[at]gmail.com)

Suggested: 07.05.2026; Accepted: 26.05.2026; Published: 17.07.2026

Abstract

Lewy body dementia (LBD) is the second most common form of neurodegenerative dementia after Alzheimer's disease, yet it remains significantly underdiagnosed due to diagnostic challenges. This review examines the fundamental aspects of the pathophysiology of LBD, emphasising the shift from syndromic diagnosis to the biological classification of synucleinopathies, incorporating modern biomarkers. The main focus is on three key areas: the molecular mechanisms of α -synuclein aggregation, from nucleation to the development of mature Lewy bodies; the prion-like spread of the pathology throughout the nervous system; and the effect of pathological aggregates on neurons. The central conceptual point of the review is the dissociation paradox between the presence of mature Lewy bodies and neuronal death.

The current concept of presynaptic aggregates and soluble oligomers of α -synuclein as the primary neurotoxic agents is substantiated in detail, in contrast to mature Lewy bodies, which were previously thought to be pathognomonic. It is shown that it is precisely the small presynaptic aggregates, which far outnumber mature inclusions, that cause neurotransmitter depletion, retraction of dendritic spines and impaired synaptic plasticity, with relative preservation of neuronal cell bodies. Particular attention is paid to the molecular mechanisms of synaptic dysfunction, including impaired release of dopamine and acetylcholine, dysregulation of long-term potentiation via calcineurin activation, and disturbances in axonal mitochondrial transport. The review is of significant therapeutic importance, as it demonstrates the potential reversibility of functional impairments when the pathological process is addressed at an early stage, in contrast to the irreversible neuronal death observed in other forms of dementia.

Keywords: dementia with Lewy bodies, α -synuclein, synucleinopathies, presynaptic aggregates, neurotoxicity, synaptic dysfunction, oligomers, Lewy bodies.

Введение

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) занимает второе место по распространённости среди нейродегенеративных деменций после болезни Альцгеймера, составляя 15–30% всех случаев деменции в популяции старше 65 лет [1]. В семи крупнейших фармацевтических рынках (США, Германия, Франция, Италия, Испания, Великобритания, Япония) насчитывается около 0,6 миллиона диагностированных случаев, с прогнозируемым значительным ростом к 2034 году вследствие старения населения. В китайских популяциях распространённость достигает 1,05% среди лиц старше 60 лет и 10,10% среди всех пациентов с деменцией [1].

Ключевой клинической проблемой ДТЛ является её фенотипическое сходство с другими нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь — с болезнью Паркинсона с деменцией (БП-Д) и болезнью Альцгеймера. Длительное время ДТЛ и БП-Д рассматривались как два варианта одного патологического процесса — α -синуклеинопатии с формированием телец Леви. Однако современные консенсусные критерии (четвёртый консенсус DLB Consortium, 2017, и обновления 2024 года) подчёркивают необходимость их разграничения на основании временного паттерна: для ДТЛ характерно развитие деменции в пределах одного года от дебюта паркинсонизма или до его появления, тогда как БП-Д диагностируется при возникновении когнитивных нарушений спустя годы после манифестации двигательных симптомов. Это различие отражает не только клиническую гетерогенность, но и разные топографические паттерны распространения α -синуклеиновой патологии — гипотезы «brain-first» (преимущественно для ДТЛ) и «body-first» (для БП-Д).

Несмотря на общую молекулярную основу, понимание специфических патофизиологических механизмов, отличающих ДТЛ от БП-Д, остаётся неполным. В частности, остаются дискуссионными вопросы о том, почему при схожей плотности корковых телец Леви нейрональная потеря и клиническая картина могут существенно различаться, и почему холинергический дефицит при ДТЛ выражен значительно сильнее, чем при БП-Д, что определяет разную чувствительность к ингибиторам холинэстеразы. Настоящий обзор, наряду с анализом фундаментальных механизмов агрегации и распространения α -синуклеина, также проведёт сравнительный анализ этих двух фенотипов синуклеинопатий, что необходимо для уточнения диагностических критериев и оптимизации терапевтических подходов.

ДТЛ остаётся массово недодиагностированным заболеванием. Постмортемные исследования показывают, что только 68% пациентов с клинически диагностированной ДТЛ дают положительный результат на сид-амплификационный анализ α -синуклеина (α Syn-SAA) в ликворе, при этом α Syn-SAA-позитивные пациенты демонстрируют более быстрое течение заболевания [2], [3]. Это открытие указывает на существование биологически гетерогенных подгрупп внутри клинически определённой ДТЛ и подчёркивает необходимость перехода от синдромной к биологической классификации синуклеинопатий.

Современные диагностические критерии 2024 года интегрируют биомаркеры: снижение плотности дофаминовых транспортеров на DAT-SPECT и методы детекции патологического α -синуклеина [3]. Тем не менее, доступность этих методов ограничена, и значительная часть пациентов остаётся без адекватного диагноза до посмертного исследования. Недавние достижения включают разработку α Syn-SAA в кожных биопсиях — минимально инвазивного подхода к диагностике [4].

Настоящий обзор сфокусирован на трёх фундаментальных аспектах патофизиологии ДТЛ:

- молекулярных механизмах образования телец Леви от нуклеации α -синуклеина до зрелых включений;
- прионоподобном распространении патологии по нервной системе с анализом гипотез «brain-first» и «body-first»;
- влиянии патологических агрегатов на нейроны, включая центральный парадокс патофизиологии ДТЛ — диссоциацию между наличием зрелых телец Леви и нейрональной гибелью.

Спецификой обзора будет детальное освещение концепции пресинаптических агрегатов как основного нейротоксического агента — качественного сдвига от традиционной фокусировки на зрелых телецах Леви к пониманию ранней синаптической патологии как ключевого патофизиологического события. Эта концепция, разработанная преимущественно в последние пять лет, имеет революционные терапевтические импликации.

Биологические основы α -синуклеина и его нормальная функция

α -Синуклеин — небольшой пресинаптический белок (140 аминокислотных остатков, ~14 кДа), кодируемый геном SNCA на хромосоме 4q21.3–q22. В норме он высоко экспрессируется в нейронах центральной нервной системы, особенно в пресинаптических терминалях, где играет ключевую роль в регуляции высвобождения нейромедиаторов [4].

Функциональное значение α -синуклеина многоаспектно. Белок модулирует пул готовых к высвобождению синаптических везикул, влияя на вероятность экзоцитоза при деполяризации [5]. Эксперименты с нокаутными моделями показывают, что отсутствие α -синуклеина приводит к умеренным нарушениям синаптической передачи, тогда как его переэкспрессия нарушает дофаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию — парадокс, указывающий на узкий терапевтический диапазон концентрации белка. Физиологический α -синуклеин существует преимущественно как растворимый тетрамер, устойчивый к агрегации, тогда как диссоциация в мономеры создаёт предпосылки для патологического мисфолдинга [4].

Критически важным свойством α -синуклеина является амфипатический N-концевой домен, обеспечивающий взаимодействие с фосфолипидными мембранами [5]. При контакте с липидами белок приобретает α -спиральную конформацию, оптимальную для функциональной регуляции. Это взаимодействие имеет двойственное значение: с

одной стороны, оно необходимо для нормальной синаптической функции; с другой — создаёт условия для патологической агрегации.

Исследования группы Тима Бартельса (University College London) продемонстрировали, что время контакта α -синуклеина с мембранными липидами критически регулируется липид-метаболизирующими ферментами [6]. При физиологических условиях это взаимодействие преходящее, однако при патологии — окислительном стрессе, изменении липидного состава мембран, накоплении сфинголипидов — контакт удлиняется, инициируя агрегацию. Этот механизм связывает дисфункцию липидного метаболизма с патогенезом синуклеинопатий и открывает терапевтические возможности через модуляцию мембранного состава.

Нативно неупорядоченная структура мономерного α -синуклеина — ключевая особенность, определяющая его патологический потенциал [7]. В отличие от большинства белков, α -синуклеин не приобретает устойчивой третичной структуры, существуя как динамический ансамбль конформаций. Эта пластичность обеспечивает функциональную гибкость, но делает белок уязвимым для конформационных переходов к β -структурным агрегатам.

Условия, способствующие мисфолдингу представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Факторы, способствующие мисфолдингу и агрегации α -синуклеина

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.30.1>

Фактор	Механизм	Клиническая корреляция
Повышенная концентрация	Увеличение вероятности межмолекулярных контактов	Умножение копий гена SNCA — раннее начало болезни Паркинсона [6]
Взаимодействие с липидными мембранами	Конформационная реорганизация, локальная концентрация	Дисфункция липидного метаболизма в старении [7]
Окислительный стресс	Модификация аминокислотных остатков, нарушение протеостаза	Митохондриальная дисфункция в ДТЛ [8]
Металлические ионы (Cu^{2+} , Fe^{3+})	Координационные взаимодействия, стабилизация олигомеров	Накопление железа в черной субстанции [9]
Посттрансляционные модификации	Изменение заряда и гидрофобности белка	Гиперфосфорилирование в телецах Леви [10]

Распространение патологии: прионоподобная гипотеза

Прионоподобная гипотеза распространения синуклеинопатий постулирует, что агрегированные формы α -синуклеина могут передаваться от поражённых нейронов к здоровым, индуцируя шаблон-зависимую агрегацию эндогенного белка [11]. Этот процесс включает последовательные этапы: высвобождение агрегатов, их присутствие во внеклеточном пространстве, поглощение реципиентной клеткой.

Механизмы высвобождения многообразны (Таблица 2).

Таблица 2 - Механизмы межклеточной передачи патологического α -синуклеина

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.30.2>

Механизм	Характеристика	Клиническая релевантность
Пассивная диффузия при клеточной гибели	Высвобождение содержимого погибших нейронов	Поздние стадии, массивная дегенерация [12]
Экзосомальная секреция	Активное упаковывание в мембранные везикулы 30–150 нм	Защита агрегатов от деградации, таргетная доставка [13]
Неконвенциональный экзоцитоз	Высвобождение без классической везикулярной упаковки	Ранние стадии, функционально активные нейроны [14]
Туннелирующие нанотрубки	Прямой цитоплазматический контакт	Локальное распространение в нейрональных сетях [15]

Прорывное исследование 2023 года на бабуинах-приматах предоставило убедительные доказательства прионоподобных свойств патологического α -синуклеина [14]. Интрацеребральные инъекции кортикальных фракций телец Леви в дорсолатеральную префронтальную кору привели к:

- 1) Накоплению pSyn вокруг места инъекции и распространению в связанные корковые регионы (медиальная, вентральная, орбитальная префронтальная кора, передняя поясная кора)
- 2) Трансинаптическому распространению в хвостатое ядро с относительным сохранением путамена — воспроизведение анатомической специфичности кортикостриатальных проекций
- 3) Значительной нейрональной гибели в поражённых префронтальных областях и хвостатом ядре ($p < 0,05$)
- 4) Сохранности дофаминергических нейронов чёрной субстанции в однолетнем окне наблюдения

Критически важно, что когнитивные нарушения в этой модели ещё не были продемонстрированы, что может отражать необходимость более длительного периода наблюдения или дополнительной патологии (амилоид- β , тау) для полной рекапитуляции клинического фенотипа ДТЛ [14], [20]. Тем не менее, эксперимент прямо доказывает способность экзогенных агрегатов к индукции и распространению эндогенной патологии в нейронной системе примата, близкой к человеческой.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс, остаются фундаментальные нерешённые вопросы:

Природа «инициирующего события»: что запускает конформационный переход α -синуклеина в патологические формы у спорадических пациентов? Возможные факторы включают возраст-ассоциированные изменения протеостаза, эпигенетические модификации, периферическую воспалительную патологию.

Детерминанты штаммовой специфичности: почему идентичные конформационные штаммы α -синуклеина могут вызывать различные клинические фенотипы (ПД vs ДТЛ vs МСА)? Вероятно, важную роль играют клеточный контекст экспрессии (нейроны vs олигодендроглия) и сопутствующая патология.

Механизмы селективной уязвимости: почему определённые нейрональные популяции (дофаминергические, холинергические, определённые кортикальные интернейроны) более подвержены патологии, несмотря на широкую экспрессию α -синуклеина?

Причины флуктуаций симптомов: какие физиологические механизмы лежат в основе характерных для ДТЛ колебаний когнитивных функций и сознания?

Приоритетным направлением является создание маломолекулярных соединений, способных проникать в пресинаптические терминалы и ингибировать ранние стадии агрегации α -синуклеина. Идеальные кандидаты должны:

- а) стабилизировать нативную конформацию мономера или тетрамера;
- б) не нарушать физиологическую функцию белка;
- в) обладать адекватной фармакокинетикой для достижения терапевтических концентраций в синаптических терминалах.

Идентификация пациентов на продромальной стадии ДТЛ — с изолированной гипосмией, мягкими когнитивными нарушениями — открывает уникальное окно для изучения ранних патофизиологических событий. Лонгитюдные исследования с использованием мультимодальных биомаркеров (α Syn-SAA, синаптические ПЭТ-трассеры, функциональная МРТ) позволят проследить временную динамику от пресинаптической дисфункции к клинически выраженной деменции.

Интеграция этих модальностей с искусственным интеллектом и машинным обучением позволит разработать прогностические модели индивидуального риска и скорости прогрессирования, необходимые для персонализированной терапии и дизайна адаптивных клинических испытаний. Патофизиология деменции с тельцами Леви переживает период качественной трансформации понимания. Парадигматический сдвиг от фокусировки на зрелых тельцах Леви к признанию ключевой роли пресинаптических олигомерных агрегатов как основных нейротоксических агентов переосмысливает природу этого заболевания как первичной синаптопатии. Эта концепция не только объясняет характерные клинические особенности ДТЛ — флуктуирующие симптомы, относительную сохранность структуры мозга, хороший начальный ответ на симптоматическую терапию — но и открывает новые терапевтические возможности. Стратегии, нацеленные на ранние стадии агрегации, восстановление синаптической функции и персонализированный подход на основе биомаркерной стратификации, представляют наиболее перспективные направления для модификации течения этого разрушительного заболевания.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Power J.H.T. Lewy Bodies and the Mechanisms of Neuronal Cell Death in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies / J.H.T Power [et al.] // Brain pathology. — 2017. — Vol. 27. — № 1 (2017). — P. 3–12. — DOI: 10.1111/bpa.12344.
2. Sekiya H. Neuropathology of Lewy body dementia: Lewy-related pathology, α -synuclein oligomers, and comorbid pathologies / H. Sekiya, T. Matsubara, M.A. DeTure [et al.] // Mol Neurodegeneration — 2025. — № 20. — P. 117. — DOI: 10.1186/s13024-025-00900-6.



3. Prasad S. Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review / S. Prasad [et al.] // *Disease-a-month*. — 2023. — Vol. 69. — № 5. — Art. 101441. — DOI: 10.1016/j.disamonth.2022.101441.
4. Kramer M.L. Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies / M.L. Kramer, J.S.-S. Walter // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* — 2007. — Vol. 27. — № 6. — P. 1405–1410. — DOI:10.1523/JNEUROSCI.4564-06.2007.
5. Brzozowski Ch.F. Early α -synuclein aggregation decreases corticostriatal glutamate drive and synapse density / Ch.F. Brzozowski [et al.] // *Neurobiology of disease*. — 2025. — Vol. 210. — Art. 106918. — DOI: 10.1016/j.nbd.2025.106918.
6. Erskine D. Current strategies in the management of dementia with lewy bodies and future directions based on disease pathophysiology / D. Erskine, and J.-P. Taylor // *Molecular neurodegeneration*. — 2025. — Vol. 20. — № 1. — P. 78. — DOI: 10.1186/s13024-025-00856-7.
7. Teil M. Cortical Lewy body injections induce long-distance pathogenic alterations in the non-human primate brain / M. Teil, S. Dovero, M. Bourdenx [et al.] // *npj Parkinsons Dis*. — 2023. — № 9. — P. 135. — DOI: 10.1038/s41531-023-00579-w.
8. Scholz S.W. Advances in the Genetics and Pathology of Lewy Body Dementia / S.W. Scholz [et al.] // *The Lancet. Neurology*. — 2025. — Vol. 24. — № 12. — P. 1026–1037. — DOI: 10.1016/s1474-4422(25)00363-1.
9. 2025 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer's & Dementia*. — 2025. — Vol. 21. — № 4. — Art. e70235. — DOI: 10.1002/alz.70235.
10. Ji Y. Chinese expert consensus statement for diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies 2020 / Y. Ji, Y.-F. Li, D.-T. Peng [et al.] // *Chinese Medical Journal* — 2021. — № 134 (21). — P. 2529–2531. — DOI: 10.1097/CM9.0000000000001754
11. Dementia with Lewy Bodies (DLB) – Epidemiology Forecast – 2034. — 2025. — P. 88. — URL: <https://www.delveinsight.com/report-store/dementia-with-lewy-bodies-dlb-epidemiology-forecast> (accessed: 21.03.2026).
12. Orso B. Heterogeneity of dementia with lewy bodies: Insights from clinical presentations, neuropathology, and biomarkers / B. Orso [et al.] // *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* — 2025. — Vol. 47. — № 1. — P. 31. — DOI: 10.1007/s10072-025-08725-3
13. Coughlin D.G. Dementia With Lewy Bodies Consortium. CSF α -Synuclein Seed Amplification Assays and Alzheimer Disease Biomarkers in Dementia With Lewy Bodies: Presentation and Progression / D.G. Coughlin, L. Jain, M. Khrestian [et al.] // *Neurology*. — 2025. — № 105 (12). — Art. e214346. — DOI: 10.1212/WNL.0000000000214346. — PMID: 41248454; PMCID: PMC13041243.
14. Goldman J.G. Implications and opportunities regarding biological frameworks in overt and prodromal dementia with Lewy bodies / J.G. Goldman, B.F. Boeve, D. Galasko [et al.] // *Alzheimer's Dement*. — 2025. — № 21. — Art. e70470. — DOI: 10.1002/alz.70470.
15. Gerasimenko M. Biochemical signatures of skin α -synuclein in synucleinopathies revealed by RT-QuIC assay end-product analysis / M. Gerasimenko [et al.] // *Acta neuropathologica* — 2026. — Vol. 151. — № 1. — P. 3. — DOI: 10.1007/s00401-025-02973-5.
16. Liang J. Lewy body dementia: exploring biomarkers and pathogenic interactions of amyloid β , tau, and α -synuclein / J. Liang, R. Li, G. Wong [et al.] // *Mol Neurodegeneration* — 2025. — № 20. — P. 90. — DOI: 10.1186/s13024-025-00879-0.