НЕЙРОХИМИЯ, 2023, том 40, № 4, с. 309–316

ОБЗОРЫ

УДК 616.858-092.11-07

НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: ФОКУС НА ЦИСТАТИН С

© 2023 г. Т. А. Короленко[1, *], А. Б. Пупышев[1], В. М. Беличенко[1], М. А. Тихонова[1], Т. Г. Амстиславская[1, 2]

[1]Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

[2]Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 03.03.2023 г.
После доработки 04.05.2023 г.
Принята к публикации 05.05.2023 г.

Поиск биологических маркеров нейродегенеративных заболеваний, а именно болезней Альцгеймера и Паркинсона, является актуальной проблемой для фундаментальной биологии и современной медицины. Целью данного обзора было представление некоторых новых результатов по биомаркерам этих нейродегенеративных заболеваний, в основном в биологических жидкостях, таких как плазма и спинномозговая жидкость. Новыми биомаркерами болезни Альцгеймера являются амилоид-β и фосфорилированный тау в плазме крови, а также ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография); они имеют большие перспективы для экспериментальных и клинических исследований. В отношении болезни Паркинсона нашли, что уровни цистатина С и гомоцистеина в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона были выше, чем в сыворотке крови контрольной группы, и было предложено рассматривать их как новые биомаркеры нейровоспаления. Цистатин С в биологических жидкостях предлагался в качестве перспективного биомаркера для диагностики болезни Паркинсона. В последнее время внеклеточные везикулы (экзосомы) стали новым материалом в области биомаркеров. Являясь транспортными средствами межклеточных взаимодействий, они могут считаться многообещающими носителями биомаркеров заболеваний, в том числе нейродегенеративных расстройств. На сегодняшний день поиск перспективных маркеров и подходов к лечению нейродегенеративных заболеваний представляется чрезвычайно актуальной задачей, требующей глобальных решений и инновационных подходов.

Ключевые слова: нейродегенерация, биомаркеры, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цистатин С, экзосомы

DOI: 10.31857/S102781332304012X, **EDN:** SXPMKQ

ВВЕДЕНИЕ

Термин “биомаркер”, сокращение от “биологического маркера”, относится к широкой группе медицинских признаков, объективных показателей состояния здоровья, наблюдаемых у пациента, которые могут быть точно и надежно измерены [1]. Поиск биомаркеров для таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП), был серьезной проблемой для лабораторной и клинической медицины и, как показали последние результаты, биомаркеров становится все больше [2–4]. Содержание в крови амилоида-β (Aβ) и фосфорилированных белков тау, связанное с их соответствующими концентрациями в спинномозговой жидкости и с амилоид-ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографией) или тау-ПЭТ сканированием, было одной из первых диагностированных находок при БА [5]. Наиболее широко используемыми биомаркерами спинномозговой жидкости при болезни Альцгеймера являются пептид Aβ42 (основной компонент амилоидных бляшек в мозге), тау и фосфорилированный тау (основные компоненты клубков тау в мозге, которые являются еще одним отличительным признаком болезни Альцгеймера). В этом обзоре мы попытались представить некоторые последние данные о биомаркерах наиболее изученных нейродегенеративных заболеваний – БА и БП.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

БА связана с когнитивными нарушениями и дегенерацией синапсов, которые, как предполагается, являются ранним событием в формирова-

* Адресат для корреспонденции: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4, e-mail: korolenkota@neuronm.ru.

нии этого заболевания [6, 7]. БА – это прогрессирующее, клинически разнородное и чрезвычайно сложное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся снижением когнитивных способностей. В последние два десятилетия наблюдается значительный рост исследований биомаркеров спинномозговой жидкости (СМЖ) при БА [5, 8]. Амилоидная гипотеза БА долгое время была доминирующей теорией, предполагающей, что БА вызвана накоплением в мозге белка Aβ, что приводит к интоксикации нейронов центральной нервной системы [8, 9]. Амилоидная гипотеза была пересмотрена в связи со спорадическими вариантами БА. Frisoni et al. [9] предложили вероятностную модель БА, в которой три варианта БА (аутосомно-доминантный, спорадический, связанный с APOE ε4, и спорадический, не связанный с APOE ε4) характеризуются снижением пенетрантности и уменьшением роли амилоидного каскада и увеличением роли стохастических факторов (воздействия окружающей среды и генов низкого риска). Самая ранняя фаза БА (клеточная фаза) происходит с накоплением Aβ параллельно с нарастанием патогенного тау [3]. Риск развития БА на 60–80% зависит от наследственных факторов, при этом уже выявлено более 40 генетических локусов риска, связанных с БА, среди которых APOE аллели имеют самую сильную связь с заболеванием [10]. Некоторые биомаркеры включают ПЭТ-сканирование и анализ плазмы на Aβ и фосфорилированный тау [11, 12], которые в настоящее время используются и могут быть связаны с дефектной аутофагией и митофагией, оцениваемых для клинических нужд и исследовательских целей.

В настоящее время доминирующей гипотезой патогенеза БА остается так называемая гипотеза амилоидного каскада, приводящего к накоплению Aβ в структурах мозга [7]. Чрезмерное накопление и агрегация Aβ при БА запускает цепь патологических процессов, приводящих к нейродегенерации и когнитивным нарушениям. Основным компонентом амилоидных агрегатов являются фрагменты Aβ из 38–43 аминокислотных остатков, получаемых из белка-предшественника амилоида (APP) путем протеолитического процессинга. Основное токсическое действие приписывается олигомерам Aβ, а не фибриллярному Aβ42 в амилоидных бляшках, оно проявляется на самых ранних стадиях БА и, вероятно, инициирует патологический каскад. Было высказано предположение, что дисбаланс между наработкой и удалением Aβ способствует аномальному накоплению Aβ, и эти механизмы усугубляются по мере старения и развития заболевания [3, 8–12].

Ранее было выявлено несколько возможных биомаркеров развития БА, среди которых найден измененный липидный профиль сыворотки крови (оценка общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); антиатерогенный липопротеин высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)) [13, 14]. В целом, было высказано суждение о дислипидемии как об известном факторе риска когнитивных нарушений [15]. Была показана положительная корреляция ЛПВП с аксиальной диффузией во многих отделах, связанных с микроструктурой белого вещества мозга. Эта связь не зависела от генотипа аполипопротеина Е (APOE), артериального давления или приема статинов. ЛПНП ослабляли связь между легкой цепью нейрофиламента (NfL) и AxD в основе мозолистого тела ($p = 0.041$), правой поясной извилины ($p = 0.041$), правого fornix/stria terminalis ($p = 0.025$) и правого верхнего продольного пучка ($p = 0.020$), а ТГ – в правом нижнем продольном пучке ($p = 0.004$) и левом fornix/stria terminalis ($p = 0.001$) [14]. Возможно, изменения липидов в плазме крови связаны с микроструктурными изменениями белого вещества и аксональной дегенерацией и могут представлять собой фактор риска при переходе от обычного старения к болезни. Согласно [16], изменения липидного профиля могут быть связаны с этиологией и прогрессированием БА, а также показана связь между низким уровнем холестерина и ЛПНП-С в сыворотке крови и когнитивным снижением у пациентов с БА.

Биомаркеры жидкостей организма и ПЭТ при БА могут хорошо отражать синаптическую недостаточность [17]. Биомаркеры на основе крови представляют собой значительную альтернативу алгоритму скрининга БА на основе первичной медицинской помощи, учитывая высокую распространенность заболевания. Комбинированный подход к биомаркерам сыворотки и плазмы крови полезен для преодоления многочисленных проблем, связанных с анализом данных по гетерогенности БА.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

БП – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, поражающее множество людей во всем мире и резко увеличивающееся с возрастом [18, 19]. БП вызывается аномальным накоплением α-синуклеина в дофаминергических нейронах substantia nigra, что позднее вызывает моторные симптомы [20–22]. БП является распространенным нейродегенеративным заболеванием, при котором образование неправильно свернутого и агрегированного α-синуклеина является ключевым нейропатологическим отличием [20]. Нейровоспаление также играет важную роль в патогенезе БП [23–25]. Нейровоспаление включает в себя активацию микроглии, повышение уровня провоспалительных факторов и нарушение микробиоты кишечника [26]. Согласно последним данным, для выявления БП использу-

ются такие биомаркеры воспаления как интерлейкины IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли (TNF-α); в ходе активации нормальные Т-клетки экспрессируют хемокин RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted) и предположительно секретируют высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP); соответственно, радиомаркеры, такие как [^{11}C]PK11195 и [^{18}F]-FEPPA, применяют для мониторинга прогрессирования заболевания и реагирования на лечение [24].

Однако роль нейровоспаления и активации микроглии при БП, особенно на ранних стадиях заболевания и прогрессирования, до сих пор остается дискуссионной [25, 26]. На ранней стадии формирования БП возникновение выраженного нейровоспалительного процесса не всегда подтверждается (что может быть полезным для диагностики заболевания и лечения). В конечной стадии заболевания посмертный анализ мозга больных БП показал, что нейровоспаление и микроглиоз являются ключевыми характеристиками патологического процесса.

В эксперименте на 18-месячных мышах с дефицитом NF-κB/c-Rel (c-rel$^{-/-}$ мыши), модели паркинсоноподобной патологии, Porrini et al. (2017) [27] исследовали, как воспаление и активация микроглии выражены в начале и прогрессировании паркинсоноподобной патологии. Авторы исследовали экспрессию цитокинов интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) и маркеров активации микроглии/макрофагов Fc gamma рецептор III (Fcgr3), маннозу, экспрессированную на миелоидных клетках 2 (Trem2), рецептор 1 (Mrc1), хитиназа-подобный белок 3 (Ym1), аргиназу 1 (Arg 1), триггерный рецептор вместе с микроглиальной связывающей ионы кальция адаптерной молекулой 1 (Iba-1) и иммунолабилизацию глиального фибриллярного кислого белка астроцитов (GFAP) в substantia nigra (SN) мышей c-rel$^{-/-}$ в премоторной (4- и 13-месячный возраст) и моторной фазах (18-месячный возраст) процесса. Авторы обнаружили повышенную экспрессию маркеров микроглии/макрофагов M2c (Mrc1 и Arg1) у 4-месячных мышей c-rel$^{-/-}$. Транскрипция маркеров M2c снижалась у 13-месячных мышей c-rel$^{-/-}$. В этом возрасте провоспалительный IL-1β, но не IL-6 или маркер M1-поляризации микроглии-макрофагов Fcgr3/CD16, повышался по сравнению с диким типом. Однако признаков астроглиоза в substancia nigra у разных групп животных обнаружено не было. В итоге, данное исследование подтверждает наличие легкого воспалительного процесса без явных признаков глиоза у мышей c-rel$^{-/-}$ в возрасте до 18 мес. Это позволяет предположить, что симптомы фенотипа, подобного БП, могут развиваться в отсутствие сопутствующего тяжелого воспалительного процесса.

Патогенез БП до сих пор не ясен. Предполагается, что он связан с определенными механизмами, такими как воспаление [26], окислительный стресс [25] дисфункция митохондрий, аномальная агрегация белков и чрезмерная активация NMDA (*N*-метил-D-аспартат) рецепторов [28, 29]. Показано, что уровень цистатина С (Cst3) и гомоцистеина (HCY) в сыворотке крови больных БП выше, чем в сыворотке крови в контрольной группе [30, 31]. Поэтому Cst3 в сыворотке крови является перспективным биомаркером для диагностики болезни Паркинсона [30].

Обнаружено, что оба соединения – Cst3 и HCY – в сыворотке крови участвуют в воспалительной реакции. Уровни экспрессии Cst3 и HCY были выше у пациентов с легкой когнитивной недостаточностью, и оба маркера показали поразительную положительную корреляцию с ней [32]. Cst3 в мозге был обнаружен в хориоидном сплетении, мягких менингеальных клетках, клетках астроглии, нейрональных прогениторных клетках и зрелых нейронах [33]. Высокие физиологические концентрации Cst3 в спинномозговой жидкости и его эффект в стимулировании пролиферации нейрональных стволовых клеток убедительно показывают, что Cst3 обладает эффектом поддержки питания клеток мозга.

Предпринимаются новые попытки диагностировать развитие БП и предложить новые биологические маркеры заболевания [34]. Среди нейроспецифических маркеров, указывающих на повышенный уровень периферических белков нейродегенерации и воспаления, было предложено несколько соединений, таких как фактор роста фибробластов 21 и ингибитор пептидазы 3. Несколько маркеров, включая IL-6 (связанный с воспалением) и цистатин B (ингибитор цистеиновой протеазы катепсина L), коррелировали с ухудшением когниции и прогрессированием двигательных симптомов в начальном периоде БП. Эти результаты были независимо подтверждены в рамках проекта “Parkinson Progression Marker Initiative”.

Кроме того, легкая цепь нейрофиламента NfL – белка, специфичного для аксонального повреждения – недавно была признана перспективным биомаркером многочисленных нейродегенеративных заболеваний [35, 36]. Исследования использовали и фокусировали внимание на NfL в диагностических и прогностических целях и расширили возможности этого биомаркера за рамки нейродегенеративных заболеваний [35–37]. NfL может быть аналогом и подобным хорошо известному С-реактивному белку [37–39]. Более того, Nfl как β-синуклеин спинномозговой жидкости был предложен в качестве синаптического биомаркера доклинической стадии БА [39, 40].

ПОИСК НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ. ЭКЗОСОМЫ И ЦИСТАТИН С

Поиск новых биомаркеров при нейродегенеративных заболеваниях связан с изучением протеаз/ингибиторов протеаз, анализом протеома [34, 41]. В последнее время изучение протеолиза в клетках мозга было сосредоточено на аутофагосомах и эндосомах, транспортирующих белки из области синаптических контактов в сому для их деградации, что является важным моментом; следующей целью является изучение внеклеточных везикул, которые критически важны для межклеточной коммуникации, особенно их разнообразное содержимое, включая белки [42].

К настоящему времени в предшествующих исследованиях сообщалось о повышенных плазматических уровнях эндогенного ингибитора цистеиновых протеаз Cst3 при БП и утверждалось о его возможной связи с тяжестью и прогрессированием заболевания. Позже было обнаружено, что уровень Cst3 был выше при БП по сравнению с контролем, что коррелировало с таковым для легкой цепи нейрофиламента NfL ($r = 0.204$, $p = 0.046$) в плазме крови [43, 44]. При долговременном анализе у пациентов с БП с более высоким уровнем Cst3 наблюдалось более быстрое прогрессирование моторной активности в течение 2 лет наблюдения независимо от профиля периферического воспаления. Связь Cst3 с тяжестью заболевания оценивали с учетом влияния возраста, пола, длительности заболевания и периферического воспаления [43]. Полученные результаты являются перспективными, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

При других нейродегенеративных заболеваниях – БА, деменции с тельцами Леви и лобно-височной деменции, которые представляют собой три основных нейродегенеративных деменции, характеризующихся высоким аномальным белковым накоплением в мозге, обнаружили более высокую концентрацию экстравезикулярного материала в спинномозговой жидкости и более мелкие его размеры у пациентов с БА и деменцией с тельцами Леви по сравнению с контрольной группой. Классификационный анализ показал, что экстравезикулярный размер является лучшим параметром, способным отличить пациентов от контрольной группы (96.7% против 3.3% соответственно) [45]. Результаты исследования свидетельствуют об общем участии эндосомного пути в процессах нейродегенеративных деменций, что позволяет по-новому взглянуть на молекулярные механизмы, лежащие в основе этих патологий.

Cst3 в настоящее время рассматривается как один из факторов, ассоциированных с экзосомами [46–48]. Было высказано предположение, что продукция экзосом является ключом к целостности эндосомального пути нейронов при нейродегенеративных заболеваниях [46]. Более того, экзосомы, перегруженные Cst3, показали положительные эффекты при некоторых патологических состояниях, таких как метаболический синдром, атеросклероз [40]. Cst3 высвобождается в ассоциации с экзосомами и является действительно новым инструментом нейронной коммуникации, которая при БА не сбалансирована [47, 49]. Дисфункция эндосомально-лизосомной системы является важным патогенетическим фактором БА и других нарушений нервной системы [46].

Согласно недавним взглядам, внеклеточные везикулы (EVs, экзосомы) стали новой концепцией в области биомаркеров. Служа транспортными средствами для молекул между клетками, они представляют собой перспективный источник биомаркеров ряда заболеваний, включая нейродегенеративные нарушения [50–52], играя важную роль при БА [53, 54] и БП [55].

Экзосомы, полученные из глиальных клеток (астроцитов, микроглии и олигодендроцитов), могут модулировать клеточную коммуникацию в головном мозге и оказывать защитное или нейротоксическое действие на нейроны в зависимости от микроокружения при их высвобождении [56]. Экзосомы микроглии могут способствовать передаче α-синуклеина при болезни Паркинсона [57], увеличивая нейротоксичность. Таким образом, микроглиальные экзосомы могут способствовать прогрессированию α-синуклеиновой патологии и, следовательно, могут служить перспективной терапевтической мишенью при БП [22, 57].

АГРЕГАЦИЯ CST3 В РАЗВИТИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ – НОВЫЙ БИОМАРКЕР ПРИ БА И БП?

Cst3 принадлежит к семейству цистатинов [58, 59], контролирующих активность цистеиновых протеаз. Cst3 вовлечен в церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА), где Cst3 был обнаружен в агрегированном виде [60]. В экспериментах Cst3, как было показано ранее, ингибирует отложение бета-амилоида на моделях мышей с болезнью Альцгеймера [61]. Анализ активности катепсина B показал, что агрегированный Cst3 менее эффективно ингибирует активность фермента при pH 5.5. При pH 7.4 Cst3 почти полностью утрачивал ингибирующие свойства. Кроме того, агрегированный Cst3 не ингибировал образование фибрилл Aβ1-40, а, наоборот, немного увеличивал его.

Экспрессия Cst3 в мозге высока [62]. Кроме того, его концентрация в спинномозговой жидкости примерно в пять раз выше, чем в плазме крови [63]. Такие данные указывают на его важную роль в гомеостазе мозга. При нейровоспале-

нии микроглия выделяет цистеиновые протеазы во внеклеточное пространство [64]. В этой ситуации Cst3 может ингибировать активность таких цистеиновых протеаз и тем самым регулировать течение нейровоспаления. На самом деле, баланс между протеазами и ингибиторами протеаз важен для контроля скорости клеточного метаболизма и барьерной функции органов [65–67]. Следовательно, нарушение такого ингибирующего действия Cst3 может привести к изменению нейровоспаления, ведущего к нейродегенерации.

Ct3, кодируемый геном *CST3*, экспрессируется во всех типах клеток [68]. Он состоит из 120 аминокислот, а его молекулярная масса равна 13 КДа [68], он локализован в лизосомах [69, 70], где он играет важную роль в контроле их функций путем регулирования активности ферментов цистеиновых протеаз, включая катепсины B, H и L [71, 72]. Он также локализируется в эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи, что указывает на то, что он является секретируемым белком [68, 73]. Считается, что во внеклеточном пространстве он нейтрализует активность протеаз, которые часто высвобождаются или просачиваются из лизосом гибнущих или поврежденных клеток [74, 75]. Экспрессия Cst3 в головном мозге высока [62]. Кроме того, его концентрация в спинномозговой жидкости примерно в пять раз выше, чем в плазме крови [63]. Такие данные указывают на его важную роль в гомеостазе мозга. При нейровоспалительных заболеваниях микроглия выделяет цистеиновые протеазы во внеклеточное пространство [64]. Здесь, во внеклеточном пространстве, Cst3 может ингибировать активность таких цистеиновых протеаз, как катепсины B и L.

Согласно сообщению [76], появляется все больше научных данных, отмечающих сходство между нейронами глаза и другими структурами центральной нервной системы (ЦНС), что позволяет предположить, что знания, полученные в ходе исследований глаза, могут быть полезны для изучения и диагностики БА. Сетчатка и зрительный нерв считаются частью центральной нервной системы, и их повреждение может привести к ретроградной и антероградной дегенерации аксонов, а также к аномальной агрегации белков. В переднем сегменте глаза жидкий секрет и слезная жидкость могут быть сравнимы со спинномозговой жидкостью. Обе жидкости обогащены молекулами, которые могут быть потенциальными биомаркерами нейродегенеративных заболеваний.

Согласно результатам, полученным в нашей лаборатории, у здоровых лиц концентрация Cst3 во всех полученных биологических жидкостях глаза не зависела от пола. Концентрация Cst3 в биологических жидкостях здоровых людей снижалась в следующем порядке: цереброспинальная жидкость > сыворотка крови> глазная жидкость (слезы) [66]. Концентрация Cst3 в слезной жидкости пациентов с опухолью, увеальной меланомой (как для глаза со злокачественной опухолью, так и для контралатерального, непораженного глаза), была значительно выше, чем концентрация Cst3 в слезной жидкости здоровых людей, и не зависела от размера опухоли [66]. В результате Cst3 (как и другой ингибитор цистеиновых протеаз цистатин SN) был предложен в качестве возможного биомаркера некоторых опухолей (в частности, увеальной меланомы).

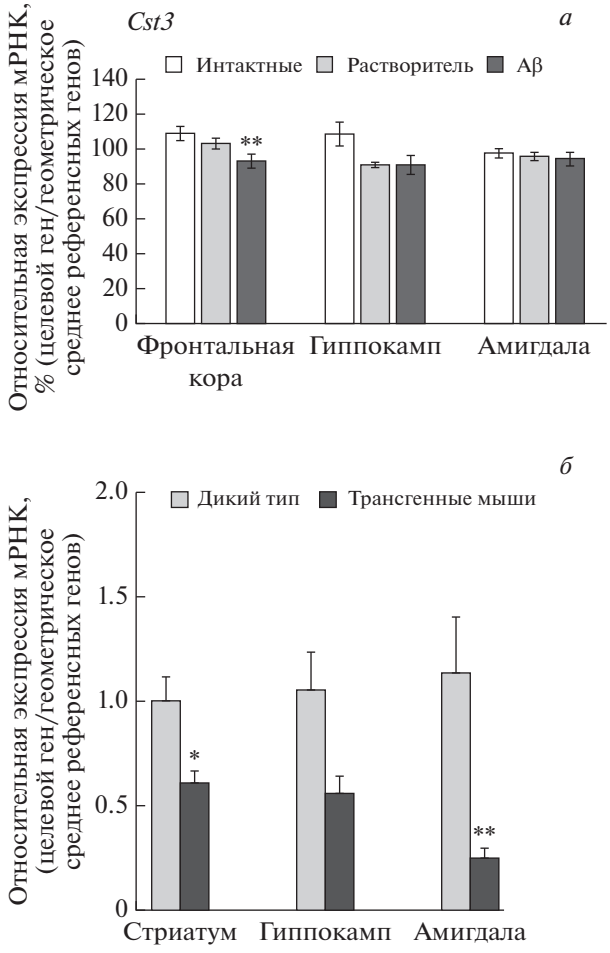

Рис. 1. Экспрессия мРНК гена *Cst3*, кодирующего цистатин С, в мозге мышей в моделях БА (*а*) и БП (*б*). Данные представлены как среднее ± ошибка среднего, $n = 6–8$ на группу. Уровни мРНК оценивали с помощью метода RT-PCR, подробно описанного ранее [77]. *а*: Для создания нейротоксической модели БА мышам C57BL/6J вводили олигомеры фрагмента амилоида-β (Aβ25–35) (Sigma) билатерально в мозговые желудочки, как описано ранее [77]. Обозначения: ** $p < 0.01$ по сравнению с интактными мышами. *б*: Трансгенные 5-месячные мыши B6. Cg-Tg(Prnp-SNCA*A53T)23Mkle/J с оверэкспрессией α-синуклеина были использованы в качестве модели БП [78]. Обозначения: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с мышами контрольной линии дикого генотипа.

Согласно нашим результатам по экспрессии Cst3, полученным на экспериментальных моделях нейродегенерации (модели БА и БП), значительное снижение относительного уровня его мРНК было показано в стриатуме и миндалине с тенденцией к снижению в гиппокампе (рис. 1*б*). Эти изменения могут быть связаны с воспалением, развивающимся в этих зонах мозга мышей с моделью БП. В то же время незначительные изменения (также уменьшающиеся) были отмечены у мышей с моделируемой БА-подобной патологией (снижение в лобной коре, рис. 1*а*) без изменений в гиппокампе и миндалине. Сравнивая две изученные модели, можно сделать вывод о более выраженных изменениях экспрессии Cst3 в паркинсоноподобной модели нейродегенерации, представляющей в данном случае недостаточность Cst3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плазма крови и спинномозговая жидкость являются основными биологическими жидкостями, доступными для поиска биологических маркеров нейродегенеративных заболеваний – БА и БП. Мы попытались представить некоторые новые результаты по биомаркерам этих нейродегенеративных заболеваний, в основном в биологических жидкостях. Новые биомаркеры при БА включают анализ плазмы на Aβ и фосфорилированный тау, а также ПЭТ (позитронно-эмиссионную томографию), которые демонстрируют большие перспективы для клинического и исследовательского использования. В ходе изучения БП сывороточные цистатин С и гомоцистеин рассматривались как новые перспективные воспалительные биомаркеры для диагностики. Согласно последним данным, исследование внеклеточных везикул (экзосом) рассматривается как новая перспективная концепция в области биомаркеров нейродегенерации. Для подтверждения этих выводов в будущем необходимы дополнительные исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование было поддержано бюджетным финансированием фундаментальных научных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины” (тема № 122042700001-9 (2021–2025)).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Strimbu K., Tavel J.A.* // Curr. Opin. HIV AIDS. 2010. V.5. № 6. P. 463–466.
2. *Teunissen C.E., Verberk I.M.W., Thijssen E.H., Vermunt L., Hansson O., Zetterberg H., van der Flier W.M., Mielke M.M., Del Campo M.* // Lancet Neurol. 2022. V. 21. № 1. P. 66–77.
3. *Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M., Holstege H., Chételat G., Teunissen C.E., Cummings J., van der Flier W.M.* // Lancet. 2021. V. 397(10284). P.1577–1590.
4. *Hansson O.* // Nat. Med. 2021. V.27. № 6. P. 954–963.
5. *Tatulian S.A.* // Drug Discov. Today. 2022. V. 27. № 4. P. 1027–1043.
6. *McGrowder D.A., Miller F., Vaz K., Nwokocha C., Wilson-Clarke C., Anderson-Cross M., Brown J., Anderson-Jackson L., Williams L., Latore L., Thompson R., Alexander-Lindo R.* // Brain Sci. 2021. V. 11. № 2. P. 215.
7. *Doroszkiewicz J., Groblewska M., Mroczko B.* // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 9. P. 4610.
8. *Ma C., Hong F., Yang S.* // Molecules. 2022. V. 27. № 4. P. 1210.
9. *Frisoni G.B., Altomare D., Thal D.R., Ribaldi F., van der Kant R., Ossenkoppele P.R., Blennow K., Cummings J., van Duijn C., Nilsson P.M., Dietrich Y., Scheltens P., Dubois B.* // Nat. Rev. Neurosci. 2022. V. 23. № 1. P. 53–66.
10. *Serrano-Pozo A., Das S., Hyman B.T.* // Lancet Neurol. 2021. V. 20. № 1. P. 68–80.
11. *Tiwari S., Atluri V., Kaushik A., Yndart A., Nair M.* //. Int. J. Nanomedicine. 2019. V. 14. P. 5541–5554.
12. *Reddy P.H., Oliver D.M.* // Cells. 2019. V. 8. № 5. P. 488.
13. *Lepara O., Valjevac A., Alajbegović A., Zaćiragić A., Nakas-Ićindić E.* // Bosn. Basic Med. Sci. 2009. V. 9. № 3. P. 215–220.
14. *Iriondo A., García-Sebastian M., Arrospide A., Arriba M., Aurtenetxe S., Barandiaran M. Clerigue M., Ecay-Torres M., Estanga A., Gabilondo A., Izagirre A., Saldias J., Tainta M., Villanua J., Mar J., Goñi F.M., Martínez-Lage P.* // Brain Imaging Behav. 2021. V. 15. № 2. P. 1043–1057.
15. *Zhuo X., Huang M., Wu M.* // Medicine (Baltimore). 2022. V. 101. P. 10.e28934.
16. *Presećki P., Mück-Seler D., Mimica N., Pivac N., Mustapić M., Stipcević T., Smalc V.F.* // Coll. Antropol. 2011. V. 35. Suppl 1. P. 115–120.
17. *Zhang F., Petersen M., Johnson L., Hall J., O'Bryant S.E.* // Genes (Basel). 2022. V. 13. № 10. P. 1738.
18. *Kwon E.H., Tennagels S., Gold R., Gerwert K., Beyer L., Tönges L.* Biomolecules. 2022. V. 12. № 2. P. 329.
19. *Karayel O., Virreira Winter S., Padmanabhan S., Kuras Y.I., Vu D.T., Tuncali I., Merchant K., Wills A.M., Scherzer C.R., Mann M.* // Cell Rep. Med. 2022. V. 3. № 6. P. 100661.
20. *Pinnelli J.R., Cui M., Tieu K.* // J. Neurochem. 2021. V. 157. P. 413–428.
21. *Stefanova N.* // J. Parkinsons Dis. 2022. V. 12. P. S105–S112.
22. *Picca A., Guerra F., Calvani R., Romano R., Coelho-Júnior H.J., Bucci C., Marzetti E.* // Biomolecules. 2021. V. 11. № 10. P. 1508.

23. *Liu T.W., Chen C.M., Chang K.H.* // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 8. P. 4148.
24. *Liu S.Y., Qiao H.W., Song T.B., Liu X.L., Yao Y.X., Zhao C.S., Barret O., Xu S.L., Cai Y.N., Tamagnan G.D., Sossi V., Lu J., Chan P.* // J. Neuroinflammation. 2022. V. 19. № 1. P. 209.
25. *Tansey M.G., Wallings R.L., Houser M.C., Herrick M.K., Keating C.E., Joers V.* // Nat. Rev. Immunol. 2022. V. 22. № 11. P. 657–673.
26. *Weintraub D., Aarsland D., Chaudhuri K.R., Dobkin R.D., Leentjens A.F., Rodriguez-Violante M., Schrag A.* // Lancet Neurol. 2022. V. 21. № 1. P. 89–102.
27. *Porrini V., Mota M., Parrella E., Bellucci A., Benarese M., Faggi L., Tonin P., Spano P.F., Pizzi M.* // Front. Aging Neurosci. 2017. V. 9. № 8. P. 229.
28. *Italia M., Ferrari E., Diluca M., Gardoni F.* // Biomedicines. 2022. V. 10. № 7. P. 1550.
29. *Mollenhauer B., von Arnim C.A.F.* // Science. 2022. V. 377. № 6608. P. 818–819.
30. *Yang C.G., Cai S.M., Liu C.Y., Chen C.* // J. Integr. Neurosci. 2021. V. 20. № 2. P. 349–357.
31. *Hildebrand F., Rosario D., Bidkhori G., Lee S., Bedarf J., Le Chatelier E., Uhlen M., Ehrlich S.D., Proctor G., Wüllner U., Mardinoglu A., Shoaie S.* // Cell Rep. 2021. V. 34. № 9. P. 108807.
32. *Hu W.D., Chen J., Mao C.J., Feng P., Yang Y.P., Luo W.F., Liu C.F.* // Cogn. Behav. Neurol. 2016. V. 29. № 3. P. 144.
33. *Zou K., Abdullah M., Michikawa M.* // J. Pers. Med. 2020.V. 10. № 3. P. 85.
34. *Bartl M., Dakna M., Schade S., Otte B., Wicke T., Lang E., Starke M., Ebentheuer J., Weber S., Toischer K., Schnelle M., Sixel-Döring F., Trenkwalder C., Mollenhauer B.* // Mov. Disord. 2023. V. 38. № 1. P. 68–81.
35. *Gaetani L., Blennow K., Calabresi P., Di Filippo M., Parnetti L.*, Zetterberg H. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2019. V. 90. № 8. P. 70–881.
36. *Gaetani L., Höglund K., Parnetti L., Pujol-Calderon F., Becker B., Eusebi P., Sarchielli P., Calabresi P., Di Filippo M., Zetterberg H., Blennow K.* // Alzheimers Res. Ther. 2018. V. 10. № 1. P. 8.
37. *Gaetani L., Parnetti L.* // Neurology. 2022. V. 98. № 22. P. 911–912.
38. *Parnetti L., Paolini Paoletti F., Gaetani L.* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2022. V. 93. № 6. P. 571.
39. *Barba L., Abu Rumeileh S., Bellomo G., Paolini Paoletti F., Halbgebauer S., Oeckl P., Steinacker P., Massa F., Gaetani L., Parnetti L., Otto M.* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2023. V. 94. № 1. P. 83–86.
40. *Pérez-Macedonio C.P., Flores-Alfaro E., Alarcón-Romero L.D.C., Vences-Velázquez A., Castro-Alarcón N., Martínez-Martínez E., Ramirez M.* // Peer J. 2022. V. 10. P. e13656.
41. *Hegde A.N., Duke L.M., Timm L.E., Nobles H.* // Subcell. Biochem. 2023. V. 102. P. 99–112.
42. *Campbell D.S., Díaz-Hernández M., Alvarez-Castelão B.* // Front. Mol. Neurosci. 2022. V. 15. P. 958507.
43. *Imarisio A., Pilotto A., Garrafa E., Conforti F., Masciocchi S., Turrone R., Gipponi S., Cottini E., Rizzetti M.C., Porrini V., Gussago C., Pizzi M., Guadagni F., Zetterberg H., Ashton N.J., Hye A., Padovani A.* // Neurodegener. Dis. 2021. V. 21. № 5–6. P. 109–116.
44. *Ladang A., Kovacs S., Lengelé L., Locquet M., Reginster J.Y., Bruyère O., Cavalier E.* //Aging Clin. Exp. Res. 2022. V. 34. № 2. P. 331–339.
45. *Longobardi A., Nicsanu R., Bellini S., Squitti R., Catania M., Tiraboschi P., Saraceno C., Ferrari C., Zanardini R., Binetti G., Di Fede G., Benussi L., Ghidoni R.* // Cells. 2022. V. 11. № 3. P. 462.
46. *Mathews P.M., Levy E.* // Front. Neurosci. 2019. V. 13. P. 1347.
47. *Ghidoni R., Paterlini A., Albertini V., Glionna M., Monti E., Schiaffonati L., Benussi L., Levy E., Binetti G.* // Neurobiol. Aging. 2011. V. 32. № 8. P. 1435–1442.
48. *Pérez-González R., Sahoo S., Gauthier S.A., Kim Y., Li M., Kumar A., Pawlik M., Benussi L., Ghidoni R., Levy E.* // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 11104.
49. *Zhang W., Zhang J., Huang H.* // Exp. Cell Res. 2022. V. 420. № 1. P. 113332.
50. *Raposo G., Stoorvogel W.* // J. Cell. Biol. 2013. V. 200. № 4. P. 373–383.
51. *Hill A.F.* // J. Neurosci. 2019. V. 39. № 47. P. 9269–9273.
52. *Wang Y., Xia X.* // Front. Cell Neurosci. 2022. V. 16. P. 1109885.
53. *Xiao T., Zhang W., Jiao B., Pan C.Z., Liu X., Shen L.* // Transl. Neurodegener. 2017. V. 6. P. 3.
54. *Neumann M., Mackenzie I.R.A.* // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2019. V. 45. № 1. P. 19–40.
55. *Li K.L., Huang H.Y., Ren H., Yang X.L.* // Neural. Regen. Res. 2022. V. 17. № 9. P. 1898–1906.
56. *Oyarce K., Cepeda M.Y., Lagos R., Garrido C., Vega-Letter A.M., Garcia-Robles M., Luz-Crawford P., Elizondo-Vega R.* // Front. Cell Neurosci. 2022. V. 16. P. 920686.
57. *Guo M., Wang J., Zhao Y., Feng Y., Han S., Dong Q., Cui M., Tieu K.* // Brain. 2020. V. 143. № 5. P. 1476–1497.
58. *Turk V., Stoka V., Vasiljeva O., Renko M., Sun T., Turk B., Turk D.* // Bochim. Biophys. Acta. 2012. V. 1824. № 1. P. 68–88.
59. *Korolenko T.A., Pisareva E.E., Filyushina E.E., Johnston T.P., Machova E.* // Exp. Toxicol. Pathol. 2015. V. 67. № 9. P. 459–466.
60. *Sheikh A.M., Wada Y., Tabassum S., Inagaki S., Mitaki S., Yano S., Nagai A.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 18. P. 9682.
61. *Mi W., Pawlik M., Sastre M., Jung S.S., Radvinsky D.S., Klein A.M., Sommer J., Schmidt S.D., Nixon R.A., Mathews P.M. et al.* // Nat. Genet. 2007. V. 39. № 12. P. 1440–1442.
62. *Yasuhara O., Hanai K., Ohkubo I., Sasaki M., McGeer P.L., Kimura H.* // Brain Res. 1993. V. 628. № 1–2. P. 85–92.
63. *Ren Y., Zhu W., Cui F., Yang F., Chen Z., Ling L., Huang X.* // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015. V. 8. № 5. P. 5419–5426.
64. *Vidak E., Javoršek U., Vizovišek M., Turk B.* // Cells. 2019. V. 8. № 3. P. 264.
65. *Korolenko T.A., Cherkanova M.S., Gashenko E.A., Johnston T.* // Cystatins, Protease Inhibitors, Biomarkers and Immunomodulators. *Cohen J.B., Ryseck L.P.,*

editors. New York, USA: Nova Science Publishers. 2011. p. 187–204.
66. *Dikovskaya M.A., Trunov A.N., Chernykh V.V., Korolenko T.A.* // Int. J. Circumpolar Health. 2013. V. 72 (Suppl 1). P. 21087.
67. *Dikovskaya M.A., Russkikh G.S., Loktev K.V., Johnston T.P., Gevorgyan M.M., Voronina N.P., Chernykh V.V., Trunov A.N., Korolenko T.A.* // Radiol. Oncol. 2021. V. 56. № 1. P. 83–91.
68. *Mussap M., Plebani M.* // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2004. V. 41. № 5–6. P. 467–550.
69. *Yamaze T.S., Atsuta I., Danjo A. Mino., Kagia T., Nishijima K., Jang J., Kido M.A., Tanaka T.* // Acta Histochem. Cytochem. 2005. V. 38. № 2. P. 121–129.
70. *Deng A., Irizarry M.C., Nitsch R.M., Growdon J. H., Rebeck G.W.* // Am. J. Pathol. 2001. V. 159. № 3. P. 1061–1068.
71. *Watanabe S., Hayakawa T., Wakasugi K., Yamanaka K.* // Cell Death Dis. 2014. V. 5. № 10. P. e1497.
72. *Abrahamson M., Barrett A., Salvesen G., Grubb A.* // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. № 24. P. 11282–11289.
73. *Zavasnik-Bergant T., Bergant M., Jaras M., Griffiths G.* // Radiol. Oncol. 2006. V. 40. P. 183–188.
74. *Lutgens S.P.M., Cleutjens K.B.J.M., Daemen M., Heeneman S.* // FASEB J. 2007. V. 21. P. 3029–3041.
75. *Turk V., Stoka V., Turk D.* // Front. Biosci. 2008. V. 13. P. 5406–5420.
76. *Romaus-Sanjurjo D., Regueiro U., López-López M., Vázquez-Vázquez L., Ouro A., Lema I., Sobrino T.* // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 5. P. 2486.
77. *Pupyshev A.B., Belichenko V., Tenditnik M.V., Bashirzade A.A., Dubrovina N.I., Ovsyukova M.V., Akopyan A.A., Fedoseeva L.A., Korolenko T.A., Amstislavskaya T.G., Tikhonova M.A.* // Pharmacol. Biochem. Behav. 2022. V. 217. P. 173406.
78. *Pupyshev A.B., Korolenko T.A., Akopyan A.A., Amstislavskaya T.G., Tikhonova M.A.* // Neurosci. Lett. 2018. V. 672. P. 140–144.

Some Advanced Biomarkers of Neurodegenerative Disorders: Focus on Cystatin C

T. A. Korolenko[a], A. B. Pupyshev[a], V. M. Belichenko[a], M. A. Tikhonova[a], and T. G. Amstislavskaya[a, b]

[a] *Scientific_Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

[b] *Novosibirk State University, Novosibirsk, Russia*

The search for biological markers of neurodegenerative diseases, namely, Alzheimer's (AD) and Parkinson's (PD) diseases, is actual problem for fundamental biology and modern medicine. The aim of this review was to present some new results on biomarkers of these neurodegenerative disorders, mainly in biological fluids, like plasma and cerebrospinal fluid. Novel biomarkers in AD include plasma assays for amyloid-β and phosphorylated tau and PET (positron emission tomography) scans, which show great promise for clinical and research use. In PD research, serum cystatin C (Cst3) and homocystein in PD patients were higher than in serum of the normal control group and they were considered as new inflammatory biomarkers. Cst3 in biological fluids was suggested as a promising biomarker for diagnosing PD. Recently, extracellular vesicles (exosomes) have been reported as a new concept in the biomarker field. Serving as transfer vehicles between cells, they represent a promising source of biomarkers for a number of diseases, including neurodegenerative disorders. To date, developmental mechanisms and approaches to the treatment of neurodegenerative diseases (AD, PD) seemingly are extremely relevant, requiring common solutions and the development of new approaches.

Keywords: neurodegeneration, biomarkers, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cystatin C, exosomes