

МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© 2023 г. М. А. Никитина¹ *, В. М. Алифиров¹, С. О. Бородина¹, Е. С. Королёва¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, кафедра неврологии и нейрохирургии, Томск, Россия

Поступила в редакцию 16.02.2023 г.

После доработки 01.03.2023 г.

Принята к публикации 03.03.2023 г.

Данная обзорная статья посвящена описанию роли биомаркеров периферической крови, участвующих в нейродегенерации и нейрорегенерации при болезни Паркинсона: BDNF, Катепсин D, NSAM, миелопероксидаза, ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES) и молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1). Представляемые биомаркеры, являющиеся важными индикаторами биологических процессов, перспективно рассматривать в отношении ранней диагностики, прогнозирования течения заболевания и разработки новых возможностей болезнью-модифицирующей терапии болезни Паркинсона, так как они связаны с нейропротективными и нейротрофическими системами.

Ключевые слова: нейродегенерация, болезнь Паркинсона, нейротрофический фактор головного мозга, BDNF, миелопероксидаза, Катепсин D, NSAM, PAI-1, PDGF, RANTES, ICAM-1

DOI: 10.31857/S1027813323030135, EDN: YVBIUQ

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — это нейродегенеративное заболевание, уступающее по распространенности только болезни Альцгеймера (БА) [1, 2]. Рост заболеваемости связан с увеличением продолжительности жизни и общим старением населения [3]. БП относится к мультисистемной α -синуклеинопатии, приводящей к гибели дофаминергических нейронов среднего мозга. Помимо пожилого возраста, который является общеизвестным фактором риска заболевания, дегенерации дофаминергических нейронов также способствуют факторы окружающей среды и генетические дефекты [4]. Стоит отметить, что органические химические вещества и пестициды, такие как 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) и ротенон, помимо непосредственного повреждения дофаминергических нейронов, наносят долгосрочный ущерб нейронам центральной нервной системы (ЦНС), влияя на метилирование ДНК и способствуя развитию воспалительных реакций в паренхиме головного мозга [5, 6]. Основываясь на вышеупомянутых данных о факторах окружающей среды и воспалении, научные исследования были сосредоточены на изучении возможной роли медиаторов воспаления в патофизиологии и прогрессировании БП.

Полученные к настоящему времени знания о патофизиологии БП ограничены и достаточно противоречивы. После анализа данных исследований, проведенных в области нейродегенеративных заболеваний, нейробиологи обнаружили связь между дегенерацией головного мозга и устойчивым воспалением [7, 8]. Что касается БП, прогрессирующая дегенерация дофаминергических нейронов была идентифицирована в компактной части черной субстанции наряду с включениями агрегатов α -синуклеина, также известного как тельца Леви [9, 10]. Дальнейшие исследования установили наличие этих включений в периферической нервной системе, что способствовало выводам о том, что патологический процесс начинается на периферии, а затем распространяется на ЦНС, в соответствии с системой стадирования Heiko Braak [11]. В исследованиях БП на крысиных моделях воспалительный процесс был идентифицирован в виде активированной микроглии, продуцирующей цитокины, увеличения аутореактивных Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток с МНС II комплексами в периферической и центральной нервной системе [12]. Возможно, механизмы молекулярной мимикрии связывают дегенерацию дофаминовых нейронов и различные вирусные инфекции [13]. Более того, скопления α -синуклеина, обнаруженные в головном мозге и кишечнике, по-видимому, устанавливают определенную связь между этими двумя, казалось бы, не связанными между собой ор-

* Адресат для корреспонденции: 634050, Томск, Московский тракт, 2, e-mail: nikitina_ma@mail.ru.

Таблица 1. Классификация биомаркеров

Виды биомаркеров	Характеристика
Биомаркеры восприимчивости/риска	Отражают потенциальный риск заболевания
Диагностические биомаркеры	Используются с целью ранней и точной диагностики, для подтверждения наличия заболевания
Прогностические биомаркеры	Предсказывают течение и темп прогрессирования заболевания. Такие биомаркеры могут быть одновременно и предиктивными
Предиктивные (предсказывающие) биомаркеры	Определяют ответ на терапию и/или токсичность лекарственных препаратов. Они дают информацию о том, какие пациенты могут или, наоборот, маловероятно получить пользу от конкретного лечения

ганами, а воспаление в кишечнике функционирует как возможная отправная точка для нейродегенерации в компактном веществе черной субстанции [14].

Согласно определению, предложенному рабочей группой по биомаркерам, FDA-NIH [15], биомаркеры – это характеристики, которые объективно измеряются и оцениваются как индикаторы нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство.

Несмотря на то, что не существует единой общепринятой классификации биомаркеров, наиболее удачной является их группировка с точки зрения роли в персонализированной медицине [16, 17] (табл. 1).

Так, в качестве прогностических маркеров, определяющих особенности клинического течения БП и ответа на противопаркинсоническую терапию, может быть использован мозговой нейротрофический фактор (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF), белок отвечающий за развитие, регенерацию, сохранение и поддержание нейронов, участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов [18]. Во взрослом организме основная функция BDNF – нейротрофическая [19].

Другие потенциальные нейромаркеры включают хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES), коррелирующий с двигательными функциями у пациентов с БП [20], катепсин D (протеаза, активность которой, как было установлено, связана с гибелью клеток при моделировании БП на приматах) [21]; миелопероксидаза (МПО), фермент с нейротоксическими эффектами, изучавшимися в экспериментальной модели БП на грызунах [22]; молекула адгезии нервных клеток (NCAM) как потенциальный нейротрофический медиатор [23]; тромбоцитарный фактор роста АВ (PDGF-AB/BB), регенеративные свойства которого были продемонстрированы на крысиной модели БП [24].

Цель данной обзорной статьи – описать роль биомаркеров периферической крови, участвующих

в процессах нейродегенерации и нейрорегенерации при болезни Паркинсона.

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (BDNF)

Между BDNF и дофаминергической системой существует тесная связь. Данный белок обладает протективным эффектом в отношении дофаминергических нейронов и способствует их выживаемости. Дофамин, в свою очередь, способен индуцировать транскрипцию гена BDNF. Вероятно, что при формировании позитивных симптомов шизофрении наблюдается повышенный синтез BDNF за счет активации дофаминергической системы. Также, возможно, сам BDNF может усиливать позитивные симптомы, обеспечивая выживаемость дофаминергических нейронов [18].

Нейротрофины синтезируются в основном в ЦНС, а также в ненейрональных периферических клетках, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты [25], эндотелиальные клетки сосудов [26], клетки гладких и скелетных мышц [27]. Установлено, что экспрессия BDNF осуществляется в гиппокампе, лобной коре, среднем мозге, миндалевидном теле, гипоталамусе, стриатуме, мосту и продолговатом мозге [28]. BDNF играет ключевую роль в развитии нервной системы, влияя на дифференцировку клеток, развитие нейронов, нейрогенез, синаптогенез и синаптическую пластичность [29–31]. Кроме того, было показано, что нейродегенеративные и психоневрологические расстройства могут быть частично обусловлены дефектами синаптической пластичности, связанными с недостаточным обеспечением нейронов BDNF и другими нейротрофическими факторами [32, 33]. Вследствие этого, возникает необходимость поиска новых методов повышения уровня BDNF, как средства профилактики и терапии неврологических заболеваний.

Изменения в регуляции специфических нейротрофических факторов и их рецепторов связаны с развитием нейродегенеративных заболеваний. Нейротрофины предотвращают гибель клеток и поддерживают пролиферацию и созревание нейронов, усиливая рост и функционирование пора-

женных нервных клеток при БП и БА [19, 34]. В современных методах лечения БП и БА, целью которых является прекращение прогрессирования нейродегенерации, вопрос о применении нейротрофических факторов на ранних, умеренных и даже поздних стадиях этих заболеваний остается одним из наиболее актуальных. Несмотря на то, что исследования на животных моделях многообещающие, их эффективность в клинических исследованиях остается спорной [35, 36].

Активируя киназный путь IP3K/Akt, нейротрофины ингибируют процессы, вызывающие гибель клеток [37–39]. Напротив, снижение экспрессии нейротрофинов, особенно BDNF, наблюдаемое в процессе старения и при нейродегенеративных заболеваниях, способствует прогрессированию нейродегенеративного процесса и гибели нейронов [40]. Снижение уровня BDNF в сыворотке крови и головном мозге наблюдается у индивидуумов с депрессией, у пациентов с БА и БП [19, 40–43]. У последних гибель дофаминергических нейронов, обуславливает двигательные нарушения, когнитивный дефицит и психические расстройства [44–48], коррелирует с нарушением памяти и способностью к обучению [32, 49–51]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что снижение уровня BDNF при БП может способствовать гиперэкспрессии α -синуклеина и ингибированию синтеза дофамина [52–54]. Более того, сообщается, что гиперэкспрессия α -синуклеина при БП подавляет продукцию нейротрофинов (BDNF и NGF — nerve growth factor, фактор роста нервов) в черной субстанции головного мозга [55]. BDNF участвует в регуляции тирозингидроксилазы, которая также снижается при БП, что приводит к двигательным расстройствам [19, 56]. Сайленсинг (репрессия, замалчивание) гена, кодирующего BDNF, у мышей приводит к потере дофаминергических нейронов, что подтверждает его роль в защите нервных клеток от повреждения и нейропротекции [57, 58]. Существуют исследования, показывающие, что нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF) также может предотвращать дегенерацию дофаминергических нейронов при БП [59, 60].

Нейропротекторный эффект BDNF является результатом активации пути TrkB/MAPK/ERK1/2/IP-3K/Akt, что приводит к ослаблению нейротоксичности глутамата, оксида азота (NO) и уменьшению повреждения клеток, вызванного окислительным стрессом [61]. Напротив, при БП наблюдается усиление окислительного стресса, глутаматной нейротоксичности, продукции NO и процесса апоптоза [62–64].

Следует отметить, что объем данных, указывающих на связь между снижением уровня BDNF и прогрессированием БП, неуклонно растет [19, 56, 58, 65–67].

МИЕЛОПЕРОКСИДАЗА

Миелопероксидаза (МПО) представляет собой лизосомальный фермент, состоящий из двух тяжелых и двух легких субъединиц, являющийся основным компонентом полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов), который был также обнаружен в лизосомах моноцитов [68].

МПО является компонентом арсенала врожденной иммунной системы, присутствующим в везикулах фагоцитов. При фагоцитозе нейтрофилами и моноцитами чужеродных микроорганизмов, везикулы, содержащие МПО, сливаются с фагосомой, высвобождая фермент, который реагирует в присутствии перекиси водорода (H_2O_2) с ионами хлорида (Cl^-) с образованием сильнодействующего окислителя, хлорноватистой кислоты (HOCl), что лежит в основе действия отбеливателей [69–71].

Несмотря на то, что окислители, производимые МПО, обладают бактерицидным действием и, следовательно, играют положительную роль, эти вещества также могут повреждать здоровые клетки. Ген МПО считается миелоид-специфичным, так как он экспрессируется миелоидными клетками-предшественниками костного мозга, но при БП и БА его экспрессия была обнаружена в астроцитах, клетках микроглии и нейронах [68, 72–76].

МПО играет важную роль не только в защите от микроорганизмов, но и в патогенезе сердечной дисфункции, атеросклероза, заболеваний дыхательных путей и ЦНС [77–79]. Так при БП и болезни Гентингтона достоверно более высокие уровни МПО выявлены в образцах среднего мозга и в образцах хвостатого ядра соответственно, тогда как при боковом амиотрофическом склерозе в образцах моторной коры отличий данного фермента не выявлено по сравнению с группой контроля [22]. Более того, результаты анализа тканей головного мозга на мышиной модели БП hMPO-A53T показали, что экспрессия МПО происходит в нейронах компактной части черной субстанции. Установлено, МПО способствует нитрации и карбамилрованию α -синуклеина, что приводит к повышенной его агрегации, а клинически — к более выраженным двигательным нарушениям БП и более раннему дебюту моторных проявлений. Кроме того, нейрональная экспрессия МПО была описана при БА в зернистых и пирамидных нейронах гиппокампа. Также при рекуррентном депрессивном расстройстве была продемонстрирована корреляция между повышенным уровнем МПО в сыворотке крови и снижением когнитивных функций [80, 81].

МПО экспрессируется как форма предшественника проМПО, которая секретируется, потенциально распространяя окислительное повреждение на соседние нейроны. Представленные данные свидетельствуют о том, что МПО может быть хорошей мишенью для разработки терапевтических средств, блокирующих его активность.

Это может привести к снижению окисления и агрегации α -синуклеина, вследствие чего к уменьшению тяжести БП. Недавно была завершена I фаза исследования с использованием ингибитора МПО для лечения БП [72, 82]. Кроме того, исследования на животных моделях рассеянного склероза [83] и мультисистемной атрофии [84, 85] показывают положительные эффекты блокирования активности МПО.

С другой стороны, была описана новая форма акинетико-ригидного синдрома — паркинсонизм у пациентов с дефицитом МПО фагоцитов [86]. Согласно данным исследования, установлен характерный фенотип нейродегенеративного заболевания: молодой возраст дебюта двигательных проявлений паркинсонизма, женский пол, отрицательный семейный анамнез по БП, но положительный по дефициту МПО, превалирование в клинической картине акинетико-ригидного синдрома (признак вторичного паркинсонизма), удовлетворительная чувствительность к специфическим противопаркинсоническим препаратам.

КАТЕПСИН D

Катепсин D (CTSD) является аспарагиновой протеазой, присутствующей в лизосомах всех клеток организма человека [87]. В головном мозге фермент экспрессируется преимущественно в дофаминергических нейронах коры, гиппокампа, полосатого тела и черной субстанции [88]. Изначально фермент синтезируется как про-CTSD в комплексе Гольджи и транспортируется в эндосомы, где впоследствии теряет свой ингибирующий про-пептид, превращаясь в активную форму одноцепочечного катепсина D [89]. В результате трансформации в лизосомах, фермент приобретает свою конечную структуру, состоящую из одной легкой цепи (14 кДа) и одной тяжелой цепи (31–33 кДа), соединенных друг с другом нековалентными связями [90].

Катепсин D играет значительную роль в поддержании белкового гомеостаза нейронов [91], участвует в протеолизе таких патологических белков, как α -синуклеин, β -амилоид и гентингин, являющихся индукторами нейродегенеративных процессов [90]. Существует 11 вариантов мутаций катепсина D, выявленных у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями: A58V, S100F, G149V, F229I, Y255X, W383C, R399H, V95I, G145V, A239V и R266H, четыре из которых связаны с БП (V95I, G145V, A239V, R266H). Однако, при исследовании воздействия данных мутаций на экспрессию и функционирование фермента было доказано, что они не влияют на его трансформацию, транспортировку в лизосомы и активность. Более того, вариант A239V показал усиленный протеолиз α -синуклеина [92]. В данном случае парадоксальное накопление α -синуклеина может

быть объяснено тем, что в процессе белкового гидролиза катепсин D создает множество укороченных на C-конце фибрилл, служащих субстратом для агрегации α -синуклеина [93]. Из-за структурных ограничений протеасом, данные белковые макроагрегаты удаляются исключительно путем макроаутофагии и шаперон-зависимой аутофагии. Однако, при избыточной белковой агрегации, типичной для БП, их возможности резко сокращаются, что приводит к накоплению α -синуклеина в клетках [90].

При гаплонедостаточности катепсина D у пациентов с БП наблюдалась дисфункция лизосом, способствующая межклеточной передаче агрегатов α -синуклеина и приводящая к гибели дофаминергических нейронов [94]. Внутриклеточное введение нейротоксина ротенона также способствовало лизосомальной дисфункции, вызывая пермеабиллизацию данных органелл и переход катепсина D в цитоплазму, что является триггером клеточного апоптоза [90]. Как показали исследования, несмотря на то, что не все нейронные лизосомы содержат данную эндопептидазу, катепсин D является более значимым маркером лизосомальной дисфункции, чем LAMP-1 [95] или катепсин-B и L [96], так как их выключение не вызывало столь значительных внутриклеточных изменений.

Глобальный анализ протеомики тканей головного мозга при транзиторной мозговой ишемии у крыс показал, что экспрессия катепсина D снижает степень белковой агрегации при инсульте [97], улучшая клиренс разрушенных белков [98]. При исследовании роли катепсина D в развитии инсульта на модели мышей с кислородно-глюкозной депривацией посредством окклюзии средней мозговой артерии было выявлено, что альтернативные изменения в его структуре являются начальным звеном патогенеза инсульта, приводящим к агрегации белков, оксидативному стрессу и клеточной гибели, аналогично процессам нейродегенерации при БП. Уровни про-CTSD и катепсина D значительно снижались в первый час эксперимента, что объясняется распадом обеих форм и недостаточным транспортом прокатепсина к лизосомам. Помимо белковой деградации, протеолитическая активность самого фермента также постепенно снижалась в данной модели [99].

Исходя из изложенного, фермент-заместительная терапия является перспективным направлением патогенетического лечения БП. Так, в экспериментальном исследовании 2022 года при воздействии на H4-нейроглиомные клетки рекомбинантным активированным проферментом gHsCTSD отмечалось увеличение сигнала от внутриклеточного катепсина D, а также снижение концентрации нерастворимых агрегатов α -синуклеина, в то время как уровень Triton-растворимого синуклеина оставался прежним. Следует также от-

метить, что исследуемые нейрональные клетки сохраняли спонтанную активность и способность к генерации импульсов, следовательно, введенный профермент не влияет на их электрофизиологическую характеристику [100].

ИНГИБИТОРЫ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА ПЕРВОГО ТИПА (PAI-1)

В норме тканевый активатор плазминогена (tPA) активирует плазминоген, превращая его в активный плазмин [101]. Недавние исследования показали, что плазмин способен расщеплять α -синуклеин, предотвращая его агрегацию и образование токсических телец Леви, чтобы уменьшить гибель нейронов [102]. Напротив, воспалительные цитокины увеличивают синтез ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI-1), главного природного протеазного ингибитора фибринолиза [103], и это снижает как выработку плазмина, так и последующий плазмин-опосредованный протеолиз α -синуклеина, поддерживая его дальнейшую агрегацию. Данная гипотеза, ориентированная на БП, имеет потенциал для стратегий лечения, направленных на расщепление агрегатов α -синуклеина в головном мозге. Так, регуляция tPA и uPA/uPAR в первую очередь осуществляется классом белков, называемых серпинами [104–106]. Именно профессор Patrik Brundin предложил, что для развития БП необходимо наличие трех составляющих: (I) триггеров, запускающих болезнь; (II) фасилитаторов, помогающих триггерам вызвать заболевание; и (III) промоторов, которые способствуют прогрессированию заболевания [107].

ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF, platelet-derived growth factor) является димерным гликопротеином, состоящим из двух субъединиц, соединенных дисульфидной связью. Существует четыре вида гомодимеров данного фермента – PDGF-A, -B, -C, -D, и один гетеродимер – AB. Все факторы роста, кроме PDGF-CC, синтезируются в виде проферментов и активируются путем частичного протеолиза при секреции [108]. При связывании PDGF-лиганда с PDGF- α -рецептором, происходит его димеризация, индуцирующая аутофосфорилирование внутриклеточных киназ с последующей активацией сигнальных молекул [109]. Существует две рецепторные тирозинкиназы, способные образовывать гомо- и гетеродимерные рецепторные комплексы, PDGFR- α и - β . PDGFR- $\alpha\alpha$ активируется PDGF-AA, -AB, -CC и -BB, PDGFR- $\alpha\beta$ активируется PDGF-AB, -BB и -CC, и PDGFR- $\beta\beta$ активируется PDGF-BB и -DD. Все лиганды и рецепторы PDGF были обнаружены в ЦНС млекопитающих [110].

PDGF играет важную роль, начиная с периода гастрюляции до поддержания гомеостаза зрелых нейронов, способствуя развитию как преплакодных предшественников, плакодной эктодермы, и клеток нервного гребня, так и взрослых нейральных предшественников в сочетании с другими факторами. При травмах или различных стрессах, PDGF повышает возбудимость нейронов, воздействуя на ионные каналы и синаптическую пластичность. Кроме того, PDGF обладает антиапоптотической способностью, главным образом посредством сигнального пути PI3-K/Akt. Исследования предполагают участие PDGF в формировании дендритных шипиков, что имеет решающее значение для развития памяти [111]. PDGF-AB необходим для роста и миграции мезенхимальных клеток [112], его экспрессия увеличивается в заживающей ране или при хронических воспалительных заболеваниях [113].

Существует подгруппа клеток в субвентрикулярной зоне, с рецепторами тромбоцитарноподобного фактора роста типа α (PDGFR α + клетки) [114]. Данные глиальные предшественники мигрируют из субвентрикулярной зоны латерально к стриатуму и дорсально к белому веществу и неокортикальному серому веществу, где дают начало астроцитам и олигодендроцитам [115]. В некоторых исследованиях упоминаются другие мультипотентные клетки в передних отделах головного мозга, имеющие PDGF- α рецептор, которые являются предшественниками не только олигодендроцитов, астроцитов, но и нейронов [116]. Впоследствии было установлено, что PDGFR α + клетки дифференцируются в пирамидные глутаматергические нейроны грушевидной коры, полигональные астроциты A2B5–/GD3–/GFAP+, радиальную глию A2B5–/GD3+/GFAP+, незрелые нейроны TuJ1+ и олигодендроциты O4+ [117]. Однако данные исследования показали, что PDGFR α + клетки способны давать начало нейронам только в неокортексе новорожденных до 12-го дня постнатального развития, во взрослом же возрасте дифференцировка осуществляется только по глиальной линии [118].

При проведении оценки уровня 160 иммунных маркеров в плазме крови пациентов с БП и деменцией, было выявлено, что уровни PDGF-AA и PDGF-BB имеют более высокий коэффициент корреляции с уровнем α -синуклеина, чем другие маркеры, 0.460 и 0.535 соответственно [119].

Воздействуя на NR2B-содержащие NMDA-рецепторы в нейронах гиппокампа *in vitro*, PDGF-BB ингибирует возбуждающие постсинаптические потенциалы, что говорит об антиэксцитотоксическом эффекте фермента [120]. Помимо прямого действия, он также индуцирует экспрессию генов выживания, включая GSK3 β и фосфатидилинозитол-3-киназа K (PI3K)/Akt [121]. Также было выявлено, что PDGF-BB более эффективно пре-

пятствует возникновению оксидативного стресса, чем PDGF-AA, активируя антиоксидантные ферменты [122]. Помимо нейронов, подвергшихся ишемии, нейропротекторная роль PDGF описана для дофаминергических нейронов [121, 123].

ХЕМОКИН, ЭКСПРЕССИРУЕМЫЙ И СЕКРЕТИРУЕМЫЙ Т-КЛЕТКАМИ ПРИ АКТИВАЦИИ (RANTES)

Хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES) по своей структуре представляет полипептид, состоящий из 68 аминокислот, и обладает провоспалительной активностью. RANTES инициирует миграцию Т-лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления, связываясь со специфическими рецепторами, сопряженными с G-белком (GPCR), а именно — CCR1, CCR3, CCR4 и CCR5 [124]. При измерении концентрации различных цитокинов в сыворотке крови пациентов с БП было выявлено, что уровень RANTES и 6 других биомаркеров был значительно выше по сравнению с контрольной группой (Hedges g , 0.605; 95% CI, 0.111–1.099; $p = 0.02$), что свидетельствует об участии хемокина в формировании воспалительной реакции и патогенезе БП [125]. Также была подтверждена корреляция между тяжестью БП и уровнем RANTES в сыворотке, так как его концентрация ступенчато возрастала в зависимости от стадии по шкале Хен и Яра и длительности болезни. Таким образом, RANTES может служить суррогатным биомаркером для оценки тяжести БП, выступая в качестве меры для оценки эффективности фармакологического вмешательства [126].

В 2016 г. было высказано предположение о возможном влиянии хемокинов на предрасположенность к возникновению БП в зависимости от их экспрессии и функциональной активности. В результате исследования образцов ДНК пациентов с БП и контрольной группы полиморфизм RANTES (–28C>G) был выявлен у 12.5% больных БП. Было установлено, что С-аллель обладает нейропротективным эффектом, в то время как G-аллель ассоциирован с развитием нейродегенеративного заболевания [127].

При исследовании взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов RANTES с риском возникновения спорадической БП в индийской популяции было выявлено существенное различие в частоте встречаемости гетерозиготного CG-генотипа для RANTES (–28 C>G), в то время как в контрольной группе преобладал GC+CC-генотип. Более того, сочетание аллелей G-A-G-C для RANTES (–403 A/G) и RANTES (–28 C/G) было ассоциировано с риском возникновения БП ($OR = 6.18$, $p = 0.005$) [128].

Установлено, что повышение RANTES вызывает хроническую инфильтрацию CD4+ и CD8+-лимфоцитами, играющую важную роль в развитии дисфункции nigrostriарной системы, что было подтверждено в модели БП у крыс, индуцированной введением MPTP [129]. В аналогичном исследовании было определено влияние RANTES на повышенную миграцию в черную субстанцию субпопуляции CD4+-лимфоцитов — Т-хелперов-17. Инвазия лимфоцитов данного типа вызывала наибольшую гибель дофаминергических нейронов, по сравнению с эффектом от инвазии Т-хелперов 1 типа или регуляторных Т-лимфоцитов, чья миграция не индуцируется RANTES [130, 131]. Тем не менее, в опыте на обезьянах с гемипаркинсонизмом при введении пептида NEMO-связывающего домена, блокирующего NF-κB-сигнальный путь, было выявлено снижение воспалительной инфильтрации черной субстанции за счет CD8+-лимфоцитов, а также уровня экспрессии RANTES [132], так как данный путь ассоциирован с промоторным участком гена RANTES [133].

При исследовании эффекта блокирующих анти-тел было выявлено, что нейтрализация RANTES значительно снижала лимфоцитарную инфильтрацию, экспрессию индуцируемой NO-синтазы, глияльного фибриллярного кислого протеина (GFAP), интегрин альфа-М (CD11b), IL-1β в черной субстанции, что подтверждается уменьшением доли погибших нейронов (22%, в отличие от 65% в контрольной группе). Данные результаты свидетельствуют о значительной роли хемокина в процессах микроглиальной активации и формировании вторичного воспаления [134]. Также было обнаружено, что фенольные смолы пальмового масла способствуют снижению экспрессии RANTES и других хемокинов, секретируемых реактивными астроцитами в ответ на стимуляцию IL-1β, оказывая нейропротективное действие. Более того, эффект был дозо- и время-зависимым: спустя 96 ч экспозиции уровень RANTES снижался на 65% при концентрации 10 мкл/мл, в то время как при концентрации 20 мкл/мл — от 64 до 82% [135].

МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1, intercellular adhesion molecule) является иммуноглобулиноподобной молекулой клеточной адгезии, присутствующей на мембранах эндотелиальных клеток и связывающаяся с интегрином αLβ2 — LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1), экспрессируемым на поверхности Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, который участвует в рекрутировании этих клеток к очагу нейронального воспаления. В ЦНС ICAM-1 экспрессируется астроцитами [136]. Экспериментальным способом было доказано усиление активности ICAM-1 эндотелиальных

клеток при воздействии провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β . Также была обнаружена новая функция белковой молекулы — регуляция ферментов, участвующих в метаболизме амилоида. Результаты генетического анализа показали, что усиление экспрессии ICAM-1 возникает в результате выключения гена KDM7A, приводящего к возможному преобладанию влияния TFEB на лизосомальные функции путем увеличения активности лизосомальных белков [137].

В эксперименте на крысах с индуцированной БП было выявлено, что количество CD4-иммунокомпетентных клеток увеличивалось в поврежденной черной субстанции. Эти клетки также экспрессировали специфический фактор транскрипции Т-хелперов-17 ROR γ t, способствующий их миграции и накоплению в данной области. В описываемом исследовании было установлено, что добавление культуры Т-хелперов-17 к культуре вентральных мезэнцефальных нейронов уменьшало количество TH+NeuN+, тирозингидроксилаза-позитивных, и TH–NeuN+ нейронов [138]. Проведенный в 2018 году анализ базы данных Киотской энциклопедии генов и геномов (KEGG), содержащей информацию о генных продуктах, связанных в сети белковых взаимодействий, показал высокую степень значимости ICAM-1 в развитии БП [139].

Результаты проточной цитометрии показали, что эндотелиальные клетки, определяемые как клетки CD45-CD31+, мозга мышей, на 4-й день после инъекции МРТР экспрессировали более высокий уровень ICAM-1 по сравнению с клетками мышей, получавших физиологический раствор. Более того, блокирование LFA-1 и ICAM-1 специфическими антителами уменьшало выраженность моторных проявлений БП, способствовало увеличению TH+–клеток [140].

На той же модели БП был установлен факт непосредственного взаимодействия между LFA-1 рецепторов Т-хелперов-17 и ICAM-1 рецепторов дофаминергических нейронов, что говорит о прямом цитотоксическом влиянии лимфоцитов на вентральные мезэнцефальные нейроны. Данное взаимодействие активирует JNK-сигнальный путь с последующим увеличением экспрессии двух AP-1 сигнальных молекул c-Jun и c-Fos, индуцирующих процессы клеточного апоптоза. Т-хелперы-17 также вызывают активацию матриксной металлопротеиназы-9 и каспазы-3, двух ключевых протеолитических ферментов, участвующих в запрограммированной гибели клеток [138].

В исследовании влияния периферического воспаления на очаг нейродегенерации в nigro-стриарной системе, вызванный интранигральной инъекцией липополисахарида, ОТ-ПЦР анализ показал индукцию экспрессии мРНК ICAM-1 в течение 6 ч после инъекции [141]. В более ранних исследованиях биоптата пациентов с БП была

выявлена лейкоцитарная инфильтрация черной субстанции в 5 раз превышающая показатели контрольной группы ($P < 0.001$), при иммуногистохимическом анализе данных образцов на 5 различных антител к ICAM-1 реактивные астроциты показали интенсивное окрашивание по сравнению с астроглией непораженных участков, что свидетельствует о высокой экспрессии ICAM-1 в данной области и его роли в поддержании иммунного воспаления [136].

Мультиплексный иммуноанализ уровня ICAM-1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови больных БП показал выраженную положительную корреляцию между концентрацией ICAM-1 и БП-специфическими биомаркерами в ликворе (t-Tau, p181-Tau и α -синуклеин) у пациентов обоих полов, в то время как аналогичная корреляция в сыворотке была выражена только у женщин и только в отношении t-Tau, p181-Tau. На основании полученных результатов было высказано предположение о возможной независимой регуляции уровня воспаления в ЦНС и периферической крови. Исходя из этого, измерение данного биомаркера в ликворе является наиболее достоверно отражающим патологию ЦНС: значимая корреляция воспалительных маркеров между цереброспинальной жидкостью и сывороткой была обнаружена только в 25% случаев (у 9 из 36 пациентов) среди мужчин и у 38% женщин с БП. Дополнительно при анализе взаимосвязи с возрастом было выявлено, что более высокий уровень ICAM-1 ассоциирован с более пожилым возрастом [142].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания представляют собой состояния, характеризующиеся дегенеративными изменениями структур нервной системы. Поскольку нейроны сложно поддаются регенерации, их кумулятивное повреждение может привести к таким возраст-зависимым заболеваниям, как БП, болезнь Альцгеймера и другим. Несмотря на многолетние фундаментальные исследования, в настоящее время патогенез данных заболеваний до конца неизвестен. На сегодняшний день установлено, что сочетание генетических мутаций, иммунологической дисфункции, окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, нейровоспаления и агрегации внеклеточного α -синуклеина вносят существенный вклад в развитие БП [143–146].

Учитывая свойства BDNF, наличие связи между его снижением и прогрессированием БП, отсутствие лекарств, излечивающих от БП, в настоящее время продолжается поиск эффективных терапевтических средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, и применение BDNF представляется весьма перспективным направлением

в оптимизации лечения и реабилитации данной категории больных.

Было проведено несколько исследований, установивших безопасность и терапевтическую эффективность ингибитора миелопероксидазы, что также может оказывать благотворное влияние на лечение нейродегенеративных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет окислительный стресс, индуцированный ее экспрессией.

Также установлено, что фермент-заместительная терапия (при воздействии на H4-нейроглиальные клетки рекомбинантным активированным проферментом rHsCTSD) является перспективным направлением патогенетического лечения БП, способствующая снижению концентрации агрегатов α -синуклеина.

Согласно проведенным исследованиям, хорошо охарактеризована нейропротекторная роль тромбоцитарного фактора роста для дофаминергических нейронов [121], что позволяет предположить возможность применения заместительной терапии PDGF у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, в том числе БП [123].

Таким образом, в настоящее время большинство исследований имеет трансляционную направленность, связаны с поиском биомаркеров заболеваний и разработкой персонализированных подходов к терапии. Потенциальным преимуществом идентификации биомаркеров для диагностики нейродегенеративных заболеваний является возможность прогнозирования течения и темпа прогрессирования заболевания, в мониторинге ответа на терапию. Накопление информации о идентификации биомаркеров является достаточно сложной и очень важной задачей, так как это помогает не только более точно понять патогенез нейродегенеративных заболеваний, но и выявить людей с данными расстройствами на доклинической стадии болезни, потенциально применять у них болезнью модифицирующую терапию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marogianni C., Sokratous M., Dardiotis E., Hadjigeorgiou G.M., Bogdanos D., Xiromerisiou G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 22. P. 8421.
2. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M. // *Neurology*. 2007. V. 68. № 5. P. 384–386.
3. Tysnes O.-B., Storstein A. // *J. Neural Transm.* 2017. V. 124. № 8. P. 901–905.
4. Cocoros N.M., Svensson E., Szépligeti S.K., Vestergaard S.V., Szentkúti P., Thomsen R.W., Borghammer P., Sørensen H.T., Henderson V.W. // *JAMA Neurol.* 2021. V. 78. № 12. P. 1461.
5. Boyko A.A., Troyanova N.I., Kovalenko E.I., Sapozhnikov A.M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 12. P. 2633.
6. Nandipati S., Litvan I. // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016. V. 13. № 9. P. 881.
7. Uddin Md.S., Kabir M.T., Jalouli M., Rahman M.A., Jeandet P., Behl T., Alexiou A., Albadrani G.M., Abdel-Daim M.M., Perveen A., Ashraf G.M. // *Curr. Neuropharmacol.* 2022. V. 20. № 1. P. 126–146.
8. Kwon H.S., Koh S.-H. // *Transl. Neurodegener.* 2020. V. 9. № 1. P. 42.
9. Ponce J., Ulu A., Hanson C., Cameron-Smith E., Bertoni J., Wuebker J., Fisher A., Siu K.C., Marmelat V., Adamec J., Bhatti D. // *Front. Aging Neurosci.* 2022. V. 14. P. 780811.
10. Jankovic J., Tan E.K. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. V. 91. № 8. P. 795–808.
11. Sonnen J.A. // *Neuronal Cell Death* / ed. Jahani-Asl A. New York, NY: Springer US, 2022. V. 2515. P. 255–279.
12. Pal R., Tiwari P.C., Nath R., Pant K.K. // *Neurol. Res.* 2016. V. 38. № 12. P. 1111–1122.
13. 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.
14. Jo S., Kang W., Hwang Y.S., Lee S.H., Park K.W., Kim M.S., Lee H., Yoon H.J., Park Y.K., Chalita M., Lee J.H., Sung H., Lee J.Y., Bae J.W., Chung S.J. // *Npj Park. Dis.* 2022. V. 8. № 1. P. 87.
15. FDA-NIH Biomarker Working Group // Silver Spring Food Drug Adm. 2016.
16. Parnetti L., Gaetani L., Eusebi P., Paciotti S., Hansson O., El-Agnaf O., Mollenhauer B., Blennow K., Calabresi P. // *Lancet Neurol.* 2019. V. 18. № 6. P. 573–586.
17. Konradi A.O. // *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022. V. 2. № 3. P. 6–16.
18. Бойко А.С., Лосенков И.С., Дмитриева Е.Г. // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. V. 4. P. 212–217.
19. Palasz E., Wysocka A., Gasiorska A., Chalimoniuk M., Niewiadomski W., Niewiadomska G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 3. P. 1170.
20. Rentzos M., Nikolaou C., Andreadou E., Paraskevas G.P., Rombos A., Zoga M., Tsoutsou A., Boufidou F., Kapaki E., Vassilopoulos D. // *Acta Neurol. Scand.* 2007. V. 116. № 6. P. 374–379.

21. Yelamanchili S.V., Chaudhuri A.D., Flynn C.T., Fox H.S. // *Mol. Neurodegener.* 2011. V. 6. № 1. P. 52.
22. Choi D.-K. // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 28. P. 6594–6600.
23. Ravindran G., Rao H.S. // *Stem Cells Dev.* 2006. V. 15. № 4. P. 575–582.
24. Zachrisson O., Zhao M., Andersson A., Danneus K., Häggblad J., Isacson R., Nielsen E., Patrone C., Rönnholm H., Wikstrom L., Delfani K., McCormack A.L., Palmer T., Di Monte D.A., Hill M.P., Janson Lang A.M., Haegerstrand A. // *J. Park. Dis.* 2011. V. 1. № 1. P. 49–63.
25. Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens L., Leal V.V., Misgeld T., Klinkert W.E., Kolbeck R., Hoppe E., Oropeza-Wekerle R.L., Barthelemy I., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., Hohlfeld R. // *J. Exp. Med.* 1999. V. 189. № 5. P. 865–870.
26. Nakahashi T., Fujimura H., Altar C.A., Li J., Kamabayashi J., Tandon N.N., Sun B. // *FEBS Lett.* 2000. V. 470. № 2. P. 113–117.
27. Yarrow J.F., White L.J., McCoy S.C., Borst S.E. // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 479. № 2. P. 161–165.
28. Tapia-Arancibia L., Aliaga E., Silhol M., Arancibia S. // *Brain Res. Rev.* 2008. V. 59. № 1. P. 201–220.
29. Bath K.G., Lee F.S. // *Dev. Neurobiol.* 2010. V. 70. P. 339–349.
30. Lu B., Nagappan G., Lu Y. // *Neurotrophic Factors* / eds. Lewin G.R., Carter B.D. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. V. 220. P. 223–250.
31. Mehterov N., Minchev D., Gevezova M., Sarafian V., Maes M. // *Mol. Neurobiol.* 2022. V. 59. № 8. P. 4926–4952.
32. Gao L., Zhang Y., Sterling K., Song W. // *Transl. Neurodegener.* 2022. V. 11. № 1. P. 4.
33. Rezaee Z., Marandi S.M., Alaei H. // *Neurotox. Res.* 2022. V. 40. № 4. P. 1115–1124.
34. Guerra-Vázquez C.M., Martínez-Ávila M., Guajardo-Flores D., Antunes-Ricardo M. // *Foods.* 2022. V. 11. № 3. P. 252.
35. Malczynska-Sims P., Chalimoniuk M., Wronski Z., Marusiak J., Sulek A. // *Aging Clin. Exp. Res.* 2022. V. 34. № 9. P. 2165–2176.
36. Pramanik S., Sulistio Y.A., Heese K. // *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54. № 9. P. 7401–7459.
37. Xu Y., Fu Z., Gao X., Wang R., Li Q. // *Bioengineered.* 2021. V. 12. № 1. P. 1587–1598.
38. Maugeri G., D'Agata V., Magri B., Roggio F., Castorina A., Ravalli S., Di Rosa M., Musumeci G. // *Cells.* 2021. V. 10. № 6. P. 1542.
39. Yoo J.M., Lee B.D., Sok D.E., Ma J.Y., Kim M.R. // *Redox Biol.* 2017. V. 11. P. 592–599.
40. Martínez-Iglesias O., Naidoo V., Cacabelos N., Cacabelos R. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 23. № 1. P. 13.
41. Fujitani M., Otani Y., Miyajima H. // *Biomolecules.* 2021. V. 11. № 11. P. 1730.
42. Lucaci A.G., Notaras M.J., Kosakovsky Pond S.L., Colak D. // *Transl. Psychiatry.* 2022. V. 12. № 1. P. 258.
43. Ventriglia M., Zanardini R., Bonomini C., Zanetti O., Volpe D., Pasqualetti P., Gennarelli M., Bocchio-Chiavetto L. // *BioMed Res. Int.* 2013. V. 2013. P. 1–7.
44. Lin J.G., Chen C.J., Yang H.B., Chen Y.H., Hung S.Y. // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 9. P. 1846.
45. Rahimmi A., Tozandehjani S., Daraei M., Khademferan M. // *Mol. Biol. Rep.* 2022. V. 49. № 8. P. 8051–8060.
46. Wang Y., Liu H., Zhang B.S., Soares J.C., Zhang X.Y. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. V. 29. P. 66–71.
47. Huang Y., Yun W., Zhang M., Luo W., Zhou X. // *J. Int. Med. Res.* 2018. V. 46. № 4. P. 1477–1485.
48. Siuda J., Patalong-Ogień M., Żmuda W., Targosz-Gajniak M., Niewiadomska E., Matuszek I., Jędrzejowska-Szypułka H., Lewin-Kowalik J., Rudzińska-Bar M. // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017. V. 51. № 1. P. 24–32.
49. Song J.-H., Yu J.-T., Tan L. // *Mol. Neurobiol.* 2015. V. 52. № 3. P. 1477–1493.
50. Yamada K., Mizuno M., Nabeshima T. // *Life Sci.* 2002. V. 70. № 7. P. 735–744.
51. Dahlström M., Madjid N., Nordvall G., Halldin M.M., Vazquez-Juarez E., Lindskog M., Sandin J., Winblad B., Eriksdotter M., Forsell P. // *Cells.* 2021. V. 10. № 8. P. 1871.
52. Kang S.S., Zhang Z., Liu X., Manfredsson F.P., Benskey M.J., Cao X., Xu J., Sun Y.E., Ye K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 40. P. 10773–10778.
53. Fang F., Yang W., Florio J.B., Rockenstein E., Spencer B., Orain X.M., Dong S.X., Li H., Chen X., Sung K., Rissman R.A., Masliah E., Ding J., Wu C. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 3868.
54. Katila N., Bhurtel S., Shadfar S., Srivastav S., Neupane S., Ojha U., Jeong G.S., Choi D.Y. // *Neuropharmacology.* 2017. V. 125. P. 396–407.
55. Sampaio T.B., Savall A.S., Gutierrez M.E.Z., Pinton S. // *Neural Regen. Res.* 2017. V. 12. № 4. P. 549.
56. Stefani A., Pierantozzi M., Cardarelli S., Stefani L., Cerroni R., Conti M., Garasto E., Mercuri N.B., Marini C., Sucapane P. // *Front. Neurosci.* 2022. V. 16. P. 846681.
57. Gerecke K.M., Jiao Y., Pani A., Pagala V., Smeyne R.J. // *Brain Res.* 2010. V. 1341. P. 72–83.
58. Chmielarz P., Saarma M. // *Pharmacol. Rep.* 2020. V. 72. № 5. P. 1195–1217.
59. Pałasz E., Bąk A., Gąsiorowska A., Niewiadomska G. // *Postepy Hig. Med. Dośw.* 2017. V. 71. № 1. P. 713–726.
60. Renko J.M., Mahato A.K., Visnapuu T., Valkonen K., Karelson M., Voutilainen M.H., Saarma M., Tuominen R.K., Sidorova Y.A. // *J. Park. Dis.* 2021. V. 11. № 3. P. 1023–1046.
61. Leal G., Comprido D., Duarte C.B. // *Neuropharmacology.* 2014. V. 76. P. 639–656.
62. Kaur R., Mehan S., Singh S. // *Neurol. Sci.* 2019. V. 40. № 1. P. 13–23.
63. Andero R., Choi D.C., Ressler K.J. // *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* Elsevier, 2014. V. 122. P. 169–192.
64. Park H., Kang S., Nam E., Suh Y.H., Chang K.A. // *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 2.
65. Chagraoui A., Di Giovanni G., De Deurwaerdère P. // *Biomolecules.* 2022. V. 12. № 2. P. 243.
66. Ren Y., Jiang H., Pu J., Li L., Wu J., Yan Y., Zhao G., Guttuso T.J., Zhang B., Feng J. // *Mov. Disord.* 2022. V. 37. № 1. P. 70–79.

67. Scheffer D.D.L., Freitas F.C., Aguiar A.S., Jr, Ward C., Guglielmo L.G.A., Prediger R.D., Cronin S.J.F., Walz R., Andrews N.A., Latini A. // *Brain Commun.* 2021. V. 3. № 3. P. fcab116.
68. Gellhaar S., Sunnemark D., Eriksson H., Olson L., Galter D. // *Cell Tissue Res.* 2017. V. 369. № 3. P. 445–454.
69. Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H., Winterbourn C.C., Nauseef W.M. // *J. Leukoc. Biol.* 2013. V. 93. № 2. P. 185–198.
70. Kremserová S., Kocurková A., Chorvátová M., Klinke A., Kubala L. // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. P. 707085.
71. McDowell S.A.C., Luo R.B.E., Arabzadeh A., Doré S., Bennett N.C., Breton V., Karimi E., Rezanejad M., Yang R.R., Lach K.D., Issac M.S.M., Samborska B., Perus L.J.M., Moldoveanu D., Wei Y., Fiset B., Rayes R.F., Watson I.R., Kazak L., Guiot M.C., Fiset P.O., Spicer J.D., Dannenberg A.J., Walsh L.A., Quail D.F. // *Nat. Cancer.* 2021. V. 2. № 5. P. 545–562.
72. Maki R.A., Holzer M., Motamedchaboki K., Malle E., Masliah E., Marsche G., Reynolds W.F. // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. V. 141. P. 115–140.
73. Teismann P. // *DMW – Dtsch. Med. Wochenschr.* 2013. V. 139. № 03. P. 99–102.
74. Volkman R., Ben-Zur T., Kahana A., Garty B.Z., Offen D. // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 990.
75. Ji W., Zhang Y. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 64. P. 107870–107876.
76. Smyth L.C.D., Murray H.C., Hill M., van Leeuwen E., Highet B., Magon N.J., Osanlouy M., Mathiesen S.N., Mockett B., Singh-Bains M.K., Morris V.K., Clarkson A.N., Curtis M.A., Abraham W.C., Hughes S.M., Faull R.L.M., Kettle A.J., Dragunow M., Hampton M.B. // *Acta Neuropathol. Commun.* 2022. V. 10. № 1. P. 38.
77. Pierzchała K., Pięta M., Rola M., Świerczyńska M., Artelska A., Dębowska K., Podsiadły R., Pięta J., Zielonka J., Sikora A., Marcinek A., Michalski R. // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 9314.
78. Loyer C., Lapostolle A., Urbina T., Elabbadi A., Lavillegrand J.R., Chaigneau T., Simoes C., Dessajan J., Desnos C., Morin-Brureau M., Chantran Y., Aucouturier P., Guidet B., Voiriot G., Ait-Oufella H., Elbim C. // *Crit. Care.* 2022. V. 26. № 1. P. 155.
79. Zhang N., Wang J.X., Wu X.Y., Cui Y., Zou Z.H., Liu Y., Gao J. // *Front. Med.* 2022. V. 9. P. 828174.
80. Talarowska M., Szemraj J., Gałęcki P. // *Adv. Med. Sci.* 2015. V. 60. № 1. P. 1–5.
81. Morris G., Puri B.K., Olive L., Carvalho A., Berk M., Walder K., Gustad L.T., Maes M. // *BMC Med.* 2020. V. 18. № 1. P. 305.
82. Jucaite A., Svenningsson P., Rinne J.O., Cselényi Z., Várnäs K., Johnström P., Amini N., Kirjavainen A., Heilin S., Minkwitz M., Kugler A.R., Posener J.A., Budd S., Halldin C., Varrone A., Farde L. // *Brain.* 2015. V. 138. № 9. P. 2687–2700.
83. Zhang H., Ray A., Miller N.M., Hartwig D., Pritchard K.A., Dittel B.N. // *J. Neurochem.* 2016. V. 136. № 4. P. 826–836.
84. Kaindlstorfer C., Sommer P., Georgievskia B., Mather R.J., Kugler A.R., Poewe W., Wenning G.K., Stefanova N. // *Neurotox. Res.* 2015. V. 28. № 3. P. 185–194.
85. Kiely A.P., Murray C.E., Foti S.C., Benson B.C., Courtney R., Strand C., Lashley T., Holton J.L. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2018. V. 77. № 7. P. 598–607.
86. Синдром паркинсонизма у молодых женщин, страдающих дефицитом миелопероксидазы фагоцитов. Интернет-издание “Новости медицины и фармации” [Electronic resource]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15708> (accessed: 31.01.2023).
87. Zaidi N., Maurer A., Nieke S., Kalbacher H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 376. № 1. P. 5–9.
88. Cengiz T., Türkboyları S., Gençler O.S., Anlar Ö. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2019. V. 184. P. 105373.
89. Minarowska A., Gacko M., Karwowska A., Minarowski E. // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2008. V. 46. № 1. P. 23–38.
90. Vidoni C., Follo C., Savino M., Melone M.A., Isidoro C. // *Med. Res. Rev.* 2016. V. 36. № 5. P. 845–870.
91. Benes P., Vetvicka V., Fusek M. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008. V. 68. № 1. P. 12–28.
92. Bunk J., Prieto Huarcaya S., Drobný A., Dobert J.P., Walther L., Rose-John S., Arnold P., Zünke F. // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. V. 9. P. 581805.
93. McGlinchey R.P., Lacy S.M., Huffer K.E., Tayebi N., Sidransky E., Lee J.C. // *J. Biol. Chem.* 2019. V. 294. № 25. P. 9973–9984.
94. Bae E.J., Yang N.Y., Lee C., Kim S., Lee H.J., Lee S.J. // *Cell Death Dis.* 2015. V. 6. № 10. P. e1901.
95. Cheng X.T., Xie Y.X., Zhou B., Huang N., Farfel-Becker T., Sheng Z.H. // *J. Cell Biol.* 2018. V. 217. № 9. P. 3127–3139.
96. Marques A.R.A., Di Spiezio A., Thießen N., Schmidt L., Grötzinger J., Lüllmann-Rauch R., Damme M., Storck S.E., Pietrzik C.U., Fogh J., Bär J., Mikhaylova M., Glatzel M., Bassal M., Bartsch U., Saftig P. // *Autophagy.* 2020. V. 16. № 5. P. 811–825.
97. Chen J.H., Kuo H.C., Lee K.F., Tsai T.H. // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. № 12. P. 11873–11891.
98. Kahl A., Blanco I., Jackman K., Baskar J., Milaganur Mohan H., Rodney-Sandy R., Zhang S., Iadecola C., Hochrainer K. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 2701.
99. Hossain M.I., Marcus J.M., Lee J.H., Garcia P.L., Singh V., Shacka J.J., Zhang J., Gropen T.I., Falany C.N., Andrabi S.A. // *Autophagy.* 2021. V. 17. № 6. P. 1330–1348.
100. Prieto Huarcaya S., Drobný A., Marques A.R.A., Di Spiezio A., Dobert J.P., Balta D., Werner C., Rizo T., Gallwitz L., Bub S., Stojkowska I., Belur N.R., Fogh J., Mazzulli J.R., Xiang W., Fulzele A., Dejung M., Sauer M., Winner B., Rose-John S., Arnold P., Saftig P., Zünke F. // *Autophagy.* 2022. V. 18. № 5. P. 1127–1151.
101. Rein-Smith C.M., Church F.C. // *Curr. Opin. Hematol.* 2014. V. 21. № 5. P. 438–444.
102. Oliveira L.M.A., Gasser T., Edwards R., Zweckstetter M., Melki R., Stefanis L., Lashuel H.A., Sulzer D., Vekrellis K., Halliday G.M., Tomlinson J.J., Schlossmacher M., Jensen P.H., Schulze-Hentrich J., Riess O., Hirst W.D., El-Agnaf O., Mollenhauer B., Lansbury P., Outeiro T.F. // *Npj Park. Dis.* 2021. V. 7. № 1. P. 65.
103. Gramling M.W., Church F.C. // *Thromb. Res.* 2010. V. 125. № 5. P. 377–381.
104. Tang M.-Y., Gorin F.A., Lein P.J. // *Ageing Neurodegener. Dis.* 2022. V. 2. P. 2.

105. Grover S.P., Mackman N. // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 9. P. 878199.
106. Zattoni M., Mearelli M., Vanni S., Colini Baldeschi A., Tran T.H., Ferracin C., Catania M., Moda F., Di Fede G., Giaccone G., Tagliavini F., Zanusso G., Ironside J.W., Ferrer I., Legname G. // *Mol. Neurobiol.* 2022. V. 59. № 6. P. 3778–3799.
107. Johnson M.E., Stecher B., Labrie V., Brundin L., Brundin P. // *Trends Neurosci.* 2019. V. 42. № 1. P. 4–13.
108. Shim A.H., Liu H., Focia P.J., Chen X., Lin P.C., He X. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. № 25. P. 11307–11312.
109. Heldin C.-H. // *Ups. J. Med. Sci.* 2012. V. 117. № 2. P. 83–91.
110. Reigstad L.J., Varhaug J.E., Lillehaug J.R. // *FEBS J.* 2005. V. 272. № 22. P. 5723–5741.
111. Funa K., Sasahara M. // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2014. V. 9. № 2. P. 168–181.
112. Hammacher A., Hellman U., Johnsson A., Ostman A., Gunnarsson K., Westermarck B., Wasteson A., Heldin C.H. // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. № 31. P. 16493–16498.
113. Heldin C.-H., Westermarck B. // *Physiol. Rev.* 1999. V. 79. № 4. P. 1283–1316.
114. Assanah M.C., Bruce J.N., Suzuki S.O., Chen A., Goldman J.E., Canoll P. // *Glia.* 2009. V. 57. № 16. P. 1835–1847.
115. Zhu X., Bergles D.E., Nishiyama A. // *Development.* 2008. V. 135. № 1. P. 145–157.
116. Chojnacki A., Mak G., Weiss S. // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 26. P. 9503–9512.
117. Moore L., Bain J.M., Loh J.M., Levison S.W. // *ASN Neuro.* 2014. V. 6. № 2. P. AN20120041.
118. Dupin E., Calloni G.W., Le Douarin N.M. // *Cell Cycle.* 2010. V. 9. № 2. P. 238–249.
119. Lue L.F., Schmitz C.T., Snyder N.L., Chen K., Walker D.G., Davis K.J., Belden C., Caviness J.N., Driver-Dunkley E., Adler C.H., Sabbagh M.N., Shill H.A. // *Neurol. – Neuroimmunol. Neuroinflammation.* 2016. V. 3. № 1. P. e193.
120. Beazely M.A., Lim A., Li H., Trepanier C., Chen X., Sidhu B., Macdonald J.F. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 12. P. 8054–8063.
121. Tang Z., Arjunan P., Lee C., Li Y., Kumar A., Hou X., Wang B., Wardega P., Zhang F., Dong L., Zhang Y., Zhang S.Z., Ding H., Fariss R.N., Becker K.G., Lennartsson J., Nagai N., Cao Y., Li X. // *J. Exp. Med.* 2010. V. 207. № 4. P. 867–880.
122. Zheng L., Ishii Y., Tokunaga A., Hamashima T., Shen J., Zhao Q.L., Ishizawa S., Fujimori T., Nabeshima Y., Mori H., Kondo T., Sasahara M. // *J. Neurosci. Res.* 2010. V. 88. P. 1273–1284.
123. Vasefi M.S., Kruk J.S., Heikkilä J.J., Beazely M.A. // *J. Neurochem.* 2013. V. 125. № 1. P. 26–36.
124. Schall T.J. // *Cytokine.* 1991. V. 3. № 3. P. 165–183.
125. Qin X.Y., Zhang S.P., Cao C., Loh Y.P., Cheng Y. // *JAMA Neurol.* 2016. V. 73. № 11. P. 1316.
126. Tang P., Chong L., Li X., Liu Y., Liu P., Hou C., Li R. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014. V. 2014. P. 1–4.
127. Sahin-Calapoglu N., Demirci S., Calapoglu M., Yasar B. // *Park. Dis.* 2016. V. 2016. P. 1–7.
128. Subramanian N., Ramanathan S., Paul SFD, Venkatesan V., Koshy T. // *Neurosci. Lett.* 2020. V. 739. P. 135404.
129. Seo J., Park J., Kim K., Won J., Yeo H.G., Jin Y.B., Koo B.S., Lim K.S., Jeong K.J., Kang P., Lee H.Y., Choi W.S., Baek S.H., Jeon C.Y., Hong J.J., Huh J.W., Kim Y.H., Park S.J., Kim S.U., Lee D.S., Lee S.R., Lee Y. // *Neuroscience.* 2020. V. 431. P. 73–85.
130. Dutta D., Kundu M., Mondal S., Roy A., Ruehl S., Hall D.A., Pahan K. // *Neurobiol. Dis.* 2019. V. 132. P. 104575.
131. Brochard V., Combadière B., Prigent A., Laouar Y., Perrin A., Beray-Berthet V., Bonduelle O., Alvarez-Fischer D., Callebert J., Launay J.M., Duyckaerts C., Flavell R.A., Hirsch E.C., Hunot S. // *J. Clin. Invest.* 2008. P. JCI36470.
132. Roy A., Mondal S., Kordower J.H., Pahan K. // *Neuroscience.* 2015. V. 302. P. 36–46.
133. Schmid H., Boucherot A., Yasuda Y., Henger A., Brunner B., Eichinger F., Nitsche A., Kiss E., Bleich M., Gröne H.J., Nelson P.J., Schlöndorff D., Cohen C.D., Kretzler M. // *Diabetes.* 2006. V. 55. № 11. P. 2993–3003.
134. Chandra G., Rangasamy S.B., Roy A., Kordower J.H., Pahan K. // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 29. P. 15267–15281.
135. Weinberg R.P., Koledova V.V., Schneider K., Sambandan T.G., Grayson A., Zeidman G., Artamonova A., Sambanthamurthi R., Fairus S., Sinskey A.J., Rha C. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 16423.
136. Miklossy J., Doudet D.D., Schwab C., Yu S., McGeer E.G., McGeer P.L. // *Exp. Neurol.* 2006. V. 197. № 2. P. 275–283.
137. Choi J.-Y., Jo S.A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. V. 478. № 3. P. 1355–1362.
138. Liu Z., Huang Y., Cao B.B., Qiu Y.H., Peng Y.P. // *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54. № 10. P. 7762–7776.
139. Tan C., Liu X., Chen J. // *Park. Dis.* 2018. V. 2018. P. 1–12.
140. Li W., Chen S., Luo Y., Xia Y., Ma Q., Yao Q., Wu J. // *Exp. Ther. Med.* 2020. V. 20. № 2. P. 1021–1029.
141. Hernández-Romero M.C., Delgado-Cortés M.J., Sarmiento M., de Pablos R.M., Espinosa-Oliva A.M., Argüelles S., Bández M.J., Villarín R.F., Mauriño R., Santiago M., Venero J.L., Herrera A.J., Cano J., Machado A. // *NeuroToxicology.* 2012. V. 33. № 3. P. 347–360.
142. Lerche S., Zimmermann M., Wurster I., Roeben B., Fries F.L., Deuschle C., Waniek K., Lachmann I., Gasser T., Jakobi M., Joos T.O., Schneiderhan-Marra N., Brokmann K. // *Front. Neurol.* 2022. V. 13. P. 834580.
143. Nolan Y.M., Sullivan A.M., Toulouse A. // *Trends Mol. Med.* 2013. V. 19. № 3. P. 187–196.
144. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., Janssen S., Shastri G.G., Ilhan Z.E., Challis C., Schretter C.E., Rocha S., Gradinaru V., Chesselet M.F., Keshavarzian A., Shannon K.M., Krajmalnik-Brown R., Wittung-Stafshede P., Knight R., Mazmanian S.K. // *Cell.* 2016. V. 167. № 6. P. 1469–1480. e12.
145. Taylor J.M., Main B.S., Crack P.J. // *Neurochem. Int.* 2013. V. 62. № 5. P. 803–819.
146. Reuland C.J., Church F.C. // *Med. Hypotheses.* 2020. V. 138. P. 109602.

Markers of Neurodegeneration in Parkinson's Disease

M. A. Nikitina^a, V. M. Alifirova^a, S. O. Borodina^a, and E. S. Koroleva^a

^a *Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia*

This review describes the role of peripheral blood biomarkers involved in neurodegeneration and neuroregeneration in Parkinson's disease: BDNF, Cathepsin D, NSAM, myeloperoxidase, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), platelet-derived growth factor (PDGF), regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) and intercellular adhesion molecules (sICAM-1). These biomarkers are important indicators of biological processes and perspective for early diagnosis, prognosis of the disease and the development of new possibilities in modifying therapy for Parkinson's disease as they are associated with neuroprotective and neurotrophic systems.

Keywords: neurodegeneration, Parkinson's disease, brain-derived neurotrophic factor, BDNF, myeloperoxidase, Cathepsin D, NSAM, PAI-1, PDGF, RANTES, ICAM-1