

БИОХИМИЧЕСКИЕ ТРОМБОЦИТАРНЫЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2023 г. А. Н. Козинцев^{1, 2, 3, *}, Н. В. Изможерова^{1, 2, 3}, А. А. Попов^{1, 2, 3},
Л. И. Волкова³, И. П. Антропова^{1, 2, 3}, А. В. Рябинина^{1, 2}

¹Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

²Поликлиника ИВТЭ УрО РАН, Екатеринбург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
“Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

Поступила в редакцию 20.06.2022 г.

После доработки 28.06.2022 г.

Принята к публикации 29.06.2022 г.

Увеличение распространенности когнитивных нарушений различной этиологии, в том числе болезни Альцгеймера (БА), определяет актуальность поиска методов ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний, в связи с чем продолжается активное изучение различных периферических биомаркеров, оценка которых должна осуществляться стандартизированными методами, доступными в реальной клинической практике. В связи с развитием гипотезы о схожести биохимических и физиологических процессов в тромбоцитах и нейронах, все больше внимания уделяется изучению возможности использования различных структурно-функциональных тромбоцитарных параметров в качестве биомаркеров ряда заболеваний нервной системы. В данном обзоре рассматриваются основные характеристики тромбоцитов при развитии когнитивных нарушений: анализируются периферические аспекты амилоидогенеза и образования тау-белка, изменения в синтезе и метаболизме различных активных веществ, регуляция микроРНК, а также дисфункция ферментов и белков, которые могут быть использованы для создания диагностических тестов с целью раннего выявления БА.

Ключевые слова: биомаркеры, тромбоциты, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера

DOI: 10.31857/S1027813323010107, **EDN:** EPGCWL

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты – безъядерные клетки крови, играющие важнейшую роль в осуществлении гемостаза и купировании кровотечения в области повреждения сосудов [1]. В последние годы сформулирована гипотеза, что тромбоциты являются “циркулирующими зеркалами нейронов”, что позволяет рассматривать данные клетки в качестве периферической диагностической матрицы нейродегенеративных заболеваний и активных участников процессов нейровоспаления [2].

Целью настоящей работы явилась оценка современного состояния проблемы клинической и прогностической значимости лабораторных маркеров, ассоциированных со структурой и функцией тромбоцитов. В обзоре рассматриваются изменения основных показателей функционирования тромбоцитов при развитии когнитивных нарушений, преимущественно при болезни Альцгеймера (БА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения статьи в обзор являлись: полнотекстовые статьи на английском языке, представляющие собой оригинальные обзорно-аналитические и экспериментальные исследования, а также мета-анализы, нарративные и систематические обзоры, посвященные изучению изменений различных тромбоцитарных параметров при болезни Альцгеймера.

Подготовка обзора осуществлялась с использованием базы Medline через интерфейс Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library и базы SCOPUS. Для поиска необходимых статей использовались ключевые слова: platelets, Alzheimer disease, diagnosis, biomarker, marker. Основная поисковая фраза: platelet* AND diagnos* AND (Alzheimer* OR AD) AND (biomarker* OR marker*). Дополнительные фильтры “English”, “Human”. Поиск в Pubmed осуществлялся с помощью MeSH терминов и подраздела Title/Abstract. При поиске в подразделе Title/Abstract было найдено – 93 ссылки с 1992 г. по 2022 г. При поиске с использованием MeSH

* Адресат для корреспонденции: Екатеринбург, 620075, ул. Луначарского, 182, e-mail: antonkodintsev@mail.ru.

терминов было найдено — 83 ссылки с 1985 г. по 2022 г. Для повышения точности дополнительно использовались поисковые фильтры “diagnosis” и “review” с оптимальным балансом чувствительности/специфичности, разработанные университетом МакМастера. По результатам поиска в Google Scholar было найдено — 18300 ссылок, опубликованных до 2022 года. В базе SCOPUS было найдено 205 работ, опубликованных с 1988 года по 2022 г. В базе Cochrane Library было найдено 50 публикаций в период с 1985 года по 2021 год. В связи с релевантностью в обзор была включена одна статья на русском языке.

После исключения дублирующих публикаций и исследований, не соответствующих целям работы и критериям включения, осталось 66 релевантных публикаций, включенных в настоящий обзор. Часть работ являются систематическими обзорами и мета-анализами, в связи с чем рассматривался совокупный результат, включенных в данные работы первичных исследований в целях предотвращения дублирования информации.

Для стандартизации и валидации обзора использовался чек-лист SANRA [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени в тромбоцитах обнаружено более 3700 белков, участвующих не только в процессах свертывания крови, но и в воспалительном ответе, защитных механизмах и межклеточных взаимодействиях. В тромбоцитах содержится шероховатый эндоплазматический ретикулум, полирибосомы и стабильные мегакариоцитарные мРНК транскрипты, образовавшиеся в ходе тромбопоэза. Также обнаружено 284 образца микроРНК, регулирующих экспрессию белков путем парных взаимодействий. Тромбоциты являются главным источником экзотравезикул (10–90%) в периферической крови. В зависимости от патологического процесса в тромбоцитах происходят быстрые функциональные изменения и адаптация их фенотипа, что обусловлено регуляторным влиянием мРНК и широким набором белков [4].

Активация тромбоцитов и их адгезия на сосудистой стенке способствуют мобилизации лейкоцитов с формированием перифокального воспаления и последующим распространением на структуры нервной системы. Повышение активности тромбоцитов ассоциируется с прогрессированием стеноза каротидных сосудов и, как следствие, с увеличением риска гипоперфузии, являющейся потенциальным фактором риска БА [5].

Обсуждается потенциальная нейропротективная роль тромбоцитов, их участие в поддержании гомеостаза и пластичности нейронов путем модулирования нейрогенеза, стимуляции образования новых синапсов и регенерации аксонов в месте повреждения [6, 7]. Таким образом, тромбоциты могут способствовать процессам нейродегенера-

ции за счет усиления цереброваскулярной дисфункции и активации нейровоспаления, но, в то же время, оказывать нейропротекторный эффект благодаря регуляции регенеративных процессов путем секреции большого количества активных соединений.

При этом не известно, являются ли тромбоцитарные функциональные и морфологические изменения звеном патогенеза нейродегенеративных заболеваний или представляют собой следствие их прогрессирования. Сложность и комплексность всех биохимических реакций затрудняет выявление специфических маркеров для определенного типа патологического процесса [8]. Однако, изменение концентрации продуктов и субстратов данных реакций может использоваться в качестве биомаркеров отдельных заболеваний, в частности для верификации этиологии когнитивных нарушений с целью разработки новых и более эффективных методов терапии, а также для повышения точности диагностики.

Оценка прогностической ценности структурно-функциональных изменений тромбоцитов в условиях развития дегенеративных заболеваний нервной системы позволяет определить наиболее перспективные направления первичной и дифференциальной диагностики БА, деменции в тельцами Леви, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, прионных заболеваний и т.д. [8].

Изменение концентрации компонентов амилоидогенеза. Наиболее распространенным типом деменции (от 50 до 75%) является болезнь Альцгеймера, в основе патогенеза которой лежит формирование сенильных бляшек из нерастворимого бета-амилоида 42 и нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [9].

Метаболизм белка предшественника амилоида (A β PP) в тромбоцитах и нейронах может происходить как через неамилоидогенный путь (фермент ADAM10 — металлопротеаза 10), так и с формированием нерастворимых агрегатов A β 42 (BACE1 — бета-секретаза, PSEN1, PSEN2 — гамма-секретазы), то есть путем амилоидогенеза [10]. Нарушение функционирования ферментов-секретаз и активация амилоидогенеза обуславливается мутациями в генах A β PP, PSEN1 и PSEN2, ассоциированными с развитием наследственных форм болезни Альцгеймера, в том числе с ранней клинической манифестацией [11]. Таким образом, обнаружение дисфункции ферментов, кодируемых данными генами в тромбоцитах, представляет интерес для прогнозирования риска развития и диагностики ранней стадии БА.

Изменение концентрации A β PP секретаз (ADAM10, BACE1 и PSEN1) в тромбоцитах позволяет достоверно выявлять пациентов с БА. ROC-анализ показателей всех трех секретаз (AUC — 0.90, чувствительность — 88.9%, специфичность — 66.7%, $p = 0.003$) у 20 пациентов с БА и у 20 здоровых добровольцев, подтвердил, что

тромбоциты являются достоверным биологическим маркером БА. В среднем у пациентов с БА наблюдалось снижение ADAM10 на 52.5%, $p < 0.0001$ и PSEN1 на 32%, $p = 0.02$. Было выявлено, что изменение концентрации AβPP секретаза в лейкоцитах статистически недостоверно и не обладало таким же дискриминационным эффектом (AUC — 0.65, чувствительность — 77.8%, специфичность — 50.0%, $p = 0.2$) [12]. Уменьшение концентрации тромбоцитарной ADAM10 позволяет дифференцировать пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и здоровых респондентов в возрасте 60 лет и старше с чувствительностью — 73.9% и специфичностью — 72.7% [13].

Изменение экспрессии бета-секретазы 1 в тромбоцитах соответствует морфологическим и ликворным характеристикам болезни Альцгеймера [14]. Более того, использование селективного ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила (5 мг в сутки — 4 недели с последующим повышением дозы до 10 мг в сутки) в течение 6 месяцев приводит к снижению концентрации тромбоцитарной бета-секретазы 1, что может свидетельствовать о модифицирующем эффекте препарата и потенциальном использовании данного показателя в качестве лабораторного мониторинга эффективности терапии [15].

Таким образом, использование оценки активности трех секретаз: ADAM10, BACE1, и PSEN1 в качестве биомаркеров позволяет с высокой точностью диагностировать болезнь Альцгеймера, а изолированная оценка ADAM10 — дифференцировать пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Мониторинг тромбоцитарной бета-секретазы 1 может использоваться в качестве косвенной лабораторной оценки эффективности терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы, однако, требуется уточнение корреляции изменений данного фермента с клинически значимыми параметрами.

Изменение концентрации предшественника белка амилоида (AβPP) и тау-белка. В связи с развитием гипотезы о “зеркальности” биохимических процессов в тромбоцитах и нейронах, предполагается, что изменение концентрации бета-амилоида и тау-белка при БА наблюдается не только в нервных клетках, но и в тромбоцитах, что может быть использовано в качестве периферического биомаркера данной патологии.

В комплексном обзоре Akingbade с соавт. проанализированы и оценены такие тромбоцитарные показатели как предшественник белка амилоида, AβPP секретазы (BACE1 и ADAM10), α-синуклеин, тау-белок, серотонин, холестерин, фосфолипазы, кластерин, IgG, поверхностные рецепторы, MAO-B и субпопуляция прокоагулянтных СОАТ (collagen-and-thrombin) тромбоцитов для диагностики деменции, в частности для выявления БА. На основе анализа опубликованных данных авторы пришли к выводу, что наиболее значимыми и перспективными для дальнейшего изучения маркерами

являются тау-белок, AβPP (особенно с учетом увеличения концентрации СОАТ тромбоцитов) и AβPP секретазы — ADAM10 и BACE1 [16].

СОАТ тромбоциты образуются вследствие двойной активации под воздействием коллагена и тромбина и представляют собой субпопуляцию активированных тромбоцитов, которые на своей поверхности сохраняют слой прокоагулянтных белков и экспрессируют фосфатидилсерин, поэтому их называют также “укутанные, coated” тромбоциты [17, 18]. Данная субпопуляция тромбоцитов обладает выраженным прокоагуляционным потенциалом и способностью экспрессировать более высокие концентрации AβPP на клеточной мембране по сравнению с клетками, которые активируются под воздействием только одного фактора: коллагена или тромбина [19].

В 2020 г. опубликованы результаты собственного исследования и мета-анализ Shi с соавт., в которых указывается на снижение тромбоцитарного соотношения AβPP в группе пациентов с амнестическим типом умеренных когнитивных нарушений (аУКН) по сравнению с контрольной группой: 0.64 ± 0.25 против 0.75 ± 0.24 , $p = 0.46$, а также на увеличение концентрации фосфорилированного тау-белка p231 в группе пациентов с аУКН: 1.68 ± 0.52 по сравнению с контрольной группой: 1.45 ± 0.57 , $p = 0.05$. Также было выявлено увеличение концентрации тау-белка с сайтом фосфорилирования Ser396/404 в группе аУКН: 2.27 ± 0.86 (контрольная группа: 1.82 ± 0.89) $p = 0.02$. В исследование было включено 43 пациента с аУКН и 45 здоровых добровольцев. Концентрация фосфорилированного тау-белка p181 в группах достоверно не различалась (группа аУКН: 1.44 ± 0.61 , контрольная группа: 1.44 ± 0.66 $p = 0.974$). Авторы выполнили ROC-анализ для фосфорилированного тау-белка p231 и Ser396/404 с последующим определением показателей чувствительности и специфичности. Для p231 AUC (площадь под кривой) составила 0.624 (95% ДИ: 0.506–0.741, $p < 0.05$), чувствительность = 90.7% и специфичность = 37.8% для порогового уровня — 1.030. Для Ser396/404 AUC = 0.657 (95% ДИ: 0.543–0.772, $p < 0.05$), чувствительность = 81.4% и специфичность = 51.1% для порогового уровня 1.628. Построенные модели на основе ROC-анализа с учетом показателей AUC в интервале от 0.6 до 0.7 можно охарактеризовать как удовлетворительные. На основании выполненного мета-анализа с учетом данных предшествующих исследований с схожим дизайном (всего 98 пациентов с УКН и 99 здоровых добровольцев), было обнаружено достоверное снижение концентрации AβPP тромбоцитов в группе УКН: стандартизованная средняя разница = -0.553 ; 95% ДИ: -0.930 , -0.175 ; $p = 0.004$; $I^2 = 40.7\%$). Публикационного смещения выявлено не было (Egger’s тест: $t = -0.50$, $p = 0.707$) [20].

Вышеприведенные данные подтверждены систематическим обзором 32 исследований (29 одно-

моментных и 3 — проспективных когортных работы), в котором у пациентов с БА наблюдалось значимое изменение метаболизма $A\beta$ PP по сравнению со здоровыми участниками исследований, однако чувствительность и специфичность данного показателя остаются недостаточно изученными [21].

Продолжает исследоваться прогностическая ценность соотношения различных типов тау-протеина. У пациентов с БА наблюдается статистически достоверное повышение соотношения высокомолекулярного (ВМК) тау-белка к низкомолекулярному (НМК). Более того, показатель данного соотношения коррелирует с степенью выраженностью атрофии левого медиального и правого переднего отделов поясной извилины, правого отдела мозжечка, таламуса и парагиппокампального региона, а также с уменьшением объема коры левой лобной доли. Изменение ВМК/НМК тау-белка взаимосвязаны с показателями оценки когнитивного статуса по шкале MMSE [22, 23].

Таким образом, можно сделать вывод о важной прогностической ценности дальнейшего изучения изменения концентрации $A\beta$ PP, тау-белка (в частности фосфорилированного тау-белка p231 и Ser396/404) и соотношения ВМК тау/НМК тау для разработки комплексных диагностических систем ранней диагностики БА.

Изменение активности циклооксигеназ и оксидативного стресса. Помимо изменения концентрации субстратов, образующихся вследствие амилоидогенного метаболизма, в тромбоцитах, изолированных из образцов крови пациентов с БА, также наблюдались изменения активности циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ), цитохром с-оксидазы и моноаминоксидазы В [24]. В частности, в группе пациентов с БА выявлено увеличение активности тромбоцитарной ЦОГ-2 на 50% и на 25% у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями по сравнению с контрольной группой [25]. Обнаруженные изменения сформировали предположение о возможной терапевтической роли нестероидных противовоспалительных средств с целью профилактики прогрессирования БА [26].

Немаловажную роль в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний играет активация процессов оксидативного стресса, что приводит к увеличению концентрации NO, пероксинитрита ($ONOO^-$), продуктов перекисного окисления липидов и к нарушению функционирования Na^+/K^+ АТФ-азы [27]. У пациентов с БА выявлено значимое увеличение активности тромбоцитарной NO синтазы по сравнению с здоровыми добровольцами [28]. В более поздней работе Vignini с соавт. в тромбоцитах пациентов с БА наблюдается значимое увеличение концентрации NO, повышение концентрации внутриклеточного кальция и снижение активности Na^+/K^+ АТФ-азы по сравнению с контрольной группой [29]. У носителей $APOE \epsilon 4$ определяется повышенный синтез оксида азота в тромбоцитах по сравнению с респондентами без данной аллели [30].

Изменение активности моноаминоксидазы-В (МАО-В). У пациентов с болезнью Альцгеймера выявлено повышение уровня МАО-В в тромбоцитах, однако данные изменения не являются специфичными, так как на концентрацию МАО-В влияет множество факторов, в том числе курение, алкоголь и особенности питания. МАО-В локализуется на наружной поверхности митохондрий и участвует в процессах разрушения дофамина и других вазоактивных моноаминов [16]. Точные механизмы повышения активности данного фермента у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в настоящее время изучены недостаточно [31]. Рост концентрации МАО-В ассоциируется с увеличением возраста у исследуемых с нормальным когнитивным статусом, но изменение данного параметра не коррелирует с показателями MMSE [32, 33]. Однако в работе Muck-Seler с соавт. была выявлена статистически достоверная корреляция между показателями MMSE, возрастом, уровнем серотонина и моноаминоксидазой-В тромбоцитов у пациентов с болезнью Альцгеймера [34]. Таким образом, в различных исследованиях, посвященных изучению уровня МАО-В у пациентов с когнитивными нарушениями, получены противоречивые результаты, не позволяющие сделать однозначный вывод о прогностической ценности данного фермента в качестве предиктора развития нейродегенеративных процессов.

Изменение активности цитохром с-оксидазы (ЦсО). Помимо изменения концентрации ЦОГ-2 и МАО-В у пациентов с БА обнаружено снижение активности цитохром с-оксидазы на 15% процентов, однако причины данного процесса до конца не изучены [35]. В исследовании Parker с соавт. средняя активность цитохром с-оксидазы в группе пациентов с болезнью Альцгеймера составила 0.193 сек-1/мг, в контрольной группе 0.233 сек-1/мг [36]. В отечественной работе Бурбаевой с соавт. были подтверждены данные об уменьшении активности ЦсО у пациентов с УКН и БА (тест Краскела—Уоллиса $p = 0.0001$, $\chi^2 = 11.6$, $p = 0.003$). Авторы также выявили достоверное изменение количества подобного глутаминсинтетазе белка и его обратную корреляционную связь с показателями шкалы MMSE ($R = -0.43$, $p = 0.007$). Более высокая экспрессия данного белка ассоциировалась с более низкими показателями оценки когнитивного статуса [37].

Снижение активности цитохром с-оксидазы сопровождается уменьшением концентрации АТФ и активацией процессов оксидативного стресса, что приводит к снижению резистентности ткани и усилению эндотоксичности [32, 38]. Несмотря на наличие данных об уменьшении ЦсО при развитии болезни Альцгеймера, в работе Van Zuylen с соавт. достоверных различий в активности ЦсО у пациентов с БА и исследуемых с нормальным когнитивным статусом выявлено не было [39]. Опубликованы данные, демонстрирующие более низкую активность цитохром с-оксидазы тромбоцитов

у носителей АРОЕ $\epsilon 4$ по сравнению с неносителями, что может быть связано с ингибирующим влиянием продукта деградации АРОЕ $\epsilon 4$ -кодируемого аполипротеина Е на функцию ЦсО [40]. Таким образом, обосновано проведение крупных проспективных исследований для оценки значимости изменений активности цитохром с-оксидазы тромбоцитов у пациентов с УКН и БА с целью определения возможности использования данного фермента в качестве лабораторного маркера.

Изменения активности киназы гликоген синтетазы-3 β (ГСК-3 β). Обнаружено усиление функции киназы гликоген синтетазы-3 в тромбоцитах у пациентов с БА вследствие нарушения процессов ферментного ингибирования [[41]. У пациентов с БА, УКН и депрессией было обнаружено увеличение активности ГСК-3 β тромбоцитов, что может быть вызвано нарушением процессов фосфорилирования ГСК-3 β . В частности, в группе пациентов с БА и УКН наблюдалось значительное снижение концентрации Ser-9 фосфорилированной ГСК-3 β и соотношения Ser-9 фосфорилированной ГСК-3 β /общая ГСК-3 β ($p = 0.04$) [42, 43]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и умеренными когнитивными нарушениями также выявлялось повышение показателей соотношения общей ГСК-3 β к Ser-9 фосфорилированной ГСК-3 β по сравнению с пациентами без УКН. Использование комбинации оптинейрина и соотношения общей ГСК-3 β к Ser-9 фосфорилированной ГСК-3 β тромбоцитов характеризовалось высокой диагностической точностью для выявления УКН у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: AUC – 0.927, специфичность – 86.7%, чувствительность – 85.3%, точность – 0.859 [44]. Возможно, в основе увеличения активности ГСК-3 β лежит изменение функционирования основных путей (Akt/PKB, Wnt инсулиновые пути), через которые осуществляется фосфорилирование эпитопа серина-9, то есть непосредственная инактивация ГСК-3 β [45].

Изменение активности фосфолипаз. Получены данные, демонстрирующие изменение активности фосфолипазы A2 (ФЛ-A2) тромбоцитов у пациентов с когнитивными нарушениями [41]. Увеличение концентрации фосфолипазы A2 может быть вызвано активацией амилоидогенного метаболического пути в тромбоцитах у пациентов с болезнью Альцгеймера. В работе Gattaz с соавт. опубликованы данные оценки уровня различных форм фосфолипазы A2 в группе пациентов с УКН и БА в течение 4 лет. У пациентов с УКН и деменцией уровень внутриклеточной кальций-независимой ФЛ-A2 был ниже по сравнению с контрольной группой ($p = 0.001$). Более низкий уровень внутриклеточной кальций-независимой ФЛ-A2 характеризовался более высоким риском прогрессирования когнитивных нарушений ($p = 0.009$). При изучении уровня других подтипов ФЛ-A2 было установлено, что развитие умеренных когнитивных нарушений у респондентов с нормальным когнитивным статусом ассоциировано со снижением уровня цитозольной кальций-зависимой ФЛ-A2

($p = 0.014$) и секретируемой кальций-зависимой ФЛ-A2 ($p = 0.014$ и $p = 0.009$) [46]. Однако опубликованы и противоположные результаты, демонстрирующие, что у пациентов с УКН наблюдался более высокий уровень общей ФЛ-A2 в тромбоцитах ($p = 0.008$), а когнитивный тренинг приводил к снижению уровня активности данного фермента в группе УКН ($p = 0.019$), но не у здоровых добровольцев [47]. Повышение концентрации ФЛ-A2 у пациентов с болезнью Альцгеймера и васкулярной деменцией, но не у пациентов с нормальным когнитивным статусом описывалось и ранее [48].

В 2021 году было выявлено изменение концентрации общей ФЛ-A2 тромбоцитов у пациентов с УКН и БА. В группе пациентов с УКН увеличение концентрации ФЛ-A2 ассоциировалось с более низкими показателями MMSE, в то время как в группе пациентов с болезнью Альцгеймера более низкая концентрация ФЛ-A2 была связана с увеличением степени тяжести деменции по шкале CDR. Дискриминационный индекс (произведение показателей ФЛ-A2, оксидативного уровня и соотношения Cu/Zn) позволял с высокой точностью прогнозировать риск развития деменции и ее прогрессирование в группе пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [49].

Таким образом, до конца не изучены основные механизмы изменения концентрации и функции фосфолипазы A2. Тем не менее, активация ФЛ-A2 способствует секреции A β PP, что может приводить к формированию “порочного круга”, так как A β PP в свою очередь способствует усилению активности ФЛ-A2. То есть существует взаимосвязь между амилоидогенным метаболизмом тромбоцитов и активностью ФЛ-A2. Более того, у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается снижение активности фосфолипазы C. Гомозиготные носители АроЕ с аллелью $\epsilon 3$ имеют более низкую концентрацию изоэстаза фосфолипазы C- $\delta 1$, чем носители АроЕ с аллелью $\epsilon 4$ [50].

Изменение активности серотонина (5-НТ). Серотонин не синтезируется в тромбоцитах, а захватывается в клетку через механизмы, схожие с серотонинергическими нейронами. Основным местом аккумуляции серотонина являются плотные гранулы, откуда после активации тромбоцитов он может высвобождаться и связываться с тромбоцитарными серотониновыми рецепторами 2A (5-НТ2A) и 3A (5-НТ3A). Связывание серотонина с данными рецепторами активирует фосфолипазу C β (ФЛС β), что приводит к внутриклеточному высвобождению Ca²⁺ и аутокринной регуляции экспрессии интегрин α IIb/ β 3 и P-селектина [51]. У пациентов с БА наблюдается снижение числа тромбоцитарных плотных гранул, а, следовательно, и внутриклеточная концентрация серотонина [16]. Однако, опубликованы данные, свидетельствующие как о возможном повышении концентрации серотонина при БА вследствие изменения кинетических характеристик, так и об отсутствии достоверных различий в уровне 5-НТ у пациентов с бо-

лезнью Альцгеймера [52, 53]. Milovanovic с соавт. выявили значимое повышение концентрации серотонина в субпопуляции более активных тромбоцитов с низкой плотностью в группе БА ($p < 0.05$), что может быть связано с аккумуляцией 5-НТ в гранулах вследствие ингибирования его высвобождения [54]. Однако, Tajeddinn с соавт. обнаружили связь между снижением уровня серотонина и увеличением концентрации общего таубелка ($p = 0.026$) и показателя соотношения таубелок/Аβ42 ($p = 0.001$) в цереброспинальной жидкости у пациентов с субъективными когнитивными нарушениями [55]. Таким образом, прогностическая значимость оценки уровня серотонина в тромбоцитах у пациентов с БА продолжает изучаться.

Изменение концентрации липидов. В настоящее время существуют различные данные об изменении содержания липидов в мембране тромбоцитов. Сообщается о снижении соотношения холестерина и фосфолипидов у пациентов с БА (9.37 ± 1.11) по сравнению с контрольной группой (10.20 ± 1.04), $p < 0.01$ [56]. В исследовании Liu с соавт. были подтверждены ранее полученные данные о повышении уровня холестерина и ганглиозида GM1 в группе пациентов с БА, но не у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [57]. Повышение уровня холестерина может быть связано с нарушением гомеостаза и увеличением активности АβPP бета-секретазы, что, в свою очередь, способствует активации амилоидогенного метаболизма [58]. Также формированию нерастворимого бета-амилоида способствует связывание Аβ с GM1 ганглиозидом и образование комплексов GAB, которые служат субстратом дальнейшей агрегации Аβ [59]. Помимо изменения концентрации холестерина и ганглиозидов у пациентов с болезнью Альцгеймера может наблюдаться изменение количества фосфатидилхолинов, в частности диацил и ацил-алкил фосфатидилхолинов [60].

Несмотря на имеющиеся данные о возможной диагностической роли холестерина и липидов тромбоцитов в диагностике болезни Альцгеймера, отсутствие крупных исследований и оценки воспроизводимости имеющихся результатов не позволяет сделать однозначное заключение о возможной роли изменения данных показателей в лабораторной диагностике болезни Альцгеймера.

Изменение альфа-синуклеина, кластерина и иммуноглобулина G. Считается, что у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) наблюдается гиперэкспрессия белка альфа-синуклеина на плазматической мембране, эндоплазматическом ретикулуме и в альфа-гранулах тромбоцитов. Получены данные о возможном влиянии гена, регулирующего синтез альфа-синуклеина (SNCA) на изменение функционирования и активность тромбоцитов [61]. В частности, у пациентов с болезнью Паркинсона наблюдался больший размер тромбоцитов по сравнению с контрольной группой и пациентами с БА ($p < 0.001$) [62]. Однако у мышей, нокаутных по гену SNCA (—/—), выявлено уменьшение размера

тромбоцитов с дополнительными признаками дегрануляции и фрагментации. Также у пациентов с болезнью Паркинсона наблюдалось нарушение функционирования дыхательной цепи митохондрий и, как следствие, уменьшение тромбоцитарной агрегации [63]. Несмотря на доказательства влияния SCNA гена на функцию тромбоцитов, механизмы взаимосвязи данных изменений с развитием и прогрессированием когнитивных нарушений при болезни Паркинсона остаются до конца не изученными. В пилотном исследовании 2012 г (Mukaetova-Ladinska с соавт.) концентрация альфа-синуклеина достоверно не различалась между пациентами с БА и контрольной группой, что может свидетельствовать о второстепенной роли данного белка в развитии и прогрессировании деменции альцгеймеровского типа. Однако ввиду небольшого размера выборки (группа БА — 25 человек, контрольная группа — 26) не исключается ошибка второго рода [64].

Кластерин — белок ингибитор комплемента — локализуется на поверхности клеток и участвует в фундаментальных процессах, таких как клеточная адгезия, апоптоз, транспорт липидов [16]. Кластерин способствует формированию агрегатов бета-амилоида и их транспортировке через гематоэнцефалический барьер, а также активации процессов оксидативного стресса, что может способствовать развитию клинических признаков деменции [65]. В более поздней работе Mukaetova-Ladinska с соавт. было выявлено, что уровень кластерина тромбоцитов не позволял достоверно дифференцировать пациентов с БА (48.46 ± 6.69 , 95% ДИ: 34.65–62.26) от здоровых респондентов (50.03 ± 45.33 , 95% ДИ: 31.72–68.35), $p = 0.910$. Однако, было обнаружено, что в группе пациентов с БА соотношение плазменного/тромбоцитарного кластерина коррелировало со следующими поведенческими симптомами: ажитация/агрессия ($r = 0.431$, $p = 0.032$), апатия ($r = 0.647$, $p < 0.0001$), раздражительность ($r = 0.502$, $p = 0.011$), дезингибция/расторможенность ($r = 0.457$, $p = 0.022$), абберантное моторное поведение ($r = 0.454$, $p = 0.023$) [66]. Таким образом, данное соотношение может иметь потенциальную прогностическую ценность для выявления высокого риска развития поведенческих нарушений у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Считается, что увеличение концентрации IgG в альфа-гранулах тромбоцитов пропорционально увеличению IgG в плазме. Известно, что 99% IgG локализуется в альфа-гранулах и всего 1% на мембране. На сегодняшний день достоверная оценка изменения концентрации IgG проведена в еще одной работе Mukaetova-Ladinska с соавт. Авторы обнаружили, что у пациентов с БА наблюдается статистически значимое увеличение концентрации общего IgG в среднем на 16.5%: группа БА, IgG = 5.61 (95% ДИ 2.75–10.71), контрольная группа, IgG = 5.03 (95% ДИ 2.98–5.98), $p = 0.021$. Интересно, что содержание плазменного IgG в группах достоверно не различалось ($p = 0.428$). Таким образом, целесообразно проведение более круп-

ных когортных исследований для подтверждения гипотезы о прогностической ценности IgG тромбоцитов для диагностики БА [67].

Изменение протеома тромбоцитов. Для большего понимания потенциальной значимости белковых изменений в тромбоцитах, в 2021 г. было выполнено небольшое исследование, в котором оценивалась связь изменений различных белков с выраженностью когнитивных нарушений методом масс-спектрометрии у 28 человек. Дискриминантный анализ частичных наименьших квадратов выявил наиболее значимые изменения 9 белков, включая PNH, UQCRH, CD63, GP1BA, FINC, RAP1A, ITPR1/2 и ADAM10, на основании изменения которых с высокой точностью представлялось возможным выявлять пациентов с риском прогрессирования когнитивной дисфункции. Дальнейший анализ с помощью машинного обучения выявил, что комбинированное уменьшение уровня 4 белков PNH, UQCRH, GP1BA и FINC с наибольшей точностью позволяло прогнозировать ухудшение показателей когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера. Более того, были обнаружены три KEGG пути, положительно коррелировавшие с показателями шкалы MMSE и еще два пути, характеризующиеся отрицательной корреляционной связью. Таким образом, полученные результаты могут использоваться для оценки воспроизводимости полученных данных на большей выборке в рамках комплексного сопоставления с другими параметрами [68].

Помимо протеомных изменений неспецифических белков у пациентов с болезнью Альцгеймера выявлено значимое повышение концентрации фосфорилированного белка TDP-43 (S409/410-2) до 60% не только в нейронах, но и в тромбоцитах ($p \leq 0.015$). Wilhite с соавт. предположили, что изменение концентрации данного белка может использоваться в качестве суррогатного биомаркера для лабораторной диагностики болезни Альцгеймера [69].

Изменения микроРНК. Известно, что процессы расщепления предшественника белка амилоида регулируются различными микроРНК. Например, функция бета-секретазы 1 регулируется следующими типами микроРНК: miR-9, miR-29a/b-1, miR-124, miR-195, miR-285, miR-298. Важное участие в процессах метаболизма белка предшественника амилоида принимают let-7i, miR-16, miR-20a, miR-101, miR-106a/b и miR-155, и другие типы микроРНК (miR-17, miR-147, miR-153, miR-323-3p, miR-644, miR-655). Таким образом, можно сделать вывод, что процессы формирования нерастворимого бета-амилоида носят многоступенчатый и комплексный характер, ассоциированы не только с прямым и непрямым регулятивным влиянием микроРНК, но и с влиянием альтернативного сплайсинга [70]. Детерминация регуляционных процессов, контролируемых микроРНК, позволяет рассматривать данные молекулы в качестве диагностического материала, так как

изменение активности различных подтипов микроРНК может позволить верифицировать этиологию нейродегенеративного процесса на начальной стадии.

В исследовании Gámez-Valero с соавт. изучалась диагностическая роль различных типов тромбоцитарной микроРНК с целью дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви (ДТЛ) у 162 пациентов в течение 2 лет. Было выявлено, что биосигнатуры 7 микроРНК (hsa-miR-142-3p, hsa-miR-150-5p, hsa-let-7d-5p, hsa-miR-132-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-25-3p и hsa-miR-26b-5p) позволяют с высокой точностью дифференцировать пациентов с болезнью Альцгеймера и пациентов с деменцией с тельцами Леви: чувствительность и специфичность — 100%, AUC = 1, $p < 0.01$. У пациентов с ДТЛ наблюдается даунрегуляция всех 7 типов данных микроРНК по сравнению с БА. При сравнении транскриптома пациентов с БП и ДТ на основании изменения двух микроРНК (hsa-miR-150-5p, hsa-miR-26b-5p) были получены следующие результаты: AUC = 0.83 (95% ДИ 0.73–0.98; 90% чувствительность и 73.7% специфичность), что также является хорошей прогностической моделью. Более того, изменение сигнатур различных микроРНК позволяло с высокой точностью дифференцировать здоровых добровольцев от пациентов с болезнью Альцгеймера (AUC = 0.94), болезнью Паркинсона (AUC = 0.81), деменцией с тельцами Леви (AUC = 0.85). Интересным представляется факт отсутствия достоверных различий регуляции микроРНК в цельной крови у пациентов с БА, БП и ДТЛ. Также было установлено, что при различных заболеваниях задействованы разные механизмы дерегуляции: при ДТЛ — экспрессия генов и уменьшение метаболизма, при БА — стрессовый ответ, при БП — фосфорилирование белков, метаболизм и деградация [71].

В 2020 г. предложен метод диагностики БА на основании изменения соотношений регуляции и баланса подтипов микроРНК-150 в тромбоцитах. Метод тройного сравнения предшественника микроРНК-150 и “зрелых” форм (микроРНК-150 3p и микроРНК-150 5p) позволяет с высокой точностью выявлять пациентов с БА, и использование данного типа микроРНК может играть важную роль в разработке диагностических панелей БА и является потенциальной мишенью для таргетной терапии [72].

В другом исследовании было выявлено, что уменьшение концентрации miR-1233-5p тромбоцитов ассоциировано с Аβ-опосредованным усилением экспрессии Р-селектина и повышением степени клеточной адгезии к фибронектину. Авторы предположили, что именно данный подтип микроРНК может являться потенциальным маркером ранней стадии болезни Альцгеймера [73].

Таким образом, изучение прогностической роли микроРНК может играть важную роль в разработке потенциальных диагностических тестов для вы-

явления и дифференциальной диагностики различных типов деменций и, вероятно, обладает не меньшей точностью по сравнению с плазменными показателями. Более того, исследование микроРНК может использоваться в качестве верифицирующего маркера в дополнение к бета-амилоиду, тау-белку и компонентам амилоидогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сходство биохимических и патофизиологических процессов в тромбоцитах и в нейронах позволило сформулировать гипотезу, что тромбоциты являются своеобразным “зеркалом” нервных клеток и представляют интерес в качестве перспективных периферических субстратов для ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний на основании изменения определенных патохимических и патофизиологических реакций.

Несмотря на большое количество данных об изменении различных параметров тромбоцитов и их взаимосвязи с когнитивными нарушениями, необходимо учитывать гетерогенность публикаций. Одномоментный дизайн подавляющего большинства работ не позволяет верифицировать причинно-следственные связи, а полученные результаты нередко носят противоречивый характер и подвержены влиянию конфаундеров. Тем не менее, выделены наиболее перспективные тромбоцитарные маркеры: тау-белок, ADAM10, BACE1 и AβPP (+ фракция “укутанных” тромбоцитов) [16]. В систематическом обзоре подтверждена предиктивная ценность белка предшественника амилоида, однако окончательная чувствительность и специфичность данного показателя остается до конца не изученной. Также возможным прогностическим маркером может являться цитохром с-оксидаза [74].

Наряду с новыми данными о спектре протеомных альтераций и особенностей регуляции различных подтипов микроРНК, комплексная оценка данных показателей с учетом структурно-функциональных изменений позволит выявить взаимосвязь, на основании которой станет возможно создание потенциальных диагностических моделей не только для первичной верификации этиологии когнитивных нарушений, но и для проведения дифференциальной диагностики. Более того, обнаружение определенных патологических сдвигов в тромбоцитах позволяет использовать экспериментальную таргетную терапию для воздействия на эти же процессы в нейронах с целью предотвращения прогрессирования заболеваний. Однако отсутствие точных данных о причинно-следственной связи между изменениями тромбоцитов и нейродегенеративными процессами затрудняет разработку и имплементацию новых методов лечения. Необходимо проведение крупных когортных исследований с комплексной оценкой известных тромбоцитарных биомаркеров для определения закономерностей механизмов развития па-

тологических реакций, что, в свою очередь, необходимо для определения чувствительности и специфичности комбинации данных показателей, а также для определения потенциальных точек приложения таргетной терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных или людей в качестве объектов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Holinstat M.* // Cancer Metastasis Rev. 2017. V. 36. № 2. P. 195–198.
2. *Canobbio I.* // Res. Pract. Thromb. Haemost. 2019. V. 3. № 4. P. 564–565.
3. *Baethge C., Goldbeck-Wood S., Mertens S.* // Res. Integr. Peer Rev. 2019. V. 4. P. 5.
4. *Wassmer S.C., Humpel C., Orian J.M.* // Front. Immunol. 2021. V. 12. P. 772352.
5. *Carbone M.G., Pagni G., Tagliarini C., Imbimbo B.P., Pomara N.* // Ageing Res. Rev. 2021. V. 71. P. 101420.
6. *Kopeikina E., Ponomarev E.D.* // Front. Cell. Neurosci. 2021. V. 15. P. 680126.
7. *Leiter O., Walker T.L.* // Prog. Neurobiol. 2019. V. 183. P. 101695.
8. *Leiter O., Walker T.L.* // Front. Immunol. 2020. V. 11. P. 747.
9. *Eratne D., Loi S.M., Farrand S., Kelso W., Velakoulis D., Looi J.C.* // Australas Psychiatry. 2018. V. 26. № 4. P. 347–357.
10. *Donner L., Fälker K., Gremer L., Klinker S., Pagani G., Ljungberg L.U., Lothmann K., Rizzi F., Schaller M., Gohlke H., Willbold D., Grenegard M., Elvers M.* // Sci. Signal. 2016. V. 9. № 429. P. ra52.
11. *Giau V.V., Bagyinszky E., Youn Y.C., An S.S.A., Kim S.* // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 19. P. E4757.
12. *Bram J.M. de F., Talib L.L., Joaquim H.P.G., Sarno T.A., Gattaz W.F., Forlenza O.V.* // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2019. V. 269. № 8. P. 963–972.
13. *Vatanabe I.P., Pedrosa R.V., Manzine P.R., Chagas M.H.N., de Moraes Fabrício D., Grigoli M.M., Naves M.A., Pott-Jr H., Cominetti M.R.* // Exp. Gerontol. 2021. V. 149. P. 111303.
14. *Hampel H., Vassar R., De Strooper B., Hardy J., Willem M., Singh N., Zhou J., Yan R., Vanmechelen E., De Vos A., Nisticò R., Corbo M., Imbimbo B.P., Streffer J., Voytyuk I., Timmers M., Tahami Monfared A.A., Irizarry M., Albala B., Koyama A., Watanabe N., Kimura T., Yarenis L., Lista S., Kramer L.* // Biol. Psychiatry. 2021. V. 89. № 8. P. 745–756.
15. *Sarno T.A., Talib L.L., Joaquim H.P., Bram J.M., Gattaz W.F., Forlenza O.V.* // J. Alzheimer's Dis. 2017. V. 55. № 4. P. 1445–1451.

16. Akingbade O.E.S., Gibson C., Kalaria R.N., Mukaetova-Ladinska E.B. // J. Alzheimer's Dis. 2018. V. 63. № 4. P. 1235–1259.
17. Prodan C.I., Ross E.D., Stoner J.A., Cowan L.D., Vincent A.S., Dale G.L. // Neurology. 2011. V. 76. № 3. P. 247–252.
18. Aliotta A., Bertaggia Calderara D., Zermatten M.G., Alberio L. // Thromb. Haemost. 2021. V. 121. № 3. P. 309–321.
19. Prodan C.I., Szasz R., Vincent A.S., Ross E.D., Dale G.L. // Platelets. 2006. V. 17. № 1. P. 56–60.
20. Shi Y., Gu L., Wang Q., Gao L., Zhu J., Lu X., Zhou F., Zhu D., Zhang H., Xie C., Zhang Z. // J. Gerontol. Series A. Biol. Sci. Med. Sci. 2020. V. 75. № 4. P. 664–670.
21. Carbone M.G., Pagni G., Tagliarini C., Marazziti D., Pomara N. // Life (Basel). 2021. V. 11. № 8. P. 750.
22. Guzmán-Martínez L., Tapia J.P., Fariás G.A., González A., Estrella M., Maccioni R.B. // J. Alzheimer's Dis. 2019. V. 67. № 4. P. 1181–1186.
23. Slachevsky A., Guzmán-Martínez L., Delgado C., Reyes P., Fariás G.A., Muñoz-Neira C., Bravo E., Fariás M., Flores P., Garrido C., Becker J.T., López O.L., Maccioni R.B. // J. Alzheimer's Dis. 2017. V. 55. № 4. P. 1595–1603.
24. Pluta R., Ułamek-Kozioł M. // Adv. Exp. Med. Biol. 2019. V. 1118. P. 71–82.
25. Bermejo P., Martín-Aragón S., Benedí J., Susín C., Felici E., Gil P., Ribera J.M., Villar A.M. // Immunol Lett. 2008. V. 117. № 2. P. 198–202.
26. Szekeley C.A., Zandi P.P. // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2010. V. 9. № 2. P. 132–139.
27. Wojsiat J., Laskowska-Kaszub K., Mietelska-Porowska A., Wójda U. // Biomark. Med. 2017. V. 11. № 10. P. 917–931.
28. Kawamoto E.M., Munhoz C.D., Glezer I., Bahia V.S., Caramelli P., Nitrini R., Górgão R., Curi R., Scavone C., Marcourakis T. // Neurobiol. Aging. 2005. V. 26. № 6. P. 857–864.
29. Vignini A., Giusti L., Raffaelli F., Giulietti A., Salvolini E., Luzzi S., Provinciali L., Mazzanti L., Nanetti L. // Exp. Gerontol. 2013. V. 48. № 3. P. 319–325.
30. Marcourakis T., Bahia V.S., Kawamoto E.M., Munhoz C.D., Górgão R., Artes R., Kok F., Caramelli P., Nitrini R., Curi R., Scavone C. // Cell. Biochem. Funct. 2008. V. 26. № 8. P. 852–858.
31. Canobbio I., Abubaker A.A., Visconte C., Torti M., Pula G. // Front. Cell. Neurosci. 2015. V. 9. P. 65.
32. Veitinger M., Varga B., Guterres S.B., Zellner M. // Acta Neuropathol. Commun. 2019. V. 2. P. 65.
33. Zellner M., Baureder M., Rappold E., Bugert P., Kotzailias N., Babeluk R., Baumgartner R., Attems J., Gerner C., Jellinger K., Roth E., Oehler R., Umlauf E. // J. Proteomics. 2012. V. 75. № 7. P. 2080–2092.
34. Muck-Seler D., Presecki P., Mimica N., Mustapic M., Pivac N., Babic A., Nedec G., Folnegovic-Smalc V. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2009. V. 33. № 7. P. 1226–1231.
35. Cardoso S.M., Proença M.T., Santos S., Santana I., Oliveira C.R. // Neurobiol. Aging. 2004. V. 25. № 1. P. 105–110.
36. Parker W.D., Mahr N.J., Filley C.M., Parks J.K., Hughes D., Young D.A., Cullum C.M. // Neurology. 1994. V. 44. № 6. P. 1086–1090.
37. Burbaeva G.S., Boksha I.S., Savushkina O.K., Turishcheva M.S., Tereshkina E.B., Starodubtseva L.I., Gavrilova S.I., Fedorova I.A., Zhuravin I.A. // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova. 2012. V. 112. № 2. P. 55–58.
38. Bosetti F., Brizzi F., Barogi S., Mancuso M., Siciliano G., Tendi E.A., Murri L., Rapoport S.I., Solaini G. // Neurobiol. Aging. 2002. V. 23. № 3. P. 371–376.
39. Van Zuylen A.J., Bosman G.J., Ruitenbeek W., Van Kalmthout P.J., De Grip W.J. // Neurology. 1992. V. 42. № 6. P. 1246–1247.
40. Wilkins H.M., Koppel S.J., Bothwell R., Mahnken J., Burns J.M., Swerdlow R.H. // Redox Biol. 2017. V. 12. P. 828–832.
41. Omar S.H., Predy J. // J. Pers. Med. 2020. V. 10. № 3. P. E63.
42. Forlenza O.V., Torres C.A., Talib L.L., de Paula V.J., Joaquim H.P., Diniz B.S., Gattaz W.F. // J. Psychiatr. Res. 2011. V. 45. № 2. P. 220–224.
43. Pláteník J., Fišar Z., Buchal R., Jiráček R., Kitzlerová E., Zvěřová M., Raboch J. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2014. V. 50. P. 83–93.
44. Yu H., Liu Y., He T., Zhang Y., He J., Li M., Jiang B., Gao Y., Chen C., Ke D., Liu J., He B., Yang X., Wang J.Z. // Aging Cell. 2021. V. 20. № 10. P. e13469.
45. Beurel E., Grieco S.F., Jope R.S. // Pharmacol. Ther. 2015. V. 148. P. 114–131.
46. Gattaz W.F., Talib L.L., Schaeffer E.L., Diniz B.S., Forlenza O.V. // J. Neural. Transm. (Vienna). 2014. V. 121. № 2. P. 193–200.
47. Ballelli M., Giuli C., Fattoretti P., Fabbietti P., Postacchini D., Conti F. // J. Alzheimer's Dis. 2016. V. 50. № 4. P. 957–962.
48. Krzystanek E., Krzystanek M., Opala G., Trzeciak H.I., Siuda J., Małeck A. // J. Neural. Transm. (Vienna). 2007. V. 114. № 8. P. 1033–1039.
49. Ballelli M., Casoli T., Giacconi R., Giuli C. // Rejuvenation Res. 2022. V. 25. № 1. P. 16–24.
50. Catricala S., Torti M., Ricevuti G. // Immun. Ageing. 2012. V. 9. № 1. P. 20.
51. Izz J., Tirozzi A., Cerletti C., Donati M.B., de Gaetano G., Hoylaerts M.F., Iacoviello L., Gialluisi A. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 22. P. E8817.
52. Kumar A.M., Kumar M., Sevush S., Ruiz J., Eisdorfer C. // Psychiatry Res. 1995. V. 59. № 1–2. P. 145–150.
53. Tukiainen E., Wikström J., Kilpeläinen H. // Med. Biol. 1981. V. 59. № 2. P. 116–120.
54. Milovanovic M., Eriksson K., Winblad B., Nilsson S., Lindahl T.L., Post C., Järemo P. // Clin. Biochem. 2014. V. 47. № 15. P. 51–53.
55. Tajeddinn W., Fereshtehnejad S.M., Seed Ahmed M., Yoshitake T., Kehr J., Shahnaz T., Milovanovic M., Behbahani H., Höglund K., Winblad B., Cedazo-Minguez A., Jelic V., Järemo P., Aarsland D. // J. Alzheimer's Dis. 2016. V. 53. № 2. P. 621–630.
56. Cohen B.M., Zubenko G.S., Babb S.M. // Life Sci. 1987. V. 40. № 25. P. 2445–2451.
57. Liu L., Zhang K., Tan L., Chen Y.H., Cao Y.P. // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2015. V. 29. № 1. P. 63–69.
58. Shi C., Liu J., Wu F., Zhu X., Yew D.T., Xu J. // J. Bioenerg. Biomembr. 2011. V. 43. № 6. P. 691–697.
59. Hayashi H., Kimura N., Yamaguchi H., Hasegawa K., Yokoseki T., Shibata M., Yamamoto N., Michikawa M., Yoshikawa Y., Terao K., Matsuzaki K., Lemere C.A., Selkoe D.J., Naiki H., Yanagisawa K. // J. Neurosci. 2004. V. 24. № 20. P. 4894–4902.

60. Foidl B.M., Oberacher H., Marksteiner J., Humpel C. // *Front. Neurol.* 2020. V. 11. P. 359.
61. Ferrer-Raventós P., Beyer K. // *Neurobiol. Dis.* 2021. V. 159. P. 105512.
62. Koçer A., Yaman A., Niftaliyev E., Dürüyen H., Eryılmaz M., Koçer E. // *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2013. V. 2013. P. 986254.
63. Pei Y., Maitta R.W. // *Heliyon.* 2019. V. 5. № 10. P. e02590.
64. Mukaetova-Ladinska E.B., Abdel-All Z., Dodds S., Andrade J., Alves da Silva J., Kalaria R.N., O'Brien J.T. // *Age Ageing.* 2012. V. 41. № 3. P. 408–412.
65. Thambisetty M., Simmons A., Velayudhan L., Hye A., Campbell J., Zhang Y., Wahlund L.O., Westman E., Kinsey A., Güntert A., Proitsi P., Powell J., Causevic M., Killick R., Lunnon K., Lynham S., Broadstock M., Choudhry F., Howlett D.R., Williams R.J., Sharp S.I., Mitchemore C., Tunnard C., Leung R., Foy C., O'Brien D., Breen G., Furney S.J., Ward M., Kloszewska I., Mecocci P., Soininen H., Tsolaki M., Vellas B., Hodges A., Murphy D.G., Parkins S., Richardson J.C., Resnick S.M., Ferrucci L., Wong D.F., Zhou Y., Muehlboeck S., Evans A., Francis P.T., Spenger C., Lovestone S. // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. V. 67. № 7. P. 739–748.
66. Mukaetova-Ladinska E.B., Abdel-All Z., Andrade J., Alves da Silva J., O'Brien J.T., Kalaria R.N. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2015. V. 30. № 4. P. 368–375.
67. Mukaetova-Ladinska E.B., Abdel-All Z., Andrade J., McNally R.J., James P.W., Kalaria R.N., O'Brien J.T. // *J. Alzheimer's Dis.* 2012. V. 32. № 2. P. 431–436.
68. Yu H., Liu Y., He B., He T., Chen C., He J., Yang X., Wang J.Z. // *Aging. Cell.* 2021. V. 20. № 5. P. e13358.
69. Wilhite R., Sage J.M., Bouzid A., Primavera T., Agbas A. // *Future Sci. OA.* 2017. V. 3. № 4. P. FSO238.
70. Espinosa-Parrilla Y., Gonzalez-Billault C., Fuentes E., Palomo I., Alarcón M. // *Front. Aging Neurosci.* 2019. V. 11. P. 151.
71. Gámez-Valero A., Campdelacreu J., Vilas D., Ispuerto L., Gascón-Bayarri J., Reñé R., Álvarez R., Armengol M.P., Borrás F.E., Beyer K. // *Biomedicines.* 2021. V. 9. № 9. P. 1272.
72. Min J.-W., Lee J., Mun H.J., Kim D.H., Park B.G., Yoon B., Ryu J.H., Cho H.J. // *Genes Genomics.* 2020. V. 42. № 12. P. 1467–1475.
73. Lee B.K., Kim M.H., Lee S.Y., Son S.J., Hong C.H., Jung Y.S. // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. № 6. P. E1642.
74. Plagg B., Humpel C. // *The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease* / ed. Kerrigan S.W., Moran N. InTech, 2015. P. 248.

Biochemical Platelet Markers of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease

A. N. Kodintcev^{a, b, c}, N. V. Izmozherova^{a, b, c}, A. A. Popov^{a, b, c},
L. I. Volkova^c, I. P. Antropova^{a, b, c}, and A. V. Ryabinina^{a, b}

^aThe Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

^bThe Polyclinic of the Institute of High Temperature Electrochemistry
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

^cFederal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

There is an increase in the prevalence of different cognitive disorders, including Alzheimer's disease (AD), which determines the relevance of searching for methods of early diagnosis of neurodegenerative diseases. Therefore, an active search for various peripheral biomarkers goes on, and the assessment of these biomarkers has to be carried out by a standardized and available methods in real clinical practice. Due to development of hypothesis about the similarity of biochemical and physiological processes in platelets and neurons, more and more attention is paid to investigation of possibility of using different structural and functional platelet parameters as biomarkers for different neurological diseases. In the current review, there is a description of the main platelet characteristics and their changes at the cognitive impairment: peripheral aspects of amyloidogenesis and tau protein formation, synthesis and metabolic shifts of active substances, microRNA deregulation, as well as dysfunction of enzymes and proteins that can be used to develop diagnostic tests for early detection of AD.

Keywords: biomarkers, platelets, cognitive impairment, Alzheimer's disease