

УДК 616.858-008.6

Особенности метаболомного профиля при болезни Паркинсона и сосудистом паркинсонизме

Е. В. Предтеченская, А. Д. Рогачев*, П. М. Мельникова

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Новосибирск, 630090
Россия

*E-mail: artrogachev@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.09.2024

Принята к печати 21.11.2024

DOI: 10.32607/actanaturae.27511

РЕФЕРАТ Постепенное повышение возраста населения мира подразумевает увеличение распространенности нейродегенеративных заболеваний. Такие заболевания характеризуются прогрессирующей потерей когнитивной и двигательной функций. Ярким примером нейродегенеративного процесса является болезнь Паркинсона, при которой происходит постепенная гибель специализированной нейрональной ткани. Патоморфологически хроническое ишемическое поражение мозга сопровождается обширным процессом комплексной дегенерации, и в 20–30% случаев ее клинической манифестацией является синдром паркинсонизма. При сходстве двух патологий – болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма – их этиопатогенез принципиально различается, но набор дифференциально-диагностических признаков ограничен лишь некоторыми особенностями неврологического статуса. На настоящий момент не существует диагностического маркера как отдельных нейродегенеративных патологий, так и явления нейродегенерации в целом. Перспективным методом поиска уникального «отпечатка» заболевания может быть определение метаболомного профиля. Нахождение биомаркеров различных нейродегенеративных заболеваний поможет сократить время постановки диагноза, спрогнозировать течение заболевания, персонализировать терапевтическую тактику. В представленном обзоре суммированы и сопоставлены современные представления о метаболомных исследованиях болезни Паркинсона и синдрома сосудистого паркинсонизма, а также соответствующих животных моделей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА метаболомика, масс-спектрометрия, биомаркер, болезнь Паркинсона, сосудистый паркинсонизм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ БП – болезнь Паркинсона; ВЭЖХ/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография–масс-спектрометрия; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЖХ/МС – жидкостная хроматография–масс-спектрометрия; МРТ – магнитно-резонансная томография; СМЖ – спинномозговая жидкость; СП – сосудистый паркинсонизм; ЦНС – центральная нервная система; ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания – одна из наиболее частых причин инвалидизации населения в развитых странах. С ростом благосостояния населения планеты увеличивается и продолжительность жизни человека, при этом также растут и требования к качеству жизни. Нейродегенерация также является неотъемлемой частью процессов старения, виновником функциональной несостоятельности человека, утраты когнитивных способностей. Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются моторные (гипокинезия, тремор и мышечная ригидность) и немоторные нарушения (брадипсихия).

Патогенетический процесс БП характеризуется разрушением преимущественно дофаминергических нейронов черной субстанции, однако в процесс повреждения также включено множество разнообразных структур центральной нервной системы. Такое масштабное нейродегенеративное поражение приводит к выраженному неврологическому дефициту, что проявляется существенной социальной и бытовой дезадаптацией пациентов [1–3].

Синдром сосудистого паркинсонизма (СП) клинически описывается как симметричный паркинсонизм нижней части тела с постуральной неустойчивостью, замираниями и высокой частотой падений [4]. При этом не существует клиническо-

го симптома, патогномичного именно для СП. Патологической основой СП являются длительно существующие различные цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), наиболее частые из которых – микроангиопатии на фоне длительного анамнеза артериальной гипертензии [5]. При визуализации головного мозга СП ассоциируется с наличием гиперинтенсивности белого вещества или мультиинфарктов в базальных ганглиях и подкорковых областях [6, 7]. ЦВЗ характеризуются вовлечением в дегенеративный процесс всего вещества головного мозга – нейронной и ненейронной ткани, что на уровне патологических процессов означает формирование комплексной постишемической нейродегенерации [8].

Таким образом, при значительной актуальности влияния нейродегенеративных процессов на жизнь современного человека диагностика таких заболеваний зачастую вызывает затруднения. В настоящее время не существует ни одного специфического диагностического лабораторного маркера как для нейродегенерации в целом, так и для нейродегенеративных заболеваний в частности. Так, в неврологической практике дифференциальная диагностика БП и СП происходит на основании только клинической картины, что часто недостаточно.

В данном обзоре рассмотрены особенности изменений метаболомного профиля при БП и СП. Метаболомный анализ – перспективный метод исследования, позволяющий как получить данные о биохимических изменениях, происходящих при патологическом процессе, так и выявить возможные биомаркеры заболевания. Такие данные могут не только углубить фундаментальное представление о патогенезе паркинсонических расстройств, но и предложить вероятные диагностические инструменты для практического применения.

МЕТАБОЛОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОИСКЕ БИОМАРКЕРОВ

Метаболомика – это систематическое исследование всех метаболитов, присутствующих в биологической системе, которая состоит из массы молекул, обладающих различными физическими и химическими свойствами и существующих в обширном динамическом диапазоне. Благодаря общему анализу метаболитов можно углубить знания о физиологическом, патологическом и биохимическом статусе, которые затем можно комбинировать с химическими и информатическими методами [9].

Метаболиты – это не только эндогенные вещества организма, к ним можно отнести также продукты метаболизма фармацевтических препаратов, химических веществ окружающей среды, а также,

например, продукты взаимодействия хозяйского организма и микробиоты его кишечника. Даже незначительные изменения эндогенных и экзогенных факторов могут отражаться на уровне метаболитов. Таким образом, метаболомика имеет огромный потенциал для выявления связи генетических, экологических и физиологических элементов с конкретными патологическими состояниями [10].

Метаболомные исследования могут помочь улучшить понимание механизмов заболевания и эффектов терапии, а также позволяют прогнозировать индивидуальное прогрессирование заболевания.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В основе БП лежит прогрессирующая дегенерация нигростриарного дофаминергического пути с существенной потерей нейронов компактной части черной субстанции (*substantia nigra pars compacta*) и истощением запасов дофамина. Помимо расстройств, возникающих в нигростриарной системе, нейродегенеративный процесс при БП поражает множество отдельных групп нейронов, расположенных в определенных частях коры головного мозга, таламусе, стволе, спинном мозге, а также в симпатических и парасимпатических ганглиях. Таким образом, вырождаются и погибают не только нигральные нейроны, но и нейроны, расположенные в экстраинтрасубстанциальных участках [11]. Нейродегенерация, по мнению Braak и соавт., развивается по определенным морфологическим стадиям: от первичного поражения ядер блуждающего нерва и обонятельной луковицы до постепенной гибели нейронов компактной зоны черной субстанции. Эта последовательность согласуется и с развитием клинических симптомов БП от вегетативных расстройств до моторных и когнитивных нарушений [12]. При этом необходимо отметить, что ранние клинические признаки заболевания возникают лишь после потери 60–80% нейронов черной субстанции [13], что обуславливает тяжесть дальнейшего протекания патологического процесса.

Этиология и патогенез БП еще требуют детального изучения, однако известно, что в них вовлечено множество предрасполагающих факторов (прежде всего, генетических) и патогенных путей. К последним относятся:

- 1) формирование патологического специфического α -синуклеина в форме телец Леви или нейритов Леви;
- 2) окислительный стресс, связанный с дисфункцией митохондрий;
- 3) протеолитический стресс, обусловленный дисфункцией убиквитин-протеасомной системы;
- 4) местное воспаление [11, 14].

Вероятно, ни один из перечисленных механизмов не действует сам по себе, а напротив, они усиливают действие друг друга. Более того, каждый из названных путей может привести к активации внутриклеточного аппарата апоптоза, что является последним общим механизмом потери нейронов при БП.

Молекула нативного α -синуклеина в головном мозге в основном развернута и не имеет определенной третичной структуры. При взаимодействии с отрицательно заряженными липидами, такими как фосфолипиды (компоненты клеточных мембран), α -синуклеин (α -Syn) приобретает богатую β -слоями амилоидоподобную структуру, которая склонна к агрегации [15]. В свою очередь, образование α -Syn приводит к ингибированию процессов потенциации в митохондриях, что вызывает их дисфункцию, связанную с I-комплексом, компонентом цепи переноса электронов [16]. По этой и, вероятно, другим причинам у пациентов с БП в области черной субстанции наблюдаются многочисленные признаки окислительного стресса. В частности, это проявляется снижением уровня внутренних антиоксидантов (например, глутатиона), в то время как содержание продуктов окисления белков, липидов и ДНК значительно увеличивается. Таким образом, теории накопления α -синуклеина и митохондриального стресса оказываются связанными [17].

Другой важный ключ, открывающий значимость митохондрий в патогенезе болезни, заключается в том, что многие из известных генов, вызывающих семейную БП, участвуют в митохондриальном гомеостазе. К таким генам относятся известные гены *PINK1/Parkin*, участвующие в пути регуляции дисфункциональных митохондрий – процессе, называемом митофагией [18].

Помимо митохондриальной дисфункции, при БП также наблюдается аномалия системы выведения белков. Внутри клеток есть две центральные системы, ответственные за удаление дисфункциональных белков: убиквитин-протеасомная система и аутофагия-лизосомный путь. Мономерный α -Syn обычно очищается обеими системами, и повреждение любого из данных механизмов вовлечено в патогенез БП, так как способствует накоплению дефектных белков, к которым относится и неправильно свернутый α -Syn [19].

МЕТАБОЛОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Метаболом БП изучают с использованием как не таргетированных, так и таргетированных аналитических подходов. Подходы первого типа заключаются в широкомасштабном скрининге метаболитов с последующим поиском биомаркеров среди зара-

нее неизвестных метаболитов, тогда как подходы второго типа основаны на анализе и оценке ряда представляющих интерес метаболитов, например, катехоламинов, аминокислот, пуринов и уратов. Большинство метаболомных исследований основано на анализе спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови, хотя в некоторых исследованиях изучали другие биологические образцы, такие как моча, кал пациентов или ткань головного мозга.

Метаболомные исследования спинномозговой жидкости при болезни Паркинсона

Нарушение состава СМЖ напрямую связано с патологическими изменениями в головном мозге, что делает СМЖ одним из предпочтительных образцов для нейропатологических исследований. Учитывая заметное истощение нигростриарной дофаминергической нейротрансмиссии у пациентов с БП, измерение уровней дофамина и его метаболитов могло бы установить потенциальные маркеры стадии патофизиологического процесса болезни. Однако необходимо учитывать, что такие соединения могут быть достоверно обнаружены только у пациентов, не принимающих препараты L-дофы. Так, одним из маркеров изменения метаболизма дофамина при БП является снижение уровня дигидроксифенилуксусной кислоты (ДФУ) [20]. Кроме того, показана возможность определения ДФУ как маркера ранних стадий заболевания [21]. В качестве биомаркера БП рассматривается не только ДФУ, но и гомованилиновая кислота (ГВК, основной катаболит дофамина), однако на данный момент она считается менее надежным маркером обмена центрального дофамина по сравнению с ДФУ [22]. В исследовании Trupp M. и соавт. описано снижение уровня 3-гидроксиизовалериановой кислоты в СМЖ пациентов с БП [23]. Интересно, что 3-гидроксиизовалериановая кислота подвергается деградации при помощи того же фермента, что и тирозин (предшественник L-дофы). В этом же исследовании дополнительно описано снижение уровней триптофана и креатинина при БП.

Интерес представляют также пурины, циркулирующие в СМЖ пациентов с БП. LeWitt P. и соавт. рассматривали изменение уровней ксантина (предшественника уратов) при БП и показали, что соотношение ксантина и гомованилиновой кислоты в СМЖ может быть и признаком самого заболевания, и биомаркером тяжести состояния пациента [24].

Анализ метаболома СМЖ пациентов с БП показал изменение метаболизма аминокислот глицина, серина и треонина [25]. Обнаружены различия в содержании таких метаболитов, как саркозин и альфа-N-фенилацетил-L-глутамин, в плазме крови и СМЖ при БП и у здоровых доноров. Эти со-

единения участвуют в ответе на окислительный стресс в метаболических путях сфинголипидов, глицерофосфолипидов и аминокислот и могут помочь в диагностике ранней стадии БП. Связь метаболических путей окислительного стресса с БП подтверждается также изменением профиля трикарбоновых кислот, что указывает на развитие митохондриальной дисфункции при данном заболевании [26]. В этом же исследовании обнаружено изменение липидного профиля у пациентов с БП: повышение уровня средне- и длинноцепочечных жирных кислот, а также изменение обмена диацилглицерола, фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина.

Метаболомные исследования плазмы крови при болезни Паркинсона

Метаболомные исследования плазмы крови становятся все более предпочтительными из-за их минимальной инвазивности отбора и относительно легкой доступности образцов крови. В качестве потенциальных биомаркеров плазмы крови при БП рассматривают различные аминокислоты, жирные кислоты, ацилкарнитины, липиды, пурины, органические кислоты, которые являются компонентами пути энергетического метаболизма, реакций окислительного стресса, а также путей метаболизма, специфичных только для БП (табл. 1).

Изменение метаболитов кинуренина при БП описано Chang К.Н. и соавт., которые не только рассматривают данные соединения в качестве потенциального пула биомаркеров заболевания, но и открывают новую стратегию терапии с добавлением кинуреновой кислоты или снижением содержания хинолиновой кислоты при помощи ингибиторов кинуренин-3-монооксигеназы [27]. Кроме того, Havelund J.F. и соавт. показано, что метаболизм кинуренина также связан с развитием L-дофа-индуцированной дискинезии, а повышенное соотношение 3-гидроксикинуридина и кинуреновой кислоты в плазме крови может предсказывать возможное прогрессирование дискинезии [28].

Существуют исследования, указывающие на ураты как на многообещающий биомаркер риска, диагностики и прогноза БП. Сообщалось о значительном снижении их содержания как в СМЖ, так и в крови при БП по сравнению с контролем, а высокий уровень уратов может указывать на более низкий риск и более медленное развитие заболевания. Повышенный уровень этих метаболитов, являющихся важными биогенными антиоксидантами, может способствовать борьбе с окислительным стрессом в патогенезе БП. Предложены различные механизмы, объясняющие парадоксальные эффекты мочевой кислоты, но ее значение как причинного, ком-

пенсаторного или случайного фактора риска все еще не ясно. Показано, что высокий уровень мочевой кислоты играет важную роль в предотвращении включения дофаминергических клеток в патофизиологию БП благодаря функции эндогенного антиоксиданта [29]. LeWitt P.A. и соавт. обнаружили изменение профиля метаболитов кофеина при прогрессии БП, а также снижение уровня инозина в плазме пациентов с БП [24]. Выявлены различия в уровне мочевой кислоты и профиле пуринов при БП с мутацией в гене *LRRK2* и у здоровых доноров [30].

Потенциальным метаболомным маркером БП может быть изменение профиля желчных кислот. Например, Shao Y. и соавт. обнаружили повышение содержания ряда желчных кислот (в том числе ассоциированных с микробиотой) у пациентов с БП [31]. Изменение профиля желчных кислот показано и при мутации в гене *LRRK2*, и при идиопатической БП наряду с изменением профиля пуриновых оснований [32].

Как упоминалось ранее, БП является многофакторным заболеванием с убедительными эпидемиологическими данными, которые предполагают возможную связь между черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и возникновением паркинсонического синдрома. С использованием метода ВЭЖХ/МС наблюдали изменение уровня глутамата в образцах плазмы крови как при ЧМТ, так и при БП, что указывает на возможную «эксайтотоксическую» связь глутамата в их патогенезе [33].

Благодаря метаболомному подходу можно также выявить биомолекулярные и метаболические изменения, влияющие на возникновение и прогрессирование заболевания. Например, изменения в метаболизме спермидина и уровень N1,N8-ацетилспермидина может быть прогностическим маркером прогрессирования БП, что может обеспечить новую стратегию для отсрочки или замедления ее прогрессирования [34]. Показана высокая корреляция между содержанием аланина, метионина, серина, пурина, ряда жирных кислот, полиаминов, метаболитов триптофана и прогрессированием БП [23, 35, 36].

Потенциальными маркерами окислительного стресса и митохондриальной дисфункции при БП могут быть ацилкарнитины. Так, изменение профиля ацилкарнитинов может указывать на ранние стадии БП [37]. Кроме того, обнаружены различия в профиле ацилкарнитинов у пациентов с БП и с эссенциальным тремором [38].

Метаболомные исследования болезни Паркинсона на экспериментальных моделях

Для изучения БП созданы различные типы животных моделей, однако только некоторые из них

использовались в метаболомных исследованиях. Например, такие модели включают нокаут α -Syn, трансгенные α -Syn, сверхэкспрессию α -Syn, нокаут *Park2*, а также токсикологические модели. Метаболический профиль экспериментального заболевания изучали в основном на ткани головного мозга животных, что лучше отражает патофизиологические изменения, но имеет понятные ограничения в интерпретации аналогичных процессов при БП у людей.

Farmer K. и соавт. показали значительное изменение уровня липидов (классов фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина) в тканях мозга на токсически индуцированной введением 6-гидроксидопамина модели БП. Полученные данные могут быть объяснены повышенным окислительным повреждением липидов, а также указывают на важную структурную и нейрофункциональную роль данных молекул [39].

Другое исследование тканевого метаболома мозга, проведенное на модели БП, полученной путем односторонней инъекции предварительно сформированных фибрилл α -синуклеина в обонятельную луковицу, показало дисрегуляцию метаболизма таурина и гипотаурина, биосинтеза желчных кислот, метаболизма глицина, серина и треонина и цикла трикарбоновых кислот, которая коррелировала с возникновением и прогрессированием патологического α -Syn [40]. Теоретически, с возникновением данных агрегатов α -Syn подавляются метаболические пути глицина, серина и треонина (в нормальной нервной ткани данные вещества могут превращаться в креатин, являющийся донором фосфатных групп для АТФ).

В работе А. Ким и соавт. показано снижение концентрации L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-DOPA) и дигидроксифенилуксусной кислоты у мышей при доклинической продромальной стадии БП, индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) [41]. Теоретически такие изменения могут выступать в роли биомаркеров «пресимптоматической» стадии БП. Другими потенциальными маркерами БП могут быть 5'-метилтиоаденозин, тетрадеканоилкарнитин, фитосфингозин-1-Р, церамид d18:0/18:0, лизофосфатидилхолин 20:4(5Z,8Z,11Z,14Z), L-пальмитоилкарнитин, тетракозаноилглицин, морфицептин и стеароилкарнитин, изменение в содержании которых обнаружено при изучении среднего мозга в мышинной модели, также индуцированной МФТП [42].

Методом ЯМР Z. Lu и соавт. выявили у золотых рыбок с МФТП-индуцированной БП метаболиты, участвующие в процессах окислительного стресса, энергетической недостаточности, повреждении

нейронов [43]. Характерным для этой модели оказалось повышение уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина, аланина, а также аланилаланина, креатинина, мио-инозитола, жирной кислоты 18:2 и общего количества жирных кислот с одновременным снижением уровня N-ацетиласпартата, фосфокреатина, фосфохолина, бетаина, глутамина, 3-гексендиоата, ацетамида, малоната, изоцитрата, сциллоинозитола, фосфатидилхолинов, холестериннов, омега-3-жирных кислот и полиненасыщенных жирных кислот в мозге золотых рыбок. При помощи метода ЯМР показано чрезмерное повышение активности глутамат-глутаминового цикла в стриатуме мышей, обработанных МФТП [44]. В работе D. Pedro Amorim Neto и соавт. на аналогичной мышинной модели при использовании ЯМР показано изменение метаболического профиля не только в тканях, связанных с мозгом, но и в периферических структурах, таких как кишечник [45]. Экспрессия метаболитов в образцах крови, мозга, толстого кишечника и фекалий в основном отражала воспалительные аспекты, цитотоксичность и митохондриальные нарушения (окислительный стресс и энергетический метаболизм). Изучение мышей с симптомами БП и дисбиозом кишечника, вызванными МФТП, показало, что биомаркерами, характерными для такого поражения, являются 67 молекул, связанных с метаболизмом липидов и аминокислот [46].

Необходимо также отметить возможность контроля фармакологического эффекта различных лекарственных средств против БП на животных моделях при помощи методов метаболомики. Так, например, на МФТП-индуцированных моделях БП показано влияние различных терапевтических средств на регуляцию метаболизма аминокислот, ненасыщенных жирных кислот [47], пуринов, глицерофосфолипидов [48], а также нейропротекторное влияние лекарственных средств посредством модуляции оси микробиота – метаболиты кишечника [49–52].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ СОСУДИСТОГО ПАРКИНСОНИЗМА

Патогенетические нарушения, приводящие к СП, связаны, прежде всего, с кардиоцереброваскулярными факторами риска, к которым относятся: гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет типа 2, пожилой возраст [7]. Эти факторы вызывают цереброваскулярные нарушения и влияют на работу сосудов головного мозга (болезнь малых сосудов). Так, артериальная окклюзия, развивающаяся на фоне перечисленных причин, будет вызывать различные поражения в базальных ганглиях,

Таблица 1. Потенциальные метаболомные маркеры болезни Паркинсона

Исследуемая среда	Клиническая стадия заболевания	Получение пациентами специализированной терапии	Найденные биомаркеры	Ссылка
СМЖ	н/у	Нет	ДФУ, ГВК	[20]
СМЖ	н/у	Нет	ДФУ	[21]
СМЖ	н/у	н/у	3-гидроксиизовалериановая кислота, триптофан	[23]
СМЖ, плазма крови	Ранние стадии (1–2 по Хену и Яру)	Нет	Отношение ксантин/гомованилиновая кислота (СМЖ), метаболиты кофеина и инозин (плазма)	[24]
СМЖ	Различные стадии (1–4 по Хену и Яру)	Да	Глицин, серин, треонин	[25]
СМЖ	н/у	Да	Профиль трикарбоновых кислот, средне- и длинноцепочечных жирных кислот, диацилглицерол, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин	[26]
Плазма крови	Различные стадии (1–4 по Хену и Яру)	Да	Кинурениновая кислота; отношение кинурениновой кислоты/кинуренин, хинолиновая кислота (поздние стадии)	[27]
Плазма крови	н/у	Да	Соотношение 3-гидроксикинуренин / кинуреновая кислота, 5-гидроксиทริปтофан	[28]
Плазма крови	н/у	Да	Мочевая кислота (БП, LRKK), гипоксантин (БП)	[30]

Примечание: н/у – не указано в оригинальной статье.

в мосте, лакунарные инфаркты в белом веществе, церебральную микроангиопатию, нарушение эндотелиальных плотных контактов и разрушение ГЭБ. Такие нарушения будут ключевыми в патогенезе сосудистой ишемии [53]. Кроме того, на аутопсиях при СП наблюдались такие изменения мелких сосудов, как глиоз, периваскулярная бледность, гиалиновый артериолосклероз и, особенно, увеличенные периваскулярные пространства [54].

Появляется все больше доказательств того, что сосудистые факторы риска способствуют развитию нейродегенерации. Под их влиянием нарушаются структура и функция церебральных сосудов и связанных с ними клеток, так называемой нейроваскулярной единицы. Нейроваскулярная единица включает в себя нейроны, глию, периваскулярные и сосудистые клетки, которые работают в тесной взаимосвязи для поддержания гомеостаза микроокружения головного мозга. Эта структура регулирует кровоток, контролирует обмен через ГЭБ, способствует иммунному надзору в мозге и обеспечивает трофическую поддержку. Гемодинамические изменения влияют на структуру нейрососудистого аппарата, что приводит к его дисфункции [53]. Патоморфологически данное явление будет характеризоваться утолщением матрикса сосудистой стенки, нежелательным накоплением коллагена,

коллапсом гладких мышц и сужением просвета сосуда [55]. Повреждение нейрососудистой системы изменяет регуляцию мозгового кровотока, истощает резервы кровоснабжения, нарушает ГЭБ и снижает восстановительный потенциал мозга – данные эффекты вторично усиливают ишемию и сопутствующую нейродегенерацию, замыкая патологический порочный круг [56]. Таким образом, нейродегенерация при СП будет иметь вторичный характер вследствие влияния гипоксии на всю нервную ткань: не только на нейроны, но и на глиальные клетки.

Влияние хронической ишемии на нервную ткань характеризуется прежде всего возникновением окислительного стресса и воспаления. Нарушения в окислительно-восстановительном состоянии клеток, возникающие вследствие ишемии, могут вызывать токсические эффекты за счет образования пероксидов и свободных радикалов, которые повреждают почти все компоненты клетки, включая белки, липиды и ДНК [8]. Хроническая ишемия также вызывает дисфункцию митохондрий и ингибирование синтеза белка, что может нарушить баланс антиоксидантов и активных форм кислорода. Такое окислительное повреждение эндотелиальных клеток сосудов, глии и нейронов может привести к дальнейшему нарушению функций сосудов и межклеточных взаимодействий между нейронами,

астроцитами и микрососудами с последующим снижением церебральной перфузии [57].

Экспериментальной моделью хронической ишемии на лабораторных животных является постоянный двусторонний стеноз сонных артерий. Так, на крысиной модели показано возникновение синаптической дисфункции в гиппокампе, связанной с нарушением когнитивных способностей [58]. Показано также снижение уровня пируватдегидрогеназы и увеличение окислительного стресса, что говорит о влиянии дефицита митохондриальной энергетики на память [59].

Обширное повреждение белого вещества головного мозга наблюдается также при хронической артериальной окклюзии. Степень ишемического поражения положительно коррелирует с вовлечением в патологический процесс белого вещества, причем его наибольшее структурное повреждение отмечается в области мозолистого тела [60]. Дисфункция белого вещества связана с активацией глиальных клеток – с одной стороны, глиальные клетки активируются сразу же в ответ на повреждение белого вещества окислительным стрессом, а с другой, повреждение ГЭБ облегчает проникновение клеток иммунной системы и высвобождение огромного числа провоспалительных цитокинов, а также сериновых протеаз, матриксной металлопротеиназы 2, эластазы, коллагеназы [55]. Эти высвобождающиеся компоненты повреждают внеклеточный матрикс, вызывают ремоделирование стенок сосудов, что в конечном итоге приводит к повреждению и еще большему разрушению ГЭБ и белого вещества. Отметим, что после аксонального повреждения (белого вещества), вызванного разрушением афферентных связей нервных клеток, или их ретроградного повреждения будет происходить апоптоз самих нейронов. Кроме того, проникающие в белое вещество провоспалительные цитокины нарушают сигнализацию факторов роста, вызывая состояние «резистентности к нейротрофинам». Потеря трофической поддержки может препятствовать пролиферации, миграции и дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов и нарушать восстановление белого вещества. На месте повреждений будут возникать глиальные рубцы [61]. Таким образом, для хронической ишемии характерны атрофия корковых нейронов и уменьшение объема коры всего мозга, а также отек и повреждение белого вещества в виде демиелинизации, апоптоза олигодендроцитов и атрофии, пролиферации глии в виде астроцитоглиоза [62].

В других исследованиях ведущая роль в патофизиологии хронической ишемии отдается эндотелиальной дисфункции, которая снижает способность сосудов реагировать на изменения церебральной

гемодинамики. Обусловленное этим нарушение нейрососудистой связи приводит к преходящей или хронической гипоперфузии головного мозга [63]. Эндотелиальные клетки способны распознавать иммунные сигналы и экспрессировать молекулы адгезии (Р- и Е-селектин, молекулы межклеточной адгезии, адгезии сосудистых клеток и т.д.), которые узнают определенные молекулы на циркулирующих иммунных клетках, что приводит к трансмиграции этих клеток в мозг [64]. Цитокины, вырабатываемые периваскулярными макрофагами, эндотелием и глией, регулируют экспрессию молекул адгезии, других цитокинов и хемокинов и способствуют перемещению лейкоцитов через ГЭБ [65]. Этот процесс важен как для иммунного надзора в нормальном мозге, так и для иммунного ответа мозга на травму. Кроме того, эндотелиальная дисфункция, вызванная окислительным стрессом, может привести к высвобождению фактора роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial derived growth factor, VEGF) и простаноидов, которые способствуют утечке активных веществ через эндотелий и воспалению [66]. Экстравазация белков плазмы также вызывает воспаление сосудов, окислительный стресс, периваскулярный отек и аксональную демиелинизацию. Однако наиболее вероятно, что описанные процессы – артериальная окклюзия, нарушение микроциркуляции головного мозга, повреждение ГЭБ и эндотелиальная дисфункция – это параллельно идущие процессы, усугубляющие действие друг друга.

Вероятные маркеры сосудистого паркинсонизма в рамках метаболомных исследований различных цереброваскулярных заболеваний

Метаболомные исследования сосудистого паркинсонизма весьма ограничены, поэтому в обзоре обсуждаются данные о метаболомном профиле при цереброваскулярных заболеваниях как основы для развития СП. В качестве биомаркеров ЦВЗ в экспериментах рассматриваются многочисленные метаболиты – от низкомолекулярных (аминокислот, нуклеотидов и других продуктов нарушенных метаболических путей) до групп белков, ответственных за целый ряд функций организма (табл. 2).

Многие метаболомные исследования направлены на поиск связи известных структурных изменений при ЦВЗ и приводящих к ним метаболических путей. Так, частым признаком ЦВЗ на изображениях МРТ является гиперинтенсивность белого вещества. В одном из исследований метаболитов плазмы крови пациентов с гиперинтенсивностью белого вещества по данным МРТ, но не имеющих диагностированного ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак, показана связь сфинголипидов

с выраженностью изменений на МРТ [67]. С помощью метода ВЭЖХ/МС найдены два таких метаболита – сфингомиелин 38:1 (SM 38:1) и церамид 34:1 (Cer 34:1). И церамиды, и сфингомиелины являются компонентами липидных оболочек, которые играют ключевую роль в поддержании структуры миелина. Предполагается, что данные молекулы могут быть специфическими биомаркерами повреждения белого вещества головного мозга, а также могут отражать прогрессию ЦВЗ по степени вовлечения белого вещества в патологический процесс.

Данные другого исследования, объединившего методы ВЭЖХ/МС и ЯМР, показали более высокие уровни креатина, ненасыщенной кислоты 18:2(ОН) и сфингомиелина (d18:2/24:1), связанные с большим количеством лакун, повреждением белого вещества на МРТ и ухудшением когнитивных способностей [68]. Повышенный уровень семи аминокислот и нуклеотидов (N1-ацетилспермидин, N-ацетилпутресцин, изолейцин, креатинин, креатин, цитозин и 5'-метилтиоаденозин) был ассоциирован с возникновением схожих повреждений. Низкие уровни ряда сфингомиелинов и глицерофосфолипидов в сыворотке крови были маркерами большего повреждения белого вещества, большей атрофии мозга и ухудшения познавательных способностей.

You Q. и соавт. обнаружили в плазме крови пациентов 276 сфинголипидов, включая 39 церамидов (Cer), 3 церамидфосфата, 72 гликоцилинголипида и 162 сфингомиелина (SM), уровень которых отличался от уровня в группе контроля [69]: Cer (d36:3), Cer (d34:2), Cer (d38:6) и др. повышались при атеросклерозе крупных артерий; SM (d34:1), Cer (d34:2), Cer (d36:4) и др. повышались при возрастной болезни малых сосудов. Уровень Cer (d36:4) и SM (d34:1) при возрастной болезни малых сосудов увеличивался по сравнению с атеросклерозом крупных артерий.

Свою роль в патогенезе ЦВЗ, возможно, играет изменение липидного профиля. Так, сообщается о том, что снижение концентрации холестерина в сыворотке крови связано с появлением нейровизуализационных маркеров сосудистой деменции, а фармакологическое снижение уровня холестерина, обусловленное приемом статинов, может быть связано с повышенным риском развития сосудистой деменции у мужчин [70]. Низкий уровень 7 α -гидроксихолестерина и первичных желчных кислот в сыворотке крови связан с более высоким уровнем отложения амилоида в мозге, существенным повреждением белого вещества и более быстрой атрофией мозга. Данное исследование объединило таргетированный метаболомный анализ плазмы крови, позитронно-эмиссионную томографию, МРТ головного мозга и фармакоэпидемиологический анализ.

Показано изменение пути *L*-аргинин/NO при деменции [71]. Так, с использованием таргетированного метаболомного скрининга методом ВЭЖХ-МС была исследована плазма крови пациентов с сосудистой деменцией, болезнью Альцгеймера и деменцией смешанного типа. Оказалось, что при всех видах деменции наблюдается снижение уровня *L*-аргинина, асимметричного диметиларгинина, соотношения *L*-аргинина и асимметричного диметиларгинина и *L*-цитруллина. При этом уровень *L*-аргинина и отношение *L*-аргинина к асимметричному диметиларгинину дифференцировали сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера. Изменения уровней данных веществ отражали структурные изменения мозга, а также коррелировали со степенью тяжести когнитивных нарушений.

Изучение метаболомного профиля позволяет также предсказать развитие сосудистой деменции. Так, показана роль дигидроксипутановой, докозапентаеновой и мочевиной кислот в 5-летней прогрессии заболевания [72]. В проспективном исследовании методом ВЭЖХ-МС анализировали плазму крови пациентов с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера, а также участников без диагностированной деменции, но с возможным ее развитием в связи с возрастным фактором. Уровень указанных веществ был повышен как у группы пациентов с деменцией обоих типов, так и в инцидентных случаях, в течение пяти лет до начала деменции.

В дополнение к анализу низкомолекулярных метаболитов проведены также метаболомные исследования профиля белков плазмы крови пациентов с ЦВЗ. Так, обнаружена группа из 44 белков, вовлеченных в каскад свертывания крови: SERPINF2, HRG, KNG1 и др. (10 белков), в активацию врожденного иммунного ответа: APCS, C1R, C5 и др. (13 белков), в регуляцию активности гидролаз AGT, PROS1, ITIH1 и др. [73]. Сдвиг, наблюдаемый в весе функциональных кластеров белков, предположительно, можно объяснить активацией компенсаторных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза в организме.

В другом исследовании было показано увеличение содержания белков SOD1 и NCAM и снижение белка АТФ5А при сосудистой деменции, что свидетельствовало о состоянии гипометаболизма нервной ткани и сосудистой недостаточности наряду с воспалительным процессом [74]. Повышение SOD1, а также тенденция к увеличению белков-аккумуляторов железа (FTL, FTH1) может говорить об окислительном дисбалансе, который сопровождается нарушением обмена железа.

Метаболомные исследования цереброваскулярных заболеваний на экспериментальных моделях

Метаболомные исследования ЦВЗ проводятся также на экспериментальных моделях. Методом десорбционной ионизации с электрораспылением, совмещенным с масс-спектрометрией, представлено распределение липидов в мозге крыс на схожей модели. В экспериментальных образцах отмечено снижение содержания дигомо-γ-линоленовой, стеариновой, арахидоновой, докозагексаеновой, гидроксизйкозатетраеновой кислот и глицерофосфатэтанолamina во всем мозге, особенно, в гиппокампе. Снижение перечисленных веществ при ЦВЗ может объясняться противовоспалительными свойствами некоторых из них (например, дигомо-γ-линоленовой кислоты), а также непосредственно потерей нейрональной ткани. В мозолистом теле наблюдалось снижение интенсивности сигнала трех глицерофосфолипидов (LMGP06010075, LMGP00000053 и LMGP06010168) и сульфатида, являющихся компонентами миелина [75].

В этом разделе мы также хотели бы обозначить некоторые результаты протеомного анализа, или высокопроизводительного анализа белков. В области протеомики Tuckas V. и соавт. показано изменение профиля белков у крыс с поэтапной двусторонней окклюзией общей сонной артерии. Найдено большое количество белков, регуляция которых в затылочной доле коры отличается от регуляции в лобной коре и гиппокампе [76]. Измененные белки выполняют функции, связанные с организацией цитоскелета

и энергетическим метаболизмом. Так, обнаружено снижение экспрессии белков, связанных с цитратным циклом и цепью переноса электронов: фруктозобисфосфатальдолазы С, АТФ-синтазы альфа, изоцитратдегидрогеназы, NADH-дегидрогеназы и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что общность понятия нейродегенерации имеет не только клинический смысл, но и общие метаболические пути и метаболомные мишени. Поиск же маркеров отдельных нейродегенеративных процессов, таких как БП и ишемическая нейродегенерация, представляет более предметный интерес, охватывающий такие клинические понятия, как ранние проявления, прогнозирование течения, диагностические критерии и персонализация терапевтической тактики. Для БП такими маркерами являются метаболиты аминокислот, ацилкарнитинов, жирных кислот, желчных кислот, а для ЦВЗ – белки, вовлеченные в каскад свертывания или регуляцию иммунного ответа.

Возможности метаболомного анализа открывают перспективы *клинической* диагностики нейродегенераций, сокращая время от момента обращения до постановки диагноза, которое в настоящее время исчисляется 10 годами.

Анализ литературных данных, посвященных поиску метаболомных маркеров болезни Паркинсона (БП) и сосудистого паркинсонизма (СП), дает противоречивые результаты. Все имеющиеся сведения указывают на то, что изучение метаболомных

Таблица 2. Метаболомные маркеры различных цереброваскулярных заболеваний, имеющих отношение к развитию сосудистого паркинсонизма

Исследуемая среда	Цереброваскулярное заболевание/ состояние	Найденные метаболиты	Ссылка
Плазма крови	Гиперинтенсивность белого вещества по данным МРТ	Сфингомиелин 38:1 (SM 38:1), церамид 34:1 (Cer 34:1)	[67]
Сыворотка крови	Болезнь малых сосудов	Креатин, жирная кислота 18:2(ОН), сфингомиелин (d18:2/24:1), N1-ацетилспермидин, N-ацетилпутресцин, изолейцин, креатинин, креатин, цитозин, 5'-метилтиоаденозин	[68]
Плазма крови	Атеросклероз крупных артерий (АС), болезнь малых сосудов (БМС)	Cer (d36:3), Cer (d34:2), Cer (d38:6) (для АС); SM (d34:1), Cer (d34:2), Cer (d36:4) (для БМС)	[69]
Сыворотка крови	Сосудистая деменция	7α-гидроксихолестерин, первичные желчные кислоты	[70]
Сыворотка крови	Сосудистая деменция, деменция смешанного типа	L-аргинин, отношение L-аргинина к асимметричному диметиларгинину, L-аргинин/NO-путь	[71]
Сыворотка крови	Сосудистая деменция	Дигидроксибутановая, докозапентаеновая и мочевиная кислота	[72]
Плазма крови	Хроническая ишемия головного мозга	Белки SERPINF2, HRG, KNG1, APCS, C1R, C5, AGT, PROS1, ITIH1 и др.	[73]
Кора головного мозга	Сосудистая деменция	Белки SOD1, NCAM, ATP5A	[74]

нарушений исключительно в одной гуморальной среде не представляет большого практического интереса. Для выявления как общих признаков первичной нейродегенерации (характерной для БП), так и ишемической природы (как в случае СП), а также их дифференциальных маркеров необходимо одновременно исследовать плазму крови и ликвор. Различия в нейромедиаторной активности подкорковых структур, связанных с БП и СП, приводят к выводу о значительных различиях в метаболических процессах, характерных для каждого из этих состояний. При БП основное поражение затрагивает нейроны черной субстанции, которые производят дофамин. В то же время для СП характерно поражение блед-

ного шара и скорлупы, которые функционируют за счет других медиаторов, таких как ГАМК, глутамат, холин и др. Дальнейшие исследования должны иметь перспективу широкого использования доступных диагностических тестов, таких как анализ суточных пятен цельной крови или сыворотки.

Кроме того, изучение спектра низкомолекулярных маркеров должно помочь расшифровать каскад метаболических нарушений, стадийность их вовлечения, отражение на клинической картине двигательных и когнитивно-мнестических расстройств с учетом гендерной принадлежности. Этот подход позволит оценить значимость метаболомных сбоев в патогенезе двух разных нейродегенераций. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Tolosa E., Garrido A., Scholz S.W., Poewe W. // *Lancet Neurol.* 2021. V. 20. № 5. P. 385–397. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2
- Massano J., Bhatia K.P. // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. V. 2. № 6. P. a008870. DOI: 10.1101/cshperspect.a008870
- DeMaagd G., Philip A. // *P&T.* 2015. V. 40. № 8. P. 504.
- Kalra S., Grosset D.G., Benamer H.T. // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. № 2. P. 149–156. DOI: 10.1002/mds.22937
- Thanvi B., Lo N., Robinson T. // *Age Ageing.* 2005. V. 34. № 2. P. 114–119. DOI: 10.1093/ageing/afi025
- Korczyn A.D. // *Nat. Rev. Neurol.* 2015. V. 11. № 6. P. 319–326. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.61
- Che Mohd Nassir C.M.N., Damodaran T., Yusof S.R., Nora-zit A., Chilla G., Huen I., Bhanu Prakash K.N., Mohamed Ibrahim N., Mustapha M. // *Pharmaceutics.* 2021. V. 13. № 8. P. 1207. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081207
- Iadecola C. // *Acta Neuropathol.* 2010. V. 120. P. 287–296. DOI: 10.1007/s00401-010-0718-6
- Ren J.L., Zhang A.H., Kong L., Wang X.J. // *RSC Adv.* 2018. V. 8. № 40. P. 22335–22350. DOI: 10.1039/c8ra01574k
- Luan H., Wang X., Cai Z. // *Mass Spectrom. Rev.* 2019. V. 38. № 1. P. 22–33. DOI: 10.1002/mas.21553
- Alexander G.E. // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2004. T. 6. № 3. P. 259–280. DOI: 10.31887/DCNS.2004.6.3/galexander
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U., De Vos R.A., Steur E.N.J., Braak E. // *Neurobiol. Aging.* 2003. V. 24. № 2. P. 197–211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Baziyan B.K. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. V. 154. № 2. P. 186–188. DOI: 10.1007/s10517-012-1907-1
- Shao Y., Le W. // *Mol. Neurodegener.* 2019. V. 14. № 1. P. 1–12. DOI: 10.1186/s13024-018-0304-2
- Kouli A., Torsney K.M., Kuan W.L. // *Exon Publ.* 2018. P. 3–26. DOI: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1
- Grassi D., Diaz-Perez N., Volpicelli-Daley L.A., Lasmézas C.I. // *Neurobiol. Dis.* 2019. V. 124. P. 248–262. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.11.015
- Murgia F., Atzori L., Carboni E., Santoru M.L., Hendren A., Pisanu A., Caboni P., Boi L., Fusco G., Carta A.R. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 18. P. 6745. DOI: 10.3390/ijms21186745
- Quinn P.M.J., Moreira P.I., Ambrósio A.F., Alves C.H. // *Acta Neuropathol. Commun.* 2020. V. 8. № 1. P. 1–20. DOI: 10.1186/s40478-020-01062-w
- Minakaki G., Krainc D., Burbulla L.F. // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020. V. 8. P. 580634. DOI: 10.3389/fcell.2020.580634
- Andersen A.D., Blaabjerg M., Binzer M., Kamal A., Thag-esen H., Kjaer T.W., Stenager E., Gramsbergen J.B.P. // *J. Neurochem.* 2017. V. 141. № 4. P. 614–625. DOI: 10.1111/jnc.13997
- Goldstein D.S., Holmes C., Sharabi Y. // *Brain.* 2012. V. 135. № 6. P. 1900–1913. DOI: 10.1093/brain/aws055
- Havelund J.F., Heegaard N.H.H., Faergeman N.J.K., Gramsbergen J.B. // *Metabolites.* 2017. V. 7. № 3. P. 42. DOI: 10.3390/metabo7030042
- Trupp M., Jonsson P., Ohrfelt A., Zetterberg H., Obudulu O., Malm L., Wuolikainen A., Linder J., Moritz T., Blennow K. // *J. Parkinsons Dis.* 2014. V. 4. № 3. P. 549–560. DOI: 10.3233/JPD-140389
- LeWitt P., Schultz L., Auinger P., Lu M., Parkinson Study Group DATATOP Investigators. // *Brain Res.* 2011. V. 1408. P. 88–97. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.06.057
- Stoessel D., Schulte C., Teixeira Dos Santos M.C., Scheller D., Rebollo-Mesa I., Deuschle C., Walther D., Schauer N., Berg D., Nogueira da Costa A. // *Front. Aging Neurosci.* 2018. V. 10. P. 51. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00051
- Willkommen D., Lucio M., Moritz F., Forcisi S., Kanawati B., Smirnov K.S., Schroeter M., Sigaroudi A., Schmitt-Kopplin P., Michalke B. // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 12. P. e0208752. DOI: 10.1371/journal.pone.0208752
- Chang K.H., Cheng M.L., Tang H.Y., Huang C.Y., Wu Y.R., Chen C.M. // *Mol. Neurobiol.* 2018. V. 55. № 8. P. 6319–6328. DOI: 10.1007/s12035-017-0845-3
- Havelund J.F., Andersen A.D., Binzer M., Blaabjerg M., Heegaard N.H.H., Stenager E., Faergeman N.J., Gramsbergen J.B. // *J. Neurochem.* 2017. V. 142. № 5. P. 756–766. DOI: 10.1111/jnc.14104
- Çelık R.G.G., Köksal A., Şahın B., Şen A., Sakallı N.K., Nalbantoğlu M. // *Noro. Psikiyat. Ars.* 2020. V. 57. № 1. P. 33. DOI: 10.29399/npa.24761
- Johansen K.K., Wang L., Aasly J.O., White L.R., Matson W.R., Henchcliffe C., Beal M.F., Bogdanov M. // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 10. P. e7551. DOI: 10.1371/journal.pone.0007551
- Shao Y., Li T., Liu Z., Wang X., Xu X., Li S., Xu G., Le W. // *Mol. Neurodegener.* 2021. V. 16. P. 1–15. DOI: 10.1186/s13024-021-00425-8
- Yakhine-Diop S.M.S., Morales-García J.A., Niso-Santano M., González-Polo R.A., Uribe-Carretero E., Martínez-Chacon G., Durand S., Maiuri M.C., Aiastui A., Zulaica M. // *Aging (Albany NY).* 2020. V. 12. № 17. P. 16690. DOI: 10.18632/aging.103992
- Fiandaca M.S., Gross T.J., Johnson T.M., Hu M.T., Evetts S., Wade-Martins R., Merchant-Borna K., Bazarian J., Cheema A.K., Mapstone M. // *Metabolites.* 2018. V. 8. № 3. P. 50. DOI: 10.3390/metabo8030050

34. Saiki S., Sasazawa Y., Fujimaki M., Kamagata K., Kaga N., Taka H., Li Y., Souma S., Hatano T., Imamichi Y. // *Ann. Neurol.* 2019. V. 86. № 2. P. 251–263. DOI: 10.1002/ana.25516
35. Roede J.R., Uppal K., Park Y., Lee K., Tran V., Walker D., Strobel F.H., Rhodes S.L., Ritz B., Jones D.P. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 10. P. e77629. DOI: 10.1371/journal.pone.0077629
36. Hatano T., Saiki S., Okuzumi A., Mohny R.P., Hattori N. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016. V. 87. № 3. P. 295–301. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309676
37. Saiki S., Hatano T., Fujimaki M., Ishikawa K.I., Mori A., Oji Y., Okuzumi A., Fukuhara T., Koinuma T., Imamichi Y. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 1–15. DOI: 10.1038/s41598-017-06767-y
38. Albillos S.M., Montero O., Calvo S., Solano-Vila B., Trejo J.M., Cubo E. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021. V. 91. P. 167–172. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.09.014
39. Farmer K., Smith C.A., Hayley S., Smith J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. № 8. P. 18865–18877. DOI: 10.3390/ijms160818865
40. Graham S.F., Rey N.L., Yilmaz A., Kumar P., Madaj Z., Maddens M., Bahado-Singh R.O., Becker K., Schulz E., Meyerdirk L.K. // *J. Proteome Res.* 2018. V. 17. № 7. P. 2460–2469. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00224
41. Kim A., Nigmatullina R., Zalyalova Z., Soshnikova N., Krasnov A., Vorobyeva N., Georgieva S., Kudrin V., Narkevich V., Ugrumov M. // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. P. 3437–3450. DOI: 10.1007/s12035-018-1315-2
42. Li X.Z., Zhang S.N., Lu F., Wang Y., Bai Y., Wang N., Liu S.M. // *Phytomedicine.* 2013. V. 20. № 13. P. 1219–1229. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.06.002
43. Lu Z., Wang J., Li M., Liu Q., Wei D., Yang M., Kong L. // *Chem. Biol. Interact.* 2014. V. 223. P. 18–26. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.09.006
44. Lu Y., Zhang X., Zhao L., Yang C., Pan L., Li C., Liu K., Bai G., Gao H., Yan Z. // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 90. DOI: 10.3389/fnins.2018.00090
45. Neto D.P.A., Vitor Pereira de Godoy J., Tostes K., Pelegrini Bosque B., Vieira Rodrigues P., Aparecida Rocco S., Luis Sforça M., de Castro Fonseca M. // *Neuroscience.* 2023. V. 526. P. 21–34. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.06.010
46. Wang W., Zhu G., Wang Y., Li W., Yi S., Wang K., Fan L., Tang J., Chen R. // *Front. Aging Neurosci.* 2022. V. 14. P. 877078. DOI: 10.3389/fnagi.2022.877078
47. Wang X., Zhu X., Li X., Li Z., Mao Y., Zhang S., Liu X., Liu X., Liu Y., Cao F., et al. // *Food Funct.* 2023. V. 14. № 1. P. 277–291. DOI: 10.1039/d2fo02595g
48. Zhang C., Xue Z., Zhu L., Zhou J., Zhuo L., Zhang J., Zhang X., Liu W., Han L., Liao W. // *Food Funct.* 2023. V. 14. № 7. P. 3208–3219. DOI: 10.1039/d2fo02939a
49. Mi N., Ma L., Li X., Fu J., Bu X., Liu F., Yang F., Zhang Y., Yao L. // *Open Med. (Wars).* 2023. V. 18. № 1. P. 20230849. DOI: 10.1515/med-2023-0849
50. Zhang W., Chen S., Huang X., Tong H., Niu H., Lu L. // *Cell Death Discov.* 2023. V. 9. № 1. P. 251. DOI: 10.1038/s41420-023-01549-0
51. Jiang Z., Wang X., Zhang H., Yin J., Zhao P., Yin Q., Wang Z. // *MedComm.* 2023. V. 4. № 3. P. e268. DOI: 10.1002/mco2.268
52. Cui C., Han Y., Li H., Yu H., Zhang B., Li G. // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022. V. 12. P. 887407. DOI: 10.3389/fcimb.2022.887407
53. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. // *Lancet Neurol.* 2013. V. 12. № 5. P. 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
54. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1992. V. 55. № 3. P. 181–184. DOI: 10.1136/jnnp.55.3.181
55. Wang F., Cao Y., Ma L., Pei H., Rausch W.D., Li H. // *Front. Aging Neurosci.* 2018. V. 10. P. 376. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00376
56. Enciu A.M., Popescu B.O. // *Biomed. Res. Int.* 2013. V. 2013. P. 316495. DOI: 10.1155/2013/316495
57. Zhao Y., Gong C.X. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2015. V. 35. № 1. P. 101–110. DOI: 10.1007/s10571-014-0127-9
58. Hai J., Yu F., Lin Q., Su S.H. // *Brain Res.* 2012. V. 1429. P. 9–17. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.10.023
59. Du J., Ma M., Zhao Q., Fang L., Chang J., Wang Y., Fei R., Song X. // *Neuroscience.* 2013. V. 231. P. 345–352. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.062
60. Yoshizaki K., Adachi K., Kataoka S., Watanabe A., Tabira T., Takahashi K., Wakita H. // *Exp. Neurol.* 2008. V. 210. № 2. P. 585–591. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.12.005
61. Viswanathan A., Gray F., Bousser M.G., Baudrimont M., Chabriet H. // *Stroke.* 2006. V. 37. № 11. P. 2690–2695. DOI: 10.1161/01.STR.0000245091.28429.6a
62. Alber J., Alladi S., Bae H.J., Barton D.A., Beckett L.A., Bell J.M., Berman S.E., Biessels G.J., Black S.E., Bos I. // *Alzheimer's Dement.* 2019. V. 5. P. 107–117. DOI: 10.1016/j.jtrci.2019.02.001
63. Duncombe J., Kitamura A., Hase Y., Ihara M., Kalaria R.N., Horsburgh K. // *Clin. Sci.* 2017. V. 131. № 19. P. 2451–2468. DOI: 10.1042/CS20160727
64. Weber C., Fraemohs L., Dejana E. // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. V. 7. № 6. P. 467–477. DOI: 10.1038/nri2096
65. Konsman J.P., Drukarch B., Van Dam A.M. // *Clin. Sci.* 2007. V. 112. № 1. P. 1–25. DOI: 10.1042/CS20060043
66. Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A. // *Trends Neurosci.* 2007. V. 30. № 9. P. 464–472. DOI: 10.1016/j.tins.2007.06.011
67. Azizkhanian I., Sheth S.A., Iavarone A.T., Lee S., Kakarla V., Hinman J.D. // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 474611. DOI: 10.3389/fneur.2019.00950
68. Harshfield E.L., Sands C.J., Tuladhar A.M., de Leeuw F.E., Lewis M.R., Markus H.S. // *Brain.* 2022. V. 145. № 7. P. 2461–2471. DOI: 10.1093/brain/awac041
69. You Q., Peng Q., Yu Z., Jin H., Zhang J., Sun W., Huang Y. // *Biosci. Rep.* 2020. V. 40. № 9. P. BSR20201519. DOI: 10.1042/BSR20201519
70. Varma V.R., Wang Y., An Y., Varma S., Bilgel M., Doshi J., Legido-Quigley C., Delgado J.C., Oommen A.M. // *PLoS Med.* 2021. V. 18. № 5. P. e1003615. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003615
71. Fleszar M.G., Wiśniewski J., Zboch M., Diakowska D., Gamian A., Krzystek-Korpacka M. // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 13764. DOI: 10.1038/s41598-019-50205-0
72. Mousavi M., Jonsson P., Antti H., Adolfsson R., Nordin A., Bergdahl J., Eriksson K., Moritz T., Nilsson L.G., Nyberg L. // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* 2014. V. 4. № 2. P. 252–262. DOI: 10.1159/000364816
73. Kaysheva A.L., Kopylov A.T., Ponomarenko E.A., Kiseleva O.I., Teryaeva N.B., Potapov A.A., Izotov A.A., Morozov S.G., Kudryavtseva V.Y., Archakov A.I. // *J. Mol. Neurosci.* 2018. V. 64. P. 440–448. DOI: 10.1007/s12031-018-1040-3
74. Datta A., Qian J., Chong R., Kalaria R.N., Francis P., Lai M.K., Chen C.P., Sze S.K. // *J. Proteomics.* 2014. V. 99. P. 54–67. DOI: 10.1016/j.jpro.2014.01.011
75. Severiano D.L.R., Oliveira-Lima O.C., Vasconcelos G.A., Lemmes Marques B., Almeida de Carvalho G., Freitas E.M.M., Xavier C.H., Gomez M.V., Pinheiro A.C.O., Gomez R.S. // *Neuroscience.* 2020. V. 426. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.11.014
76. Tukacs V., Mittli D., Györfy B.A., Hunyady-Gulyás É., Hlatky D., Tóth V., Ravasz L., Medzihradský F.K., Nyitrai G., Czurkó A. // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 15999. DOI: 10.1038/s41598-020-72868-w