Лабораторная служба
2026, Т. 15, №2, с. 31–36
https://doi.org/10.17116/labs20261502131

Laboratory Service
2026, vol. 15, no. 2, pp. 31–36
https://doi.org/10.17116/labs20261502131

Значение протеолитических систем в диагностике и прогнозе течения нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением структуры деградации белков

© Любовь Валерьевна Минаева[1], Роман Арикович Грашин[1], Андрей Михайлович Иванов[1], Елена Викторовна Агеева[2], Татьяна Юрьевна Рейпольская[1—3]

[1]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;
[3]ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Протеолитические системы играют ключевую роль в поддержании белкового гомеостаза и регуляции биологических процессов, имеюших важное значение для физиологии и патологии человека. В статье рассматривается диагностическое и прогностическое значение протеолитических систем в контексте нейродегенеративных заболеваний. Особое внимание уделяется двум основным системам деградации и процессинга белков: убиквитин-протеасомной и аутофагии-лизосомной, с акцентом на их взаимодействие с цистеиновыми, аспартатными протеазами и металлопротеиназами. Ряд протеаз был идентифицирован в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, в том числе при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях. Цель статьи — представить диагностический и прогностический потенциал измерения биомаркеров протеолитических систем при заболеваниях, связанных с патологической ролью внутриклеточных и тканевых белковых структур, с особым акцентом на белки с нарушенной конформацией при нейродегенеративных заболеваниях. В данной статье подчеркивается потенциал протеолитических биомаркеров как инструментов современной прецизионной медицины, объединяющих молекулярную оценку патологии с клинической практикой.

Ключевые слова: *обзор, протеолитические системы, окислительный стресс, воспаление, биомаркер.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Минаева Л.В. — https://orcid.org/0000-0001-8049-7341
Грашин Р.А. — https://orcid.org/0000-0002-8698-5124
Иванов А.М. — https://orcid.org/0000-0002-8899-7524
Агеева Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-7883-6823
Рейпольская Т.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-4183-1148
Автор, ответственный за переписку: Минаева Л.В. — minaevaliubov@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Минаева Л.В., Грашин Р.А., Иванов А.М., Агеева Е.В., Рейпольская Т.Ю.
Значение протеолитических систем в диагностике и прогнозе течения нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением структуры деградации белков (обзор литературы). *Лабораторная служба*. 2026;15(2):31—36.
https://doi.org/10.17116/labs20261502131

The importance of proteolytic systems in the diagnosis and prognosis of neurodegenerative diseases associated with protein degradation disorders (literature review)

© L.V. Minaeva[1], R.A. Grashin[1], A.M. Ivanov[1], E.V. Ageeva[2], T.Yu. Reypolskaya[1—3]

[1]Federal State-Funded Military Educational Institution of Higher Professional Education «S.M. Kirov Military Medical Academy» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
[2]FSBSI «Institute of Experimental Medicine», Saint Petersburg, Russia;
[3]Private Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg Medico-Social Institute», Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Proteolytic systems play a key role in maintaining protein homeostasis and regulating biological processes that are important for human physiology and pathology. The article discusses the diagnostic and prognostic significance of proteolytic systems in the context of neurodegenerative diseases. Special attention is paid to two main systems of protein degradation and processing: ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosomal, with an emphasis on their interaction with cysteine, aspartate proteases and metalloproteinases. A number of proteases have been identified as diagnostic and prognostic biomarkers, including in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and other neurodegenerative diseases. The purpose of the article is to present the diagnostic and prognostic potential of measuring biomarkers of proteolytic systems in diseases associated with the pathological role of intracellular and tissue protein structures, with a special focus on proteins with disrupted conformation in neurodegenerative diseases. This article

highlights the potential of proteolytic biomarkers as tools of modern precision medicine that combine molecular pathology assessment with clinical practice.

Keywords: *review, proteolytic systems, oxidative stress, inflammation, biomarker.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Minaeva L.V. — https://orcid.org/0000-0001-8049-7341
Grashin R.A. — https://orcid.org/0000-0002-8698-5124
Ivanov A.M. — https://orcid.org/0000-0002-8899-7524
Ageeva E.V. — https://orcid.org/0000-0002-7883-6823
Reypolskaya T.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-4183-1148
Corresponding author: Minaeva L.V. — minaevaliubov@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Minaeva LV, Grashin RA, Ivanov AM, Ageeva EV, Reypolskaya TYu. The importance of proteolytic systems in the diagnosis and prognosis of neurodegenerative diseases associated with protein degradation disorders (literature review). *Laboratory Service.* 2026;15(2):31–36. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/labs20261502131

Введение

Протеолиз — это ферментативное расщепление белков и пептидов, играющее ключевую роль в поддержании белкового баланса (протеостаза) в клетке и организме человека. Он осуществляется с участием различных ферментативных систем, важнейшими из которых в эукариотических клетках являются убиквитин-протеасомная и лизосомная/аутофагическая системы. Эти системы действуют как активные регуляторы клеточного цикла, сигнальной передачи, ответа на стресс и регуляции гомеостаза [1, 2]. Протеолитические системы организма человека представляют собой комплексы ферментов и механизмов, обеспечивающих расщепление белков путем гидролиза пептидных связей, что имеет фундаментальное значение для поддержания гомеостаза и регуляции биологических процессов как на клеточном, так и на организменном уровне [3]. Убиквитин-протеасомная система является основным механизмом селективной деградации растворимых белков внутри клетки. Белки, подлежащие удалению, сначала маркируются убиквитином — небольшим (8—9 кДа) полипептидом, который присоединяется каскадом ферментов E1, E2 и E3, — а затем направляются в 26S протеасому, микросомальную протеазу, где расщепляются до коротких пептидов. Этот процесс обеспечивает не только удаление поврежденных белков и белков с нарушенной конформацией, но и контролируемую деградацию активных, короткоживущих регуляторных белков, включая регуляторы клеточного цикла, сигнальные компоненты и проапоптотические белки [2, 4]. Считается, что этот процесс играет важную роль в поддержании протеостаза, регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и иммунного ответа, а его нарушения (например, в системе E3-лигаз) связаны с онкологическими, неврологическими заболеваниями, а также с заболеваниями иммунной системы [4, 5]. Лизосомная система включает катепсины и механизмы аутофагии. Лизосомы расщепляют крупные структуры, которые не могут быть удалены системой убиквитина, включая долгоживущие белки, макромолекулярные комплексы, клеточные органеллы и большие белковые агрегаты. При макроаутофагии элементы цитоплазмы окружены мембраной аутофагосомы и направляются к слиянию с лизосомой, где расщепляются протеолитическими ферментами, преимущественно катепсинами [6, 7].

Значение протеолитических систем в диагностике и прогнозе течения нейродегенеративных заболеваний: нейрофибриллярная деменция и болезнь Альцгеймера

Нейрофибриллярная деменция представляет собой патологический механизм заболевания, включающий внутриклеточные структуры (нейрофибриллярные клубки), состоящие из гиперфосфорилированного белка тау. В нормальном нейроне тау стабилизирует микротрубочки. При чрезмерном фосфорилировании и неправильной пространственной укладке он теряет эту функцию и начинает образовывать агрегаты, формируя парные спиралевидные филаменты. Это приводит к дефициту аксонального транспорта и, в конечном итоге, к синаптической дисфункции и гибели нейронов [8, 9]. Количество и распределение нейрофибриллярных клубков коррелируют со степенью и типом деменции [10], но не полностью ее объясняют. Болезнь Альцгеймера является причиной нейрофибриллярной деменции. Болезнь Альцгеймера гетерогенна с точки зрения как патологии, так и клинических симптомов [11, 12]. Дифференциация подтипов основывается на распределении патологии белка тау в головном мозге и степени атрофии. Типичный подтип характеризуется одновременным наличием изменений в гиппокампе и ассоциативной коре. Кроме того, выделяют лимбический подтип с доминирующей патологией в лимбической системе, подтип с сохранением гиппокампа и подтип с минимальной атрофией [11, 12]. Существует также второй патологический механизм, основанный на накоплении нейротоксического β-амилоида в виде отложений, нарушающих нейрональную коммуникацию и вызывающих дегенерацию. Структуры β-амилоида в мозге пациента с болезнью Альцгеймера формируют смесь разветвленных и неразветвленных фибрилл и протофиламентов, расположенных параллельно и в виде сетей, тогда как патологические структуры белка тау представляют собой однородные, неразветвленные филаменты, сгруппированные в кластеры со структурными вариациями в зависимости от субклеточной локализации [13]. Наличие нейрофибриллярных клубков тау без значительной β-амилоидной патологии характеризует первичную, связанную с возрастом таупатию, и у некоторых пожилых людей такие изменения наблюдаются при относительно сохраненных когнитивных функциях или легких нарушениях; это означает, что деменция может как раз-

виться, так и не развиться [14, 15]. Эти пациенты отличаются от больных болезнью Альцгеймера с β-амилоидной патологией прежде всего меньшей частотой аллеля APOE ε4 [16]. Амилоидогенный процесс начинается с патологического влияния на белок-предшественник амилоида (APP) ферментами β- и γ-секретазами, что приводит к образованию Aβ-пептидов (особенно Aβ1-42), которые агрегируют в олигомерные и фибриллярные формы и откладываются вне клетки в виде амилоидных бляшек. Следовательно, это нарушение баланса между продукцией и клиренсом Aβ. Накопление Aβ приводит к активации киназ и нарушениям нейрональной сигнализации, вызывая дисфункцию рецепторов, окислительный стресс и нарушение ионного гомеостаза, что является причиной синаптической нейротоксичности [17]. Модуляторы киназ и фосфатаз, регулирующих фосфорилирование белка тау, играют ключевую роль в формировании патологических структур белка тау. Чрезмерная активность киназ (серин-треониновая киназа GSK-3β, CDK5 и p38 митоген-активируемая протеинкиназа — MAPK) и сниженная активность фосфатаз приводят к гиперфосфорилированию белка тау, его диссоциации от микротрубочек и внутриклеточной агрегации в нейрофибриллярные клубки [18]. Существует патологическая синергия между двумя путями. Конформационные изменения белка тау и β-амилоида, т.е. структурные переходы от мономерных, растворимых форм к организованным патологическим структурам, имеют фундаментальное значение для их агрегации, токсичности и распространения патологии в ЦНС [19]. Фрагменты Aβ и белка тау демонстрируют прямое конформационное взаимодействие в гетерогенных олигомерах [20]. В ходе прогрессирования заболевания эта неблагоприятная синергия проявляется таким образом, что агрегаты Aβ создают среду, в которой патологические формы белка тау быстро пролиферируют и формируют различные типы агрегатов [21]. При болезни Альцгеймера особенно важны следующие сигнальные пути, связанные с обработкой белков в нейронах: путь Ras-ERK, являющийся частью каскада киназ MAPK (регулирующего пролиферацию, дифференцировку и апоптоз), влияет на нейрональный клеточный цикл, и его активация как амилоидом, так и белком тау способствует нейродегенерации. Путь PI3K/AKT/mTOR, входящий в сигнальную сеть роста и выживания клеток, модулирует аутофагию и апоптоз, влияя как на патологию амилоида, так и на белок тау. Пути JNK (также связанные с MAPK) и GSK-3β способствуют апоптозу и фосфорилированию тау, в то время как путь BDNF/TrkB/CREB, отвечающий за синаптическую пластичность и выживание нейронов, противодействует токсичности обоих типов агрегатов [22, 23]. Основным клинически используемым биомаркером болезни Альцгеймера является снижение уровня Aβ1-42 в цереброспинальной жидкости в сочетании с повышенными уровнями фосфорилированного белка тау и общего белка тау [24, 25]. Также было замечено, что ферментативное расщепление APP β-секретазой (BACE1) и γ-секретазой приводит к образованию Aβ-пептидов, поэтому активность BACE1 в цереброспинальной жидкости также может служить биомаркером [26]. Эффективные биомаркеры были также выявлены в сыворотке периферической крови. Более низкое соотношение Aβ1-42/Aβ1-40 и более высокие концентрации фосфорилированного tau181 (p-tau181), глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и легкой цепи нейрофиламента (NfL) соответствуют наличию патологии Aβ и связаны с прогрессирующим снижением конгнитивных функций [27]. Сильными сывороточными биомаркерами также являются концентрация фосфорилированного tau217 (p-tau217) и соотношение p-tau217 к Aβ1-42 [28].

Болезнь Паркинсона и другие нейродегенеративные заболевания

Белок α-синуклеин (α-син) играет центральную роль в патогенезе болезни Паркинсона. Это эндогенный нейрональный белок, особенно обширно представленный в пресинаптических терминалях, выполняющий физиологическую функцию поддержания динамики синаптических везикул и нейротрансмиссии. Патологическим феноменом является его интранейрональное агрегирование в форме телец Леви и нейритов Леви [29], поэтому дисфункция протеолитических систем имеет определяющее значение при данном заболевании. Убиквитин-протеасомная система отвечает за деградацию растворимых форм α-сина, тогда как система аутофагии-лизосом устраняет более крупные олигомеры и агрегаты этого белка [30]. Мутации в гене *SNCA* (кодирующем α-син), такие как A53T, A30P и др., способствуют конформационным изменениям белка и ускоряют агрегацию и формирование структур, богатых β-складчатыми слоями [31]. Белок α-син обладает конформационной подвижностью, и его структура зависит от молекулярного окружения — взаимодействий с другими белками и липидами [32]. Накопление α-сина ограничивается убиквитин-протеасомной и аутофагической-лизосомной системами, поэтому их дисфункция коррелирует с накоплением аномальных белков и действует как нейродегенеративный стрессор. Измененная активность протеасомы и повышенные уровни убиквитинированных белков в клетках и периферической крови пациентов указывают на то, что измерение функции UPS или маркеров, связанных с убиквитинированием α-сина, может иметь диагностическое или прогностическое значение при этом заболевании [33—35]. Биомаркеры также включают α-син и его различные формы (включая агрегаты и фосфорилированную форму) в цереброспинальной жидкости и крови, сниженные уровни антиоксидантного белка DJ-1 (PARK7) в цереброспинальной жидкости и потенциально в сыворотке крови, NfL и измерения лизосомальных ферментов или других белков, связанных с деградацией. Кроме того, изучаются сигнальные, оксидативные и генетические биомаркеры (мутации *LRRK2, SNCA*), а также молекулы, обнаруженные в экзосомальных везикулах [36—38]. При лобно-височной дегенерации нейропатология в основном основана на накоплении специфических белков в нейронах и глиальных клетках. Доминирующий тип патологической белковой конформации определяет клиническую классификацию заболевания. Агрегаты белка тау могут присутствовать в телах нейронов, их отростках, а также в глиальных клетках. Подтипы тау-включений различаются в зависимости от того, содержат ли они изоформы тау с тремя (3R) или четырьмя (4R) повторами [39]. Второй тип заболевания включает белок, связывающийся с ДНК, массой 43 кДа (TDP-43), в качестве преобладающего патологического белка. В этой группе агрегаты TDP-43 появляются как цитоплазматические включения нейронов, а различные подтипы можно отличить по их распределению [40]. Четвертый, редкий вариант содержит включения из ассоциированных агрегатов белка FUS (FUsed in Sarcoma) [41]. Эти пато-

логии проявляются не только в нейронах, но и в глиальных клетках, включая астроциты. Астроглиальная патология способствует нейродегенерации через отложение аномальных белков (GFAP, тау, TDP-43) в астроцитах, нарушающее их функции поддержки нейронов [42]. Формой лобно-височной дегенерации является болезнь Пика, при которой доминирующие патологические тау-изоформы — изоформы с тремя повторами, связывающими микротрубочки (3R-тау), формирующими характерные округлые цитоплазматические включения (тельца Пика) [43]. Для обеих патологических форм концентрации убиквитинированных и протеасомных белков в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови, а также маркеры аутофагии/митофагии рассматриваются как потенциальные индикаторы нарушения процессов деградации белков при этом заболевании. Кроме того, рассматриваются мутации в генах (*VCP* и *CHMP2B*), которые модулируют убиквитин-протеасомную систему и аутофагию, как возможные маркеры [44, 45]. При прогрессирующем надъядерном параличе основным нейропатологическим механизмом является накопление патологических агрегатов тау-белка, особенно изоформы тау с четырьмя повторами, связывающими микротрубочки (4R-тау) [46]. Помимо преобладания 4R-тау над 3R-тау в нейрональных включениях [46], наблюдаются гиперфосфорилирование белка тау (посттрансляционная модификация, снижающая сродство тау к микротрубочкам и способствующая агрегации) [47], формирование прямолинейных филаментных структур в нейронах [48], а также присутствие 4R-тау в различных типах клеток мозга (нейроны, астроциты, олигодендроциты), включая характерные «пучкообразные» астроциты [49]. Протеомные исследования цереброспинальной жидкости выявили изменения в уровнях различных белков, включая ATP6AP2 и LAMP2 (связанных с лизосомной функцией и протеолитическими процессами), а также нейрофиламент средней цепи (NEFM), что позволяет предполагать, что нарушения в путях деградации белков, связанных с лизосомами и протеостазом, при этом заболевании открывают путь к созданию профиля биомаркеров [50]. При кортикобазальной дегенерации пучкообразные астроциты не наблюдаются; вместо них присутствуют специфические астроцитарные включения, известные как астроцитарные бляшки (патологические скопления гиперфосфорилированного белка тау) [51]. Доминирующей таупатией также является 4R-тау [52]. В дополнение к биомаркерам, рассматриваемым для прогрессирующего надъядерного паралича, перспективными биомаркерами при кортикобазальной дегенерации могут быть белки, отражающие дисфункцию убиквитин-протеасомной системы [53].

Заключение

Основное значение протеолитических систем в патогенезе описанных заболеваний заключается в возможности определения диагностических и прогностических показателей, поскольку их активность и продукты взаимодействия с разными метаболитами служат постоянным источником биомаркеров. К ним относятся: уровни компонентов и активности убиквитин-протеасомной и аутофагической-лизосомной систем в биологических жидкостях; продукты расщепления, образующиеся под действием секретаз и отражающие наличие токсичных фрагментов предшественников белков; профили экспрессии и активности протеаз — особенно матриксных металлопротеиназ, участвующих в ремоделировании тканей и структурной дестабилизации; а также сериновых протеаз и их субстратов во внеклеточной среде. В случае нейродегенеративных заболеваний такие маркеры могут выполнять как диагностическую, так и прогностическую функцию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ciechanover A. Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(1):79-87. https://doi.org/10.1038/nrm1552
2. Amm I, Sommer T, Wolf DH. Protein quality control and elimination of protein waste: the role of the ubiquitin-proteasome system. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1843(1):182-196. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.031
3. López-Otín C, Bond JS. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease. *J Biol Chem.* 2008;283(45):30433-30437. https://doi.org/10.1074/jbc.R800035200
4. Bhat SA, Vasi Z, Adhikari R, Gudur A, Ali A, Jiang L, Ferguson R, Liang D, Kuchay S. Ubiquitin proteasome system in immune regulation and therapeutics. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67:102310. https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102310
5. Liao Y, Zhang W, Liu Y, Zhu C, Zou Z. The role of ubiquitination in health and disease. *MedComm (2020).* 2024;5(10):e736. Published 2024 Sep 25. https://doi.org/10.1002/mco2.736
6. Ihara Y, Morishima-Kawashima M, Nixon R. The ubiquitin-proteasome system and the autophagic-lysosomal system in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8):a006361. Published 2012 Aug 1. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006361
7. Paudel RR, Lu D, Roy Chowdhury S, Monroy EY, Wang J. Targeted Protein Degradation via Lysosomes. *Biochemistry.* 2023;62(3):564-579. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.2c00310
8. Jellinger KA, Attems J. Neurofibrillary tangle-predominant dementia: comparison with classical Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 2007;113(2):107-117. https://doi.org/10.1007/s00401-006-0156-7
9. Iqbal K, Liu F, Gong CX, Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res.* 2010;7(8):656-664. https://doi.org/10.2174/156720510793611592
10. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2003;60(5):729-736. https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.729
11. Jellinger KA. Pathobiological Subtypes of Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2020;49(4):321-333. https://doi.org/10.1159/000508625

12. Ferreira D, Nordberg A, Westman E. Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2020;94(10):436-448. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009058
13. Gilbert MAG, Fatima N, Jenkins J, O'Sullivan TJ, Schertel A, Halfon Y, Wilkinson M, Morrema THJ, Geibel M, Read RJ, Ranson NA, Radford SE, Hoozemans JJM, Frank RAW.. CryoET of β-amyloid and tau within postmortem Alzheimer's disease brain. *Nature.* 2024;631(8022):913-919. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07680-x
14. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PR, Hyman BT, Jellinger K, Jicha GA, Kovacs GG, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKee A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WW, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Troncoso JC, Vonsattel JP, White CL 3rd, Wisniewski T, Woltjer RL, Yamada M, Nelson PT.et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol.* 2014;128(6):755-766. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0
15. Walker JM, Dehkordi SK, Schaffert J, Goette W, White Iii CL, Richardson TE, Zare H. The Spectrum of Alzheimer-Type Pathology in Cognitively Normal Individuals. *J Alzheimers Dis.* 2023;91(2):683-695. https://doi.org/10.3233/JAD-220898
16. Bell WR, An Y, Kageyama Y, English C, Rudow GL, Pletnikova O, Thambisetty M, O'Brien R, Moghekar AR, Albert MS, Rabins PV, Resnick SM, Troncoso JC. Neuropathologic, genetic, and longitudinal cognitive profiles in primary age-related tauopathy (PART) and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):8-16. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.215
17. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, Villemagne VL, Aisen P, Vendruscolo M, Iwatsubo T, Masters CL, Cho M, Lannfelt L, Cummings JL, Vergallo A. The Amyloid-β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry.* 2021;26(10):5481-5503. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0
18. Lloret A, Fuchsberger T, Giraldo E, Viña J. Molecular mechanisms linking amyloid β toxicity and Tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2015;83:186-191. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.028
19. Nam Y, Shin SJ, Kumar V, Won J, Kim S, Moon M. Dual modulation of amyloid beta and tau aggregation and dissociation in Alzheimer's disease: a comprehensive review of the characteristics and therapeutic strategies. *Transl Neurodegener.* 2025;14(1):15. Published 2025 Mar 26. https://doi.org/10.1186/s40035-025-00479-4
20. Do TD, Economou NJ, Chamas A, Buratto SK, Shea JE, Bowers MT. Interactions between amyloid-β and Tau fragments promote aberrant aggregates: implications for amyloid toxicity. *J Phys Chem B.* 2014;118(38):11220-11230. https://doi.org/10.1021/jp506258g
21. He Z, Guo JL, McBride JD, et al. Narasimhan S, Kim H, Changolkar L, Zhang B, Gathagan RJ, Yue C, Dengler C, Stieber A, Nitla M, Coulter DA, Abel T, Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee V M-Y. Amyloid-β plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. *Nat Med.* 2018;24(1):29-38. https://doi.org/10.1038/nm.4443
22. Kumari S, Dhapola R, Reddy DH. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis.* 2023;28(7-8):943-957. https://doi.org/10.1007/s10495-023-01848-y
23. Ebrahim N, Al Saihati HA, Alali Z, Aleniz FQ, Mahmoud SYM, Badr OA, Dessouky AA, Mostafa O, Hussien NI, Farid AS, El-Sherbiny M, Salim RF, Forsyth NR, Ali FEM, Alsabeelah NF. Exploring the molecular mechanisms of MSC-derived exosomes in Alzheimer's disease: Autophagy, insulin and the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2024;176:116836. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116836
24. Anoop A, Singh PK, Jacob RS, Maji SK. CSF Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;2010:606802. Published 2010 Jun 23. https://doi.org/10.4061/2010/606802
25. Blennow K. A Review of Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Moving from CSF to Blood. *Neurol Ther.* 2017;6(Suppl 1):15-24. https://doi.org/10.1007/s40120-017-0073-9
26. Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β-based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):248. Published 2023 Jun 30. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01484-7
27. Chatterjee P, Pedrini S, Doecke JD, Thota R, Villemagne VL, Doré V, Singh AK, Wang P, Rainey-Smith S, Fowler C, Taddei K, Sohrabi HR, Molloy MP, Ames D, Maruff P, Rowe CC, Masters CL, Martins RN. Plasma Aβ42/40 ratio, p-tau181, GFAP, and NfL across the Alzheimer's disease continuum: A cross-sectional and longitudinal study in the AIBL cohort. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1117-1134. https://doi.org/10.1002/alz.12724
28. Zhong X, Wang Q, Yang M, Lin G, Yao K, Wu Z, Xu D, Zhou H, Chen B, Shi H, Zhang M, Shi X, Zeng Y, Lao J, Liang S, Li J, Liu Q, Liu H, Chen Y, Lin Y, Ouyang C, Lv J, Liang X, Cheng Y, Ran P, Gong B, Zhang B, Guo J, Zhang H, Liu S, Zhang J, Liu H, Ning Y. Plasma p-tau217 and p-tau217/Aβ1-42 are effective biomarkers for identifying CSF- and PET imaging-diagnosed Alzheimer's disease: Insights for research and clinical practice. *Alzheimers Dement.* 2025;21(2):e14536. https://doi.org/10.1002/alz.14536
29. Mehra S, Sahay S, Maji SK. α-Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.* 2019;1867(10):890-908. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2019.03.001
30. Webb JL, Ravikumar B, Atkins J, Skepper JN, Rubinsztein DC. Alpha-Synuclein is degraded by both autophagy and the proteasome. *J Biol Chem.* 2003;278(27):25009-25013. https://doi.org/10.1074/jbc.M300227200
31. Meade RM, Fairlie DP, Mason JM. Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease - lessons and emerging principles. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):29. Published 2019 Jul 22. https://doi.org/10.1186/s13024-019-0329-1
32. Hallacli E, Kayatekin C, Nazeen S, Wang XH, Sheinkopf Z, Sathyakumar S, Sarkar S, Jiang X, Dong X, Di Maio R, Wang W, Keeney MT, Felsky D, Sandoe J, Vahdatshoar A, Udeshi ND, Mani DR, Carr SA, Lindquist S, De Jager PL, Bartel DP, Myers CL, Greenamyre JT, Feany MB, Sunyaev SR, Chung CY, Khurana V. The Parkinson's disease protein alpha-synuclein is a modulator of processing bodies and mRNA stability. *Cell.* 2022;185(12):2035-2056.e33. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.008
33. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's diseases. *Exp Neurol.* 2005;191 Suppl 1:S17-S27. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.08.021
34. Olanow CW, McNaught KS. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(11):1806-1823. https://doi.org/10.1002/mds.21013
35. Martins-Branco D, Esteves AR, Santos D, Arduino DM, Swerdlow RH, Oliveira CR, Januario C, Cardoso SM. Ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease: a keeper or a witness? *Exp Neurol.* 2012;238(2):89-99. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.08.008
36. Arya R, Haque AKMA, Shakya H, Billah MM, Parvin A, Rahman MM, Sakib KM, Faruquee HM, Kumar V, Kim JJ. Parkinson's Disease: Biomarkers for Diagnosis and Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12379. Published 2024 Nov 18. https://doi.org/10.3390/ijms252212379

37. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, Mollenhauer B, Blennow K, Calabresi P. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019;18(6):573-586. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30024-9

38. van Dijk KD, Teunissen CE, Drukarch B, Jimenez CR, Groenewegen HJ, Berendse HW, van de Berg WD. Diagnostic cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease: a pathogenetically based approach. *Neurobiol Dis.* 2010;39(3):229-241. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.04.020

39. Seilhean D, Bielle F, Plu I, Duyckaerts C. Frontotemporal lobar degeneration: diversity of FTLD lesions. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(10):786-792. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.015

40. Neumann M, Lee EB, Mackenzie IR. Frontotemporal Lobar Degeneration TDP-43-Immunoreactive Pathological Subtypes: Clinical and Mechanistic Significance. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1281:201-217. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_13

41. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, Seelaar H, Van Swieten JC, Brown JM, Johannsen P, Nielsen JE, Holm IE; FReJA Consortium; Dickson DW, Rademakers R, Graff-Radford NR, Parisi JE, Petersen RC, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Weiner MF, Geser F, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, Miller BL, Seeley WW, van der Zee J, Kumar-Singh S, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Bigio EH, Deng HX, Halliday GM, Kril JJ, Munoz DG, Mann DM, Pickering-Brown SM, Doodeman V, Adamson G, Ghazi-Noori S, Fisher EM, Holton JL, Revesz T, Rossor MN, Collinge J, Mead S, Isaacs AM. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2010;120(1):33-41. https://doi.org/10.1007/s00401-010-0698-6

42. Dickson DW, Kouri N, Murray ME, Josephs KA. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). *J Mol Neurosci.* 2011;45(3):384-389. https://doi.org/10.1007/s12031-011-9589-0

43. Tamvaka N, Manne S, Kondru N, Ross OA. Pick's Disease, Seeding an Answer to the Clinical Diagnosis Conundrum. *Biomedicines.* 2023;11(6):1646. https://doi.org/10.3390/biomedicines11061646

44. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, De Deyn PP, Santens P, Van Broeckhoven C, Cruts M. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):353-372. https://doi.org/10.1007/s00401-012-1029-x

45. Scarian E, Fiamingo G, Diamanti L, Palmieri I, Gagliardi S, Pansarasa O. The Role of VCP Mutations in the Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia. *Front Neurol.* 2022;13:841394. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.841394

46. Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Respondek G, Lee EB, Coughlin D, Giese A, Grossman M, Kurz C, McMillan CT, Gelpi E, Compta Y, van Swieten JC, Laat LD, Troakes C, Al-Sarraj S, Robinson JL, Roeber S, Xie SX, Lee VM, Trojanowski JQ, Höglinger GU. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 2020;140(2):99-119. https://doi.org/10.1007/s00401-020-02158-2

47. Agarwal S, Gilbert R. *Progressive Supranuclear Palsy*. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526098/

48. Shoeibi A, Olfati N, Litvan I. Frontrunner in Translation: Progressive Supranuclear Palsy. *Front Neurol.* 2019;10:1125. Published 2019 Oct 22. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01125

49. Jackson RJ, Melloni A, Fykstra DP, Serrano-Pozo A, Shinobu L, Hyman BT. Astrocyte tau deposition in progressive supranuclear palsy is associated with dysregulation of MAPT transcription. *Acta Neuropathol Commun.* 2024;12(1):132. Published 2024 Aug 14. https://doi.org/10.1186/s40478-024-01844-6

50. Jang Y, Oh S, Hall AJ, Zhang Z, Tropea TF, Chen-Plotkin A, Rosenthal LS, Dawson TM, Na CH, Pantelyat AY. Biomarker discovery in progressive supranuclear palsy from human cerebrospinal fluid. *Clin Proteomics.* 2024;21(1):56. Published 2024 Sep 28. https://doi.org/10.1186/s12014-024-09507-3

51. Hattori M, Hashizume Y, Yoshida M, Iwasaki Y, Hishikawa N, Ueda R, Ojika K. Distribution of astrocytic plaques in the corticobasal degeneration brain and comparison with tuft-shaped astrocytes in the progressive supranuclear palsy brain. *Acta Neuropathol.* 2003;106(2):143-149. https://doi.org/10.1007/s00401-003-0711-4

52. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(5):263-272. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.43

53. Vardheim EG, Toft A, Nielsen JE, Hasselbalch SG, Simonsen AH. Cerebrospinal fluid ubiquitin as a biomarker for neurodegenerative diseases: A systematic review. *Neurosci Appl.* 2023;2:102438. Published 2023 Oct 23. https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.102438

Поступила 08.05.2026
Received 08.05.2026
Принята к печати 26.05.2026
Accepted 26.05.2026