

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092

Зайченко Д.М.¹, Кубатиев А.А.¹, Москалев А.А.⁴, Московцев А.А.^{1,2,3}

Стресс эндоплазматического ретикулума, внеклеточный протеостаз и врожденный иммунитет в патогенезе возрастзависимых заболеваний: болезнь Альцгеймера

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова д. 1;

⁴Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 129226, Москва, Россия, ул. 1-я Леонова, д. 16

Адаптивный потенциал и выживаемость клеток в стрессовых условиях зависят от их способности контролировать нативное состояние белков – поддерживать внутриклеточный и внеклеточный протеостаз. Это достигается экспрессией целого ряда проадаптивных генов – шаперонов, компонентов системы белковой деградации и др. При болезни Альцгеймера накопление и агрегация бета-амилоида во внеклеточном пространстве, а также внутриклеточная конденсация белка tau нарушают протеостаз. В ответ на это запускается сложный комплекс реакций, включающий в себя клеточный стрессовый ответ, пути врожденного иммунитета. Хронизация клеточного стресса приводит к развитию в клетках фенотипа стресс-индуцированного старения и запуску провоспалительных реакций, что еще в большей степени повреждает ткань. В обзоре обсуждаются возможные механизмы, лежащие в основе нарушений протеостаза при болезни Альцгеймера, а также реакции компенсации – клеточные ответы на несвернутые белки, участие внеклеточных шаперонов, фагоцитарная активность микроглии, функционирование глимфатической системы. Рассматривается развитие протеотоксического стресса с активацией врожденного иммунитета и клеточного старения. Болезнь Альцгеймера является характерным примером возраст-ассоциированного заболевания, где перечисленные процессы пересекаются и разворачиваются в динамике, определяемой генетическими особенностями организма и внешними факторами. Схожие патогенетические механизмы могут иметь место в целом ряде возрастзависимых заболеваний.

Ключевые слова: стресс эндоплазматического ретикулума; нейродегенеративные заболевания; болезнь Альцгеймера; шапероны; амилоид; неупорядоченные белки

Для цитирования: Зайченко Д.М., Кубатиев А.А., Москалев А.А., Московцев А.А. Стресс эндоплазматического ретикулума, внеклеточный протеостаз и врожденный иммунитет в патогенезе возрастзависимых заболеваний: болезнь Альцгеймера. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(4): 93-102.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.93-102

Участие авторов: Московцев А.А., Зайченко Д.М. – концепция обзора, отбор публикаций, критический пересмотр, написание статьи, редактирование текста, утверждение окончательного варианта рукописи, оформление рукописи для публикации; Москалев А.А., Кубатиев А.А. – обзор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Зайченко Данила Михайлович, e-mail: danilamihailovich@mail.ru

Финансирование. Грант Российского научного фонда № 22-25-00820, <https://rscf.ru/project/22-25-00820>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.10.2023

Принята к печати 19.10.2023

Опубликована 27.12.2023

Zaichenko D.M.¹, Kubatiev A.A.¹, Moskalev A.A.⁴, Moskovtsev A.A.^{1,2,3}

Endoplasmic reticulum stress, control of extracellular proteostasis, and innate immunity in the pathogenesis of Alzheimer's disease

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
Barrikadnaya St. 2/1, Moscow 125993, Russian Federation;

³Pirogov Russian National Research Medical University,
Ostrovitaynova St. 1, Moscow, Russian Federation;

⁴Laboratory of Epigenetics and Genetics of Aging, Russian Gerontological Research and Clinical Center at the Pirogov Russian National Research Medical University,

1st Leonova St. 16, Moscow, 129226, Russian Federation

The adaptive potential and survival of cells under stressful conditions depend on their ability to control the native state of proteins, i.e., to maintain intracellular and extracellular proteostasis. This is achieved through the expression of pro-adaptive genes, including chaperones, components of the protein degradation system, etc. In Alzheimer's disease, the accumulation and aggregation of beta-amyloid in the extracellular space, as well as intracellular condensation of tau protein, impair proteostasis. In response to the disruption of proteostasis, a complex set of responses is initiated, including the cellular stress response and innate immune pathways. Chronification of cellular stress leads to the development of a stress-induced cellular senescence phenotype and initiation of proinflammatory reactions that further damage tissues. This review describes possible mechanisms underlying disturbances in proteostasis in Alzheimer's disease, as well as compensatory reactions, such as cellular responses to unfolded proteins, the participation of extracellular chaperones, phagocytic activity of microglia, and the functioning of the glymphatic system. The development of proteotoxic stress with activation of innate immunity and cellular senescence is also considered. Alzheimer's disease is a typical example of an age-associated disease, in which the listed processes intersect and develop dynamically as determined by genetics and by external factors. Similar pathogenetic mechanisms can also manifest themselves in a number of age-associated diseases.

Keywords: endoplasmic reticulum stress; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; chaperones; amyloid; disordered proteins

For citation: Zaichenko D.M., Kubatiev A.A., Moskalev A.A., Moskovtsev A.A. Endoplasmic reticulum stress, control of extracellular proteostasis, and innate immunity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(4): 93-102. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.04.93-102

Author's contribution: Moskovtsev A.A., Zaichenko D.M. – concept of the review, selection of publications, critical revision and writing of the article, text editing, approval of the final version of the manuscript for publication, design of the manuscript for publication; Moskalev A.A., Kubatiev A.A. – review of publications, critical revision and editing of the text. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: *Danila M. Zaichenko*, e-mail: danilamihailovich@mail.ru

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation, Grant № 22-25-00820, <https://rscf.ru/project/22-25-00820>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Moskovtsev A.A., <https://orcid.org/0000-0002-5648-824X>

Zaichenko D.M., <https://orcid.org/0000-0003-0241-0065>

Kubatiev A.A., <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>

Moskalev A.A., <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633>

Received 10.10.2023

Accepted 19.10.2023

Published 27.12.2023

Гомеостаз — основополагающая особенность живых систем. Поддержание постоянных условий в клетке и соответствующее снижение энтропии в условиях открытой системы способствуют упорядоченному протеканию внутриклеточных процессов. Это минимизирует число ошибок при кодировании и декодировании сенсорной и наследственной информации, а также при ее передаче дочерним клеткам. Гомеостаз клетки обе-

спечивается системами, компенсирующими сравнительно небольшие изменения микроокружения, и такое динамическое равновесие характерно для функционирования клетки в физиологических условиях.

При действии различных неблагоприятных факторов клетка может увеличивать буферную емкость гомеостатических систем — эта неспецифическая реакция на изменение условий, реализуемая через усиле-

ние экспрессии целого ряда генов, является основой клеточного стрессового ответа. Если какое-либо изменение параметра микроокружения по амплитуде или скорости все же превышает буферную емкость поддерживающих гомеостаз клеточных систем, клеточные элементы могут повреждаться. Однако даже в такой ситуации клетка может задействовать альтернативные адаптивные пути, такие, как аутофагия, и может обеспечить этим свое выживание.

Индукторами клеточного стресса могут выступать органические и неорганические химические вещества, физические воздействия и другие факторы, а начальный клеточный ответ на них обладает ярко выраженными схожими закономерностями. При стрессе происходит существенная перестройка программы генной экспрессии, изменяется клеточный транскриптом и протеом.

Одним из наиболее изученных на настоящий момент видов клеточного стресса является стресс эндоплазматического ретикула [1]. Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) является клеточной органеллой, в которой проходит синтез, сворачивание, посттрансляционные модификации белков. Для клеточного гомеостаза ЭПР является своеобразной «узловой станцией», через которую реализуется генетическая информация и поддерживается баланс части белковых элементов клетки и внеклеточного пространства. При индуцированном химическими, физическими или биологическими факторами нарушении процесса сворачивания, или конформационного созревания, белки могут стать причиной развития протеотоксического стресса [2], интенсивность которого определяется скоростью синтеза и обновления белков. Несвернутые полипептидные цепочки в результате незаконченной трансляции, белки в стадии неполного фолдинга с нарушенной конформацией, а также белковые субъединицы, не вошедшие в состав комплексов, могут формировать дополнительные интерфейсы для межмолекулярных взаимодействий. Это может приводить к белковой агрегации, формированию токсичных и иммуногенных продуктов. Накопление неправильно свернутых белков или белков, не закончивших сворачивание в люмене ЭПР, может влиять на функции и состав этого компартмента, тем самым индуцируя состояние, характеризующееся как стресс эндоплазматического ретикула (endoplasmic reticulum stress или ER stress).

Причинами стресса ЭПР могут быть различные факторы, например, нарушение аминокислотного или энергетического баланса, недостаток ионов кальция, гипоксия, химические токсины. При возникновении стресса ЭПР в качестве реакции клетки запускается ответ на белки с ненативными конформациями (Unfolded

Protein Response, UPR) [1,2], направленный на восстановление клеточного гомеостаза посредством повторного сворачивания неправильно свернутых белков и/или их деградации. Если количество поврежденного белка превышает восстановительные возможности клетки, то включаются механизмы апоптоза.

В норме экспрессия генетической информации сопровождается ошибками на каждом этапе – так, ошибки РНК-полимераз, сплайсинга, трансляции могут приводить к синтезу дефектных биополимеров. Клетки могут быть толерантны к таким ошибкам в силу сравнительно короткого времени жизни мРНК и белков, и это может даже способствовать большей фенотипической вариабельности. Тем не менее, цена таких ошибок в стрессовых условиях может оказаться высокой и не способствовать выживанию клеток.

Фолдинг, или сворачивание, является одним из наиболее чувствительных к условиям и подверженных ошибкам этапов синтеза белка в связи с участием в этом процессе относительно слабых нековалентных связей. Эффективность сворачивания в секреторном пути зависит от конкретного белка, но в целом далека от абсолютной – так, по одной из оценок, она составляет не более 20% [3]. Доля белковых продуктов, не достигающих правильной зрелой конформации из-за ошибок трансляции и посттрансляционных процессов, может составлять более 30% от общего числа вновь синтезированных аминокислотных цепей [4]. В некоторых работах сообщается о значительно меньшем значении несворачиваемых белков [5].

У высших эукариот, как элемент ответа на белок с ненативной конформацией (UPR), активируется блок трансляции, опосредуемой киназой PERK за счет снижения кеп-зависимой трансляции. Это снижает нагрузку на синтезирующий белок аппарат клетки. Также при стрессе ЭПР происходит активация ядерного транскрипционного фактора ATF6. После его транслокации в ядро начинается усиленная выработка шаперонов ЭПР, способствующих восстановлению протеостаза этой органеллы. Кроме этого, почти у всех эукариот при стрессе ЭПР имеет место сплайсосома-независимый цитоплазматический сплайсинг, опосредуемый киназой-эндорибонуклеазой IRE1, в результате чего синтезируется еще один транскрипционный фактор XBP1s [1]. Эти базовые механизмы первоначально направлены на синтез шаперонов, компонентов системы белковой деградации, антиоксидантной защиты, однако, при длительном стрессе эти же сигнальные пути могут активировать клеточную гибель.

Стрессовое состояние клетки может завершаться возвращением к нормальному функционированию или

запуском апоптоза, однако, этим не исчерпываются сценарии дальнейшей клеточной «судьбы». Накапливающиеся данные свидетельствуют о критической значимости для патогенеза широкого спектра заболеваний стресс-индуцированного преждевременного старения (Stress-Induced Premature Senescence/SIPS), которое может развиваться при хроническом стрессе ЭПР [6].

ЭПР – органелла, участвующая в механизме «принятия решения» об адаптивном, проапоптотическом или сенесцентном постстрессорных сценариях для клетки. Ответ на белки с ненативными конформациями (UPR) играет фундаментальную роль в контроле качества белковых конформаций, в предотвращении их агрегации как внутри клетки, так и во внеклеточном пространстве, в связи с чем этот механизм вовлечен в развитие широкого спектра заболеваний – сердечно-сосудистых, метаболических, нейродегенеративных. В последнее время предлагается ряд перспективных терапевтических подходов по влиянию на компоненты UPR и другие стресс-ассоциированные компоненты [7].

Одним из распространенных нейродегенеративных заболеваний, центральным звеном патогенеза которого предполагается дисбаланс протеостаза, является болезнь Альцгеймера (БА) – мультифакториальное заболевание, как спорадическое, так и генетическое [8]. Развитие болезни сопровождается прогрессирующим снижением памяти и мыслительных способностей [9]. Возраст является наиболее важным фактором риска БА [8] – большинство случаев регистрируется после 65 лет (поздний дебют), и только 5% в более раннем возрасте (ранний дебют) [10]. Среди других негенетических факторов различают травмы головы, сосудистые заболевания, инфекции, факторы внешней среды такие, как тяжелые металлы и др. [11]. 1-2% случаев БА представляют собой аутосомно-доминантно наследуемые с ранним дебютом [9], мутации в генах белка-предшественника амилоида (APP), пресенилина1 (PSEN1), пресенилина2 (PSEN2) встречаются в большинстве таких случаев, но, кроме того, существуют также полностью пенетрантные генетические варианты, такие, как аллельный полиморфизм гена аполипопротеина E (APOE) [8]. Интересно, что редкая мутация в гене *APP A673T* была показана как протективная для БА [12]. Следует также подчеркнуть, что хотя БА наиболее частая причина деменции, последняя может быть вызвана многими нейродегенеративными или цереброваскулярными патологиями, особенно у пожилых людей – таким образом, эпидемиология БА тесно переплетена с другими причинами деменции [8].

Ключевые нейрпатологические признаки БА можно разбить на 2 группы – «позитивные» и «негатив-

ные» поражения. Первые включают в себя амилоидные бляшки, церебральную амилоидную ангиопатию, нейрофибриллярные образования, ответы глиальных клеток; вторые – потерю нейронов и синапсов [13].

Обнаруженные немецким неврологом и психиатром Алоисом Альцгеймером морфологические изменения, связанные с деменцией, (амилоидные бляшки, нейрофибриллярные образования) – во многом определили исходное направление исследований заболевания, названного его именем. На настоящий момент существует несколько гипотез патогенеза БА, но общий консенсус все еще отсутствует. В 1970-х годах была предложена холинергическая гипотеза, которая связывала обнаруживаемую при деменции холинергическую недостаточность с ацетилтрансферазой, синтезирующей ацетилхолин в цитоплазме холинергических нейронов из холина и ацетил-коэнзима А [11]. Ацетилхолин вовлечен в критические функции мозга – запоминание, обучение и обработку сенсорной информации. Дегенерация холинергических нейронов при БА обуславливает изменения когнитивных функций и потерю памяти, при этом считается, что амилоид нарушает холинергическую передачу, в том числе через снижение захвата холина и высвобождения ацетилхолина [11].

Доминирующей по числу сторонников гипотезой патогенеза БА в настоящее время является амилоидная – каскадное накопление внеклеточных белковых включений-агрегатов в виде β -складчатых листов. Последнее было предложено в 1992 году как инициализирующий патогенез БА процесс, приводящий к накоплению белка tau (тау), потере нейронов и синапсов и снижению когнитивных функций [9, 14]. Внеклеточные агрегаты β -амилоида вызывают нарушение баланса внеклеточного протеостаза.

Амилоидные бляшки считаются результатом агрегации пептидов бета-амилоида, образующихся в результате последовательного расщепления в эндосомах белка-предшественника β -амилоида APP бета-секретазой (BASE1) до секретируемого фрагмента APP- β и мембраносвязанного фрагмента C99. Последний связывается и процессируется гамма-секретазным белковым комплексом до высвобождаемого C-концевого фрагмента (CTF) и остающегося пептида A β 48 [9], который расщепляется с высвобождением A β пептидов длиной 42, 40, 38 аминокислот. Так как расщепление до пептидов проходит внутри мембраны, можно предположить, что вариации физико-химических условий, например, текучести мембраны из-за переменного содержания холестерина, меняют ее свойства и могут влиять на это расщепление. Пептиды-продукты расщепления из эндосом в конечном итоге секретируют-

ся во внеклеточное пространство, при этом синаптическая передача способствует этой секреции. Гамма-секретазный комплекс состоит из четырех белковых субъединиц: пресенилин (PSEN), усилитель пресенилина (PEN), APH, и никастрин; существует несколько субъединиц, например, PSEN1/ PSEN2, и до четырех различных комплексов может существовать в одной клетке [9, 15]. Гамма-секретазный комплекс ответствен за ряд генетических форм БА.

A β пептиды склонны к агрегации в олигомеры, протофибриллы и фибриллы с конформацией в виде β -складчатого листа, при этом именно A β 42 пептиды вследствие более длинного гидрофобного хвоста наиболее подвержены агрегации [9]. Однако, наиболее токсичными формами могут быть именно олигомеры, и агрегация может рассматриваться как в какой-то мере защищающий нервную ткань процесс, «упаковывающий» эти олигомеры в сравнительно нетоксичные и статичные комплексы. При этом стоит учитывать пертурбацию этими комплексами тока интерстициальной жидкости, роль которой описывается ниже.

Инициация агрегации, или нуклеация, и начальный рост агрегата могут быть важными процессами, определяющими порог, после которого экспансия комплекса становится необратимой. Действительно, механизмы дезагрегации, действующие как минимум внутриклеточно, могут замедлить рост комплексов. Образование A β фибрилл может начинаться с нуклеации небольших неправильно свернутых β -складчатых A β пептидов по аналогии с прионами [16]. Инъекции в APP-трансгенных мышей экстрактов мозга с небольшим количеством неправильно свернутого амилоида β индуцировали амилоидоз мозга [9, 17]. Некоторые амилоидные патологии способны передаваться от человека к человеку [9].

Следует также отметить данные, свидетельствующие о том, что для агрегации A β пептидов необходим их захват микроглией, с последующей внутриклеточной нуклеацией и агрегацией [9, 18]. Интернализация внеклеточных пептидов может указывать на активный протеостатический контроль внеклеточной среды клетками стромы.

Хотя амилоидная гипотеза подтверждается наличием исключительно генетических форм БА, таких, как аутосомно-доминантная форма БА, синдром Дауна (трисомия 21 хромосомы), дупликация локуса APP, при которых наблюдается увеличение соотношения A β 42/ A β 40, общий рост продукции A β и/или их фибриногенных свойств [9,19], ряд фактов указывает на то, что как минимум в случае спорадических форм БА накопление A β может быть недостаточно для разви-

тия патологии, и могут быть вовлечены другие факторы, возможно, присоединяющиеся позже. Например, наблюдается всего лишь незначительная корреляция между фазами накопления амилоида и степенью когнитивных нарушений [9,20]. Кроме того, амилоидные бляшки накапливаются и определяются при старении в мозге у здоровых людей без признаков БА [11].

Широкая распространенность амилоидной гипотезы и чрезмерная уверенность в ее справедливости приводила к стремлению исследователей соответствовать в своих исследованиях ее положениям, при этом даже подтасовывать факты. В 2006 г. группа исследователей под руководством Karen Ashe – разработчицы ранее упоминавшейся в этом обзоре трансгенной мышинной модели, производящей человеческий A β – опубликовала статью, в которой утверждалось об открытии ранее неизвестного амилоидогенного пептида A β *56 (“amyloid beta star 56”), инъекция которого крысам приводила к ухудшению их способности вспоминать простую, ранее полученную информацию [21]. Эта работа была высоко оценена, в частности, Ashe получила престижную премию Potamkin Prize в том числе и за работу с A β *56, и эти олигомеры были названы «звездными подозреваемыми» в БА [22, 23]. Статья [21] была процитирована 2325 раз и попала в топ 5 наиболее цитируемых работ по БА [23]. Однако, в 2021 г. исследователь в области нейронаук Вандербильского университета Мэтью Шрег (Matthew Schrag), ранее известный публичной критикой спорного одобрения FDA анти-A β препарата Aduhelm, начал работу по расследованию возможных нарушений в ходе разработки другого экспериментального препарата, блокирующего образование амилоидных бляшек при БА Simufilam, создателем которого была компания Cassava Sciences [23]. В ходе этого расследования Шрег обнаружил большое количество специально отредактированных авторами изображений в статье [21] и связанных с ней статьях первого автора С. Лесне (Sylvain Lesné) – авторы сделали это для лучшего соответствия гипотезе о токсичных A β *56. Подозрения о модификациях свыше 70 изображений были подтверждены в ходе расследования, проведенного журналом Science [23]. Некоторые эксперты в области БА заявляют, что работа Лесне, как одна из наиболее цитируемых в этом столетии по БА, вела исследования по БА в неверном направлении целых 16 лет. Так, только в 2022 г. Национальный институт здоровья потратил 1.6 млрд долларов (половину от общего финансирования исследований БА!) на проекты по исследованию амилоидов [23]. Ученые, которые исследуют другие потенциальные причины болезни Альцгеймера, такие, как иммунная дисфунк-

ция или воспаление, жалуются, что их отодвинула на второй план «амилоидная мафия». Гипотеза амилоида стала «научным эквивалентом птолемеевской модели Солнечной системы», в которой Солнце и планеты вращаются вокруг Земли [23]. С 14 июля 2022 г. статья [21] сопровождается комментарием редактора, выражающего озабоченность относительно ряда изображений в ней и призывающего с осторожностью относиться к содержащимся в ней данным. С подробностями этой все еще продолжающейся почти детективной истории можно ознакомиться в журнале Science [23].

В отличие от амилоида, другой тип морфологических изменений при БА – нейрофибриллярные образования с участием белка tau – хорошо коррелируют с когнитивными нарушениями [9, 20], а агрегирующий и гиперфосфорилированный белок tau рассматривается как ключевой драйвер нейродегенерации при БА. Кроме того, известен целый ряд заболеваний – таупатий, связанных с нарушениями tau, при которых патологические агрегаты различались изоформами и конформациями этого белка [9]. Функционально tau вовлечен в процессы сборки микротрубочек, стабилизации аксонов, регуляции транспорта, опосредуемого микротрубочками, однако полный спектр его функций до конца не ясен. Мыши с полным нокаутом tau, не экспрессирующие никакие из его изоформ, демонстрируют различные патологические фенотипы в позднем возрасте – когнитивные и моторные нарушения, варьирующие в зависимости от генетических особенностей [24].

Белок tau является внутренне неупорядоченным и экспрессируется в виде 6 изоформ в ЦНС взрослых. Кроме вышеперечисленных, tau взаимодействует с широким кругом макромолекул [24]. Это может быть обусловлено тем, что неупорядоченные белки часто имеют гораздо больше (примерно на порядок) взаимодействующих партнеров, с которыми они связываются с невысокой афинностью. Нейрофибриллярные образования содержат нерастворимые гиперфосфорилированные формы tau, которые агрегируют в β -складчатые амилоидные фибриллы, известные как спаренные спиральные филаменты [25], и демонстрируют также способность распространяться как прионы [9]. Вместе с тем, в нормальном мономерном состоянии tau хорошо растворим и не гидрофобен, что делает крайне актуальным вопрос о том, какое событие инициирует его агрегацию [9].

Известно, что tau подвержен значительным посттрансляционным модификациям (ПТМ) и может быть фосфорилирован по 85 различным аминокислотным остаткам [26]. Гиперфосфорилированный tau перенаправляется из аксонов в тело нейронов [9], а указанные

ПТМ могут также влиять на стабильность этого белка, например, затрудняя его деградацию.

Широкий спектр полианионов стимулирует агрегацию tau *in vitro*, включая гепарин, РНК, полиглутамат и жирные кислоты. Белок tau связывается с отрицательно заряженным концом альфа-тубулина для полимеризации и стабилизации микротрубочек. Из перечисленных полианионов РНК может быть наиболее представленной макромолекулой в нейрональной цитоплазме и наиболее важной для регуляции состояния tau, в ряде работ показано включение определенных мРНК в tau агрегаты [27]. Следует отметить, что существенная часть РНК-связывающих белков является полностью или частично внутренне неупорядоченными. Интересно, что стабилизирующая микротрубочки активность tau находилась под влиянием РНК-гомополимеров, которые блокировали в эксперименте tau-опосредованную сборку микротрубочек [28]. Таким образом, РНК может потенциально напрямую управлять клеточными процессами через регулирующие точки, в качестве которых могут выступать неупорядоченные белки. РНК-связывающий белок MSUT2 контролирует таупатогенные фенотипы нейронов у млекопитающих, а нокаутные по этому белку мыши демонстрируют сниженную аккумуляцию патогенного tau, когнитивные ухудшения и нейродегенерацию [27].

Функциональное значение агрегации tau неизвестно. Это может быть патогенное усиление функции при образовании токсичных форм tau, или нейропротективный процесс, который минимизирует количество растворимых токсичных форм tau, или это может быть комбинация двух процессов, но в любом случае это сопровождается потерей физиологических функций вследствие снижения концентрации tau [27].

При клеточном стрессе и стрессе эндоплазматического ретикулаума может иметь место блок кеп-зависимой трансляции. При этом происходит разборка полисом, и концентрация цитоплазматической мРНК, не связанной с полисомами, растет. Высвободившаяся мРНК должна включаться в быстро формирующиеся стрессорные гранулы. В случае, если мРНК не будет своевременно конденсироваться в стрессорные гранулы, можно предположить, что она может инициировать нуклеацию и агрегацию tau. Таким образом, количественный дисбаланс взаимодействующих с tau макромолекул-партнеров, а также изменения вследствие ПТМ характеристик tau, влияющих на процесс фазового разделения жидкость-жидкость (Liquid-liquid phase separation, LLPS), могут быть событиями, инициирующими патологическую агрегацию tau.

В последнее время возрастает внимание к врожденному иммунитету и в целом иммунным реакциям в пато-

генезе БА. Реактивный астроглиоз, или аномальное увеличение количества астроцитов, а также микроглиальные ответы, включающие фагоцитоз, являются важными патофизиологическими процессами в развитии БА [9]. Неудивительно, что целый ряд полиморфизмов и редких кодирующих вариантов в иммунных генах являются факторами риска БА. Эти иммунные гены, которые могут нести полиморфизмы, дифференциально экспрессируются в моделях накопления Аβ по сравнению с таупатиями, что позволило предположить, что эти гены могут относиться к группе генов ответа на амилоид [9].

Микроглиальные клетки могут перемещаться к сайтам накопления амилоида Аβ и фагоцитировать его [29], тем самым способствуя снижению скорости его накопления во внеклеточном пространстве. С другой стороны, поглощение внеклеточного материала будет способствовать активации микроглии и запуску провоспалительных ответов – в особенности когда эти процессы длительно действуют, то есть хронизируются. Фагоцитарная активность микроглии и ее способность утилизировать внеклеточные компоненты имеют предел, и его превышение может приводить к перегрузке эндосомально-лизосомального компартмента, что, в свою очередь, будет все в большей степени мешать клеткам расщеплять свои белки в ходе нормального обновления. Такая блокировка системы деградации белков приводит к дисбалансу всей системы протеостаза и может индуцировать или усугублять стресс эндоплазматического ретикула, который будет способствовать провоспалительному ответу. При этом, безусловно, стресс ЭПР будет способствовать снижению функциональной активности микроглиальных клеток. Действительно, с поздними стадиями БА ассоциировано ухудшение фагоцитарной способности микроглии [30], что в еще большей степени способствует экспансии агрегатов Аβ. Активация микроглии как звена врожденного иммунитета будет также способствовать включению воспалительных каскадов, а это событие всегда имеет свою цену – нарастающее вследствие воспалительных ответов повреждение ткани стимулирует дальнейшие тяжелые иммунные реакции.

Подтверждением вышесказанному является исследование, в котором показано, что микроглия, подвергшаяся клеточному стрессу под воздействием арсенита натрия или пептидов амилоида Аβ, образует крупные стрессорные гранулы (СГ), в которые рекрутируется тирозинкиназа SYK. SYK способствует дальнейшему росту и образованию СГ, кроме того, она стимулирует выработку активных форм кислорода и азота, токсичных для нейрональных клеток. Эта секвестрация SYK в СГ ингибирует способность клеток микроглии фаго-

цитировать *Escherichia coli* или фибриллы Аβ [31]. Обнаружено также, что сенесцентные («старые») микроглиальные клетки более склонны к образованию СГ, а СГ, содержащие SYK, преобладают в мозге пациентов с тяжелой болезнью Альцгеймера [31].

Интересными являются также сообщения о непрофессиональных фагоцитах в тканях – свыше 21 нормальных тканевых культур, полученных из семи органов, демонстрировали фагоцитарную активность [32], что указывает на то, что поглощение внеклеточных компонентов клетками разных типов может быть важным процессом, влияющим на протеостаз и развитие заболеваний [2]. При удалении гена кальретикулина (*CALR*) – важного участника системы контроля качества белков ЭПР – было показано усиление эндоцитоза при стрессе ЭПР. Предполагается, что усиление эндоцитоза необходимо для удаления дефектных мембранных белков, которые обошли систему контроля конформаций белков, синтезируемых в секреторном пути [33].

Интересно, что профиль экспрессии и функциональные эффекты ряда генов, вовлеченных в фагоцитоз, разнятся в микроглиальных клетках при БА на стадиях накопления амилоида и выраженной таупатии. Так, продукт экспрессирующегося в микроглии гена *TREM2* способствует фагоцитарной активности микроглии, снижает локальную токсичность амилоида, а также нуклеацию tau и распространение tau-агрегатов [9]. Редкий аллельный вариант *TREM2 R47H* ассоциирован с существенно возросшим риском БА [9,34]. У мышей с моделью PS19 таупатии, полное удаление *TREM2* уменьшает tau-опосредуемую нейродегенерацию и астроглиоз [9,35], что указывает на то, что на момент включения таупатии в патогенез БА, микроглия уже может опосредовать скорее токсические эффекты, нежели защитные, то есть она может «переключаться» на провоспалительную активность с повреждающими эффектами.

Таким образом, амилоид способен индуцировать стресс ЭПР в микроглиальных клетках. Показано, что хронический стресс ЭПР вызывает фенотип преждевременного старения фибробластов [6,36]. Хронизация стресса ЭПР может лавинообразно ухудшать течение БА вследствие взаимосвязанных процессов – стресс-индуцированного старения, эскалации иммунных реакций, дисфункции микроглиальных клеток и прогрессирующего «загрязнения» внеклеточного пространства – все эти явления суммируют свои токсические эффекты на нейрональные клетки и индуцируют их гибель, что может вести к развитию деменции.

Критически важно отслеживать динамику агрегации Аβ как в экспериментальных моделях БА, так

и в ходе диагностики с целью раннего выявления БА. Для этого могут применяться как прямые методы детектирования агрегатов Аβ, так и оцениваться скорость снижения пептидов-мономеров из-за их включения в комплексы — например, с использованием электрохимического анализа [37].

Ряд исследователей рассматривает инфекцию как основу развития БА. В мозге больных БА часто определяется вирус герпеса, а амилоид демонстрирует антимикробные свойства и способен подавлять рост грамположительных и грамотрицательных бактерий, блокировать размножение вируса герпеса, причем последний способен самостоятельно инициировать агрегацию амилоида [9]. Интересно, что ряд клинических испытаний препаратов против амилоида был остановлен по причине развития энцефаломиелита. С другой стороны, есть примеры эффективного использования антигерпетической терапии при БА. Важно учитывать и то, что длительные провоспалительные сигналы могут вести к геномной нестабильности, потере контроля над латентными вирусами.

По нашему мнению, если нарабатываемые клеткой продукты, в частности, белки, своевременно не утилизируются, они могут менять свои свойства в результате окисления и иных повреждений. Эти измененные компоненты уже могут восприниматься как чужеродные, что может запускать пути врожденного иммунитета и последующие иммунные реакции, например, через соответствующие PRR-рецепторы (Pattern Recognition Receptors). Кроме избыточного накопления собственных продуктов через синтез, инфекция может даже в большей степени инициировать повреждения компонентов микроокружения. Таким образом, концепции спонтанного накопления и повреждения амилоида и гипотеза инфекционного триггера не выглядят взаимоисключающими, а, скорее, дополняют друг друга и создают условия для индукции стрессового ответа клеток в сочетании с активацией путей врожденного иммунитета. Взаимосвязь между путями ответа на клеточный стресс, в частности, стресс ЭПР, и путями врожденного иммунитета показана рядом авторов, в том числе в недавней работе [38].

Внеклеточное пространство в этом контексте является особым компартментом, контроль за которым сложен и реализуется через использование целого ряда клеточных популяций и специальных механизмов, к которым относится интернализация в клетки его компонентов. Сложность контроля обусловлена сравнительно жесткими условиями, преобладающими во внеклеточном пространстве — высоким уровнем окислителей, действующими механическими силами типа сдвигового напряжения, очень низким уровнем АТФ [39]. Большое

число заболеваний ассоциировано с токсичными неправильно свернутыми формами и агрегацией секретиромых белков во внеклеточном пространстве. Известно 36 белков, способных откладываться в виде амилоида, ассоциированного с заболеваниями [40].

Важным способом контроля протеостаза внеклеточной среды является система «надзора», включающая в себя секретиромые клеткой шапероны, которые предотвращают разворачивание внеклеточных белков и их агрегацию, а также осуществляют перенаправление «плохих» белков к специальным тканям или клеткам (печень, макрофаги), которые осуществляют их деградацию через эндолизосомальный путь [39]. Следует также подчеркнуть, что в свете новых представлений в этих процессах могут участвовать и непрофессиональные фагоциты.

Внеклеточные шапероны, как правило, обладают следующими характеристиками: легко секретиромются из клеток, эффективно связывают ненативные белки, препятствуют их агрегации, способны функционировать в среде с низким уровнем АТФ [39], т.е. эти шапероны, как правило, АТФ-независимы и, по-видимому, функционируют преимущественно путем удержания субстрата как холдазы. Каноническими экстраклеточными шаперонами являются кластерин, гаптоглобин, α2 макроглобулин, αВ кристаллин, казеин и др. Интересно, что шаперонной активностью могут обладать и другие белки, такие, как S100A. При стрессе ЭПР секреция кластерина снижается за счет его ретротранслокации в цитоплазму, где он предположительно способствует протеосомной или аутофагосомной деградации секретиромых белков [39], т.е. фокус его действия смещается из внеклеточного пространства в внутриклеточное, что делает внеклеточную среду менее защищенной. Вместе с тем, ряд резидентных кошаперонов ЭПР, наоборот, секретиромются при стрессе ЭПР, например, ERdj3/DNAJB11 [41].

Учитывая ключевую значимость внеклеточного протеостаза при БА, неудивительно, что гены, участвующие в его поддержании, в последнее время привлекают пристальное внимание исследователей. Так, внеклеточный шаперон кластерин (CLU) признан новым фактором риска БА, так же как и BIN1, который вовлечен в формирование искривления мембраны и эндоцитоз [11]. Целый ряд эндогенных, химических и фармацевтических шаперонов рассматриваются в качестве перспективных методов терапии БА [11].

Следует отметить, что указанными механизмами контроль внеклеточного протеостаза не исчерпывается. Важное значение имеет гидродинамика интерстициальной жидкости, которая способна в определенной степени «вымывать» «плохие» белки и прочие ненативные или токсичные продукты из внеклеточной среды.

Недавно предложенная концепция глимфатической системы — конвективного потока интерстициальной жидкости вдоль периваскулярных пространств — оказывается важной для БА, так как фактически представляет собой транспортную систему для удаления амилоида β [42]. Интересно, что сон способствует активации глимфатической системы, поэтому депривация сна приводит к ускорению отложения амилоида β и прогрессии БА [9]. Альтернативным объяснением влияния сна на прогрессию БА может служить увеличение метаболической активности нейронов в состоянии бодрствования [9].

В накоплении агрегатов бета-амилоида в головном мозге важную роль играет нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ контролирует поступление А β из плазмы в мозг через рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE) и удаление А β через белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP1) [43]. При БА нарушается баланс между поступлением А β в мозг и его обратным транспортом из мозга. А β изменяет окислительно-восстановительный статус клеток ГЭБ, что модулирует функционирование митохондрий и нарушает барьерную функцию эндотелиальных клеток, в том числе воздействуя на белки плотных контактов [43]. Цитотоксический эффект А β и нарушение барьерной функции частично обусловлены взаимодействием мономеров и олигомеров А β с RAGE, и в настоящее время разрабатываются методы лечения БА, основанные на модулировании этого взаимодействия или использовании «ловушек» для А β [43].

Таким образом, БА является показательным примером возрастассоциированного заболевания, где оказываются тесно связанными целый ряд процессов: клеточный стресс, стрессиндуцированное старение, дисбаланс внеклеточного протеостаза, активация врожденных и приобретенных иммунных реакций. Все они разворачиваются в динамике, определяемой генетической предрасположенностью и внешними факторами. Перечисленные процессы можно отнести к типовым молекулярно-патофизиологическим, так как похожие сценарии задействованы в целом ряде зависимых от возраста заболеваний.

Литература/References

- Mesitov M.V., Moskovtsev A.A., Kubatiev A.A. Molecular logic of the endoplasmic reticulum stress signal pathways: the system of unfolded protein response. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2013; 4: 97–108.
- Kukharsky M.S., Everett, M.W., Lytkina O.A., Raspopova M.A., Kovrazhkina E.A., Ovchinnikov R.K., et al. Protein Homeostasis Dysregulation in Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Molekuliarnaya Biologiya*. 2022; 56: 1044–56. <https://doi.org/10.31857/S0026898422060143>
- Oakes S.A., Papa F.R. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Human Pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2015; 10: 173–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104649>
- Schubert U., Antón L.C., Gibbs J., Norbury C.C., Yewdell J.W., Bennink J.R. Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes. *Nature*. 2000; 404: 770–4. <https://doi.org/10.1038/35008096>
- Hebert D.N., Molinari M. In and out of the ER: Protein folding, quality control, degradation, and related human diseases. *Physiological Reviews*, 2007; 87: 1377–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2006>
- Zaichenko D.M., Mikryukova A.A., Astafeva I.R., Malakho S.G., Kubatiev A.A., Moskovtsev A.A. MicroRNA Biogenesis in Cell Senescence Induced by Chronic Endoplasmic Reticulum Stress. *Molecular Biology*, Pleiades Publishing. 2023; 57: 670–83. <https://doi.org/10.1134/S0026893323040192/METRICS>
- Minamino T., Komuro I., Kitakaze, M. Endoplasmic Reticulum Stress As a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, Lippincott Williams & Wilkins/Hagerstown, MD. 2010; 107: 1071–82. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.227819>
- Knopman D.S., Amieva H., Petersen R.C., Chételat G., Holtzman D.M., Hyman B.T. et al. Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021; 7: 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Long J.M., Holtzman D.M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, Elsevier Inc. 2019; 179: 312–39. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- Alzheimer, Association, sciencestaff and alzorg. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, John Wiley & Sons, Ltd. 2019; 15: 321–87. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2019.01.010>
- Breijyeh Z., Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2020; 25. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245789>
- Jonsson, T., Atwal, J.K., Steinberg, S., Snaedal, J., Jonsson, P. V., Bjornsson, S., et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012; 488: 96. <https://doi.org/10.1038/NATURE11283>
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M.P., Masliah, E., Hyman, B.T. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2011; 1. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A006189>
- Hardy, J.A., Higgins, G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, NY)*, Science. 1992; 256: 184–5. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1566067>
- Xia W. γ -Secretase and its modulators: Twenty years and beyond. *Neuroscience Letters*, Elsevier. 2019; 701: 162–9. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2019.02.011>
- Walker L.C., Jucker M. Neurodegenerative Diseases: Expanding the Prion Concept. <https://doi.org/10.1146/Annurev-Neuro-071714-033828>, Annual Reviews. 2015; 38: 87–103. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-071714-033828>
- Ye L., Fritsch S.K., Schelle J., Obermüller U., Degenhardt K., Kaeser S.A., et al. Persistence of A β seeds in APP null mouse brain. *Nature Neuroscience*. 2015; 18:11, Nature Publishing Group. 18: 1559–61. <https://doi.org/10.1038/nn.4117>
- Sosna, J., Philipp, S., Albay, R.I., Reyes-Ruiz, J.M., Baglietto-Vargas, D., LaFerla, F.M., et al. Early long-term administration of the CSF1R inhibitor PLX3397 ablates microglia and reduces accumulation of intraneuronal amyloid, neuritic plaque deposition and pre-fibrillar oligomers in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular*

- Neurodegeneration*, BioMed Central Ltd. 2018; 13: 1–11. <https://doi.org/10.1186/S13024-018-0244-X/FIGURES/5>
19. Tcw J., Goate A.M. Genetics of β -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2017; 7: a024539. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A024539>
 20. Nelson P.T., Alafuzoff I., Bigio E.H., Bouras C., Braak H., Cairns N.J., et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012; 71: 362–81. <https://doi.org/10.1097/NEN.0B013E31825018F7>
 21. Lesné S., Ming T.K., Kotilinek L., Kaye R., Glabe C.G., Yang A., et al. (2006) A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 2006 440:7082, *Nature Publishing Group*. 2006; 440: 352–7. <https://doi.org/10.1038/nature04533>
 22. Morris R., Mucke L. A needle from the haystack. *Nature* 2006 440:7082, *Nature Publishing Group*. 2006; 440: 284–5. <https://doi.org/10.1038/440284a>
 23. Piller C. Blots on a field? *Science*, American Association for the Advancement of Science. 2022; 377: 358–63. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ADD9993>
 24. Limorenko G., Lashuel H.A. Revisiting the grammar of Tau aggregation and pathology formation: how new insights from brain pathology are shaping how we study and target Tauopathies. *Chemical Society Reviews*, The Royal Society of Chemistry. 2022; 51: 513–65. <https://doi.org/10.1039/D1CS00127B>
 25. Mandelkow E., Von Bergen M., Biernat J., Mandelkow E.M. Structural Principles of Tau and the Paired Helical Filaments of Alzheimer's Disease. *Brain Pathology*, John Wiley & Sons, Ltd. 2007; 17: 83–90. <https://doi.org/10.1111/J.1750-3639.2007.00053.X>
 26. Guo T., Noble W., Hanger, D.P. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathologica*. Springer. 2017; 133: 665–704. <https://doi.org/10.1007/S00401-017-1707-9>
 27. McMillan P.J., Benbow S.J., Uhrich R., Saxton A., Baum M., Strovast T., et al. Tau–RNA complexes inhibit microtubule polymerization and drive disease-relevant conformation change. *Brain*, Oxford University Press. 2023; 146: 3206. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAD032>
 28. Bryan J., Nagle B.W., Doenges K.H. Inhibition of tubulin assembly by RNA and other polyanions: evidence for a required protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Academy of Sciences. 1975; 72: 3570. <https://doi.org/10.1073/PNAS.72.9.3570>
 29. Solito, E., Sastre M. Microglia function in Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, Frontiers. 2012; 3 FEB, 18823. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2012.00014/BIBTEX>
 30. Krabbe G., Halle A., Matyash V., Rinnenthal J.L., Eom G.D., Bernhardt U., et al. Functional Impairment of Microglia Coincides with Beta-Amyloid Deposition in Mice with Alzheimer-Like Pathology. *PLOS ONE*, Public Library of Science. 2013; 8: e60921. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0060921>
 31. Ghosh S., Geahlen R.L. Stress Granules Modulate SYK to Cause Microglial Cell Dysfunction in Alzheimer's Disease. *EBioMedicine*, Elsevier B.V. 2015; 2: 1785–98. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.053>
 32. Seeberg J.C., Loibl M., Moser F., Schwegler M., Büttner-Herold M., Daniel C., et al. Non-professional phagocytosis: a general feature of normal tissue cells. *Scientific Reports* 2019 9:1, *Nature Publishing Group*. 2019; 9: 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48370-3>
 33. Massaeli H., Viswanathan D., Pillai D.G., Mesaeli N. (2019) Endoplasmic reticulum stress enhances endocytosis in calreticulin deficient cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, Elsevier. 2019; 1866, 727–36. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMCR.2018.12.003>
 34. Gratuze M., Leyns C.E.G., Holtzman D.M. (2018) New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2018; 13:1, *BioMed Central*. 13, 1–16. <https://doi.org/10.1186/S13024-018-0298-9>
 35. Sayed F.A., Telpoukhovskaia M., Kodama L., Li Y., Zhou Y., Le D., et al. Differential effects of partial and complete loss of TREM2 on microglial injury response and tauopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Academy of Sciences. 2019; 115: 10172–7. https://doi.org/10.1073/PNAS.1811411115/SUPPL_FILE/PNAS.1811411115.SM02.GIF
 36. Zaichenko D.M., Sokolovskaya A.A., Kolesov D.V., Moskovtsev A.A., Kubatiev, A.A. Phenotypic changes in fibroblasts and RNA metabolism during cellular aging induced by chronic endoplasmic reticulum stress. *Receptors and Intracellular Signaling Collection of Articles from the International Conference*, 2019; 2: 552–8.
 37. Suprun E.V., Radko S.P., Kozin S.A., Mitkevich V.A., Makarov A.A. Electrochemical Analysis in Studying β -Amyloid Aggregation. *Biochemistry (Moscow)*, Springer. 2023; 88: S88–104. <https://doi.org/10.1134/S0006297923140067/METRICS>
 38. Moskovtsev A.A., Ivanov A.V., Zaichenko D.M., Mikryukova A.A., Sukhanova I.F., Sokolovskaya A.A., Kozhevnikova L.M. Lipopolysaccharides increase the IRE1-mediated unfolded protein response signaling induced by homocysteine in endotheliocytes. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2022; 66: 5–18.
 39. Mesgarzadeh J.S., Buxbaum J.N., Luke Wiseman, R. Stress-responsive regulation of extracellular proteostasis. *Journal of Cell Biology*, Rockefeller University Press. 2022; 221. <https://doi.org/10.1083/JCB.202112104/213026>
 40. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiva M.J.M., Sekijima Y., et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, Amyloid. 2020; 27, 217–22. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1835263>
 41. Genereux J.C., Qu, S., Zhou, M., Ryno, L.M., Wang, S., Shoulders, M.D., et al. Unfolded protein response-induced ERdj3 secretion links ER stress to extracellular proteostasis. *The EMBO Journal*, John Wiley & Sons, Ltd. 2015; 34: 4–19. <https://doi.org/10.15252/EMBJ.201488896>
 42. Mestre H., Mori Y., Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends in Neurosciences*, Elsevier Ltd. 2020; 43: 458–66. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.003>
 43. Petrushanko I.Y., Mitkevich V.A., Makarov, A.A. (2023) Effect of β -amyloid on blood-brain barrier properties and function. *Biophys Rev*. 2023; 15: 183–97. <https://doi.org/10.1007/S12551-023-01052-X>

Сведения об авторах:

Зайченко Данила Михайлович, мл. науч. сотр. группы клеточного стресса ФГБНУ НИИОПП;

Московцев Алексей Александрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., руководитель группы клеточного стресса ФГБНУ НИИОПП; доцент кафедры общей патологии и патофизиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; доцент кафедры общей и клеточной биологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, e-mail: bioinf@mail.ru;

Москалев Алексей Александрович, доктор биол. наук, член-корр. РАН, зав. лаб. эпигенетики и генетики старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Кубатиев Аслан Амирханович, доктор мед. наук, акад. РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИОПП.