

Роль D-аминокислот в развитии нейродегенерации при болезни Альцгеймера

В.В. Литвинов^{1,2}, Г.Г. Фрейнд¹, М.В. Степанова¹

¹ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

² ФГАОУ ВО Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Россия

Резюме. Ассоциированная со старением болезнь Альцгеймера – наиболее часто встречающееся нейродегенеративное заболевание, морфологическим субстратом которого являются отложения бета-амилоида и тау-белка в головном мозге. D-аминокислоты, представленные в центральной нервной системе в основном D-серином, играют ключевую роль в модуляции синаптической передачи. В норме D-серин, синтезируемый в нейронах и клетках глии, облегчает глутаматергическую передачу, обеспечивая трофический эффект в нейронных сетях. Процесс старения сопровождается снижением синтеза D-серина с уменьшением активности NMDA-рецепторов, редукцией величины долговременной потенциации в гиппокампе и ослаблением нейронной пластичности. Комплекс патогенетических изменений при болезни Альцгеймера, представленный в своей основе сенесценцией микроглии и нейровоспалением, способствует синтезу дополнительного количества D-серина, который вызывает эксайтотоксичность, избыточно стимулирует NMDA-рецепторы, и процессы нейродегенерации, обуславливающие развитие деменции. Изложены данные о связи глиальной дисфункции, эксайтотоксичности и нейродегенерации с метаболизмом D-аминокислот. Обсуждается возможность определения D-аминокислот для диагностики болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: D-серин, D-аминокислоты, NMDA-рецепторы, сенесценция микроглии, нейровоспаление, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера

Для корреспонденции: Валерий Викторович Литвинов. E-mail: drlitvinov@mail.ru

Для цитирования: Литвинов В.В., Фрейнд Г.Г., Степанова М.В. Роль D-аминокислот в морфогенезе нейродегенерации при болезни Альцгеймера. Клин. эксп. морфология. 2025;14(3):5–14. DOI: 10.31088/CEM2025.14.3.5-14.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 23-13-00038.

Статья поступила 11.12.2024. Получена после рецензирования 31.01.2025. Принята в печать 17.02.2025.

The role of D-amino acids in neurodegeneration associated with Alzheimer's disease

V.V. Litvinov^{1,2}, G.G. Freynd¹, M.V. Stepanova¹

¹ E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

² Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia

Abstract. Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disease, characterized by deposits of amyloid beta and tau protein in the brain. D-amino acids, primarily represented in the central nervous system by D-serine, play a key role in modulating synaptic transmission. Normally, D-serine, synthesized in neurons and glial cells, facilitates glutamatergic transmission and provides a trophic effect in neural networks. Aging is accompanied by a decrease in D-serine synthesis leading to reduced NMDA receptor activity, a decline in the magnitude of long-term potentiation in the hippocampus, and a weakening of neural plasticity. The complex pathogenetic changes in Alzheimer's disease, represented by microglial senescence and neuroinflammation, promote the synthesis of additional amounts of D-serine, which cause both excitotoxicity due to excessive stimulation of NMDA receptors, and neurodegeneration processes that trigger dementia. This paper presents data on the relationship between glial dysfunction, excitotoxicity, and neurodegeneration with D-amino acid metabolism and discusses the potential of using D-amino acids to diagnose Alzheimer's disease.

Keywords: D-serine, D-amino acids, NMDA receptors, microglial senescence, neuroinflammation, neurodegeneration, Alzheimer's disease

Corresponding author: Valeriy V. Litvinov. E-mail: drlitvinov@mail.ru

For citation: Litvinov V.V., Freynd G.G., Stepanova M.V. The role of D-amino acids in neurodegeneration associated with Alzheimer's disease. Clin. exp. morphology. 2025;14(3):5–14 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.3.5-14.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 23-13-00038.

Received 11.12.2024. **Received in revised form** 31.01.2025. **Accepted** 17.02.2025.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием с прогрессирующей потерей памяти и развитием деменции. Выделяют две формы БА: с ранним началом (наследственная, или семейная, форма) и с поздним началом (спорадическая форма). В развитии наследственной формы БА ключевую роль играют мутации в генах, ответственных за метаболизм бета-амилоидов (Аβ), что приводит к избытку Аβ40 и Аβ42 с дальнейшим формированием амилоидных бляшек в ткани головного мозга. Данная форма встречается примерно в 5% всех случаев БА и практически не имеет морфологических отличий от ее спорадической формы [1, 2]. Значение генетических мутаций в происхождении спорадической формы БА не столь значимо, но существенную роль в нарушении обмена Аβ играют эпигенетические и метаболические процессы, связанные с развитием нейровоспаления [3]. Основным фактором риска развития спорадической формы БА – возраст: заболевание выявляется более чем у 20% лиц, достигших 85 лет. В связи с этим ожидается, что распространенность БА будет возрастать по мере увеличения продолжительности жизни населения в мире и к 2050 году достигнет 150 миллионов человек [4].

Двумя классическими морфологическими признаками БА являются внеклеточные амилоидные бляшки, представленные в основном Аβ42, и внутриклеточные нейрофибриллярные клубки, состоящие из гиперфосфорилированного тау-белка. Исходя из концепции Braak, нейрофибриллярные клубки формируются в энторинальной коре височных долей, распространяясь в дальнейшем на другие отделы головного мозга, что приводит к нарушению синаптической функции с последующей нейродегенерацией и гибелью нейронов, обуславливающей развитие когнитивного дефицита. При этом амилоидные бляшки имеют иные пути распространения и меньше коррелируют с клиническими стадиями БА [1, 5].

Процессы формирования, распространения и агрегации Аβ в бляшки, как и процессы гиперфосфорилирования тау-белка в нейронах, активно изучаются и достаточно подробно описаны [6, 7]. Считается, что олигомеры Аβ деполаризируют мембрану нейронов, приводя к избыточному притоку Ca²⁺ в клетку через каналы NMDA-рецепторов с последующим нарушением функций митохондрий и увеличением вы-

работки активных форм кислорода [8]. Есть основания полагать, что важную роль в развитии БА играют D-аминокислоты, которые, обеспечивая баланс передачи сигналов через NMDA-рецепторы, поддерживают нейронную пластичность и устойчивость к развитию нейровоспаления и нейродегенерации [9, 10].

В представленном обзоре проанализированы данные о ключевых D-аминокислотах и их связи с процессами сенесценции (старения) микроглии, нейровоспаления, эксайтотоксичности и нейродегенерации при БА.

Нейронная пластичность, долговременная потенцияция и NMDA-рецепторы

По современным представлениям физиологической основой когнитивной сферы является так называемая нейронная пластичность – способность нейронных цепей изменять структурно-функциональную организацию под влиянием экзогенных и эндогенных факторов. Изучение нейронной пластичности началось с описания механизма долговременной потенциации (long term potentiation, LTP) в гиппокампе. Регуляция этого механизма связана с глутаматергическими NMDA-рецепторами и заключается в повышении эффективности синаптической передачи, а нарушение LTP отражается на функциях обучения и формирования памяти [11]. Существует также механизм долговременной депрессии (long term depression, LTD), регуляция которого в большей степени осуществляется метаботропными глутаматными рецепторами I группы (mGluR1). LTD проявляется снижением эффективности синаптической передачи, а его физиологическая функция связана с формированием следов памяти [12].

Фармакологическая блокада NMDA-рецепторов резко ухудшает память и обучаемость, может привести к нарушению нейронной пластичности со снижением LTP и атрофии коры головного мозга [13]. Напротив, стимуляция NMDA-рецепторов может усилить LTP и улучшить память и обучаемость. Известно, что гиппокамп – одна из ключевых структур, ответственных за механизмы памяти, которая особенно уязвима к повреждениям. При этом нейронные цепи, наиболее подверженные процессу старения, в значительной степени состоят именно из глутаматергических нейронов [14].

NMDA-рецептор представляет собой тетрамерный ионный канал, который может состоять из множества конфигураций отдельных субъединиц, таких

как GluN1, GluN2 и реже GluN3. Для их активации требуется одновременное связывание агониста глутамата с субъединицей GluN2 и коагониста D-серина с субъединицей GluN1 [15]. Ключевыми факторами для NMDA-опосредованной нейротрансмиссии являются доступность агониста глутамата и модуляция функций рецептора. Среди модулирующих молекул D-аспартат действует как второй агонист после глутамата, связываясь с субъединицей GluN2B, а D-серин как основной эндогенный коагонист данных рецепторов [16].

Снижение величины LTP наблюдается при старении и происходит из-за низкой активности NMDA-рецепторов, что связано с деградацией биосинтеза D-серина. На основании этого было сделано предположение, что возрастассоциированное падение уровня D-серина может способствовать снижению когнитивных способностей, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях [17].

D-серин

Эндогенный D-серин синтезируется из L-серина сериновой рацемазой – ферментом, обильно представленным в ткани головного мозга. Сериновая рацемаза требует пиридоксаль-5'-фосфата в качестве кофактора и в дополнение к рацемизации деаминирует L-серин в пируват и аммиак. Стоит отметить, что фермент уникален среди пиридоксаль-5'-фосфатзависимых ферментов из-за его потребности в двухвалентных катионах магния. Животные с нокаутом гена сериновой рацемазы демонстрируют низкую активность NMDA-рецепторов, нарушение LTP в гиппокампе и при окклюзии средней мозговой артерии более устойчивы к повреждению при инсульте, что можно связать с низкой экситотоксичностью [18].

Изначально считалось, что сериновая рацемаза присутствует исключительно в астроцитах, но последующие исследования позволили установить, что в основном ее содержат нейроны [11]. Позже было показано, что микроглия также содержит сериновую рацемазу и обладает способностью к синтезу D-серина [19]. H. Wolosker et al. [20] предположили, что L-серин синтезируется в астроцитах, а затем доставляется в нейроны, где при участии сериновой рацемазы превращается в D-серин. В астроцитах L-серин может синтезироваться из глицина или из глюкозы либо поступать в клетки из внеклеточной среды. Астроциты в отличие от нейронов могут также синтезировать L-серин из промежуточного продукта гликолиза 3-фосфоглицерата [21]. О важности 3-фосфоглицератного пути для синтеза D-серина свидетельствует тот факт, что у детей с дефицитом 3-фосфоглицератдегидрогеназы отмечаются проблемы в развитии нервной системы, обусловленные более низким содержанием D-серина в ликворе [21, 22].

Катаболизм D-аминокислот осуществляется оксидазой D-аминокислот (DAAO), за исключением D-глутамата и D-аспартата, распад которых выполняет D-аспартатоксидаза. DAAO, снижая уровни D-серина,

может регулировать работу NMDA-рецепторов, однако при этом образуются свободные радикалы и развивается окислительный стресс. Наибольшее количество DAAO определяется в зонах с наименьшим уровнем D-серина – стволе головного мозга и мозжечке [23].

D-глутамат и D-аспартат

D-глутамат является самой малоизученной D-аминокислотой, что связано в первую очередь с его крайне низкой концентрацией, близкой к порогу обнаружения существующими методами. В имеющихся исследованиях по D-глутамату отмечаются его малое содержание и неоднородное распределение в нервной системе. Выяснено, что D-глутамат может накапливаться в синаптических везикулах, связываться с NMDA-рецепторами и концентрироваться в сетчатке у крыс, но его функциональная роль не определена [24]. Установлено, что уровень D-глутамата снижается с нарастанием выраженности когнитивных нарушений, но его непосредственное участие в процессах нейродегенерации требует дальнейших исследований [23].

D-аспартат связывается с глутаматным участком рецептора GluN2b, усиливая функции NMDA-рецептора, а также стимулирует метаболитные рецепторы mGlu5 [25]. Кроме того, выявлено участие D-аспартата в синтезе различных гормонов, включая мелатонин [26]. С помощью электрофизиологических исследований на животных установлено, что прием D-аспартата в течение месяца повышает LTP, зависящее от активности NMDA-рецепторов, и предотвращает снижение нейронной пластичности в гиппокампе у старых мышей [25]. У млекопитающих D-аспартат в изобилии содержится в головном мозге в эмбриональном периоде, но во взрослом организме его уровни чрезвычайно низки и строго контролируются катаболизующим ферментом D-аспартатоксидазой [26]. Длительное воздействие нефизиологически высокой концентрации (более чем в 5 раз) D-аспартата у мышей с нокаутом D-аспартатоксидазы (Ddo^{-/-}), по данным нейрофизиологических тестов, приводило к преждевременному снижению нейронной пластичности и когнитивной дисфункции за счет гиперстимуляции NMDA-рецепторов. Больше того, на этой экспериментальной модели морфологически достаточно ярко проявлялись процессы, связанные с нейровоспалением – появлением дистрофических изменений в микроглии и реактивных астроцитов [27, 28]. Было также показано, что высокие уровни D-аспартата у Ddo^{-/-} мышей индуцируют изменения в фосфорилировании тау-белка [28]. Стоит отметить, что, как и в случае с D-глутаматом, роль D-аспартата требует дальнейшего изучения.

Другие D-аминокислоты

D-аланин является малоизученной нейроэндокринной молекулой, коагонистом глицин/D-серин-связывающего сайта GluN1 субъединицы NMDA-рецептора. Исходя из накопленных данных, убедительно

тельная связь между изменением обмена D-аланина и БА пока не установлена [10, 29]. Однако имеются исследования, указывающие на роль D-аланина в цикле сон–бодрствование, нарушение которого очень характерно для БА, а эффективные подходы к его восстановлению могут оказаться одним из способов лечения заболевания [29].

По сравнению с L-аргинином, роль которого в нейродегенерации активно изучается, D-аргинин – очень малоисследованная аминокислота. Описаны ее нейротективная функция при высоких уровнях глюкокортикоидов и участие в обмене L-аргинина, связанного с развитием нервной системы [30, 31]. При оценке содержания D-аргинина в ликворе желудочков здоровых людей и у пациентов с БА статистически значимая разница не установлена [10].

Значение таких D-аминокислот, как D-фенилаланин, D-пролин, D-аспарагин, D-цистеин, и D-аминокислот с разветвленной цепью (D-лейцин, D-валин, D-изолейцин и D-аллоизолейцин) в центральной нервной системе продолжает изучаться в связи с их достаточно низким содержанием и недостаточным количеством данных по их функциям [32]. В связи с синтезом некоторых D-аминокислот бактериями кишечной флоры (D-аланин, D-пролин, D-глутамат) и флорой полости рта (D-пролин) активно обсуждается их участие в качестве регуляторных молекул оси микробиом полости рта и кишечника–центральная нервная система [33].

Нейровоспаление, сенесценция микроглии и гипотеза глиальной дисфункции при БА

До 1995 года для описания реакции глиальных клеток на повреждение (травму) без компрометации гематоэнцефалического барьера использовалось понятие «реактивный глиоз». В дальнейшем стали появляться указания на то, что реакция глии при нейродегенеративных заболеваниях наблюдается без установленного повреждающего фактора. Молекулярно-биологические исследования глии и выделяемых ею цитокинов позволили расценивать клетки микроглии как ключевой компонент иммунной системы головного и спинного мозга, а понятие «реактивный глиоз» стало синонимом нейровоспаления. На данный момент нейровоспаление, или нейровоспалительная реакция, рассматривается как комплекс молекулярно-биологических и морфологических изменений в виде пролиферирующих клеток микроглии и астроцитов без классических признаков воспалительной реакции в ткани и оболочках мозга [34–36].

Пролиферация микроглии и активированные астроциты вблизи амилоидных бляшек первоначально оценивались как пассивная реакция на скопления Аβ, но позднее было установлено, что нейровоспалительная реакция предшествует отложению аномальных протеинов и представляет собой еще один патогномичный морфологический признак заболевания наряду с амилоидными бляшками и скоплениями тау-белка [37].

Установлено, что микроглия играет роль связующего звена между двумя протеинопатиями при БА: избыток Аβ переводит микроглию в активированное провоспалительное состояние, а активированная микроглия способствует образованию и распространению тау-белка в нейронах и за их пределами [38, 39]. Экспрессия некоторых генов, связанных с поздним началом БА, таких как *TREM2* и *CD33* (triggering receptor expressed on myeloid cells 2 и transmembrane receptor expressed on cells of myeloid lineage – гены рецепторов, связанных с врожденным иммунным ответом), а также *APOE* (apolipoprotein E – ген гликопротеина, участвующего в доставке и обмене холестерина в нейронах), происходит именно в микроглии, а прижизненные нейровизуализационные исследования показали, что прогрессирование БА определяется в большей степени реактивной микроглией, чем накоплением Аβ [2].

Воздействие раздражителей, в том числе избыток Аβ, меняет морфологию микроглии от разветвленной формы в покое (M0) к амебоидной реактивной форме (M1) с гиперэкспрессией провоспалительных рецепторов, цитокинов и хемокинов, что обозначается как микроглиальный прайминг [34, 40]. В случае элиминации раздражителя активированные клетки микроглии переходят в противовоспалительное состояние (M2) с преобладанием фагоцитарной функции. Само по себе наличие аномальных белков в ткани головного мозга является перманентным стимулом для активации микроглии и поляризации ее в провоспалительное (M1) состояние с формированием персистирующей нейровоспалительной реакции и снижением способности к переходу в M2. В конечном счете чрезмерная активация микроглии приводит к формированию ее дистрофического, или «темного», фенотипа с низкой экспрессией Iba1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1 – белок, экспрессия которого повышена в активированной микроглии), потерей физиологических функций и повышенной способностью к распространению тау-белка [41, 42]. Этот феномен наблюдается на поздних стадиях БА, морфологически соответствующих V–VI по Braak [3, 43]. Стоит отметить, что на данный момент подход к разделению клеток микроглии на M0, M1 и M2 считается слишком упрощенным в связи с описанием большого количества новых фенотипов микроглии, однако в рамках общей характеристики нейровоспалительной реакции он вполне применим [44].

Установлено, что M1 микроглия с помощью цитокинов переводит астроциты в активированное, проявляющееся в виде гипертрофии состояние благодаря повышению экспрессии GFAP (glial fibrillary acidic protein – основной структурный белок астроцитов) и виментина [45–47]. Описанное явление может рассматриваться как нейропротекция за счет формирования своего рода глиального рубца из гипертрофированных астроцитов, но, с другой стороны, в активированном состоянии астроциты могут усиливать воспалительную сигнализацию. Описаны механизмы того, как реактив-

ные астроциты способствуют активации микроглии. При этом Аβ, выделяемый нейронами, активирует NFκB путь в астроцитах, способствуя выделению ими белка комплемента C3a. Взаимодействие данного белка с C3a рецепторами на микроглии и нейронах приводит к активации микроглии и синтезу нейронами еще большего количества Аβ [47].

Для поддержания состояния нейроиммунологической толерантности в центральной нервной системе описано взаимодействие мембранного гликопротеина I типа нейронов CD200 (лиганд) с его рецептором CD200R на микроглии. Сигнальная ось CD200–CD200R, модулируя порог активации воспалительной реакции, приводит к ингибированию выделения микроглией провоспалительных цитокинов и снижает ее фагоцитарную активность. Стоит отметить, что при БА экспрессия CD200 на нейронах резко снижена и ось CD200–CD200R, не оказывая модулирующего эффекта, приводит к чрезмерной активации микроглии [48].

Важно, что в процессе старения в микроглии изменяется экспрессия генов, которые отвечают за иммунный ответ и воспалительную реакцию. Порог возбудимости снижается, и незначительные воздействия, которые ранее не приводили к праймингу микроглии, запускают этот процесс. В результате стареющая микроглия производит больше активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и теряет способность к эффективному фагоцитозу Аβ, находясь преимущественно в провоспалительном состоянии M1 без перехода в M2 [49].

Старение, или сенесценция микроглии, согласуется с теорией инфламэйджинга (inflammaging). Исходя из этой концепции, с возрастом развивается постепенное прогрессирование хронического воспалительного процесса, в основе которого лежит чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы, где ключевую роль играют макрофаги. С возрастом в зависимости от генетических факторов и факторов окружающей среды реакция макрофагов на стрессовые воздействия может либо идти по адаптивному пути, поддерживая физиологическое старение, либо отражать нарушения адаптации, приводя к формированию болезней, ассоциированных со старением. Следует отметить, что данная теория не рассматривает воспалительную реакцию как дезадаптивный механизм, и даже избыточный воспалительный ответ, формирующийся с возрастом, может быть компенсирован достаточным ответом противовоспалительной системы [50, 51].

Исходя из изложенного выше, была предложена гипотеза глиальной дисфункции при БА. В отличие от гипотезы амилоидного каскада акцент делается на персистирующем дезадаптивном нейровоспалении, которое возникает вследствие дисфункции стареющей микроглии и приводит к неэффективности удаления избытка Аβ и нейротоксическим эффектам. Согласно данной гипотезе, процесс активации микроглии начинается на доклинической стадии БА в области нео-

кортекса и, судя по всему, имеет приспособительный характер на слабые стрессовые стимулы, к которым становится чувствительна стареющая иммунная система [49]. В дальнейшем нейровоспалительный процесс распространяется в вентральном направлении до мозжечка с интенсивной реакцией в медиальных отделах височных долей, что на поздней стадии БА проявляется выраженным отложением тау-белка в гиппокампе [3]. Можно сказать, что из-за метаболических и эпигенетических изменений в процессе старения микроглия, находясь в активированном состоянии, становится более эффективной в отношении стрессовых факторов. Как обратную сторону этого адаптационного механизма можно рассматривать дезадаптационный эффект в виде невозможности адекватного реагирования на стрессоры и истощение микроглии, проявляющееся дистрофическими изменениями с потерей ее функциональных свойств [42, 51]. Описанные изменения при ассоциированном со старением нейровоспалением способствуют активации сериновой расщепляющей ферментации и повышенной выработке D-серины астроцитами, нейронами и микроглией [49].

Развитие эксайтотоксичности при БА и D-серин

В патогенезе БА важную роль играет развитие эксайтотоксичности – чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов, приводящей к резкому возрастанию тока кальция в постсинаптический нейрон [52]. Морфологически эксайтотоксичность характеризуется отеком дендритов при интактных соматических нейронах и аксонах, что рассматривается как проявление вторичных постсинаптических нарушений в результате пресинаптической дисфункции [53, 54].

Предполагается, что D-серин, синтезируемый сериновой расщепляющей ферментацией преимущественно в неактивированных астроцитах и нейронах, связывается в основном с синаптическими NMDA-рецепторами и облегчает глутаматергическую нейротрансмиссию, создавая благоприятный трофический эффект (рис. 1). Аβ, осуществляя стимуляцию экспрессии сериновой расщепляющей ферментации в реактивных астроцитах, увеличивает количество вырабатываемого D-серины. Вместе с D-серином, продуцируемым активированной микроглией, данные изменения приводят к появлению нового пула D-серины, который высвобождается во внеклеточное пространство для активации внесинаптических NMDA-рецепторов, вызывая эксайтотоксические эффекты с дистрофическими изменениями и некрозом нейронов (рис. 2) [55, 56].

Нельзя исключить, что изначальное увеличение уровня D-серины, связанное с активированной микроглией и индукцией Аβ, представляет собой адаптивный механизм, направленный на сохранение синаптической передачи при латентных и ранних стадиях БА [10, 17]. В дальнейшем по мере прогрессирования нейровоспалительной реакции данный механизм может обусловить сверхактивацию NMDA-рецепторов, что на поздних

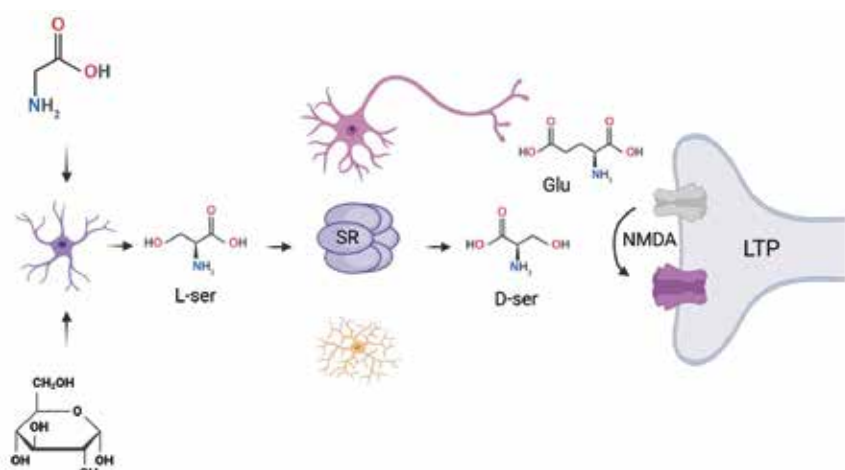


Рис. 1. Физиологическое действие D-серина в нервной системе.

L-серин в астроцитах может синтезироваться из глицина или из глюкозы либо поступать из внеклеточной среды. Астроцитарный L-серин доставляется в нейроны. Под действием сериновой рацемазы нейронов и в меньшей степени самих астроцитов и микроглии L-серин превращается в D-серин. Связываясь с синаптическим NMDA-рецептором, D-серин способствует глутаматергической передаче нервного импульса и формированию LTP

L-ser – L-серин, D-ser – D-серин, SR – сериновая рацемаза, Glu – глутамат, LTP – долговременная потенцияция, NMDA – рецепторы NMDA

Fig. 1. Physiological effect of D-serine in the nervous system.

L-serine in astrocytes can be synthesized from glycine or glucose or come from the extracellular environment. Astrocytic L-serine is delivered to neurons. Under the action of serine racemase in neurons and, to a lesser extent, in astrocytes and microglia themselves, L-serine is converted to D-serine. By binding to the synaptic NMDA receptor, D-serine promotes glutamatergic nerve impulse transmission and LTP formation

L-ser – L-serine, D-ser – D-serine, SR – serine racemase, Glu – glutamate, LTP – long-term potentiation, NMDA – NMDA receptors

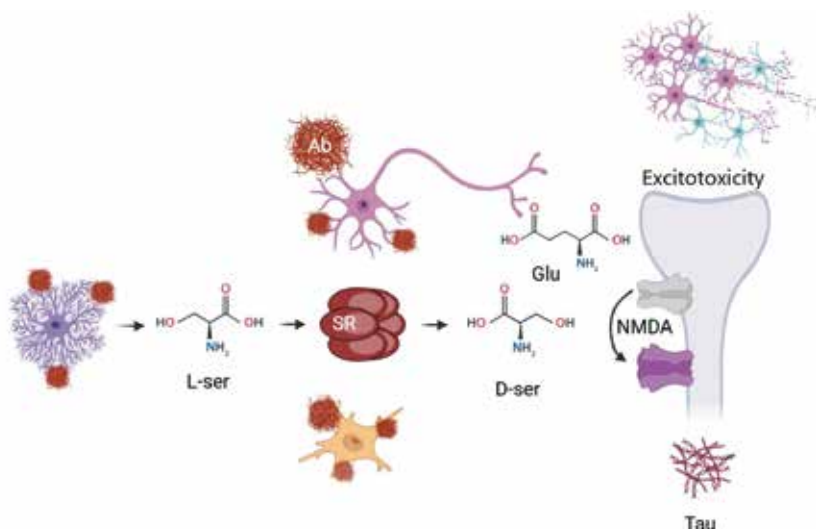


Рис. 2. Эффекты D-серина при болезни Альцгеймера.

Бета-амилоид стимулирует экспрессию сериновой рацемазы в реактивных воспалительных астроцитах и в активированной микроглии. Повышенное количество D-серина высвобождается во внеклеточное пространство и активирует внесинаптические NMDA-рецепторы, что приводит к эксайтотоксическим эффектам с дистрофическими изменениями и некрозом нейронов, а также способствует ускоренному формированию тау-белка

L-ser – L-серин, D-ser – D-серин, SR – сериновая рацемаза, Ab – бета-амилоид, Glu – глутамат, NMDA – рецепторы NMDA, excitotoxicity – эксайтотоксичность, Tau – тау-белок

Fig. 2. The effects of D-serine in Alzheimer's disease.

Amyloid beta stimulates the expression of serine racemase in reactive inflammatory astrocytes and activated microglia. An increased amount of D-serine is released into the extracellular space and activates extrasynaptic NMDA receptors, which leads to excitotoxic effects with dystrophic changes and neuronal necrosis, as well as contributes to the accelerated formation of tau protein

L-ser – L-serine, D-ser – D-serine, SR – serine racemase, Ab – amyloid beta, Glu – glutamate, NMDA – NMDA receptors, Tau – tau protein

стадиях болезни приводит к развитию эксайтотоксичности, ухудшает клиническую картину и способствует прогрессированию БА [11]. Возникает состояние, при котором избыточная выработка D-серина ингибирует апоптоз нейронов на ранних стадиях, но стимулирует их некроз на более поздних стадиях заболевания [57, 58].

Есть основания полагать, что эксайтотоксическое действие D-серина приводит к снижению активности фосфатаз и ускоренной агрегации тау-белка в нейронах. Подобный механизм описан для хинолиновой кислоты, активно выделяемой микроглией при нейровоспалении и обладающей эксайтотоксичностью за счет стимуляции NMDA-рецепторов. Кислота, взаимодействуя с GluN3A субъединицей NMDA-рецептора, ведет к распаду комплекса GluN3A–PP2A. Протеинфосфатаза 2A (PP2A) вместе с GluN3A способствует высокой фосфатазной активности в нейроне, а распад этой связи приводит к гиперфосфорилированию и ускоряет формирование агрегатов тау-белка в нейронах [38].

На основании изложенного выше высказано предположение, что физиологическое старение характеризуется снижением синтеза D-серина с уменьшением активности NMDA-рецепторов, редукцией величины LTP и нарушением нейронной пластичности (введение D-серина предотвращает этот процесс). Патологическое дезадаптивное старение, отягощенное нейродегенеративными заболеваниями, сопровождается повышенной активностью сериновой рацемазы, гиперстимуляцией NMDA-рецепторов и формированием эксайтотоксичности, что приводит к гибели нейронов и деменции [10, 11, 59].

Диагностический и лечебный потенциал D-аминокислот

На моделях старых животных и у пациентов с БА уровни D-серина в ткани головного мозга и ликворе повышаются и могут расцениваться как биомаркеры заболевания [59–61], но существуют также данные, что уровни D-серина могут не изменяться [62–64]. Возможно, указанное противоречие следует из того, что разные отделы головного мозга изначально содержат неодинаковые уровни D-серина, а выраженность и топография патологического процесса могут еще в большей степени изменять это соотношение, в связи с чем утверждение о повышении уровня D-серина в головном мозге при БА требует более тщательного комплексного клинико-морфологического и биохимического исследования [12, 17].

В белом веществе головного мозга у пациентов с БА обнаружено значительно меньшее содержание D-аспартата по сравнению со здоровыми людьми. При этом в ликворе у пациентов с БА уровни D-аспартата были, наоборот, выше, что также требует дальнейших исследований. Содержание D-аспартата и L-аспартата в сыворотке крови не выявило каких-либо статистически значимых различий между пациентами с БА и здоровыми лицами [10].

В исследовании, включающем как пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, так и с БА разной степени выраженности, отмечалось, что уровень D-глутамата в сыворотке крови отрицательно коррелировал с показателями поведения по ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale – шкала, используемая для клинической оценки выраженности симптомов при БА) [65]. При этом в случае оценки уровня D-аланина с показателями поведения по ADAS-cog корреляция была, наоборот, положительная, что может указывать на разнонаправленное действие этих энантиомеров в модуляции синаптической передачи при нейродегенерации [29]. Оценка содержания D-аргинина в ликворе желудочков при БА и у здоровых лиц статистически значимую разницу не выявила [10].

C.H. Lin et al. [23] предложили использовать уровень DAAO как биомаркер БА на основании того, что уровень DAAO повышается в сыворотке крови как у пациентов с БА, так и у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. Следует также отметить, что в данной работе зависимость между изменением уровней DAAO, D-глутамата и D-серина при когнитивном дефиците от возраста, пола и образования пациентов не обнаружена. Если принимать во внимание только эти показатели, отсутствие данной зависимости свидетельствует о том, что процесс физиологического старения теоретически не должен сопровождаться снижением когнитивного потенциала. При этом не исключается повышение уровней DAAO и D-аминокислот с увеличением возраста пациентов. С другой стороны, значительная положительная корреляция между уровнем того же D-серина в сыворотке крови и возрастом наблюдалась у пациентов с БА, но не у здоровых лиц [59]. Уровни DAAO в сыворотке крови у пациентов с когнитивными нарушениями в целом выше, что подтверждает гипотезу о гипофункции синаптической передачи, опосредованной NMDA-рецепторами, при умеренных когнитивных расстройствах и БА [66].

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, проведенном M. Avellar et al. [67], 50 здоровых пожилых людей получали однократную дозу D-серина или плацебо с дальнейшей оценкой влияния D-серина на результаты когнитивных тестов и шкалу настроения. Однократный прием D-серина улучшил результаты теста на пространственную память, обучение и решение задач в лабиринте Гротона. При этом участники исследования, у которых уровень D-серина в плазме крови был выше, имели и более высокие результаты указанных тестов.

Заключение

Болезнь Альцгеймера – ассоциированное со старением заболевание сложного патогенеза. В его основе лежат нарушения механизмов адаптации, важнейшим проявлением которых является дисфункция микроглии под действием метаболических и эпигенетических

факторов. Эксайтотоксичность с последующей нейродегенерацией — ключевое событие в патогенетической цепи заболевания и напрямую связана с нарушением обмена модулирующих молекул NMDA-рецепторов, которые представлены D-аминокислотами. Несмотря на наличие публикаций по данной проблеме, оценка содержания D-аминокислот в ткани головного мозга и биологических жидкостях — ликворе и сыворотке крови — по-прежнему остается сложной задачей. Это обусловлено необходимостью использования высокочувствительных дорогостоящих методов, а также отсутствием достаточного объема стандартизированных данных, которые могли бы сформировать определенные референсные значения. В результате роль D-аминокислот, включая D-серин, остается практически неизученной.

Перспективными представляются проведение комплексных исследований с определением содержания D-аминокислот и изучение морфологических изменений ткани головного мозга при болезни Альцгеймера с иммуногистохимическим анализом аномальных белков и сериновой рацемазы в соответствующих структурах головного мозга. Полученные таким образом данные помогут уточнить механизмы протеинопатий и взаимосвязи между процессами нейровоспаления и нейродегенерации, которые являются ключевыми для оценки динамики морфогенеза болезни Альцгеймера и возрастных изменений при старении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Perl DP.* Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med J Transl Pers Med.* 2010;77(1):32–42. DOI: 10.1002/msj.20157.
2. *DeTure MA, Dickson DW.* The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):32. DOI: 10.1186/s13024-019-0333-5.
3. *Leng F, Edison P.* Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol.* 2021;17(3):157–72. DOI: 10.1038/s41582-020-00435-y.
4. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):327–406. DOI: 10.1002/alz.12328.
5. *Jellinger KA.* Neuropathology of the Alzheimer's continuum: an update. *Free Neuropathol.* 2020;1:1–32. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2020-3050.
6. *Steiner H, Fukumori A, Tagami S, Okochi M.* Making the final cut: pathogenic amyloid- β peptide generation by γ -secretase. *Cell Stress.* 2018;2(11):292–310. DOI: 10.15698/cst2018.11.162.
7. *Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassensstab J, Benzinger TLS et al.* A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2020;26(3):398–407. DOI: 10.1038/s41591-020-0781-z.
8. *Wang W, Zhao F, Ma X, Perry G, Zhu X.* Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):30. DOI: 10.1186/s13024-020-00376-6.
9. *Dyakin VV, Wisniewski TM, Lajtha A.* Racemization in post-translational modifications relevance to protein aging, aggregation and neurodegeneration: tip of the iceberg. *Symmetry (Basel).* 2021;13(3):455. DOI: 10.3390/sym13030455.
10. *Piubelli L, Murtas G, Rabattoni V, Pollegioni L.* The role of D-amino acids in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(2):475–92. DOI: 10.3233/JAD-201217.
11. *Orzylowski M, Fujiwara E, Mousseau DD, Baker GB.* An overview of the involvement of D-serine in cognitive impairment in normal aging and dementia. *Front Psychiatry.* 2021;12:754032. DOI: 10.3389/fpsy.2021.754032.
12. *Mango D, Ledonne A.* Updates on the physiopathology of group I metabotropic glutamate receptors (mGluRI)-dependent long-term depression. *Cells.* 2023;12(12):1588. DOI: 10.3390/cells12121588.
13. *Westi EW, Molhemi S, Hansen CT, Skoven CS, Knopper RW, Ahmad DA et al.* Comprehensive analysis of the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease using dMRI, immunohistochemistry, and neuronal and glial functional metabolic mapping. *Biomolecules.* 2024;14(10):1294. DOI: 10.3390/biom14101294.
14. *Morrison JH, Baxter MG.* The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13(4):240–50. DOI: 10.1038/nrn3200.
15. *Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M et al.* Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res.* 2014;63(Suppl 1):S191–203. DOI: 10.33549/physiolres.932678.
16. *Papouin T, Ladépêche L, Ruel J, Sacchi S, Labasque M, Hanini M et al.* Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell.* 2012;150(3):633–46. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.029.
17. *Guercio GD, Panizzutti R.* Potential and challenges for the clinical use of d-serine as a cognitive enhancer. *Front Psychiatry.* 2018;9:14. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00014.
18. *Wolosker H, Dumin E, Balan L, Foltyn VN.* D-amino acids in the brain: D-serine in neurotransmission and neurodegeneration. *FEBS J.* 2008;275(14):3514–26. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2008.06515.x.
19. *Williams SM, Diaz CM, Macnab LT, Sullivan RK, Pow DV.* Immunocytochemical analysis of D-serine distribution in the mammalian brain reveals novel anatomical compartmentalizations in glia and neurons. *Glia.* 2006;53(4):401–11. DOI: 10.1002/glia.20300.
20. *Wolosker H, Balu DT, Coyle JT.* The rise and fall of the d-serine-mediated gliotransmission hypothesis. *Trends Neurosci.* 2016;39(11):712–21. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.007.
21. *Fuchs SA, Dorland L, de Sain-van der Velden MG, Hendriks M, Klomp LW, Berger R et al.* D-serine in the developing human central nervous system. *Ann Neurol.* 2006;60(4):476–80. DOI: 10.1002/ana.20977.
22. *Benke PJ, Hidalgo RJ, Braffman BH, Jans J, Gassen KLIV, Sunbul R et al.* Infantile serine biosynthesis defect due to phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: variability in phenotype and treatment response, novel mutations, and diagnostic challenges. *J Child Neurol.* 2017;32(6):543–9. DOI: 10.1177/0883073817690094.

23. Lin CH, Yang HT, Chiu CC, Lane HY. Blood levels of D-amino acid oxidase vs. D-amino acids in reflecting cognitive aging. *Sci Rep.* 2017;7(1):14849. DOI: 10.1038/s41598-017-13951-7.
24. Patel AV, Kawai T, Wang L, Rubakhin SS, Sweedler JV. Chiral measurement of aspartate and glutamate in single neurons by large-volume sample stacking capillary electrophoresis. *Anal Chem.* 2017;89(22):12375–82. DOI: 10.1021/acs.analchem.7b03435.
25. Errico F, Nisticò R, Napolitano F, Mazzola C, Astone D, Pisapia T et al. Increased D-aspartate brain content rescues hippocampal age-related synaptic plasticity deterioration of mice. *Neurobiol Aging.* 2011;32(12):2229–43. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.002.
26. Ota N, Shi T, Sweedler JV. D-aspartate acts as a signaling molecule in nervous and neuroendocrine systems. *Amino Acids.* 2012;43(5):1873–86. DOI: 10.1007/s00726-012-1364-1.
27. Errico F, Nisticò R, Napolitano F, Oliva AB, Romano R, Barbieri F et al. Persistent increase of D-aspartate in D-aspartate oxidase mutant mice induces a precocious hippocampal age-dependent synaptic plasticity and spatial memory decay. *Neurobiol Aging.* 2011;32(11):2061–74. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.007.
28. Nuzzo T, Feligioni M, Cristino L, Pagano I, Marcelli S, Iannuzzi F et al. Free d-aspartate triggers NMDA receptor-dependent cell death in primary cortical neurons and perturbs JNK activation, Tau phosphorylation, and protein SUMOylation in the cerebral cortex of mice lacking d-aspartate oxidase activity. *Exp Neurol.* 2019;317:51–65. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.02.014.
29. Lee CJ, Qiu TA, Sweedler JV. D-alanine: distribution, origin, physiological relevance, and implications in disease. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteomics.* 2020;1868(11):140482. DOI: 10.1016/j.bbapap.2020.140482.
30. Canteros MG. D-arginine as a neuroprotective amino acid: promising outcomes for neurological diseases. *Drug Discov Today.* 2014;19(5):627–36. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.11.010.
31. Aso K, Nishigawa T, Nagamachi S, Takakura M, Furuse M. Orally administrated D-arginine exhibits higher enrichment in the brain and milk than L-arginine in ICR mice. *J Vet Med Sci.* 2020;82(3):307–13. DOI: 10.1292/jvms.19-0630.
32. Weatherly CA, Du S, Parpia C, Santos PT, Hartman AL, Armstrong DW. D-amino acid levels in perfused mouse brain tissue and blood: a comparative study. *ACS Chem Neurosci.* 2017;8(6):1251–61. DOI: 10.1021/acscchemneuro.6b00398.
33. Nohesara S, Abdolmaleky HM, Thiagalingam S, Zhou JR. Gut microbiota defined epigenomes of Alzheimer's and Parkinson's diseases reveal novel targets for therapy. *Epigenomics.* 2024;16(1):57–77. DOI: 10.2217/epi-2023-0342.
34. Perry VH, Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol.* 2013;35(5):601–12. DOI: 10.1007/s00281-013-0382-8.
35. Anwar MM, Pérez-Martínez L, Pedraza-Alva G. Exploring the significance of microglial phenotypes and morphological diversity in neuroinflammation and neurodegenerative diseases: from mechanisms to potential therapeutic targets. *Immunol Invest.* 2024;53(6):891–946. DOI: 10.1080/08820139.2024.2358446.
36. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J Neuroinflammation.* 2004;1(1):14. DOI: 10.1186/1742-2094-1-14.
37. Lue LF, Beach TG, Walker DG. Alzheimer's disease research using human microglia. *Cells.* 2019;8(8):838. DOI: 10.3390/cells8080838.
38. Kitazawa M, Yamasaki TR, Laferla FM. Microglia as a potential bridge between the amyloid β -peptide and tau. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1035(1):85–103. DOI: 10.1196/annals.1332.006.
39. Welikovitsh LA, Do Carmo S, Maglóczy Z, Szocsics P, Lőke J, Freund T et al. Evidence of intraneuronal A β accumulation preceding tau pathology in the entorhinal cortex. *Acta Neuropathol.* 2018;136(6):901–17. DOI: 10.1007/s00401-018-1922-z.
40. Norden DM, Muccigrosso MM, Godbout JP. Microglial priming and enhanced reactivity to secondary insult in aging, and traumatic CNS injury, and neurodegenerative disease. *Neuropharmacology.* 2015;96(Pt A):29–41. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.028.
41. Swanson MEV, Scotter EL, Smyth LCD, Murray HC, Ryan B, Turner C et al. Identification of a dysfunctional microglial population in human Alzheimer's disease cortex using novel single-cell histology image analysis. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):170. DOI: 10.1186/s40478-020-01047-9.
42. Wang C, Zong S, Cui X, Wang X, Wu S, Wang L et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol.* 2023;14:1117172. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172.
43. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006;112(4):389–404. DOI: 10.1007/s00401-006-0127-z.
44. Dadwal S, Heneka MT. Microglia heterogeneity in health and disease. *FEBS Open Bio.* 2024;14(2):217–29. DOI: 10.1002/2211-5463.13735.
45. Phillips JM, Winfree RL, Seto M, Schneider JA, Bennett DA, Dumitrescu LC et al. Pathologic and clinical correlates of region-specific brain GFAP in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2024;148(1):69. DOI: 10.1007/s00401-024-02828-5.
46. Savage JC, Carrier M, Tremblay ME. Morphology of microglia across contexts of health and disease. *Methods Mol Biol.* 2019;2034:13–26. DOI: 10.1007/978-1-4939-9658-2_2.
47. Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):206. DOI: 10.1186/s12974-022-02565-0.
48. Feng D, Huang A, Yan W, Chen D. CD200 dysfunction in neuron contributes to synaptic deficits and cognitive impairment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;516(4):1053–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.06.134.
49. Beltrán-Castillo S, Eugenin J, von Bernhardi R. Impact of aging in microglia-mediated D-serine balance in the CNS. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:7219732. DOI: 10.1155/2018/7219732.
50. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(2):109–22. DOI: 10.1007/s12016-021-08899-6.

51. Jurcau MC, Jurcau A, Cristian A, Hoge VO, Diaconu RG, Nunkoo VS. Inflammaging and brain aging. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10535. DOI: 10.3390/ijms251910535.
52. Connolly NM, Prehn JH. The metabolic response to excitotoxicity – lessons from single-cell imaging. *J Bioenerg Biomembr*. 2015;47(1-2):75–88. DOI: 10.1007/s10863-014-9578-4.
53. Wang Y, Qin ZH. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. *Apoptosis*. 2010;15(11):1382–402. DOI: 10.1007/s10495-010-0481-0.
54. Barthet G, Mulle C. Presynaptic failure in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 2020;194:101801. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101801.
55. Huang YJ, Lin CH, Lane HY, Tsai GE. NMDA neurotransmission dysfunction in behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(3):272–85. DOI: 10.2174/157015912803217288.
56. Coyle JT, Balu D, Wolosker H. D-serine, the shape-shifting NMDA receptor co-agonist. *Neurochem Res*. 2020;45(6):1344–53. DOI: 10.1007/s11064-020-03014-1.
57. Esposito S, Pristerà A, Maresca G, Cavallaro S, Felsani A, Florenzano F et al. Contribution of serine racemase/d-serine pathway to neuronal apoptosis: serine racemase in neuronal apoptosis. *Aging Cell*. 2012;11(4):588–98. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2012.00822.x.
58. Canu N, Ciotti MT, Pollegioni L. Serine racemase: a key player in apoptosis and necrosis. *Front Synaptic Neurosci*. 2014;6:9. DOI: 10.3389/fnsyn.2014.00009.
59. Madeira C, Lourenco MV, Vargas-Lopes C, Suemoto CK, Brandão CO, Reis T et al. D-serine levels in Alzheimer's disease: implications for novel biomarker development. *Transl Psychiatry*. 2015;5(5):e561. DOI: 10.1038/tp.2015.52.
60. Piubelli L, Pollegioni L, Rabattoni V, Mauri M, Princiotta Cariddi L, Versino M et al. Serum D-serine levels are altered in early phases of Alzheimer's disease: towards a precocious biomarker. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):77. DOI: 10.1038/s41398-021-01202-3.
61. Chang CH, Kuo HL, Ma WF, Tsai HC. Cerebrospinal fluid and serum d-serine levels in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(12):3840. DOI: 10.3390/jcm9123840.
62. Biemans EA, Verhoeven-Duif NM, Gerrits J, Claassen JA, Kuiperij HB, Verbeek MM. CSF d-serine concentrations are similar in Alzheimer's disease, other dementias, and elderly controls. *Neurobiol Aging*. 2016;42:213–6. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.017.
63. Nuzzo T, Miroballo M, Casamassa A, Mancini A, Gaetani L, Nisticò R et al. Cerebrospinal fluid and serum d-serine concentrations are unaltered across the whole clinical spectrum of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteomics*. 2020;1868(12):140537. DOI: 10.1016/j.bbapap.2020.140537.
64. Nagata Y, Borghi M, Fisher GH, D'Aniello A. Free D-serine concentration in normal and Alzheimer human brain. *Brain Res Bull*. 1995;38(2):181–3. DOI: 10.1016/0361-9230(95)00087-U.
65. Lin CH, Yang HT, Lane HY. D-glutamate, D-serine, and D-alanine differ in their roles in cognitive decline in patients with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;185:172760. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172760.
66. Lin CH, Huang YJ, Lin CJ, Lane HY, Tsai G. NMDA neurotransmission dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*. 2014;20(32):5169–79. DOI: 10.2174/1381612819666140110115603.
67. Avellar M, Scoriels L, Madeira C, Vargas-Lopes C, Marques P, Dantas C et al. The effect of D-serine administration on cognition and mood in older adults. *Oncotarget*. 2016;7(11):11881–8. DOI: 10.18632/oncotarget.7691.

Информация об авторах

Валерий Викторович Литвинов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, старший научный сотрудник кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета.

Генриетта Герхардовна Фрейнд – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с секционным курсом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера.

Мария Владимировна Степанова – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры общей и биоорганической химии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера.

Author information

Valeriy V. Litvinov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pathology Department, E.A. Vagner Perm State Medical University; Senior Researcher, Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University. <https://orcid.org/0000-0002-0300-4424>

Genrietta G. Freynd – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, E.A. Vagner Perm State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-2861-4878>

Maria V. Stepanova – Cand. Sci. (Chem.), Senior Lecturer, General and Bioorganic Chemistry Department, E.A. Vagner Perm State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-3664-5447>