© Коллектив авторов, 2026

DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.42-50 УДК: 612.82

Иммуногистохимическая оценка маркеров аутофагии в моторных областях головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера

В.С. Сухоруков[1], Т.И. Баранич[1,2], О.В. Вельц[1], Д.Н. Воронков[1], К.М. Окулова[1], Д.С. Лазарев[1,3], Е.В. Щербак[4], А.П. Ракша[4], В.В. Глинкина[1]

[1] ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
[3] ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[4] ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенная причина деменции, однако патогенез заболевания остается недостаточно изученным. Дисфункция аутофагии – процесса клиренса поврежденных белков и органелл – играет важную роль в нейродегенерации. Тем не менее данные о регион-специфичном распределении маркеров аутофагии в моторных областях мозга при болезни Альцгеймера крайне ограничены. В связи с этим целью исследования является иммуногистохимическая оценка аутофагии в нейронах головки хвостатого ядра и моторной коры пациентов с болезнью Альцгеймера.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое исследование выполнено на аутопсийном материале головного мозга пациентов трех групп: с болезнью Альцгеймера (n=15), группа нормального старения (n=20) и группа молодого возраста (n=20). В перикарионах нейронов головки хвостатого ядра (стриатум), а также в нейронах 3-го и 5-го слоев моторной коры оценивалась интенсивность иммуногистохимической реакции.

Результаты. При старении в нейронах головки хвостатого ядра происходит снижение маркеров аутофагосом беклина-1 и LC3b, а также увеличение количества маркера поврежденных митохондрий pS65-Ub и маркера лизосом LAMP2. При болезни Альцгеймера количество маркера pS65-Ub в нейронах этой области увеличивается, тогда как количество маркеров аутофагосом беклина-1, LC3b и маркера лизосом LAMP2 значительно снижается. При старении в нейронах 3-го и 5-го слоев моторной коры наблюдается увеличение количества маркеров убиквитина и pS65-Ub, снижение количества маркеров беклина-1 и LC3b, а количество маркера LAMP2 не отличается от значений контрольной группы. При болезни Альцгеймера количество маркеров убиквитина, беклина-1, LC3b не изменяется относительно группы старения, а количество маркеров фосфорилированного убиквитина и LAMP2 снижается.

Заключение. При болезни Альцгеймера в моторных отделах головного мозга формируется регион-специфичный паттерн аутофаголизосомальной дисфункции: в стриатуме повреждение носит выраженный характер, в моторной коре преобладает менее выраженный лизосомальный дефицит при сохранной инициации аутофагии.

Ключевые слова: аутофагия, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, моторная кора, стриатум

Для корреспонденции: Татьяна Ивановна Баранич. E-mail: baranich_tatyana@mail.ru

Для цитирования: Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Вельц О.В., Воронков Д.Н., Окулова К.М., Лазарев Д.С., Щербак Е.В., Ракша А.П., Глинкина В.В. Иммуногистохимическая оценка маркеров аутофагии в моторных областях головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера. Клин. эксп. морфология. 2026;15(4):42–50. DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.42-50.

Данная статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Работа поддержана грантом Минобрнауки России на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития (соглашение № 075-15-2024-638).

Статья поступила 27.04.2026. **Получена после рецензирования** 04.05.2026. **Принята в печать** 14.05.2026.

Immunohistochemical analysis of autophagy-associated proteins in the motor cortex of patients with Alzheimer's disease

V.S. Sukhorukov[1], T.I. Baranich[1,2], O.V. Velts[1], D.N. Voronkov[1], K.M. Okulova[1], D.S. Lazarev[1,3], E.V. Shcherbak[4], A.P. Raksha[4], V.V. Glinkina

[1] Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia
[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
[3] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[4] Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* Alzheimer's disease is the most common cause of dementia; however, its pathogenesis remains poorly understood. Autophagy dysfunction, a key process for the clearance of damaged proteins and organelles, plays a significant role in neurodegeneration. However, data on the region-specific distribution of autophagy markers in motor areas of the brain in Alzheimer's disease are extremely limited. Therefore, this study aimed to immunohistochemically evaluate autophagy markers in neurons of the head of the caudate nucleus and motor cortex of patients with Alzheimer's disease.

Materials and methods. An immunohistochemical study was performed on brain autopsies from three groups: patients with Alzheimer's disease (n=15), healthy aging participants (n=20), and young patients (n=20). The intensity of the immunohistochemical reaction was assessed in the perikarya of neurons in the head of the caudate nucleus (striatum) and in neurons in layers 3 and 5 of the motor cortex.

Results. With aging, neurons in the head of the caudate nucleus exhibit decreased levels of the autophagosome-associated proteins Beclin-1 and LC3b, accompanied by increased levels of the damaged mitochondria marker pS65-Ub and the lysosomal protein LAMP2. In Alzheimer's disease, neuronal pS65-Ub levels are further elevated, whereas the expression of Beclin-1, LC3b, and LAMP2 significantly reduces. In layers 3 and 5 of the motor cortex, aging is associated with increased levels of Ub and pS65-Ub, together with decreased Beclin-1 and LC3b, while LAMP2 levels remain comparable to those in the young group. In Alzheimer's disease, Ub, Beclin-1, and LC3b levels remain unchanged relative to the aging group, whereas p-Ub and LAMP2 levels are decreased.

Conclusion. In Alzheimer's disease, a region-specific pattern of autophagolysosomal dysfunction develops in the motor regions of the brain: in the striatum, the damage is more pronounced, whereas in the motor cortex, a less pronounced isolated lysosomal deficit predominates with preserved autophagy initiation.

Keywords: autophagy, neurodegeneration, Alzheimer's disease, motor cortex, striatum

Corresponding author: Tatiana I. Baranich. E-mail: baranich_tatyana@mail.ru

For citation: Sukhorukov V.S., Baranich T.I., Velts O.V., Voronkov D.N., Okulova K.M., Lazarev D.S., Shcherbak E.V., Raksha A.P., Glinkina V.V. Immunohistochemical analysis of autophagy-associated proteins in the motor cortex of patients with Alzheimer's disease. Clin. exp. morphology. 2026;15(4):42–50 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.4.42-50.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Funding. The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of Russia for carrying out large-scale scientific projects in priority areas of scientific and technological development (Agreement No. 075-15-2024-638).

Received 27.04.2026. **Received in revised form** 04.05.2026. **Accepted** 14.05.2026.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний и наиболее частой причиной деменции в пожилом возрасте. Несмотря на широкую распространенность заболевания, его точный патогенез до сих пор остается предметом активного изучения. Известно, что ключевым морфологическим проявлением БА считается накопление в структурах головного мозга (ГМ) дефектных белков, таких как бета-амилоид (Аβ) и тау-белок. Образование внеклеточных бета-амилоидных бляшек связано с нарушением протеолиза трансмембранного белка-предшественника амилоида: вместо неамилоидогенной α-секретазы его последовательно начинают расщеплять β-секретаза и γ-секретаза, что приводит к высвобождению из клетки пептидов Аβ, преимущественно Аβ-40 и Аβ-42. Более гидрофобный, Аβ-42 легко агрегирует, образуя сначала токсичные олигомеры, а затем нерастворимые фибриллы, которые откладываются в виде бляшек [1]. Этот процесс инициируется в неокортексе с последующим вовлечением структур лимбической системы, базальных ганглиев, а на финальных этапах – среднего мозга и мозжечка, что лежит в основе определения стадии БА по классификации Thal [2]. Стадирование БА по Braak [3] базируется на формировании внутриклеточных нейрофибрилляр-

ных клубков из гиперфосфорилированного тау-белка. Процесс начинается в трансэнторинальной коре, последовательно захватывая энторинальную область, гиппокамп и лишь на последних этапах распространяясь на неокортекс, что коррелирует с клиническими проявлениями когнитивного дефицита, а именно прогрессирующим ухудшением памяти и высших корковых функций.

Ведущие симптомы заболевания обусловлены поражением медиальных височных долей (энторинальная кора, гиппокамп) и ассоциативных зон коры. Однако исследования показывают, что патологический процесс при БА носит намного более распространенный характер и затрагивает в том числе двигательные зоны мозга, что объясняет широкий спектр расстройств моторики (нарушение походки, мышечная слабость, постуральная неустойчивость [4]) у пациентов, которые могут проявляться как до манифестации деменции [5], так и на поздних стадиях заболевания на фоне когнитивного дефицита.

Применение позитронно-эмиссионной томографии показало, что по мере прогрессирования БА патологические белки накапливаются и в структурах, отвечающих за движение. В частности, значительное отложение тау-белка обнаруживается в нейронах сенсомоторной коры, что напрямую коррелирует с тяжестью моторного дефицита у пациентов [6, 7]. Больше того, поражению подвергаются и глубокие структуры мозга – базальные ядра. Накопление амилоида в структурах стриатума, являющихся ключевой частью базальных ганглиев, связывают с развитием таких симптомов как брадикинезия и нарушения походки [8]. Это позволяет предполагать наличие общих молекулярных механизмов повреждения нейронов при нейродегенеративном процессе как в моторных, так и в ассоциативных зонах ГМ.

Одним из важнейших клеточных процессов, позволяющих нейронам элиминировать белковые агрегаты и поврежденные структуры, является аутофагия – эволюционно консервативный механизм образования специализированных везикул, называемых аутофагосомами, которые поглощают внутриклеточные структуры и доставляют их в лизосому для последующей деградации [9]. Маркером поврежденных белков и структур предстает форма убиквитина, присоединение которой к поврежденному субстрату приводит к его уничтожению в протеасоме [10]. В частности, при нейродегенеративных заболеваниях повышается количество поврежденных митохондрий, которые элиминируются из клетки через механизм селективной аутофагии (митофагии), регулирующийся убиквитинкиназой PINK1 (PTEN-induced kinase 1, PTEN-индуцируемая киназа 1) и убиквитинлигазой паркином/PRKN. Известно, что для инициации PINK1/паркина – зависимого пути митофагии необходимо фосфорилирование убиквитина по серину 65 (pS65-Ub), который затем становится рецептором для паркина в митохондриях [11]. В результате этой специфической маркировки поврежденные митохондрии распознаются рецепторами аутофагосом и затем направляются на лизосомальную деградацию. Ранее было доказано, что повышенные уровни pS65-Ub могут отражать как активность PINK1-PRKN и усиленное повреждение митохондрий, так и нарушение их последующего клиренса (митофагии) [12]. Иммуноферментный анализ лизатов лобной коры головного мозга выявил повышение уровня белка pS65-Ub в аутопсийном материале мозга пациентов с БА [13]. Показано, что при БА плотность клеток, положительных при иммуногистохимическом окрашивании на pS65-Ub, была самой высокой в гиппокампе, ниже в миндалевидном теле и наименьшей в скорлупе. Наряду с этим обнаружено, что количество pS65-Ub-положительных структур сильно коррелирует с выраженностью отложения тау-белка [14].

Ряд исследований демонстрирует, что при БА также наблюдаются нарушение образования аутофагосом и выраженная лизосомальная дисфункция. Так, исследование серого вещества средней лобной коры головного мозга пациентов с БА выявило снижение уровня белка беклина-1 – маркера предшественников аутофагосом, называемых фагофорами. На моделях БА у мышей снижение экспрессии беклина-1 привело к увеличению внутриклеточного и внеклеточного накопления Aβ, нейронным аномалиям и прогрессированию нейродегенерации [15], подтверждая роль аутофагии в патогенезе БА. Кроме того, на этой модели было доказано, что накопление аутофагосом в дендритах предшествует образованию внеклеточных амилоидных бляшек, это позволяет предположить, что активация аутофагии является ранним ответом клетки на патологический процесс, а не следствием образования амилоидных бляшек [16].

В настоящее время данные о распределении белков, участвующих в аутофагии, в моторной коре и стриатуме головного мозга человека при БА крайне малочисленны, при этом исследование системы аутофагического клиренса в этих областях является актуальным и важным для понимания патогенеза моторных симптомов, а также поиска новых терапевтических мишеней. Все сказанное выше определило цель данного исследования – изучение иммуногистохимического распределения маркеров аутофагии в нейронах стриатума и моторной коры при БА.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук. Все этапы исследования соответствуют законодательству Российской Федерации и нормативным документам Российского центра неврологии и нейронаук, а также одобрены локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 7-2/24 от 02.09.2024). Данное исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной

медицинской ассоциации 1964 года (7-й пересмотр, 2013). Использованный аутопсийный материал пациентов с БА получен от 15 умерших с подтвержденной болезнью Альцгеймера (стадия по Thal 3–4, Braak 3–4), в возрасте старше 85 лет (85–89 лет), причиной смерти которых стала тромбоэмболия легочной артерии при наличии постинфарктного или атеросклеротического кардиосклероза на фоне гипертонической болезни. Для сравнительного анализа нами был использован аутопсийный материал пациентов двух групп: первая группа – нормальное старение, материал получен от лиц старше 85 лет (85–99 лет) без болезни Альцгеймера, умерших по аналогичным причинам (n=20); вторая группа – молодые пациенты (35–45 лет) с диагнозом внезапной сердечной смерти (n=20). Критерии исключения (для всех трех групп): острый и перенесенный инсульт, хронические неврологические и нервно-мышечные болезни, заболевания сердечно-сосудистой и других систем с декомпенсацией (выраженной недостаточностью), острое течение инфекционных, инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваний, злокачественные опухоли любой локализации III–IV стадии, алкоголизм и наркомания. Кроме того, в исследование не включались умершие с асимптомным гемодинамически значимым атеростенозом церебральных артерий (сужение просвета артерий на 70% и более), а также с артериальной гипертонией 3-й степени в анамнезе. В каждом случае для микроскопического исследования вырезали блоки длиной 2–2,5 см, шириной 1–1,5 см и толщиной 0,5–0,7 см из следующих областей: нижняя треть передней центральной извилины (моторная кора) и средняя часть головки хвостатого ядра. Вырезанные блоки фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов, после чего материал был обработан по стандартной методике (обезвоживание спиртом, применение ксилола) с последующей заливкой в парафин.

Для выполнения иммуногистохимического исследования изготовлены срезы толщиной 3 мкм, которые были нанесены на предметные стекла с положительным зарядом поверхности SuperFrost Plus (Thermo Scientific, США), а затем высушены в термостате в течение 24 часов при температуре +48°C. Для обзорных целей полученные гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, а также по Нисслю. Для иммуногистохимического исследования использованы антитела к убиквитину (Ub, поликлональные, Abcam, США, ab140601, 1:200), маркирующему в клетке белки, предназначенные для протеасомной деградации; антитела к фосфорилированному убиквитину по серину 65 (поликлональные, MilliporeSigma, Германия, ABS1513-I, 1:150), селективно маркирующему поврежденные митохондрии [17]; антитела к белку беклин-1 (поликлональные; Abcam; США, ab62557, 1:100) – маркеру предшественника аутофагосомы; антитела к белку LC3b (поликлональные, Abcam, США, ab243506, 1:200) – маркеру аутофагосом; антитела к белку LAMP2 (поликлональные, Invitrogen, США, PA1-655, 1:200), маркирующему лизосомы.

Тепловую демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере (pH 6,0, Novocastra) в течение 15 минут. Инкубация с первичными антителами проводилась 12 часов при температуре +4°C. Для выявления связывания антител использовали набор реагентов для визуализации на основе полимера NovoLink и пероксидазы (Novolink Polymer Detection Systems, Германия). На микрофотографиях препаратов, полученных с помощью микроскопа Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия) и цифровой камеры Leica DC-300 (Leica Microsystems, Германия) с использованием программы Leica Qwin 2.7 (Германия) в перикарионах 150 нейронов в каждом случае оценивали интенсивность иммунопероксидазной реакции в следующих зонах: в области стриатума (головка хвостатого ядра) и в 3-м и 5-м слоях моторной коры. Тела и ядра нейронов выделяли на изображении с помощью графического планшета Wacom Intuos Pro (Wacom Company, Япония) и оценивали среднюю яркость выделенной области (в условных единицах: 256 градаций яркости 8-битного изображения, где 0 – белый, 255 – черный), вычитая значения фонового окрашивания.

Для статистической обработки и представления данных использовали программы Statistica 13.0 (Statsoft, США) и GraphPad Prism 8.0 (Dotmatics, США). Нормальность распределения оценивали по тесту Шапиро–Уилка, который показал нормальное распределение по всем исследуемым параметрам в группах. Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Fisher LSD. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Головка хвостатого ядра (стриатум)

При окрашивании гематоксилином и эозином, а также по Нисслю в области головки хвостатого ядра были визуализированы наиболее многочисленные в этой области ГМ средние шипиковые нейроны – клетки относительно небольшого размера с перикарионом округлой формы. Иммуногистохимическое окрашивание каждым маркером (LC3b, LAMP2, беклин-1, Ub, pS65-Ub) при высоком содержании исследуемого белка в перикарионах этих нейронов было диффузным и сравнительно однородным. В случае низкого уровня маркеров наблюдалось преимущественное скопление метки ближе к одному из полюсов перикариона.

При старении в нейронах головки хвостатого ядра происходит снижение уровня маркеров беклина-1 и LC3b (оба значения <0,0001), а также увеличение количества маркеров Ub, p-Ub (фосфорилированный убиквитин) и LAMP2 (все значения <0,0001).

При БА количество маркера Ub значительно не меняется относительно группы старения. При этом

количество маркера p-Ub растет (<0,0001), тогда как количество маркеров беклина-1, LC3b и LAMP2 существенно снижается (все значения <0,0001) (рис. 1).

Моторная кора

При окрашивании гематоксилином и эозином, а также по Нисслю в моторной коре при физиологическом старении наблюдалось некоторое снижение количества тигроида. При БА в 3-м и 5-м слоях коры возрастало количество клеток с полностью лизированным веществом Ниссля и неразличимым ядром. Также присутствовали нейроны с кариопикнозом и деформацией структуры перикариона с потерей его четких контуров. Иммуногистохимическое окрашивание каждым маркером (LC3b, LAMP2, беклин-1, Ub, pS65-Ub) при высоком содержании исследуемого белка в перикарионах этих нейронов было диффузным и сравнительно однородным. В случае низкого уровня маркеров наблюдалось преимущественное скопление метки ближе к одному из полюсов перикариона (рис. 2).

При старении в нейронах 3-го и 5-го слоев моторной коры наблюдается увеличение количества маркеров Ub

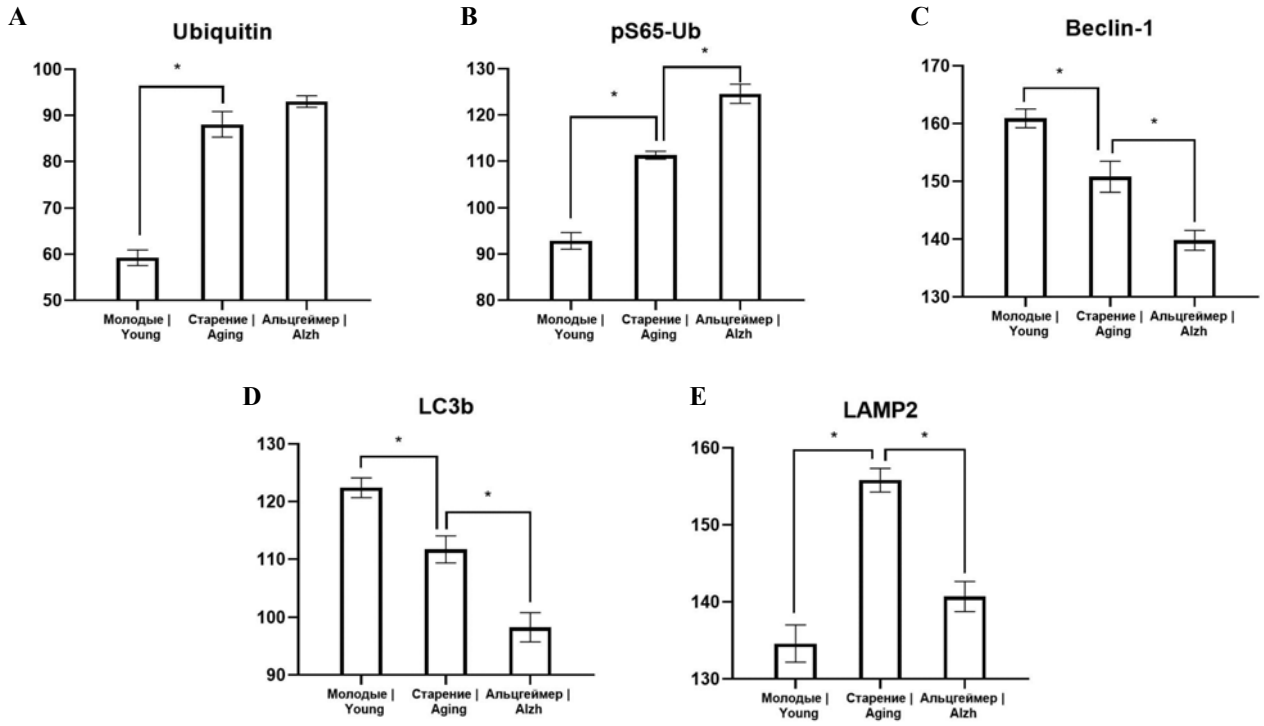


Рис. 1. Результаты морфометрического анализа иммуногистохимического распределения маркеров Ub (A), pS65-Ub (B), беклина-1 (C), LC3b (D) и LAMP2 (E) в цитоплазме нейронов головки хвостатого ядра
Young – группа молодых пациентов, Aging – группа старения, Alzh – группа пациентов с БА

Fig. 1. Results of morphometric analysis of the immunohistochemical distribution of Ub (A), pS65-Ub (B), Beclin-1 (C), LC3b (D), and LAMP2 (E) markers in the cytoplasm of neurons in the caudate nucleus.
Young – young patients; Aging – healthy aging patients; Alzh – AD patients

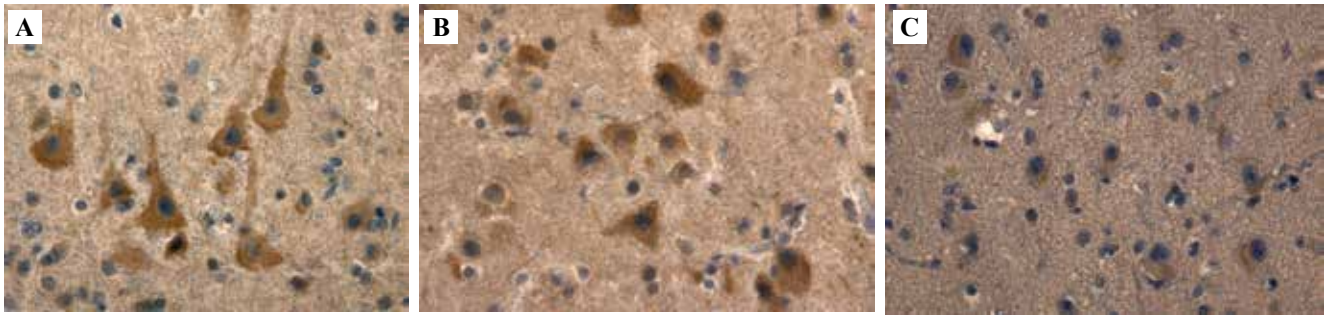


Рис. 2. Иммуногистохимическое распределение маркера LAMP2 в нейронах 5-го слоя моторной коры в группах молодого возраста (A), старения (B) и пациентов с БА (C), ×40

Fig. 2. Immunohistochemical distribution of the LAMP2 marker in neurons of layer 5 of the motor cortex in young patients (A), healthy aging patients (B), and patients with AD (C), ×40

и p-Ub (все значения <0,0001), снижение количества маркеров беклина-1 и LC3b (все значения <0,0001), а количество маркера LAMP2 не отличается от контрольных значений.

При БА количество маркеров Ub, беклина-1, LC3b не изменяется относительно группы старения, а количество маркеров p-Ub и LAMP2 снижается (все значения <0,0001) (рис. 3).

Обсуждение

В нейронах стриатума при старении наблюдается увеличение количества маркера Ub, что может свидетельствовать о росте количества субстратов, предназначенных для деградации. Повышение реакции маркера pS65-Ub может указывать на увеличение количества дефектных митохондрий. Полученные изменения маркера pS65-Ub согласуются с данными ряда исследова-

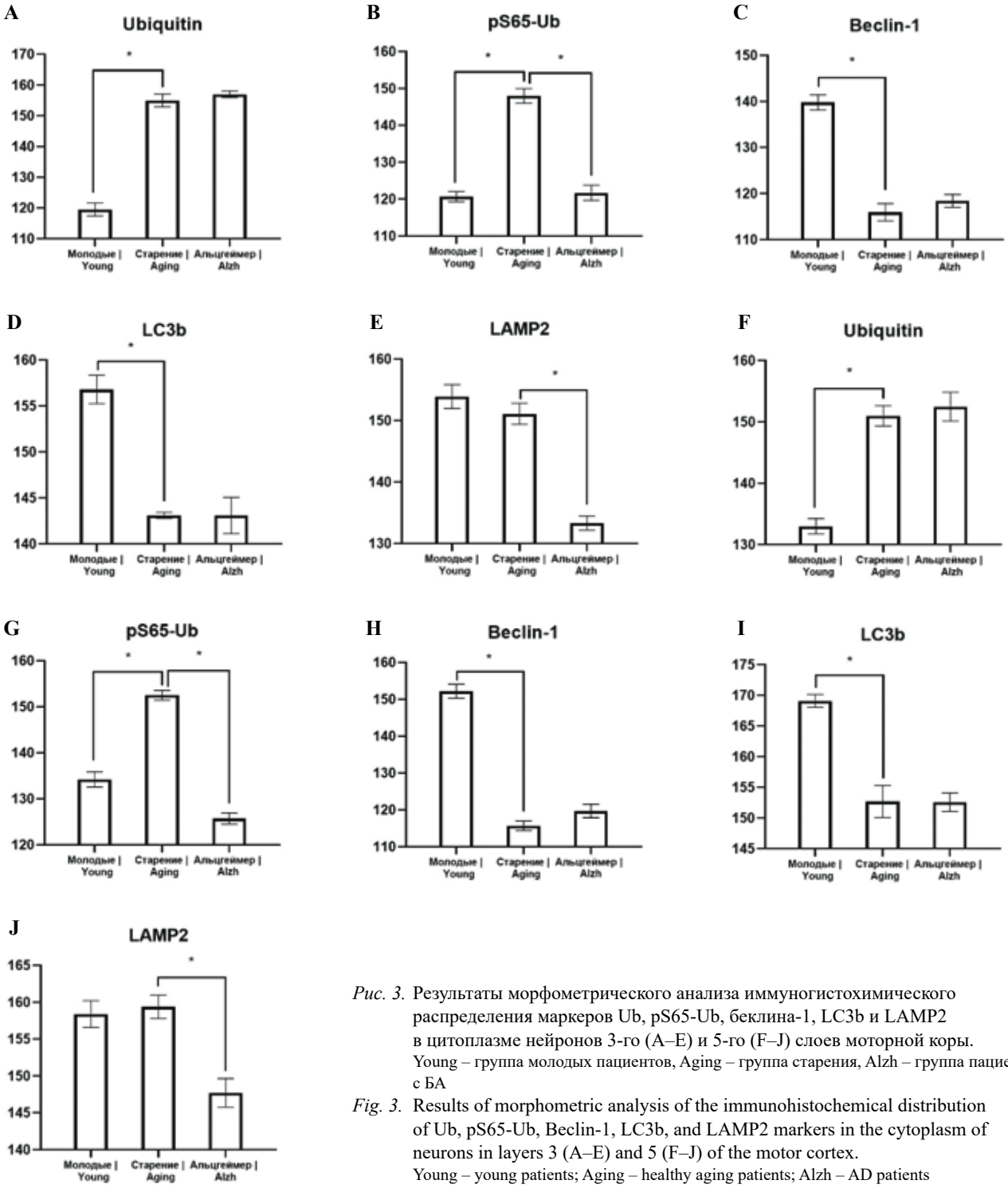


Рис. 3. Результаты морфометрического анализа иммуногистохимического распределения маркеров Ub, pS65-Ub, беклина-1, LC3b и LAMP2 в цитоплазме нейронов 3-го (A–E) и 5-го (F–J) слоев моторной коры.
Young – группа молодых пациентов, Aging – группа старения, Alzh – группа пациентов с БА

Fig. 3. Results of morphometric analysis of the immunohistochemical distribution of Ub, pS65-Ub, Beclin-1, LC3b, and LAMP2 markers in the cytoplasm of neurons in layers 3 (A–E) and 5 (F–J) of the motor cortex.
Young – young patients; Aging – healthy aging patients; Alzh – AD patients

ний [16, 17], показавших накопление этого белка с возрастом в мозге человека, полученном при аутопсии, а также у мышей.

При этом снижение количества белка беклин-1 (маркер предшественника аутофагосомы) и снижение уровня LC3b (маркер собственно аутофагосом) могут свидетельствовать о недостаточности образования и количества аутофагосом при значительном количестве поврежденных структур (в том числе митохондрий), маркированных для утилизации. Обнаруженное на этом фоне повышение количества лизосом (повышение уровня маркера LAMP2) может объясняться усилением катаболических потребностей нейрона на фоне аутофаголизосомальной дисфункции, по-видимому, обусловленной снижением количества аутофагосом.

В нейронах стриатума при БА уровень Ub значимо не меняется относительно показателя группы старения, но уровень pS65-Ub растет, что может указывать на повышение количества дефектных митохондрий. Эти результаты соответствуют данным об увеличении количества поврежденных митохондрий (окрашенных pS65-Ub) в пораженных при БА областях мозга [18]. Для маркеров беклин-1 и LC3b выявлено снижение уровня в сравнении с группой старения, что свидетельствует о выраженной недостаточности образования и количества аутофагосом. Кроме этого, снижение реакции маркера LAMP2 относительно показателей группы старения может указывать на уменьшение числа лизосом при БА. Таким образом, при БА в стриатуме на фоне возросшей потребности нейронов в митофагии наблюдается недостаточность ключевых компонентов этого процесса – образования (снижение реакции маркера беклин-1) и количества аутофагосом (снижение реакции маркера LC3b), а также снижение возможности лизосомальной деградации дефектных структур (снижение реакции маркера LAMP2). Это может лежать в основе накопления токсичных белков и дисфункции нейронов стриатума, проявляющихся двигательными нарушениями при БА.

В нейронах моторной коры при старении наблюдаются изменения, аналогичные обнаруженным в нейронах стриатума: недостаточность образования и количества аутофагосом при значительном количестве структур (в том числе митохондрий), маркированных для утилизации. В то же время в отличие от нейронов стриатума в нейронах моторной коры не обнаружено увеличение реакции маркера лизосом LAMP2, что делает нейроны моторной коры потенциально более уязвимыми к возрастной нейродегенерации.

В нейронах моторной коры при БА уровень убиквитина значимо не меняется относительно показателя группы старения, что аналогично реакции нейронов стриатума. Однако уровень маркера pS65-Ub достоверно ниже аналогичного показателя в группе старения, что может указывать на снижение количества дефектных митохондрий. Полученные результаты достаточно неожиданны, поскольку известно, что маркер pS65-Ub значительно накапливается в лобной коре, амигдале и гиппокампе с увеличением возраста и при БА [18]. Кроме того, полученные результаты противоположны характеру реакции нейронов стриатума, в которых был зафиксирован рост количества дефектных митохондрий. Возможным объяснением может являться относительно более позднее повреждение нейронов моторной коры отложениями гиперфосфорилированного тау-белка при БА, поскольку, как было сказано ранее, количество pS65-Ub-положительных структур сильно коррелирует с выраженностью отложения тау-белка [17]. Тем не менее механизмы снижения pS65-Ub в нейронах моторной коры при нейродегенеративных заболеваниях требуют дальнейшего исследования. Относительно низкое количество дефектных митохондрий в этих нейроцитах при БА может объяснять не отличающуюся от таковой в группе нормального старения реакцию маркеров беклин-1 и LC3b. Аналогично реакции нейронов стриатума в нейронах моторной коры обнаружено снижение уровня маркера LAMP2 относительно показателя группы старения, что может указывать на снижение количества лизосом в нейронах при БА. Интересно отметить исследование, показывающее, что снижение количества белка LAMP2 в нейронах сетчатки также приводит к накоплению белков, ассоциированных с нейродегенерацией (APOE, кластерин), и последующей гибели клеток [19]. C.Y. Law et al. в своем исследовании [20] обнаружили, что в условиях отсутствия окислительного стресса существенной разницы в жизнеспособности между контрольными и LAMP2-дефицитными нейронами не наблюдалось. Однако при воздействии окислительного стресса в LAMP2-дефицитных нейронах отмечалось значительное увеличение апоптоза. Вероятно, в нейронах базальных ядер и моторной коры при БА происходит сочетание хронического окислительного стресса, возрастного нарушения протеостаза и локального дефицита маркера LAMP2, запускающее апоптоз и необратимую нейродегенерацию [21].

Заключение

Исследование показало, что при болезни Альцгеймера в моторных отделах головного мозга формируется регион-специфичный паттерн аутофаголизосомальной дисфункции: в стриатуме повреждение носит более выраженный характер (блок на этапах формирования аутофагосом и финальной лизосомальной деградации), тогда как в моторной коре преобладает менее выраженный, изолированный лизосомальный дефицит при сохранной инициации аутофагии. Кроме того, обнаружено различное распределение маркера дефектных митохондрий pS65-Ub в нейронах моторных структур: повышение в нейронах стриатума и снижение в нейронах моторной коры при болезни Альцгеймера по сравнению с аналогичными показателями при физиологическом старении. Фактором, объединяющим обе

исследованные зоны головного мозга, является снижение уровня маркера LAMP2 при болезни Альцгеймера, что свидетельствует о лизосомальной недостаточности как общем механизме, по-видимому, усиливающем развитие нейродегенерации в этих зонах, и это необходимо учитывать при разработке таргетных терапевтических стратегий, направленных на модуляцию лизосомальной функции.

Вклад авторов
Концепция и дизайн исследования – В.С. Сухоруков, Т.И. Баранич, В.В. Глинкина.
Сбор и обработка материала – Т.И. Баранич, О.В. Вельц, Д.Н. Воронков, Е.В. Щербак, А.П. Ракша.
Написание текста – В.С. Сухоруков, Т.И. Баранич, В.В. Глинкина.
Редактирование – К.М. Окулова, Е.В. Щербак, Д.С. Лазарев.

Author contributions
Conceived the study and designed the experiment – V.S. Sukhorukov, T.I. Baranich, V.V. Glinkina.
Collected the data and performed the analysis – T.I. Baranich, O.V. Velts, D.N. Voronkov, E.V. Shcherbak, A.P. Raksha.
Wrote the paper – V.S. Sukhorukov, T.I. Baranich, V.V. Glinkina.
Edited the manuscript – K.M. Okulova, E.V. Shcherbak, D.S. Lazarev.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T et al*. APP processing and synaptic function. Neuron. 2003;37(6):925–37. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00124-7.
2. *Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H.* Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. Neurology. 2002;58(12):1791–800. DOI: 10.1212/wnl.58.12.1791.
3. *Braak H, Braak E.* Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239–59. DOI: 10.1007/BF00308809.
4. *Andrade-Guerrero J, Martínez-Orozco H, Villegas-Rojas MM, Santiago-Balmaseda A, Delgado-Minjares KM, Pérez-Segura I et al.* Alzheimer's disease: understanding motor impairments. Brain Sci. 2024;14(11):1054. DOI: 10.3390/brainsci14111054.
5. *Tian Q, Resnick S, Ferrucci L.* Early characteristics and biomarkers of cognitive impairment and dementia with prior motor impairment. Innov Aging. 2022;6(Suppl 1):333. DOI: 10.1093/geroni/igac059.1313.
6. *Fares A, Borrmann D.* Neurochemical aspects of Alzheimer's disease and movement disturbances: a theory of β-amyloid and τ-protein. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2018;33(8):535–40. DOI: 10.1177/1533317518790631.
7. *Na HK, Cho H, Lee HS, Kim HK, Yoon S, Lee JH et al.* Neural basis of motor symptoms in Alzheimer's disease: role of regional tau burden and cognition. Alzheimers Dement. 2025;21(8):e70598. DOI: 10.1002/alz.70598.
8. *Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, Murphy C, Wingfield A, Bennett DA et al.* At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015;11(1):70–98. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.514.
9. *Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, Bento CF, Andrews SP, Ashkenazi A et al.* Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. Neuron. 2017;93(5):1015–34. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.01.022.
10. *Yau R, Rape M.* The increasing complexity of the ubiquitin code. Nat Cell Biol. 2016;18(6):579–86. DOI: 10.1038/ncb3358.
11. *Wang Q, Sun Y, Li TY, Auwerx J.* Mitophagy in the pathogenesis and management of disease. Cell Res. 2026;36(1):11–37. DOI: 10.1038/s41422-025-01203-7.
12. *Tran NLK, Hou X, Heckman MG, Fiesel FC, Koga S, Watkins MM et al*. Association of mitochondrial genetic background with pS65-Ub in Lewy body disease. Acta Neuropathol. 2026;151(1):23. DOI: 10.1007/s00401-026-02993-9.
13. *Hou X, Watzlawik JO, Cook C, Liu CC, Kang SS, Lin WL et al.* Mitophagy alterations in Alzheimer's disease are associated with granulovacuolar degeneration and early tau pathology. Alzheimers Dement. 2020;17(3):417–30. DOI: 10.1002/alz.12198.
14. *Fiesel FC, Watzlawik JO, Heckman MG, Blumenfeld SG, Rigby MJ, Kehili M et al.* Phosphorylated ubiquitin as a clinical biomarker for mitochondrial damage in neurodegenerative diseases. Aging Dis. 2025. DOI: 10.14336/AD.2025.1220.
15. *Krishnan S, Shrestha Y, Jayatunga DPW, Rea S, Martins R, Bharadwaj P.* Activate or inhibit? Implications of autophagy modulation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6739. DOI: 10.3390/ijms21186739.
16. *Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA et al.* The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. J Clin Invest. 2008;118(6):2190–9. DOI: 10.1172/JCI33585.
17. *Watzlawik JO, Hou X, Fricova D, Ramnarine C, Barodia SK, Gendron TF et al.* Sensitive ELISA-based detection method for the mitophagy marker p-S65-Ub in human cells, autopsy brain, and blood samples. Autophagy. 2021;17(9):2613–28. DOI: 10.1080/15548627.2020.1834712.
18. *Nashiro K, Sakaki M, Mather M*. Age differences in brain activity during emotion processing: reflections of age-related decline or increased emotion regulation? Gerontology. 2012;58(2):156–63. DOI: 10.1159/000328465.
19. *Notomi S, Ishihara K, Efstathiou NE, Lee JJ, Hisatomi T, Tachibana T et al*. Genetic LAMP2 deficiency accelerates the age-associated formation of basal laminar deposits in the retina. Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116(47):23724–34. DOI: 10.1073/pnas.1906643116.
20. *Law CY, Siu CW, Fan K, Lai WH, Au KW, Lau YM et al.* Lysosomal membrane permeabilization is involved in oxidative stress-induced apoptotic cell death in LAMP2-deficient iPSCs-derived cerebral cortical neurons. Biochem Biophys Rep. 2016;5:335–45. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.01.010.
21. *Krance SH, Wu CY, Chan ACY, Kwong S, Song BX, Xiong LY et al*. Endosomal-lysosomal and autophagy pathway in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2022;88(4):1279–92. DOI: 10.3233/JAD-220360.

Информация об авторах

Владимир Сергеевич Сухоруков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Татьяна Ивановна Баранич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук, доцент кафедры анатомии и гистологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Ольга Владимировна Вельц – научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Дмитрий Николаевич Воронков – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Ксения Максимовна Окулова – научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Дмитрий Сергеевич Лазарев – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук, доцент кафедры патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Екатерина Вадимовна Щербак – врач-патологоанатом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Александр Петрович Ракша – доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Валерия Владимировна Глинкина – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Author information

Vladimir S. Sukhorukov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.
https://orcid.org/0000-0002-0552-6939

Tatiana I. Baranich – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences; Associate Professor, Department of Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
https://orcid.org/0000-0002-8999-9986

Olga V. Velts – Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.
https://orcid.org/0009-0003-0223-7335

Dmitry N. Voronkov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.
https://orcid.org/0000-0001-5222-5322

Kseniia M. Okulova – Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.
https://orcid.org/0009-0009-8464-9766

Dmitry S. Lazarev – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences; Associate Professor, Department of Pathology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
https://orcid.org/0009-0004-8780-6425

Ekaterina V. Shcherbak – Pathologist, Pirogov City Clinical Hospital No. 1.
https://orcid.org/0009-0006-0346-4523

Alexander P. Raksha – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, Pirogov City Clinical Hospital No. 1.
https://orcid.org/0009-0005-7897-5179

Valeria V. Glinkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.
https://orcid.org/0000-0001-8708-6940