ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

СЛЕЗНАЯ ЖИДКОСТЬ КАК ИСТОЧНИК БИОМАРКЕРОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Чеснокова Н.Б.[1], Павленко Т.А.[1], Безнос О.В.[1], Нодель М.Р.[2]

[1]Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца, Москва, Россия
[2]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Состав слезной жидкости изменяется не только при заболеваниях глаз, но и при системных патологических процессах, в том числе в центральной нервной системе (ЦНС), что связано с разнообразием регуляторных влияний на продукцию слезы и вовлечением ЦНС в этот процесс. Представлены сведения об источниках метаболитов, поступающих в слезную жидкость, о механизмах регуляции состава слезы и об изменении его при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе. В слезной жидкости при этих заболеваниях происходят характерные изменения различных биорегуляторов белкового происхождения (цитокинов, факторов роста, синуклеинов и др.), а также катехоламинов. Они коррелируют с изменениями, происходящими в цереброспинальной жидкости, которые не всегда выявляются в крови, а также могут обнаруживаться еще до клинических проявлений болезни. Исследование состава слезы при нейродегенеративных процессах представляется перспективным неинвазивным методом раннего прогноза, мониторинга патологического процесса в ЦНС, а также контроля лечения, что важно для персонализированной терапии. В обзоре представлены данные литературы последних лет, а также результаты собственных исследований.

Ключевые слова: слезная жидкость; слезная железа; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; рассеянный склероз; боковой амиотрофический склероз.

Для цитирования: Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Нодель М.Р. Слезная жидкость как источник биомаркеров нейродегенеративных процессов в центральной нервной системе. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(5):5–13. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-5-13

Для корреспонденции: Чеснокова Наталья Борисовна, e-mail: nchesnokova2012@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах
Чеснокова Н.Б., https://orcid.org/0000-0002-7856-8005; e-mail: nchesnokova2012@yandex.ru
Павленко Т.А., https://orcid.org/0000-0001-8032-4248; e-mail: tanya1975_@inbox.ru
Безнос О.В., https://orcid.org/0000-0001-7557-4955; e-mail: olval2011@mail.ru
Нодель М.Р., https://orcid.org/0000-0003-2511-5560; e-mail: nodell_m@yahoo.com

TEAR FLUID AS A SOURCE OF BIOMARKERS FOR THE NEURODEGENERATION IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Chesnokova N.B.[1], Pavlenko T.A.[1], Beznos O.V.[1], Nodel M.R.[2]

[1]Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Composition of tear fluid alter not only in ocular diseases but in systemic pathologic processes including central nervous system (CNS) disorders. It is due to the variety of regulatory pathways for the tear production with active participation of CNS. The review represent data about mechanisms of tear production regulation, sources of metabolites present in tears, alterations of tear fluid composition in Alzheimer's and Parkinson diseases, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. These neurodegenerative diseases are accompanied by typical alteration of concentrations of different protein bioregulators (cytokines, growth factors, synucleins, etc.) and catecholamines. These alterations often correlate with ones in cerebrospinal fluid appearing even before the clinical manifestation of the disease. Thus tear fluid analyses is a promising non-invasive method for the early diagnostic, prognosis and monitoring of neurodegenerative diseases, and also for the personalized therapy. We tried to represent the most recent data because interest to this problem has increased during the last years, and our own data also.

Keywords: tear fluid; lacrimal gland; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; multiple sclerosis; amyotrophic lateral sclerosis.

For citation: Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Nodel M.R. Tear fluid as a source of biomarkers for the neurodegeneration in central nervous system. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2023;28(5):5–13. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-5-13
For correspondence: Natalya B. Chesnokova, e-mail: nchesnokova2012@yandex.ru
Acknowledgements. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Information about the authors
Chesnokova N.B., https://orcid.org/0000-0002-7856-8005; e-mail: nchesnokova2012@yandex.ru
Pavlenko T.A., https://orcid.org/0000-0001-8032-4248; e-mail: tanya1975_@inbox.ru
Beznos O.V., https://orcid.org/0000-0001-7557-4955; e-mail: olval2011@mail.ru
Nodel M.R., https://orcid.org/0000-0003-2511-5560; e-mail: nodell_m@yahoo.com

Received 13.04.2023
Accepted 06.10.2023

Сокращения: БА — болезнь Альцгеймера; БАС — боковой амиотрофический склероз; БП — болезнь Паркинсона; ВИП — вазоинтестинальный пептид; ДОФУК — дигидроксифенилуксусная кислота; НДЗ — нейродегенеративные заболевания; РС — рассеянный склероз; СЖ — слезная жидкость; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

Введение. Клинические проявления нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) как центральной нервной системы (ЦНС), так и глаз наступают на стадии необратимой гибели значительного количества нервных клеток. Для предотвращения или замедления их гибели необходима разработка методов выявления ранних стадий нейродегенерации. Подходы к диагностике ранних проявлений НДЗ представляют актуальную и еще не решенную проблему. Морфологические и функциональные изменения при НДЗ сопровождаются множественными метаболическими нарушениями, поэтому для поиска ранних маркеров НДЗ исследования метаболических изменений в биологических жидкостях — крови, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — являются перспективными.

Получено достаточно много доказательств того, что при НДЗ метаболические изменения в тканях глаза, особенно в сетчатке, могут отмечаться уже на ранних стадиях [1]. В то же время имеются указания на то, что нарушения функции сетчатки могут влиять на экспрессию генов в слезной железе, что приводит к изменениям в составе слезы [2]. Поэтому для оценки метаболических нарушений при НДЗ может быть использована слезная жидкость (СЖ), состав которой изменяется при нейродегенеративных процессах как в структурах глаза, так и ЦНС. Преимуществом СЖ как материала для исследования является возможность получать ее неинвазивно для мониторинга патологического процесса.

Слеза представляет собой многокомпонентную жидкость, имеющую в своем составе практически все компоненты плазмы крови, как правило, в меньших концентрациях, хотя содержание некоторых компонентов превышает их содержание в плазме крови. Выделение слезы находится под контролем автономной нервной системы, что позволяет слезным железам быстро реагировать на меняющиеся условия окружающей среды, а также изменения гомеостаза при локальных и системных патологических процессах.

Регуляция функции слезных желез. СЖ вырабатывается главной слезной железой и множеством добавочных слезных желез, расположенных в конъюнктиве (рис. 1) [3]. Механические, термические и химические воздействия активируют чувствительные нервные окончания в роговице и конъюнктиве, а воздействие света активирует зрительный нерв и рефлекторно стимулирует эфферентные парасимпатические и симпатические нервы в слезной железе.

Все функции структур, находящихся на передней поверхности глаза, взаимосвязаны на основе взаимодействия нервной, эндокринной, иммунной и сосудистой систем [3]. Слезную жидкость в основном вырабатывают ацинарные клетки, но и миоэпителиальные клетки, и клетки, выстилающие протоки, оказывают влияние на ее состав. Помимо этих

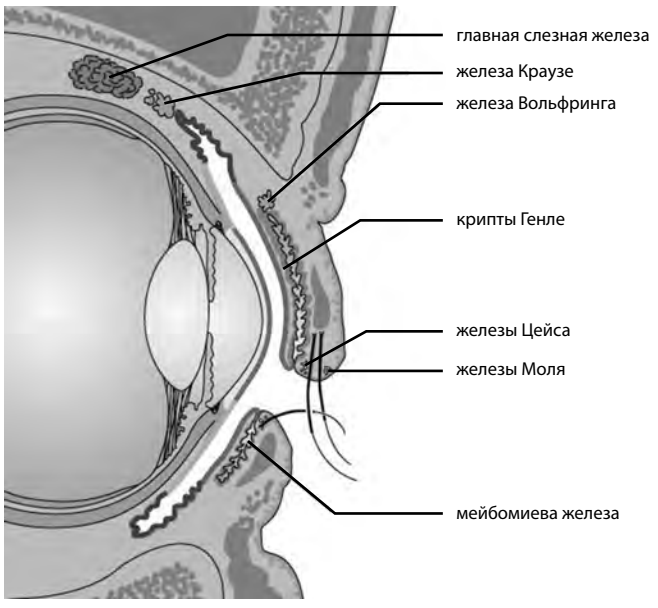

Рис. 1. Главная и дополнительные слезные железы
Fig. 1. Human main and accessory lacrimal glands

клеток в слезной железе присутствуют лимфоциты, плазматические клетки, тучные клетки, макрофаги.

В конъюнктиве между эпителиальными клетками расположены бокаловидные клетки, которые выделяют муцин и, собираясь в кластеры, образуют железы Манца или крипты Генле. Железы Цейса — это разновидность сальных желез. Они располагаются под эпителием вблизи волосяных фолликулов ресниц, в которые открываются их выводные протоки. Железы Моля — видоизмененные потовые железы. Их выводные протоки находятся на ресничном крае век кнаружи от выводных протоков мейбомиевых желез. Мейбомиевы железы представляют собой модифицированные сальные железы, расположенные в толще верхних и нижних век, в основном продуцирующие липиды. Высокая плотность иннервации мейбомиевых желез и присутствие в них различных нейропептидов указывают на большое влияние нервной системы на функцию этих желез [4]. Строма конъюнктивы содержит лимфоидную ткань, тучные клетки, плазматические клетки и нейтрофилы. В глубоких слоях конъюнктивы лежат эластические волокна, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы и железы Краузе и Вольфринга.

Таким образом, в СЖ могут поступать не только продукты секреции слезных желез, но и вещества, продуцируемые клетками, отвечающими за иммунную и воспалительную реакцию, такими как В-лимфоциты, Т-лимфоциты, макрофаги. Иммунокомпетентные клетки расположены не только диффузно по всей конъюнктиве, но и в виде лимфоидных фолликулов в подслизистом слое. Специализированные сосуды обеспечивают циркуляцию лимфоцитов [5]. Важным патогенетическим фактором НДЗ является нейровоспаление с характерными метаболическими проявлениями и реакцией иммунной системы, что отражается на составе СЖ.

Известно, что при НДЗ в результате мультисистемных структурных и нейрохимических изменений может нарушаться регуляция функций различных органов, в том числе слезных желез. В слезных железах представлена парасимпатическая и симпатическая (значительно меньше) иннервация [6]. Эфферентная иннервация главной слезной железы осуществляется нервными волокнами, отходящими от слезного ядра, расположенного в нижнем отделе варолиева моста. Секреция СЖ регулируется главным образом парасимпатической системой [7, 8], представленной нервными окончаниями двух типов: холинергическими, высвобождающими ацетилхолин, и ВИПергическими, вырабатывающими вазоинтестинальный пептид (ВИП) [9, 10]. В симпатической нервной системе основным нейромедиатором является норадреналин.

В регуляции продукции СЖ большую роль играют и дофаминергические нейроны. На это указывает гораздо большее по сравнению с плазмой крови содержание дофамина в слезе. Поэтому СЖ может служить надежным неинвазивным источником для исследования уровня дофамина [11, 12]. Дофамин служит предшественником норадреналина и адреналина, изменение содержания этих монаминов также выявлено в СЖ при БП [11, 12]. В СЖ обнаружены также метаболиты дофамина — дигидроксифенилуксусная кислота (ДОФУК) и гомованилиновая кислота [11]. Кроме того, ферменты, участвующие в метаболизме дофамина (например, тирозингидроксилаза и дофамин-β-гидроксилаза), были обнаружены в слезных железах мышей, крыс, кроликов, обезьян и человека [13, 14]. Показано, что секреция белка слезной железой кролика управляется посредством стимуляции пресинаптического D1-подобного рецептора [13, 15]. В мейбомиевых железах обнаружены ферменты, участвующие в синтезе катехоламинов — дофамин, β-гидроксилаза и тирозингидроксилаза [14]. В слезной железе также обнаружены рецепторы к серотонину, что свидетельствует о его участии в регуляции продукции слезы [16]. Другими регуляторами секреции слезных желез являются белки семейства эндотелиальных факторов роста [17]. Они стимулируют выделение СЖ и секрецию белка главной слезной железой и находятся в тесном взаимодействии с нейромедиаторами. Многие гормоны гипоталамо-гипофизарной системы оказывают влияние на секрецию СЖ, имеется множество связей между сетчаткой и гипоталамусом [18].

Хорошо известна реакция парного глаза на изменения, происходящие в другом глазу. Метаболические изменения в СЖ парного глаза обнаружены, например, при кератопластике, экспериментальном моделировании синдрома «сухого глаза» и атрофии пигментного эпителия сетчатки [19–22]. Точные механизмы реакции парного глаза пока не установлены, но, по-видимому, они происходят с участием различных нервно-гуморальных факторов, контролируемых ЦНС.

Таким образом, продукция СЖ находится под контролем ЦНС с участием автономной нервной системы и гуморальных факторов, что объясняет изменение ее состава при системных, в том числе нейродегенеративных процессах в ЦНС.

Болезнь Альцгеймера. У пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) отмечаются нарушения зрительной функции: сокращение поля зрения, снижение контрастной чувствительности и остроты зрения, нарушение цветового зрения и восприятия движений, а также зрительно-пространственные нарушения [23]. При БА на клинических стадиях обнаруживается истончение слоя нервных клеток сетчатки, атрофия зрительного нерва, потеря ганглиозных клеток сетчатки и патологические изменения ее сосудистой сети. У пациентов с БА амилоидные бляшки были обнаружены в сетчатке и хрусталике [24]. При БА уменьшается продукция слезы, снижается чувствительность роговицы и нарушается состояние слезной пленки [25, 26]. Выявлены характерные для БА изменения состава СЖ (табл. 1). Показана связь концентрации бета-амилоида и тау-белка в СЖ с тяжестью БА и степенью гибели нейронов, что позволяет рассматривать определение этих показателей в СЖ в качестве маркеров тяжести БА [27, 28]. Кроме того, по данным G. Kallo и соавт.,

в слезе пациентов с БА обнаружено значительное снижение концентрации основных белков слезы, обладающих антибактериальным и иммунорегуляторным действием: лизоцима, липокалина-1, лакритина. продуцируемых главной слезной железой. В то же время содержание дермцидина — местного антибактериального фактора, секретируемого эпителием конъюнктивы, было повышено. Измерение комплекса этих факторов в слезе было предложено в качестве потенциального биомаркера БА, поскольку оно позволяет прогнозировать заболевание с чувствительностью в 81% и специфичностью в 77% [29].

В ответ на дисфункцию и гибель нейронов при БА в клетках происходят изменения в экспрессии многих генов. Определение в СЖ пациентов с БА целого спектра факторов, регулирующих экспрессию, выявило еще два потенциальных маркера заболевания. Оказалось, что концентрация микро-РНК-200b-5p в СЖ при БА сильно увеличена по сравнению с контрольной группой, а эукариотический фактор инициации трансляции eIF4E (связывается со специфическим участком матричной РНК и облегчает ее связь с рибосомой) был обнаружен исключительно в образцах слез пациентов с БА [30]. Предполагается, что микро-РНК-200b-5p снижает токсичность β-амилоида [31]. Таким образом при БА происходят изменения белкового состава СЖ, отражающие изменения экспрессии генов и структуры белков, характерные для этого заболевания.

Болезнь Паркинсона (БП). БП среди нейродегенеративных заболеваний занимает по распространенности второе место после БА. При этом заболевании возникают разнообразные изменения работы зрительного анализатора, и они могут предшествовать появлению двигательных нарушений [33–35]. Выявляется существенное снижение корригируемой остроты зрения, контрастной чувствительности, изменение цветового зрения, снижение восприятия и анализа движений, изменяется реакция зрачка в ответ на различные стимулы. У пациентов с БП уменьшена толщина слоя нервных волокон сетчатки, слоя ганглиозных клеток, внутреннего и внешнего плексиформного слоев и увеличена толщина внутреннего ядерного слоя. Глаукома обнаруживается в 2,5–3 раза чаще, чем в общей популяции [36]. Заболевание приводит к существенным изменениям как состава СЖ, так и ее продукции. У пациентов имеются признаки синдрома сухого глаза, на что указывают тест на время разрыва слезной пленки и тест Ширмера [37, 38]. Сухость глаз развивается как из-за автономной дисфункции, влияющей на функционирование слезных желез, так и в связи со снижением частоты моргания. Описаны значительные изменения белкового состава СЖ при БП (табл. 2). M. Boerger и соавт. идентифицировали 571 белок в слезе пациентов с БП и здоровых людей [39]. Было установлено, что у пациентов с БП содержание 21 белка в СЖ существенно повышено, а 19 белков значительно снижено по сравнению со здоровыми людьми. Из белков, содержание которых

Таблица 1

Изменение состава слезы при болезни Альцгеймера

Изменение состава слезы	Источник
повышение концентрации тау-белка	27
увеличение продукции слезы (более 5 мкл/мин) повышение концентрации белка снижение уровня лакритина, липокалина-1, лизоцима С и дермцидина	29
фактор инициации трансляции 4Е (eIF4E) обнаружен только при БА повышение содержания микроРНК, особенно микро-РНК-200b-5p	30
повышение концентрации пептида Aβ42 свидетельствует о риске развития БА	32

Table 1

Tear composition alterations in Alzheimer disease

Tear composition alterations	Reference
tau-protein increase	27
tear production increase (more than 5 mcl/min) protein concentration increase decrease of lacritin, lipocalin-1, lysozyme-C and dermcidine	29
eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) appears only in Alzheimer disease increase of micro-RNA, especially micro-RNA-200b-5p	30
increase of peptide Aβ42 concentration is an indicator of risk of Alzheimer disease	32

увеличено, около 40% связаны с липидным обменом и 10% — с оксидативным стрессом. Обнаружено снижение содержания белков, ответственных за иммунные процессы, что свидетельствует о дисфункции локальной иммунной системы. При этом параоксоназа/арилэстераза 1 (PON1) обнаружена в СЖ только у пациентов с БП. Фермент PON1 удаляет токсичные окисленные липиды, а также защищает от бактериальной инфекции, разрушая бактериальные сигнальные молекулы, и увеличение его содержания способствует сохранению врожденного иммунитета организма. В работе A. Acera и соавт. в СЖ было идентифицировано 560 белков и показано, что при БП изменяется концентрация белков, участвующих в иммунных реакциях, воспалении, апоптозе, расщеплении коллагена, синтезе белка, транспорте липидов и работе лизосом. Наиболее специфичным для БП, по мнению авторов, является увеличение содержания преламина А/С, катепсина, кислой керамидазы ASAH1, переходной АТФазы эндоплазматического ретикулума, цитоплазматического динеина 1 и уменьшение концентрации трипептидилпептидазы. Все шесть белков связаны с нейродегенеративными процессами [40]. В СЖ у пациентов с БП увеличена концентрация провоспалительного цитокина — фактора некроза опухолей альфа (TNF-α), участвующего в нейровоспалении, но его уровень не коррелирует с продолжительностью или тяжестью БП [41]. В приведенных выше работах, посвященных изучению белкового состава СЖ при БП, описаны многочисленные изменения, однако подтверждение их специфичности и чувствительности для выявления риска БП требует дальнейших исследований.

Белок альфа-синуклеин является основным компонентом амилоидных агрегатов, обнаруживаемых в тельцах Леви, которые служат маркером БП. В норме этот белок регулирует высвобождение нейротрансмиттеров и участвует в синаптической передаче [42]. Показано также, что α-синуклеин может влиять на синтез дофамина, являясь ингибитором тирозингидроксилазы — фермента, определяющего скорость синтеза дофамина. Посттрансляционные модификации α-синуклеина (окисление, фосфорилирование, нитрозилирование) влияют на его способность к агрегации. Бóльшая часть α-синуклеина, входящего в состав телец Леви, фосфорилирована [43]. Фосфорилированный α-синуклеин накапливается в сетчатке параллельно с таковым в головном мозге, в том числе на ранних стадиях, предшествующих развитию клинических признаков паркинсонизма [44]. Предполагается, что уровень α-синуклеина вне ЦНС может служить маркером развития БП. В этой связи предпринимались исследования его содержания в клетках крови и физиологических жидкостях (ЦСЖ, плазма крови) [45]. Были получены противоречивые данные, что можно объяснить разнообразием применяемых методов оценки уровня α-синуклеина и разнообразием его форм. В дофаминергических нейронах он встречается в форме развернутого мономера и свернутого олигомера, который образует тельца Леви. В физиологическом состоянии поддерживается динамическое равновесие между мономерной и олигомерной формами. S.F. Hamm-Alvarez и соавт. изучали информативность определения общего содержания α-синуклеина (α-synTotal) и его олигомерной формы в базальной слезе в качестве биомаркера ранней стадии БП. Исследователи показали, что в СЖ больных наблюдалось значительное (почти четырехкратное) увеличение содержания олигомерной формы α-синуклеина при одновременном снижении его общей концентрации. Авторами также отмечено, что у мужчин уровень олигомерного α-синуклеина в СЖ увеличивается в 2 раза, в то время как у женщин — в 4,5 раза [46, 47]. C.W. Lin и соавт. обнаружили, что снижение плотности микрососудов сетчатки в сочетании с повышенными концентрациями α-синуклеина и легкой цепи нейрофиламента (НФЛ) в СЖ связаны с риском развития, прогрессированием БП. Белок НФЛ является структурным компонентом аксонального цитоскелета, выделяется в ЦСЖ вследствие повреждения или дегенерации аксонов и может рассматриваться как относительно неспецифический маркер патологии нервной системы [48, 49].

Содержание дофамина в СЖ намного превосходит его содержание в плазме крови. По данным N.S. Sharma и соавт., уровень дофамина в плазме крови составляет 97,2 ± 11,8 пг/мл, тогда как в слезе, собранной с помощью фильтровальной бумаги, он равен 279,0 ± 14,8 пг/мл, а в собранной стеклянным капилляром — 470,4 ± 37,6 пг/мл, что свидетельствует о его большом значении в локальном метаболизме глаза и дает возможность неинвазивным методом контролировать его уровень [12]. Содержание в СЖ дофамина и его метаболитов было измерено у пациентов с БП и у мышей с моделью паркинсонизма [50, 51]. У пациентов с БП до начала лечения было обнаружено, что в СЖ глаза на стороне начала заболевания более чем в 2 раза повышается концентрация норадреналина, и на 60% — концентрация его предшественника L-3,4-дигидроксифенилаланина. Концентрация адреналина была примерно вдвое ниже нормы в СЖ обоих глаз, изменений концентраций дофамина и его метаболита ДОФУК обнаружено не было. Изменение концентрации катехоламинов в СЖ было выявлено и у мышей, у которых воспроизводили модель доклинической и ранней клинической стадии паркинсонизма путем введения различных доз дофаминергического нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП). На обеих стадиях в СЖ была увеличена концентрация норадреналина и дофамина, а концентрация ДОФУК не изменялась. В тех же работах было проведено измерение активности α_2-макроглобулина в СЖ. Этот белок поступает в слезу из тканей глаза, а не из кровотока; функции его многообразны: он является белком острой фазы воспаления, регулятором содержания различных цитокинов и выполняет функцию шаперона, участвует в патогенезе нейродегенеративных процессов, на ранней стадии играя защитную роль, а при далеко зашедшем процессе участвует в запуске апоптоза нервных клеток [52]. Обнаружено, что активность α_2-макроглобулина была на 50% выше нормы в СЖ обоих глаз у пациентов с БП и на доклинической и ранней клинической стадии паркинсонизма у мышей.

Анализ чувствительности и специфичности исследованных показателей СЖ у пациентов с БП показал, что концентрация и содержание адреналина характеризуются наибольшим значением чувствительности (> 80%), тогда как концентрация норадреналина и активность α_2-макроглобулина демонстрируют очень высокую специфичность (> 85%). Наиболее перспективными биомаркерами БП в СЖ являются изменения концентрации норадреналина (специфичность = 88,9%), содержания адреналина (специфичность = 81,2%) и активности α_2-макроглобулина (специфичность = 92,3%) [51].

Рассеянный склероз (РС). При РС нарушение зрительной функции развивается вследствие ретробульбарного неврита зрительного нерва. Существует корреляция между толщиной слоя волокон зрительного нерва и снижением функции сетчатки и зрительных путей у пациентов с РС [53], а также со степенью атрофии головного мозга и объемом ЦСЖ [54]. Ряд исследований свидетельствуют о перспективности поиска биомаркеров РС в слезе (табл. 3).

Специфичным лабораторным диагностическим тестом для РС является выявление олигоклонального иммуноглобулина класса G в ЦСЖ [55]. Этот метод позволяет оценить изменения клональности иммуноглобулинов в ходе хронического иммунного ответа в ЦНС. Если при остром воспалении иммунный ответ обычно поликлональный, то по мере хронизации нарастает число тех клонов иммунных

Таблица 2

Изменение состава слезы при болезни Паркинсона

Изменение состава слезы	Источник
Повышено содержание белков суперсемейства S100 (S100A7, S100A8, S100A11), пиридоксина-6, аннексина-А5, глутатион-S-трансферазы-А1, аполипопротеинов (ApoD, ApoA4, ApoA1), α_2-макроглобулина, α_1-антихимотрипсина, профилина-1 Снижено содержание лактоферрина, кластерина, галектина 3, β_2-микроглобулина Сывороточная параоксоназа/арилэстераза 1 (PON1) обнаружена только у пациентов с болезнью Паркинсона	39
Повышено содержание ольфактомедина, матриксной металлопротеиназы 9, каспазы-14, миелобластина, γ-глутамилциклотрансферазы, катепсина D, кальмодулинподобного белка 5, белка-ответчика рецептора ретиноевой кислоты, митохондриальной малатдегидрогеназы, нейтрофильного ассоциированного с желатиназой липокалина Снижено содержание NAD(P)H-дегидрогеназы, пластина-3, миозина-14, цитозольной аминопептидазы, алкогольдегидрогеназы, пероксиредуксина-5, ингибитора рибонуклеазы, каталитической субъединицы АТФазы	40
Повышена концентрация фактора некроза опухоли альфа (TNF-α)	41
Общее количество α-синуклеина снижено, повышено содержание его олигомерной формы	46, 42
Повышено содержание α-синуклеина и легкой цепи нейрофиламентов	48
Повышен уровень норадреналина и L-ДОФА, повышена активность α_2-макроглобулина Снижен уровень адреналина	51, 50
Концентрация норадреналина, дофамина и активность α_2-макроглобулина повышены как на доклинической, так и на ранней клинической стадии на модели паркинсонизма у мышей	51

Table 2

Tear composition alterations in Parkinson's disease

Tear composition alterations	Reference
Increase of proteins from S100 superfamily (S100A7, S100A8, S100A11), piridoxine-6, annexin-A5, glutathione S-transferase-A1, apolipoproteins (ApoD, ApoA4, ApoA1), α_2-macroglobuline, α_1-antiproteinase, profilin-1 Decrease of lactoferrin, clusterin, galectin 3, β_2-microglobulin Serum paraoxonase/arylesterase 1 (PON1) was identified as one of the exclusive proteins in Parkinson Disease	39
Increase: olfactomedin-4, matrix metalloproteinase-9, caspase-14, myeloblastin, γ-glutamylcyclotransferase, cathepsin D, calmodulin-like protein 5, retinoic acid receptor responder protein, malate dehydrogenase mitochondrial, neutrophil gelatinase-associated lipocalin Decrease: NAD(P)H-dehydrogenase, plastin-3, myosin-14, cytosol aminopeptidase, alcohol dehydrogenase, peroxiredoxin-5 mitochondrial, ribonuclease inhibitor, V-type proton ATPase catalytic subunit A	40
Increase of tumor necrose factor α (TNF-α)	41
Decrease of total α-sinuclein, increase of oligomeric α-sinuclein	46, 42
Increase of α-sinuclein and neurofilament light chain	48
Increase of norepinephrine and L-DOPA concentrations and α_2-macroglobulin activity Decrease of epinephrine	51, 50
Increase of norepinephrine and dopamine concentrations and α_2-macroglobulin activity on the preclinical and early clinical stages of experimental Parkinsonism in mice	51

клеток, которые активно взаимодействуют с конкретными антигенами. Это приводит к формированию олигоклонального иммуноглобулина, появление которого отражает трансформацию специфического иммунного ответа по мере воспаления и указывает на хроническое воспаление в ЦНС. G. Calais и соавт. обнаружили олигоклональный IgG в ликворе у 63,8% и в СЖ у 42% пациентов с РС и сделали вывод о том, что неинвазивное выявление этих антител в СЖ может заменить определение их в ЦСЖ [56]. M.W. Hümmert и соавт. обнаружили в слезе 39% пациентов с РС олигоклональные IgG, идентичные таковым из ЦСЖ. Показано, что присутствие олигоклональных IgG в СЖ с высокой степенью достоверности связано с изменением зрительных вызванных потенциалов и ретробульбарным невритом зрительного нерва в анамнезе [57].

Протеомное исследование внеклеточных везикул в ликворе и СЖ пациентов выявило, что при РС они содержат сходные белки, участвующие в воспалении, ангиогенезе и передаче сигналов иммунного ответа. Авторы полагают, что такой метод исследования СЖ при РС высокоинформативен и более доступен, чем исследование ЦСЖ [58]. Изменения липидного состава СЖ пациентов с РС аналогичны таковым в ликворе. Эти изменения заключаются в нарушении состава фосфолипидов, и наиболее значимым оказалось снижение содержания сфингомиелинов. Обнаружено также повышение содержания некоторых аминокислот: серина, аспарагиновой кислоты и гистидина [59]. При РС в СЖ повышается концентрация ингибитора протеаз α_1-антихимотрипсина [60]. Авторы полагают, что этот показатель может стать многообещающим биомаркером для диагностики РС.

Боковой амиотрофический склероз (БАС). Слезная жидкость при БАС исследована мало, хотя это заболевание сопровождается офтальмологическими нарушениями. По данным конфокальной микроскопии при БАС выявлена нейропатия роговицы (уменьшение длины и густоты нервных волокон в роговице и увеличение количества дендритных клеток), степень которой зависит от тяжести заболевания [61]. Увеличение толщины сосудистой оболочки глаза также коррелирует с активностью нейродегенеративного процесса [62]. D. Ami и соавт. применили

Таблица 3

Изменение состава слезы при рассеянном склерозе

Изменение состава слезы	Источник
Наличие в СЖ олигоклональных иммуноглобулинов, присутствующих в ликворе при рассеянном склерозе	56
Наличие специфических для СЖ олигоклональных иммуноглобулинов	57
Наличие во внеклеточных везикулах специфических для РС белков, участвующих в воспалении, ангиогенезе и передаче сигналов иммунного ответа	58
Значительные изменения концентрации 30 фосфолипидов, специфических аминокислот и ацилкарнитинов Снижение концентрации многих сфингомиелинов	59
Повышение уровня α_1-антихимотрипсина	60

Table 3

Tear composition alterations in multiple sclerosis

Tear composition alterations	Reference
Identification of oligoclonal immunoglobulins specific for the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis	56
Identification of oligoclonal immunoglobulins specific for the tear fluid	57
Extracellular vesicles containing proteins specific for the multiple sclerosis participating in inflammation, angiogenesis and immune signaling	58
Significantly modulated concentration of 30 phospholipids, specific aminoacids and acylcarnitines Decreased concentration of many sphingomyelins	59
Increase of α_1-antichemotrypsin	60

инфракрасную и рамановскую микроспектроскопию в сочетании с многомерным анализом для исследования СЖ у пациентов с БАС и выявили в ней изменения в содержании и структуре белка. Также были обнаружены изменения физико-химических свойств липидов СЖ и снижение в ней уровня фенилаланина, что указывает на нарушение метаболизма аминокислот [63].

Заключение. Имеется достаточно много доказательств того, что состав СЖ изменяется при нейродегенеративных процессах в ЦНС. Получение СЖ в качестве материала для исследования не требует инвазивного вмешательства и при соблюдении надлежащих правил забора позволяет использовать ее для получения информации о патологическом процессе в динамике. Из представленных выше работ следует, что при нейродегенеративных заболеваниях в СЖ происходят характерные изменения, которые коррелируют с изменениями в ЦСЖ и могут выявляться еще до появления клинических симптомов. Поэтому исследование состава СЖ при нейродегенеративных заболеваниях представляется перспективным неинвазивным методом ранней диагностики, прогнозирования и мониторинга патологического процесса в ЦНС, а также контроля лечения, что важно для персонализированной терапии. Необходим дальнейший поиск специфичных для каждой патологии изменений в составе слезы, которые могут быть высокочувствительными биомаркерами заболеваний ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marchesi N., Fahmideh F., Boschi F., Pascale A., Barbieri A. Ocular Neurodegenerative Diseases: Interconnection between Retina and Cortical Areas. *Cells*. 2021;10(9):2394. https://doi.org/10.3390/cells10092394
2. Ohno Y., Yako T., Satoh K., Nagase H., Shitara A., Hara H., Kashimata M. Retinal damage alters gene expression profile in lacrimal glands of mice. *J Pharmacol. Sci.* 2022;149(1):20–26. https://doi.org/10.1016/j.jphs.2022.02.007
3. Сафонова Т.Н., Патеюк Л.С. Система глазной поверхности. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(1):96–103. [Safonova T.N., Pateiuk L.S. Ocular surface system integrity. *Vestnik Oftalmologii*. 2015;131(1):96–103. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/oftalma2015131196-102
4. Bründl M., Garreis F., Schicht M., Dietrich J., Paulsen F. Characterization of the innervation of the meibomian glands in humans, rats and mice. *Annals of Anatomy*, 2021;233:151609. https://doi.org/10.1016/j.aanat.2020.151609
5. Knop N., Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41(6):1270–1279.
6. Dartt D.A. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2009;28(3):155–177. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.04.003
7. Dartt D.A. Signal transduction and control of lacrimal gland protein secretion: a review. *Curr. Eye Res*. 1989;8:619–636.
8. Dias-Teixeira K. Lacrimal Gland Postganglionic Innervation: Unveiling the Role of Parasympathetic and Sympathetic Nerves in Stimulating Tear Secretion. *Am. J. Pathol.* 2020;190(5):968–969. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.03.001
9. Berczeli O., Szarka D., Elekes G., Vizvári E., Szalay L., Almássy J., Tálosi L., Ding C., Tóth-Molnár E. The regulatory role of vasoactive intestinal peptide in lacrimal gland ductal fluid secretion: A new piece of the puzzle in tear production. *Molecular Vision.* 2020;26:780–788.
10. Li D., Jiao J., Shatos M.A., Hodges R.R., Dartt D.A. Effect of VIP on intracellular [Ca2+], extracellular regulated kinase 1/2, and secretion in cultured rat conjunctival goblet cells. *Invest. Ophthalmol. .Vis. Sci.* 2013;54(4):2872–2884. https://doi.org/10.1167/iovs.12-11264
11. Martin X.D., Brennan M.C. Dopamine and its metabolites in human tears. *Eur. J. Ophthalmol.* 1993;3(2):83–8.
12. Sharma N.S., Acharya S.K., Nair A.P., Matalia J., Shetty R., Ghosh A., Sethu S. Dopamine levels in human tear fluid. *Ind. J. Ophthalmol.* 2019;67(1):38–41. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_568_18
13. Ji Y.W., Kang H.G., Song J.S., Jun J.W., Han K., Kim T.I., Seo K.Y., Lee H.K. The Dopaminergic Neuronal System Regulates the Inflammatory Status of Mouse Lacrimal Glands in Dry

Eye Disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021;62(4):14. https://doi.org/10.1167/iovs.62.4.14
14. Cox S.M., Nichols J.J. The neurobiology of the meibomian glands. *Ocular Surface*. 2014;12(3):167–177. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.01.005
15. Murakami T., Nakamura M., Fujihara T., Nakata K. Involvement of dopamine D1-like receptors in mediating increases in protein secretion from rabbit lacrimal gland. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 1999;15(5):447–454. https://doi.org/10.1089/jop.1999.15.447
16. Imada T., Nakamura S., Hisamura R., Izuta Y., Jin K., Ito M., Kitamura N., Tanaka K.F., Mimura M., Shibuya I., Tsubota K. Serotonin hormonally regulates lacrimal gland secretory function via the serotonin type 3a receptor. *Scientific Reports.* 2017;7(1):6965. https://doi.org/10.1038/s41598-017-06022-4
17. Dartt D.A. Interaction of EGF family growth factors and neurotransmitters in regulating lacrimal gland secretion. *Exp. Eye Res.* 2004;78(3):337–3345. https://doi.org/10.1016/s0014-4835(03)00202-1
18. Trachtman J.N. Vision and the hypothalamus. *Optometry.* 2010;81(2):100–115. https://doi.org/10.1016/j.optm.2009.07.016
19. Ham B.M., Jacob J.T., Cole R.B. Single eye analysis and contralateral eye comparison of tear proteins in normal and dry eye model rabbits by MALDI-ToF mass spectrometry using wax-coated target plates. *Anallytical and Bioanalytical Chemistry.* 2007;387(3):889–900.
20. Куренков В.В., Кашникова О.А, Полунин Г.С,. Шелудченко В.М., Безнос О.В., Чеснокова Н.Б. Влияние лазерного специализированного кератомилеза на концентрацию ионов калия в слезной жидкости. *Вестник офтальмологии*. 2001;117(1):36–38. [Kurenkov V.V., Kashnikova O.A., Polunin G.S., Sheludchenko V.M., Beznos O.V., Chesnokova N.B. Influence of specialized lazer keratomileusis on the concentration of potassium ions in the tear fluid. *Vestnik Oftalmologii* 2001;117(1):36–38. (In Russ.)].
21. Гундорова Р.А., Макаров П.В., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. Влияние односторонней кератопластики на заживление роговицы парного глаза при двусторонних ожогах. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии в лечении заболеваний роговицы». 2004:108–110. [Gundorova R.A., Makarov P.V., Chesnokova N.B., Beznos O.V. Vliyanie odnostoronnei keratoplastiki na zajivlenije rogovitsy parnogo glasa pri dvustoronnikh ojogah. Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenzija 'Novyje technologii v lechenii zabolevanij rogovitsy'. 2004:108–110. (In Russ.)]. ISBN:5-900836-25-8
22. Нероева Н.В., Чеснокова Н.Б., Катаргина Л.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Илюхин П.А., Уткина О.А. Изменение активности альфа-2-макроглобулина и содержания эндотелина в слезной жидкости при моделировании атрофии ретинального пигментного эпителия у кроликов. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(3):112–117. [Neroeva N.V., Chesnokova N.B., Katargina L.A., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Ilyukhin P.A., Utkina O.A. Changes of Alpha-2-Macroglobulin Activity in Tears in Experimental Retinal Pigment Epithelium Atrophy in Rabbit. *Russion Ophthalmological Journal.* 2022;15(3):112–117. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-112-117
23. Romaus-Sanjurjo D., Regueiro U., López-López M., Vázquez-Vázquez L., Ouro A., Lema I., Sobrino T. Alzheimer's Disease Seen through the Eye: Ocular Alterations and Neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2486. https://doi.org/10.3390/ijms23052486
24. Czakó C., Kovács T., Ungvari Z., Csiszar A., Yabluchanskiy A., Conley S., Csipo T., Lipecz A., Horváth H., Sándor G.L., István L., Logan T., Nagy Z.Z., Kovács I. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early diagnosis and prognosis. *Geroscience.* 2020;42(6):1499–1525. https://doi.org/10.1007/s11357-020-00252-7
25. Örnek N., Dağ E., Örnek K. Corneal Sensitivity and Tear Function in Neurodegenerative Diseases. *Curr. Eye Res.* 2015;40(4):423–428. https://doi.org/10.3109/02713683.2014.930154
26. Roda M., Ciavarella C., Giannaccare G., Versura P. Biomarkers in Tears and Ocular Surface: A Window for Neurodegenerative Diseases. *Eye and Contact Lens.* 2020;46(Suppl. S2):S129–S134. https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000663
27. Gijs M., Ramakers I.H.G.B., Visser P.J., Verhey F.R.J., van de Waarenburg M.P.H., Schalkwijk C.G., Nuijts R.M.M.A., Webers C.A.B. Association of tear fluid amyloid and tau levels with disease severity and neurodegeneration. *Sci. Rep.* 2021;11(1):22675. https://doi.org/10.1038/s41598-021-01993-x
28. Gijs M., Nuijts R.M., Ramakers I., Verhey F., Webers C.A.B. Differences in Tear Protein Biomarkers between Patients with Alzheimer's Disease and Controls. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(9):1744.
29. Kalló G., Emri M., Varga Z., Ujhelyi B., Tozsér J., Csutak A., Csosz É. Changes in the Chemical Barrier Composition of Tears in Alzheimer's Disease Reveal Potential Tear Diagnostic Biomarkers. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0158000. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158000
30. Kenny A., Jiménez-Mateos E.M., Zea-Sevilla M.A., Rábano A., Gili-Manzanaro P., Prehn J.H.M., Henshall D.C., Ávila J., Engel T., Hernández F. Proteins and MicroRNAs Are Differentially Expressed in Tear Fluid from Patients with Alzheimer's Disease. *Sci. Rep.* 2019;9(1):15437. https://doi.org/10.1038/s41598-019-51837-y
31. Higaki S., Muramatsu M., Matsuda A., Matsumoto K., Satoh J., Michikawa M., Niida S. Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196929. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196929
32. Del Prete S., Marasco D., Sabetta R.S. , Del Prete A., Zito Marino F., Franco R., Troisi S., Troisi M., Cennamo G. Tear Liquid for Predictive Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Sci. Rep.* 2021;4:26. https://doi.org/10.3390/reports4030026
33. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Угрюмов М.В. Патология органа зрения как одно из проявлений болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(9):124–131. [Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Ugrumov M.V. Ophthalmic disorders as a manifestation of Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(9):124–131. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/jnevro201711791124-131
34. Zhang Y., Zhang X., Yue Y., Tian T. Retinal Degeneration: A Window to Understand the Origin and Progression of Parkinson's Disease? *Front. Neurosci.* 2022;15:799526. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.799526
35. Nowacka B., Lubinski W., Honczarenko K., Potemkowski A., Safranow K. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Med. Sci. Monit.* 2014;20:2243–2249. https://doi.org/10.12659/MSM.890861
36. Bayer A.U., Ferrari F., Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* 2002;47(3):165–168. https://doi.org/10.1159/000047976
37. Ulusoy E.K., Ulusoy D.M. Evaluation of corneal sublayers thickness and corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Int. J. Neurosci.* 2021;131(10):939–945. https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1761353
38. Tamer C., Melek I.M., Duman T., Oksüz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology.* 2005;112(10):1795. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.04.025
39. Boerger M., Funke S., Leha A., Roser A.E., Wuestemann A.K., Maass F., Bähr M., Grus F., Lingor P. Proteomic analysis of tear fluid reveals disease-specific patterns in patients with Parkinson's disease — A pilot study. *Parkinsonism Related Disorders*. 2019;63:3–9. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.03.001
40. Acera A., Gómez-Esteban J.C., Murueta-Goyena A., Galdos M., Azkargorta M., Elortza F., Ruzafa N., Ibarrondo O., Pereiro X., Vecino E. Potential Tear Biomarkers for the Diagnosis of Par-

kinson's Disease-A Pilot Study. *Proteomes.* 2022;10(1):4. https://doi.org/10.3390/proteomes10010004
41. Çomoglu S.S., Güven H., Acar M., Ozturk G., Koçer B. Tear levels of tumor necrosis factoralpha in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 2013;553:63–67. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.08.019
42. Magalhães P., Lashuel H.A. Opportunities and challenges of alpha-synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease and other synucleinopathies. *NPJ Parkinson's Disease.* 2022;8(1):93. https://doi.org/10.1038/s41531-022-00357-0
43. Anderson J., Walker D.E., Goldstein J.M. de Laat R., Banducci K., Caccavello R.J., Barbour R., Huang J., Kling K., Lee M., Diep L., Keim P.S., Shen X., Chataway T., Schlossmacher M.G., Seubert P., Schenk D., Sinha S., Gai W.P., Chilcote T.J. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease. *J. Biol. Chem*. 2006;281(40):29739–29752. https://doi.org/10.1074/jbc.M600933200
44. Ortuño-Lizarán I., Beach T.G., Serrano G.E., Walker D.G., Adler C.H., Cuenca N. Phosphorylated α-synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity. *Movement Disorders*. 2018;33(8):1315–1324. https://doi.org/10.1002/mds.27392
45. Malek N., Swallow D., Grosset K.A., Anichtchik O., Spillantini M., Grosset D.G. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease — a systematic review. *Acta Neurol. Scand.* 2014;130(2):59–72. https://doi.org/10.1111/ane.12247
46. Hamm-Alvarez S.F., Okamoto C.T., Janga S.R., Feigenbaum D., Edman M.C., Freire D., Shah M., Ghanshani R., Mack W.J., Lew M.F. Oligomeric a-synuclein is increased in basal tears of Parkinson's patients. *Biomarkers in Medicine*. 2019;13:941–952. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0167
47. Edman M.C., Janga S.R., Kakan S.S., Okamoto C.T., Freire D., Feigenbaum D., Lew M., Hamm-Alvarez S.F. Tears — more to them than meets the eye: why tears are a good source of biomarkers in Parkinson's disease. *Biomarkers in Medicine*. 2020;14(2):151–163. https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0364
48. Lin C.W., Lai T.T., Chen S.J., Lin C.H. Elevated α-synuclein and NfL levels in tear fluids and decreased retinal microvascular densities in patients with Parkinson's disease. *Geroscience*. 2022;44(3):1551–1562. https://doi.org/10.1007/s11357-022-00576-6
49. Magalhães P., Lashuel H.A. Opportunities and challenges of alpha-synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease and other synucleinopathies. *NPJ Parkinson's Disease*. 2022;8(1):93. https://doi.org/10.1038/s41531-022-00357-0
50. Ким А.Р., Нодель М.Р., Павленко Т.А., Чеснокова Н.Б., Яхно Н.Н., Угрюмов М.В. Катехоламины слезной жидкости как биомаркеры болезни Паркинсона: клиническое и экспериментальное исследование. *Acta Naturae*. 2019;11(4):99–103. [Kim A.R., Nodel M.R., Pavlenko T.A., Chesnokova N.B., Yakhno N.N., Ugrumov M.V. Tear Fluid Catecholamines As Biomarkers of the Parkinson's Disease: A Clinical and Experimental Study. *Acta Naturae*. 2019;11(4):99–103. (In Puss.)]. https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-99-103
51. Bogdanov V., Kim A., Nodel M., Pavlenko T., Pavlova E., Blokhin V., Chesnokova N., Ugrumov M. A Pilot Study of Changes in the Level of Catecholamines and the Activity of α-2-Macroglobulin in the Tear Fluid of Patients with Parkinson's Disease and Parkinsonian Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4736. https://doi.org/10.3390/ijms22094736
52. Rehman A.A., Ahsan H., Khan F.H. α-2-Macroglobulin: A physiological guardian. *J. Cell. Phys.* 2013;228:1665–1675. https://doi.org/10.1002/jcp.24266
53. Parisi V., Manni G., Spadaro M., Colacino G., Restuccia R., Marchi S., Bucci M.G., Pierelli F. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40(11):2520–2527.
54. Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D.S., Smith S.A., Pulicken M., Balcer L.J., Frohman E.M., Cutter G., Calabresi P.A. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69(16):1603–1609. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000295995.46586.ae
55. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K., Galetta S.L., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Marrie R.A., Miller A.E., Miller D.H., Montalban X., Mowry E.M., Sorensen P.S., Tintoré M., Traboulsee A.L., Trojano M., Uitdehaag B.M.J., Vukusic S., Waubant E., Weinshenker B.G., Reingold S.C., Cohen J.A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurology*. 2018;17(2):162–173. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2
56. Calais G., Forzy G., Crinquette C., Mackowiak A., de Seze J., Blanc F., Lebrun C., Heinzlef O., Clavelou P., Moreau T., Hennache B., Zephir H., Verier A., Neuville V., Confavreux C., Vermersch P., Hautecoeur P. Tear analysis in clinically isolated syndrome as new multiple sclerosis criterion. *Multiple Sclerosis.* 2010;16(1):87–92. https://doi.org/10.1177/1352458509352195
57. Hümmert M.W., Wurster U., Bönig L., Schwenkenbecher P., Sühs K.W., Alvermann S., Gingele S., Skripuletz T., Stangel M. Investigation of Oligoclonal IgG Bands in Tear Fluid of Multiple Sclerosis Patients. *Front. Immunol*. 2019;10:1110. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01110
58. Pieragostino D., Lanuti P., Cicalini I., Cufaro M.C., Ciccocioppo F., Ronci M., Simeone P., Onofrj M., van der Pol E., Fontana A., Marchisio M., Del Boccio P. Proteomics characterization of extracellular vesicles sorted by flow cytometry reveals a disease-specific molecular cross-talk from cerebrospinal fluid and tears in multiple sclerosis. *J. Proteom.* 2019;204:103403. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103403
59. Cicalini I., Rossi C., Pieragostino D., Agnifili L., Mastropasqua L., di Ioia M., De Luca G., Onofrj M., Federici L., Del Boccio P. Integrated Lipidomics and Metabolomics Analysis of Tears in Multiple Sclerosis: An Insight into Diagnostic Potential of Lacrimal Fluid. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1265. https://doi.org/10.3390/ijms20061265
60. Salvisberg C., Tajouri N., Hainard A., Burkhard P.R., Lalive P.H., Turck N. Exploring the human tear fluid: discovery of new biomarkers in multiple sclerosis. *Proteomics Clin. Appl.* 2014;8(3–4):185–194. https://doi.org/10.1002/prca.201300053
61. Fu J., He J., Zhang Y., Liu Z., Wang H., Li J., Chen L., Fan D. Small fiber neuropathy for assessment of disease severity in amyotrophic lateral sclerosis: corneal confocal microscopy findings. *Orphanet J. Rare Dis.* 2022;17(1):7. https://doi.org/10.1186/s13023-021-02157-w
62. Cennamo G., Montorio D., Ausiello F.P., Magno L., Iodice R., Mazzucco A., Iuzzolino V.V., Senerchia G., Brescia Morra V., Nolano M., Costagliola C., Dubbioso R. Correlation between Retinal Vascularization and Disease Aggressiveness in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biomedicines.* 2022;10(10):2390. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102390
63. Ami D., Duse A., Mereghetti P., Cozza F., Ambrosio F., Ponzini E., Grandori R., Lunetta C., Tavazzi S., Pezzoli F., Natalello A. Tear-Based Vibrational Spectroscopy Applied to Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Analytical Chemistry.* 2021;93(51):16995–17002. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c02546

Поступила 13.04.2023
Принята к печати 06.10.2023