

# Биомаркеры крови в ранней диагностике болезни Альцгеймера

Е.А. Коваленко, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Е.В. Махнович, к.м.н.<sup>1,2</sup>, А.В. Первунина<sup>1</sup>, К.А. Акимов<sup>1</sup>, Е.А. Мараховская<sup>1</sup>, А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Екатерина Андреевна Коваленко, ekaterinakov90@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Первунина А.В. и др. Биомаркеры крови в ранней диагностике болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (45): 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-45-30-36

*Болезнь Альцгеймера (БА) является одной из важнейших проблем современной неврологии, поскольку приводит к развитию деменции, которая оказывает огромное влияние на жизнь пациентов, нарушая социальное и профессиональное функционирование. Преимуществами ранней диагностики БА являются своевременное назначение медикаментозной терапии на ранних стадиях заболевания, уменьшение выраженности инвалидизации и повышение качества жизни пациентов. К эталонным методам ранней диагностики БА относятся магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, амилоидная ПЭТ, тау-ПЭТ, а также исследование спинномозговой жидкости. Однако их применение ограничено из-за высокой стоимости, сложности выполнения и инвазивности. Поэтому поиск других доступных в клинической практике информативных биомаркеров – первостепенная задача современных исследований БА. Доступность и малоинвазивность лабораторных методов исследования крови для определения биомаркеров отвечают требованиям ранней диагностики БА и широкомасштабного прескрининга или скрининга БА в совокупности с другими методами исследования. В данной статье описаны биомаркеры плазмы крови как потенциальные маркеры ранней диагностики БА.*

**Ключевые слова:** деменция, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, биомаркеры крови, бета-амилоид, тау-протеин, нейрофиламент, нейрогранин, глиальный фибриллярный кислый белок

С каждым годом увеличивается число пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), и это одна из важнейших проблем современной неврологии. БА считается лидирующей причиной деменции и оказывает огромное влияние на жизнь пациентов, нарушая социальное и профессиональное функционирование.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире деменция диагностирована примерно у 55 млн человек. Ожидается, что к 2050 г. этот показатель возрастет до 152 млн. С экономической точки зрения БА – серьезная проблема общественного здравоохранения. Так, к 2030 г. глобальные затраты на лечение пациентов с БА достигнут 2 трлн долларов США [1].

В основе развития БА лежит накопление бета-амилоида (Аβ) в веществе головного мозга (ГМ) в виде внеклеточных Аβ-бляшек. Аβ образуется под действием бета- и гамма-секретазы из белка – предшественника Аβ с формированием нерастворимых патогенных соединений. Вследствие этого возникают воспаление и усиленный апоптоз [2].

Возрастает также интерес к теории развития БА, связанной с нарушением синаптической передачи. У пациентов со средней степенью тяжести заболевания снижается уровень пресинаптического белка. С увеличением степени развития заболевания наблюдается преобладание потери синапсов над потерей нейронов, что обусловлено прогрессирующим деменции [3].

Важное место в патогенезе БА занимает теория накопления тау-протеина, согласно которой нарушение его фосфорилирования приводит к образованию нейрофибриллярных клубков и последующей гибели нейронов. Следует отметить, что накопление Аβ и тау-протеина начинается более чем за десять лет до появления первых клинических симптомов заболевания. Поэтому патологические изменения, характерные для БА, можно выявить с помощью лабораторных и инструментальных методов диагностики уже на ранних стадиях заболевания. Однако из-за отсутствия клинической симптоматики БА пациенты не обращаются за медицинской помощью в этот период [3].

На данный момент диагностика БА включает магнитно-резонансную томографию (МРТ) для визуализа-

ции участков атрофии ГМ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) для оценки снижения метаболизма в ГМ, ПЭТ для обнаружения повышения накопления А $\beta$  и тау-протеина в тканях мозга, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, которая позволяет оценить состояние регионарного кровотока в различных областях мозга за счет аккумуляции радионуклидов, а также исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) со снижением соотношения А $\beta$ 42/А $\beta$ 40 и повышением уровня фосфорилированного тау-протеина (p-тау) [4].

Большинство лабораторных биомаркеров для прижизненной диагностики или мониторинга БА изучаются именно в СМЖ, поскольку она связана с интерстициальной жидкостью ГМ и напрямую отражает биохимические изменения в нем. Диагностическая точность исследования биомаркеров в СМЖ составляет 85–90% [5]. Следует отметить, что применение методов диагностики БА ограничено из-за сложности выполнения и высокой стоимости, что приводит к острой потребности в новых, недорогих и малоинвазивных методах. В связи с этим проводятся исследования по поиску потенциальных биомаркеров БА в других биологических жидкостях, в том числе в крови [5, 6]. Большое значение исследований в этом направлении обусловлено тем, что для разработки новых лекарственных препаратов необходимо включение в исследования пациентов на ранних стадиях БА, но обоснование проведения дорогостоящих методов диагностики больным без клинических симптомов БА затруднительно. В то же время забор крови имеет преимущество в силу простоты выполнения, отсутствия необходимости дорогого оснащения и подготовки персонала, возможности осуществления в учреждении первичной медико-санитарной помощи. Поэтому оценку биомаркеров БА в крови можно рассматривать как метод широкомасштабного скрининга, после которого пациентов будут направлять на дообследование посредством эталонных методов диагностики БА (МРТ ГМ, исследование СМЖ, ПЭТ). Скорее всего это позволит диагностировать заболевание у бессимптомных пациентов и сыграет значимую роль в проведении клинических исследований, направленных на поиск эффективной терапии БА [6].

К сожалению, сегодня в клинической практике нет лекарственных средств, способных окончательно остановить прогрессирование БА. Результаты использования антиамилоидной терапии можно назвать скорее спорными из-за относительно минимальной эффективности при наличии выраженных побочных эффектов: инфузионные реакции, отек ГМ. Необходимо подчеркнуть, что в исследованиях принимали участие только пациенты с симптоматической БА: с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и легкой деменцией. Поэтому отсутствие значимой эффективности антиамилоидной терапии может быть связано со слишком поздним вмешательством в течение болезни, что повышает значимость рассмотрения вопроса применения биомаркеров крови в диагностике БА [7].

Так, в ходе клинических исследований, направленных на разработку антиамилоидных лекарственных средств, отмечалось, что биомаркеры плазмы крови (соотношение А $\beta$ 42/А $\beta$ 40 в сочетании с определенным аполипопротеина Е (АПОЕ)) могут быть использованы для прескрининга пациентов с БА. Это приводит к сокращению общего количества необходимых скрининговых амилоидных ПЭТ-сканирований и общих затрат на отбор пациентов с бессимптомной или минимально симптоматической БА, а следовательно, может ускорить разработку патогенетически обоснованной эффективной терапии с возможностью применения на ранних стадиях заболевания [8]. Кроме того, биомаркеры крови можно рассматривать в качестве лабораторного метода скрининга БА. Маловероятно, что они превзойдут биомаркеры СМЖ и будут использоваться в качестве основного диагностического инструмента при БА. Тем не менее они могут иметь большой потенциал при использовании в комбинации с нейропсихологическими тестами и рутинной МРТ-диагностикой на этапе скрининга. Результаты исследований по данной теме противоречивы. В связи с этим изучение проблемы вызывает большой научный интерес, что обусловлено социальной значимостью БА в современном обществе и актуальностью поиска новых диагностических инструментов и терапевтических возможностей при БА.

*Цель обзора* – проанализировать данные литературы о биомаркерах плазмы крови при БА, перспективных для исследования на ранней стадии заболевания.

### **Биомаркеры плазмы крови при БА**

Биомаркер представляет собой индикатор нормальных биологических и патологических процессов [9]. Биомаркеры БА подразделяются на две категории – связанные с амилоидозом (накопление А $\beta$  в ГМ) и отображающие нейродегенерацию (повышение уровня тау-протеина и p-тау) [10]. Между тем уже создаются биомаркеры, которые свидетельствуют о наличии других патогенетических механизмов БА – нейровоспалении, апоптозе, окислительном стрессе, синаптической дисфункции [11].

*Бета-амилоид.* А $\beta$  является главным белковым компонентом диффузных и сенильных бляшек. Выделяют две формы А $\beta$  – А $\beta$ 40 в ядре зрелых бляшек и патогенный А $\beta$ 42 в диффузных амилоидных агрегатах [12]. Предполагают, что определение А $\beta$  в крови является доступной потенциальной альтернативой диагностики БА [13].

Появление гиперчувствительных методов, таких как анализ одной молекулярной массы (SIMOA) и иммунопреципитация – масс-спектрометрия (IP-MS), позволило обнаружить незначительные изменения уровня А $\beta$  в плазме крови [14]. В результате усовершенствования метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) выявлен оптимальный диагностический биомаркер – соотношение А $\beta$ 42/А $\beta$ 40 в плазме крови у пациентов с БА. С одной стороны, в литературе представлены данные о том, что чувствительность этого метода составляет 96,7%, специфичность – 81,0%, точность –

90,2% при выявлении БА. Показано, что соотношение  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в плазме крови коррелирует с соотношением  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в СМЖ ( $r = 0,785$ ;  $p < 0,0001$ ) [15]. С другой стороны, получены данные о том, что снижение соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  чаще регистрируется в СМЖ, чем в крови [16]. Вероятно, это связано с тем, что на уровень  $A\beta$  в плазме крови влияет метаболизм  $A\beta$  вне ГМ [17]. Так, на результаты соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  могут влиять отклонения в измерениях на преаналитическом (например, тип трубки и время от сбора крови до центрифугирования и пипетирования) и аналитическом этапах [18]. Таким образом, соотношение  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в СМЖ в целом имеет более высокую диагностическую точность и меньшую восприимчивость к изменениям, чем соотношение  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в плазме крови [16]. В связи с этим требуется поиск новых методов и возможных диагностических алгоритмов для повышения устойчивости плазмы крови, особенно на преаналитическом этапе. Еще одним вариантом повышения диагностической точности может быть сочетание показателя соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  с другими биомаркерами плазмы крови, такими как тау-протеин или глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP).

**Тау-протеин.** Другим классическим биомаркером БА признан повышенный уровень  $p$ -тау. Основная физиологическая роль тау-протеина заключается в стабилизации микротрубочек в нейронных аксонах [19]. При БА нейроаксиальная дегенерация приводит к увеличению высвобождения тау-протеина из нейронов. Кроме того, тау-протеин подвергается укорочению и гиперфосфорилированию с последующим образованием нейрофибриллярных клубков [20].

Согласно данным литературы, существуют различные варианты  $p$ -тау ( $p$ -тау 181,  $p$ -тау 217,  $p$ -тау 231), которые описаны как биомаркеры БА, позволяющие диагностировать заболевание [21, 22]. Поскольку фосфорилирование аминокислотных остатков в тау-протеине в основном происходит по треонину 181, исследуется чаще именно этот вариант  $p$ -тау 181 [23]. Повышение в СМЖ  $p$ -тау 181 отражает степень повреждения нейронов при БА и является более специфичным для БА, чем повышение общего тау-протеина ( $t$ -тау), хотя последнее также учитывается при диагностике БА и оценивается как ее классический биомаркер [21].

В ретроспективном исследовании 2021 г. E.H. Thijssen и соавт. [24] анализировали биомаркеры плазмы, а именно  $p$ -тау 181 и  $p$ -тау 217, полученные от 593 пациентов, у которых были диагностированы БА, лобно-височная деменция (ЛВД) и легкие КН. Это позволило подтвердить отличительные диагностические характеристики для дифференциации пациентов с БА от пациентов с другими нейродегенеративными расстройствами. Концентрации  $p$ -тау 217 и  $p$ -тау 181 были увеличены у пациентов с БА по сравнению с пациентами с другими нейродегенеративными расстройствами. Имеются также данные, что  $p$ -тау в плазме крови недостаточно специфичен для диагностики БА. Так, K. Blennow [25] отмечает, что высокий уровень  $p$ -тау является общим биомаркером нейродегенерации, а не специфичным для БА.

В то же время получены интересные данные о том, что использование нескольких биомаркеров, включая  $p$ -тау, может иметь высокую диагностическую значимость. В исследовании 2022 г. S. Janelidze и S. Palmqvist [26], в котором участвовал 591 пациент без КН и 304 пациента с УКН из двух независимых когорт (BioFINDER-1, BioFINDER-2), была предложена прогностическая модель риска БА. На основании данных о когнитивном статусе пациента, носительстве гена  $APOE4$ ,  $p$ -тау 217 и соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в плазме крови рассчитывалась индивидуальная вероятность развития БА (вероятность снижения  $A\beta$  в СМЖ). Сопоставление данных плазмы крови с данными оценки СМЖ позволило подтвердить, что наиболее точным прогностическим биомаркером при доклинической и продромальной стадии БА служит комбинация соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  и  $p$ -тау 217 в плазме крови [26].

**Нейрофиламент.** Легкая цепь нейрофиламента (NfL) представляет собой специфичный для нейрона промежуточный filamentный белок, выявленный недавно и используемый в качестве биомаркера повреждения нейронов. NfL является биомаркером подкорковой аксональной дегенерации [27]. Важно отметить, что более высокие уровни NfL связаны с более быстрым прогрессированием заболевания и более высокими показателями атрофии ГМ при большинстве нейродегенеративных расстройств [28]. Таким образом, NfL можно рассматривать как показатель интенсивности продолжающейся нейродегенерации.

Предполагается, что NfL плазмы крови, как недорогой и менее инвазивный параметр, может заменить NfL в СМЖ при оценке нейродегенеративных процессов из-за наличия статистически значимой корреляции между этими показателями [28]. Длительное время в плазме крови измеряли с использованием ИФА и технологии автоматической электрохемилюминесценции (ECL). Однако чувствительность ИФА для количественного определения NfL в плазме крови и ECL для определения самых низких концентраций NfL оказалась недостаточной. Поэтому в настоящее время в исследованиях используется сверхчувствительная платформа SIMOA.

Перекрестные исследования показали, что у пожилых людей с УКН уровень NfL в плазме крови выше, чем у лиц без КН, а более высокий уровень NfL связан с ухудшением когнитивных функций с течением времени. В исследовании Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) у пациентов с УКН и БА в отличие от контрольной группы обнаружен высокий уровень NfL в плазме крови. Достоверность данной диагностики аналогична обнаружению  $A\beta_{42}$  в СМЖ [29].

Вместе с тем ряд авторов указывают на то, что NfL плазмы крови неспецифичен для БА и повышен при всех нейродегенеративных заболеваниях, в частности при ЛВД [30, 31] и атипичных паркинсонических расстройствах, а также после инсульта, черепно-мозговой травмы или острой сердечной патологии. NfL также может обнаруживаться в СМЖ и плазме крови у лиц без КН в зависимости от возраста (существует сильная линейная зависимость между концентрациями

в биологических жидкостях и возрастом). В плазме крови концентрация NfL колеблется от 5 пг/мл в возрасте около 30 лет до 35 пг/мл в возрасте около 80 лет. Аналогичные тенденции наблюдаются при измерении NfL в сыворотке крови [32].

Несмотря на упомянутые ограничения в использовании, оценка концентрации NfL может отражать динамику изменений КН. Так, в одном из исследований установлена корреляция между повышением t-тау и p-тау со снижением соотношения Aβ42/Aβ40 в плазме крови и увеличением уровня NfL в СМЖ одновременно с возрастанием когнитивного дефицита. Высокие концентрации NfL в плазме крови впоследствии подтвердились у бессимптомных носителей мутации гена PSEN1 с риском аутосомно-доминантной формы БА. Еще одним интересным аспектом оценки концентрации NfL в плазме крови является его динамическое изменение в процессе лечения,

что позволяет рассматривать его как маркер ответа на проводимое лечение [33].

**Нейрогранин.** В качестве специфического биомаркера БА был обнаружен нейрогранин – кальмодулин-связывающий белок, который экспрессируется в наиболее пораженных областях мозга при БА. Повышение уровня данного биомаркера в СМЖ отражает синаптическую дисфункцию с последующим нарушением трофики в гиппокампе и дальнейшим развитием нейродегенерации. Нейрогранин наряду с другими биомаркерами позволяет дифференцировать БА от остальных нейродегенеративных заболеваний [34].

Между тем существует мнение, что уровень нейрогранина в плазме крови не имеет значимых различий у пациентов с БА и пациентов контрольной группы. Тем не менее обнаружение у пациентов с деменцией высокого уровня нейрогранина методами масс-спектрометрии оставляет возможность открытия специ-

#### Биомаркеры крови при БА [40–42]

Биомаркер	Звенья патогенеза	Структура, функция	Клиническая значимость	Ограничения
Aβ42/Aβ40	Агрегация Aβ	Образуется в результате метаболизма белка – предшественника Aβ в ГМ. Выводится глимфатической системой и другими механизмами. Aβ42 секвестрируется в амилоидных бляшках	Снижение уровня Aβ42 отражает амилоидоз ГМ. Снижение соотношения Aβ42/Aβ40 коррелирует с данными ПЭТ. Соотношение Aβ42/Aβ40 в крови коррелирует с результатами определения Aβ42/Aβ40 в СМЖ	Менее значимая диагностическая точность и большая восприимчивость к изменениям соотношения Aβ42/Aβ40 в крови по сравнению с СМЖ
t-тау	Агрегация патологического тау-протеина в нейронах	Секретируется нейронами в ответ на воздействие Aβ или высвобождается поврежденными нейронами	Отражает таупатию и образование нейрофибриллярных клубков. Косвенный маркер амилоидоза	Недостаточно коррелирует с уровнем тау-протеина в СМЖ. Неадекватно отражает патологию тау-протеина при таупатиях, не связанных с БА. Повышен при инсульте и болезни Крейтцфельда – Якоба
p-тау	Фосфорилированные агрегаты патологического тау-протеина в нейронах	Из существующих 85 потенциальных фосфорилированных форм выделено несколько форм, которые могут быть использованы как биомаркеры БА	Повышение p-тау при БА до появления клинических симптомов. Отражает таупатию и образование нейрофибриллярных клубков. Непрямой маркер амилоидоза. Коррелирует с другими маркерами: Aβ и тау-ПЭТ. p-тау крови и СМЖ коррелируют между собой	Может расцениваться как неспецифический биомаркер, поскольку повышенный уровень p-тау является общим показателем нейродегенерации, а не только БА
NfL	Повреждение нейронов и нейродегенерация	Промежуточный структурный белок диаметром примерно 10 нм, который обеспечивает опорную функцию, поддержание формы нейрона, определяет калибр миелинизированных аксонов и участвует в формировании клеточных контактов	Прогностический биомаркер, биомаркер прогрессирования заболевания и эффективности лечения. Маркер подкорковой аксональной дегенерации. Коррелирует с амилоидной ПЭТ, тау-ПЭТ и атрофией ГМ на МРТ, также сопоставим с определением Aβ42 в СМЖ	Неспецифический биомаркер, повышен при всех нейродегенеративных заболеваниях. Может быть обнаружен в СМЖ и крови у лиц без КН в зависимости от возраста и при других патологиях
Нейрогранин	Синаптическая дисфункция	Кальмодулин-связывающий белок, экспрессируемый в областях мозга, которые наиболее поражены при БА. Нейрогранин играет решающую роль в изменении синаптической пластичности и длительном усилении передачи между нейронами	Увеличение уровня как полноценного нейрогранина (определенного через метод вестерн-блота), так и его С-пептида (обнаруживаемого с помощью масс-спектрометрии) может указывать на возможность использования нового надежного маркера для ранней диагностики БА	Неспецифический биомаркер
GFAP	Нейровоспаление и активация клеток глии	Белок промежуточных филаментов в астроцитах, которые принимают реактивный фенотип при острой травме ЦНС, ишемии и нейродегенеративных заболеваниях	При использовании технологии SIMOA у пациентов с БА наблюдаются значительно повышенные уровни GFAP в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ЛВД	Неспецифический биомаркер, повышается и при других нейродегенеративных заболеваниях

фического биомаркера ранней и дифференциальной диагностики БА, в связи с чем требуется его дальнейшее изучение в плазме крови [33].

GFAP. Важную роль в развитии БА играет GFAP – белок промежуточных филаментов в астроцитах, который активно участвует в процессах нейровоспаления и активации клеток глии [35]. Уровни GFAP в СМЖ пациентов с БА значительно выше, чем у здоровых людей [36, 37]. Отмечается повышение уровней GFAP в СМЖ по мере прогрессирования БА, хотя сильной корреляции между уровнями GFAP и показателями Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) не наблюдается [37, 38].

С более высокими уровнями GFAP в СМЖ связаны и другие нейродегенеративные расстройства, такие как деменция с тельцами Леви и ЛВД. На фоне данных заболеваний при ЛВД зарегистрированы самые высокие уровни GFAP, что может свидетельствовать о ее более высокой скорости прогрессирования по сравнению с БА [38].

Напротив, в другом исследовании с использованием технологии SIMOA при БА наблюдали значительно более высокие уровни GFAP в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ЛВД [39].

Таким образом, белок GFAP является важным звеном в патогенезе БА, но уровень данного биомаркера повышается и при других нейродегенеративных заболеваниях, что демонстрирует его неспецифичность в отношении ранней диагностики БА, но указывает на его специфичность к процессу нейродегенерации. Данные литературы противоречивы, что требует дальнейшего проведения исследований.

Биомаркеры крови для диагностики БА перечислены в таблице [40–42].

### **Факторы, не связанные с БА, влияющие на концентрации биомаркеров**

Низкий индекс массы тела, сердечно-сосудистые заболевания и нарушение функции почек могут влиять на концентрацию биомаркеров в плазме крови [27, 43–49]. Кроме того, важным фактором, который только начинает изучаться, является этническая принадлежность [48]. В исследованиях сообщается о противоречивых результатах относительно более низких уровней тау-протеина в плазме крови латиноамериканского населения. Вероятно, это зависит от наличия сопутствующих заболеваний и социально-экономических факторов. В настоящее время неизвестно их воздействие на каждой стадии заболевания [50–51]. Таким образом, рассмотрение данных факторов актуально для более комплексного изучения биомаркеров БА.

## **Литература**

1. Gauthier S., Webster C., Servaes S., et al. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. Alzheimer's Disease International. 2022: 24–41.
2. Breijyeh Z., Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*. 2020; 25 (24): 5789.
3. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *Медицинский совет*. 2017; 10: 18–24.

### **Возможные мероприятия**

С точки зрения клинической практики биомаркеры крови могут быть использованы для скрининга пациентов с БА. Однако для постановки диагноза БА необходимы дополнительные методы диагностики, такие как исследование СМЖ, МРТ ГМ, ПЭТ и нейропсихологическое обследование. Требуется также дальнейшая разработка новых прогностических алгоритмов вероятности развития и прогрессирования БА с включением дополнительных биомаркеров, что особенно важно для ранней диагностики БА и своевременного назначения лечения.

Ключевыми требованиями для использования биомаркеров плазмы крови являются разработка высокоточных, полностью автоматизированных методов, которые могут быть использованы в клинической лабораторной практике, подготовка стандартных процедур сбора и обработки образцов крови перед проведением лабораторных анализов, а также формирование принципов для обеспечения воспроизводимости исследования и соответствующих критериев клинического использования, как это сделано для биомаркеров СМЖ БА [52] и амилоидной ПЭТ [53].

### **Заключение**

Данные литературы демонстрируют статистически значимые изменения Аβ и тау-протеина в плазме крови у пациентов с БА. Наиболее специфичными являются р-тау 217 и соотношение Аβ42/Аβ40 в плазме крови. Белок GFAP, участвующий в процессе нейровоспаления и активации клеток глии, и нейрогранин, который играет ключевую роль в синаптической пластичности, – важные звенья патогенеза, но уровни данных биомаркеров повышаются как при БА, так и при других нейродегенеративных заболеваниях, что говорит об их неспецифичности. На прогрессирование заболевания и эффективность лечения указывает другой белок – NfL, который можно считать прогностическим биомаркером.

Следует подчеркнуть, что совершенствование методов лабораторного анализа позволило с высокой точностью определять биомаркеры в плазме крови, но из-за небольшого количества исследований и противоречивых данных введение их в клиническую практику пока невозможно. Лабораторные биомаркеры могут кардинально изменить подход к диагностике БА, но в настоящий момент проблемы, связанные с чувствительностью и валидацией данных методов, решены лишь частично. \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

4. Dejakaisaya H., Harutyunyan A., Kwan P., Jones N.C. Altered metabolic pathways in a transgenic mouse model suggest mechanistic role of amyloid precursor protein overexpression in Alzheimer's disease. *Metabolomics*. 2021; 17 (5): 42.
5. Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Матющенко А.Г. Роль биомаркеров нейродегенерации при диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (5–2): 314–322.
6. Klyucherev T.O., Olszewski P., Shalimova A.A., et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Transl. Neurodegener.* 2022; 11 (1): 25.
7. Van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388 (1): 9–21.
8. Angioni D., Delrieu J., Hansson O., et al. Blood biomarkers from research use to clinical practice: what must be done? A report from the EU/US CTAD task force. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2022; 9 (4): 569–579.
9. Раевская А.И., Шевченко П.П. Болезнь Альцгеймера: клиника, современные методы диагностики и терапии. *Международный студенческий научный вестник*. 2018; 6: 30–30.
10. Jack C.R.Jr., Albert M.S., Knopman D.S., et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7 (3): 257–262.
11. Полякова Т.А., Араблинский А.В. Нейровизуализационные и молекулярные биомаркеры деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (6–2): 16–22.
12. Yang Y., Arseni D., Zhang W., et al. Cryo-EM structures of amyloid- $\beta$  42 filaments from human brains. *Science*. 2022; 375 (6577): 167–172.
13. Адлейба Б.Г., Гаврилов Г.В., Станишевский А.В. и др. Биомаркеры цереброспинальной жидкости при идиопатической нормотензивной гидроцефалии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (1): 53–58.
14. Лобзин В.Ю., Ализаде М.Р., Лапина А.В. и др. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия и болезнь Альцгеймера в клинической практике: коморбидность и дифференциация. *Медицинский алфавит*. 2020; 22: 36–43.
15. Ovod V., Ramsey K.N., Mawuenyega K.G., et al. Amyloid  $\beta$  concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimers Dement.* 2017; 13 (8): 841–849.
16. Lin Y., Sahoo B.R., Ozawa D., et al. Diverse structural conversion and aggregation pathways of Alzheimer's amyloid- $\beta$  (1–40). *ACS Nano*. 2019; 13 (8): 8766–8783.
17. Миночкин А.К., Лобзин В.Ю., Сушенцева Н.Н. и др. Новые потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера: маркеры эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14 (2): 35–42.
18. Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Коваленко Е.А., Осинская Н.А. Потенциальные биомаркеры ранней диагностики болезни Альцгеймера и первичной открытоугольной глаукомы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (9): 7–14.
19. Hobday A.L., Parmar M.S. The link between diabetes mellitus and tau hyperphosphorylation: implications for risk of Alzheimer's disease. *Cureus*. 2021; 13 (9): e18362.
20. Васенина Е.Е., Левин О.С. Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением тау-протеина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (10–2): 22–30.
21. Ashton N.J., Moseby-Knappe M., Benedet A.L., et al. Alzheimer disease blood biomarkers in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA Neurol.* 2023; 80 (4): 388–396.
22. Zhang L., Cao K., Su Y., et al. Colorimetric and surface-enhanced Raman scattering dual-mode magnetic immunosensor for ultrasensitive detection of blood phosphorylated tau in Alzheimer's disease. *Biosens. Bioelectron.* 2023; 222: 114935.
23. Mosconi L., Glodzik L., Mistur R., et al. Oxidative stress and amyloid-beta pathology in normal individuals with a maternal history of Alzheimer's. *Biol. Psychiatry*. 2010; 68 (10): 913–921.
24. Thijssen E.H., La Joie R., Strom A., et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol.* 2021; 20 (9): 739–752.
25. Blennow K. A review of fluid biomarkers for Alzheimer's disease: moving from CSF to blood. *Neurol. Ther.* 2017; 6 (Suppl 1): 15–24.
26. Janelidze S., Palmqvist S., Leuzy A., et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 and p-tau. *Alzheimers Dement.* 2022; 18 (2): 283–293.
27. Swanson C.J., Zhang Y., Dhadda S., et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimers Res. Ther.* 2021; 13 (1): 80.
28. Barro C., Chitnis T., Weiner H.L. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7 (12): 2508–2523.
29. Mattsson N., Andreasson U., Zetterberg H., Blennow K. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (5): 557–566.
30. Rohrer J.D., Woollacott I.O., Dick K.M., et al. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2016; 87 (13): 1329–1336.
31. Verde F., Steinacker P., Weishaupt J.H., et al. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019; 90 (2): 157–164.
32. Воробьева А.А., Фоминых В.В., Онуфриев М.В. и др. Использование тяжелых цепей фосфорилированных нейрофиламентов в качестве маркера нейродегенерации при демиелизирующих заболеваниях ЦНС. *Нейрохимия*. 2014; 31 (3): 254–259.
33. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (7): 673–684.
34. Менделевич Е.Г. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (3): 129–134.

35. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Федорова Я.Б. и др. Маркеры воспаления в крови пациентов с лобно-височной деменцией. Психиатрия. 2019; 17 (2): 45–53.
36. Ishiki A., Kamada M., Kawamura Y., et al. Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. J. Neurochem. 2016; 136 (2): 258–261.
37. Noppe M., Crols R., Andries D., Lowenthal A. Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. Clin. Chim. Acta. 1986; 155 (2): 143–150.
38. Кушнирѐва Л.А., Коркотян Э.А., Семьянов А.В. Незаслуженно забытые: место глиальных клеток в гипотезах возникновения болезни Альцгеймера. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019; 105 (9): 1067–1095.
39. Василенко С.А., Говоруха Д.А., Кауров М.М., Ермола Ю.А. Нейрон-астроцитарные взаимодействия в норме и при болезни Альцгеймера. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 4: 84.
40. Zetterberg H., Burnham S.C. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. Mol. Brain. 2019; 12 (1): 26.
41. Leuzy A., Mattsson-Carlgen N., Palmqvist S., et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. EMBO Mol. Med. 2022; 14 (1): e14408.
42. Hansson O., Edelmayer R.M., Boxer A.L., et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2022; 18 (12): 2669–2686.
43. Teunissen C.E., Verberk I.M.W., Thijssen E.H., et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. Lancet Neurol. 2022; 21 (1): 66–77.
44. Syrjanen J.A., Campbell M.R., Algeciras-Schimmich A., et al. Associations of amyloid and neurodegeneration plasma biomarkers with comorbidities. Alzheimers Dement. 2022; 18 (6): 1128–1140.
45. Зимницкая О.В., Можейко Е.Ю., Петрова М.М. Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (3): 2677.
46. Ladang A., Kovacs S., Lengel L., et al. Neurofilament light chain concentration in an aging population. Aging Clin. Exp. Res. 2022; 34 (2): 331–339.
47. Beydoun M.A., Noren Hooten N., Maldonado A.I., et al. BMI and allostatic load are directly associated with longitudinal increase in plasma neurofilament light among urban middle-aged adults. J. Nutr. 2022; 152 (2): 535–549.
48. Mielke M.M., Dage J.L., Frank R.D., et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. Nat. Med. 2022; 28 (7): 1398–1405.
49. Thanapornsangst P., Ongphichetmetha T., Luechaipanit W., et al. Elevation of plasma phosphorylated tau181 during neurological illnesses affecting consciousness and kidney dysfunction. Alzheimers Dement. (Amst.). 2022; 14 (1): e12358.
50. Windon C., Iaccarino L., Mundada N., et al. Comparison of plasma and CSF biomarkers across ethnoracial groups in the ADNI. Alzheimers Dement. (Amst.). 2022; 14 (1): e12315.
51. Schindler S.E., Karikari T.K., Ashton N.J., et al. Effect of race on prediction of brain amyloidosis by plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, phosphorylated tau, and neurofilament light. Neurology. 2022; 99 (3): e245–e257.
52. Shaw L.M., Arias J., Blennow K., et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018; 14 (11): 1505–1521.
53. Jack C.R.Jr., Barrio J.R., Kepe V. Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2013; 126 (5): 643–657.

### Biomarkers of Blood in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

Ye.A. Kovalenko, PhD<sup>1,2</sup>, Ye.V. Makhnovich, PhD<sup>1,2</sup>, A.V. Pervunina<sup>1</sup>, K.A. Akimov<sup>1</sup>, Ye.A. Marahovskaya<sup>1</sup>, A.N. Bogolepova, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency

Contact person: Yekaterina A. Kovalenko, ekaterinakov90@mail.ru

*Alzheimer's disease (AD) is one of the most important problems of current neurology, as this disease leads to the development of dementia, which has a huge impact on the lives of patients, disrupting social and professional functioning. The benefit of early detection of AD are: well-timed medication prescription early in the course of disease, decreased severity of disability and an improvement in patient's wellbeing. There are reference methods for early detection of AD, such as: magnetic resonance imaging, positron emission tomography (PET) with fluorodeoxyglucose, amyloid-PET, tau-PET and examination of the cerebrospinal fluid. However, their use is limited due to high cost, complexity and invasiveness. Therefore, the search for other informative biomarkers available in clinical practice is the primary task of modern AD research. Availability and minimally invasiveness of laboratory blood tests to determine biomarkers meet the necessary requirements for early detection of AD and large-scale pre-screening or screening of AD in combination with other research methods. This review article describes blood biomarkers as potential markers for early detection of AD.*

**Keywords:** dementia, cognitive impairment, Alzheimer's disease, blood biomarkers, beta-amyloid, tau protein, neurofilament, neurogranin, glial fibrillary acidic protein