

## БИОМАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Гайсина Г.О.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный  
медицинский университет», Уфа,  
e-mail: alyssiya18pennywise@gmail.com*

Данная обзорная статья дает информацию о научных исследованиях и разработках спинномозговой жидкости (ликвора) биомаркера для болезни Альцгеймера (БА) с акцентом на диагностических приложениях. Болезнь Альцгеймера – это прогрессирующее заболевание, которое заставляет клетки мозга истощаться (вырождаться) и умирать. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной слабоумия – постоянное снижение мышления, поведенческих и социальных навыков, которое нарушает способность человека функционировать независимо.

Около 35,6 миллионов человек во всем мире страдают деменцией, из которых 60% связано с болезнью Альцгеймера (БА), цифры, которые, удваиваются каждые 20 лет. До 65,7 миллионов в 2030 году и 115,4 млн в 2050 г. [1, 2]. Хотя БА является одним из наиболее быстро растущих причин основного бремени болезней, в настоящее время не существует эффективных методов его диагностики и лечения. Патологические изменения в головном мозге при БА, как известно, начинаются по крайней мере, за два десятилетия до предполагаемого появления клинических симптомов [3, 4]. В настоящее время при разработке эффективной терапии включают отсутствие специальных биомаркеров для ранней идентификации заболевания до начала появления клинически очевидных когнитивных нарушений.

В 1993 году был опубликован первый метод ИФА для количественной оценки тау в ЦСЖ [2]. Этот метод ИФА было основан на комбинации моноклонального анти-тау антитела в сочетании с поликлональным анти-тау антисыворотки в формате сэндвича[2]. Через два года был опубликован первый сэндвич-ИФА метод, основанный только на моноклональных антител, известных как «Innogenetics» или «INNOTEST» анализ [2].

Этот анализ основан на исследование средней области моноклональных антител, распознающих все шесть изоформ тау, независимо от состояния фосфорилирования и, следовательно, получил ярлык в качестве «общего» тау (Т-тау) анализа [2]. Заметное увеличение в ЦСЖ Т-тау было обнаружено у больных с деменцией БА, нахождение которого с тех пор было воспроизведено в сотнях работ, и также с использованием несколько других форматов анализа [3].

Вскоре, Т-тау был предложен в качестве «маркеров» состояния, отражающих интенсивность нейродегенерации или тяжести острого повреждения нейронов [4]. Действительно,

после острого повреждения головного мозга, в ЦСЖ Т-тау уровни являются динамическими и увеличиваются в течение нескольких дней после травмы, а затем остаются повышенными в течение нескольких недель до нормализации [5, 6], а также при хронических нейродегенеративных расстройств, высокие уровни в ЦСЖ Т-тау встречаются при расстройстве с наиболее интенсивной нейродегенерации, особенно при болезни Крейтцфельда-Якоба, где уровни в 10-20 раз выше, чем при БА [7, 8]. В спектре БА, выше ЦСЖ, Т-тау и Р-тау предсказывают более быстрое прогрессирование клинического заболевания [9,], поддерживая в ЦСЖ Т-тау в качестве биомаркера для интенсивности нейродегенерации.

Недавно был разработан ПЭТ для визуализации тау патологии непосредственно у пациентов. В 2016 году в двух исследованиях изучалась взаимосвязь между белками тау, измеренными в ЦСЖ и в тау-отложениях, оцениваемых ПЭТ-сканированием, и было продемонстрировано, что биомаркеры в ЦСЖ и ПЭТ-тау показывают слабые глобальные корреляции [3, 4]. Одно исследование у здоровых пожилых исследуемых установило, что общая кортикальная тау-лиганд связывания коррелирует незначительно с ЦСЖ Р-тау, но не с Т-тау [3], в то время как корреляции были сильнее с тау ПЭТ SUVRs в медиальных височных структурах, области, которые, как известно, будут затронуты при БА. Коэффициенты корреляции между биомаркером ЦСЖ и общими показателями тау ПЭТ сильнее, когда они включают оба элемента управления пациентов с БА [5], по-видимому, из-за большой разницы как в обоих уровнях тау в ЦСЖ и удержания тау-лигад между контролем и пациентами с БА. Недавнее исследование, исследующее отношения между уровнями тау в ЦСЖ, МРТ-мерами атрофии и тау ПЭТ показали, что в то время как тау ПЭТ коррелирует со степенью атрофии на МРТ и тяжестью когнитивных нарушений, ЦСЖ Т-тау и Р-тау были тесно взаимосвязаны, с высоким уровнем в доклинической стадии БА, несмотря на нормальные тау ПЭТ-сканирования [6]. Эти данные подтверждают концепцию, что ЦСЖ, Т-тау и Р-тау в основном являются биомаркерами «болезненного состояния», нейродегенеративного и тау фосфорилированного состояния, соответственно, и увеличиваются также в более ранних стадиях заболевания, прежде чем тау агрегаты могут быть определены на ПЭТ сканирование. В отличие от этого, тау ПЭТ является биомаркером «стадии заболевания», коррелирующие со стадией атрофии мозга и тяжестью когнитивных нарушений.

Важно отметить, что при исследовании, других нейродегенеративных расстройств (прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация и Frontotemporal деменция), ЦСЖ тау белки и тау ПЭТ оба показали

высокую дифференциально диагностическую ценность [5]. Это говорит о том, что как важно разработать специфические биомаркеры не только для тау патологии при болезни Альцгеймера.

За последние 20 лет наблюдается огромное количество исследований по жидкостным биомаркерам для болезни Альцгеймера. Основные биомаркеры БА ЦСЖ Т-тау, Р-тау и Аβ42 (и соотношение Аβ42/40) были оценены в сотнях клинических нейробиохимических исследований с высокими результатами, показывающими высокую диагностическую точность при болезни Альцгеймера. Эти биомаркеры прошли этап стандартизации, а новые версии анализов на полностью автоматизированных инструментах демонстрируют отличную аналитическую производительность. Основные биомаркеры БА сегодня являются частью диагностических критериев исследования, и мы предвидим более широкое использование этих диагностических тестов в обычной клинической практике. Набор биомаркеров БА в ЦСЖ был расширен новыми биомаркерами, отражающими дополнительные аспекты патологии БА, такие как синаптическая дисфункция. Мы предусматриваем дальнейшее развитие и проверку анализов, отражающих другие патологии, распространенных при возрастных нейродегенеративных расстройствах, включая деменцию с тельцами Леви, достигающих стадии клинического применения в ближайшие годы, так что ЦСЖ биомаркеры могут быть частью персонализированного подхода медицины для улучшения оценки пациентов с когнитивными нарушениями.

#### Список литературы

1. Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri C.P. (2013) The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9, 63-75.e62.
2. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P.R., Rimmer E., Scuzza M. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet* 366, 2112-2117.
3. Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L., Fagan A.M., Goate A., Fox N.C., Marcus D.S., Cairns N.J., Xie X., Blazey T.M., Holtzman D.M., Santacruz A., Buckles V., Oliver A., Moulder K., Aisen P.S., Ghetti B., Klunk W.E., McDade E., Martins R.N., Masters C.L., Mayeux R., Ringman J.M., Rossor M.N., Schofield P.R., Sperling R.A., Salloway S., Morris J.C. (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367, 795-804.
4. Jack C.R. Jr., Knopman D.S., Jagust W.J., Shaw L.M., Aisen P.S., Weiner M.W., Petersen R.C., Trojanowski J.Q. (2010) Hypo-thetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9, 119-128.
5. Sheinerman K.S., Umansky S.R. (2013) Circulating cell-free microRNA as biomarkers for screening, diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases and other neurologic pathologies. *Front Cell Neurosci* 7, 150.
6. Bekris L.M., Lutz F., Montine T.J., Yu C.E., Tsuang D., Peskind E.R., Leverenz J.B. (2013) MicroRNA in Alzheimer's disease: An exploratory study in brain, cerebrospinal fluid and plasma. *Biomarkers* 18, 455-466.
7. Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Esch F., Lee M., Dovey H., Davis D., et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*. 1992;359(6393):325-7.
8. Nakamura T., Shoji M., Harigaya Y., Watanabe M., Hosoda K., Cheung T.T., et al. Amyloid beta protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1994;36(6):903-11.
9. Iwatsubo T., Odaka A., Suzuki N., Mizusawa H., Nukina N., Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron*. 1994;13(1):45-53.
10. Motter R., Vigo-Pelfrey C., Kholodenko D., Barbour R., Johnson-Wood K., Galasko D., et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. 1995;38(4):643-8.
11. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., Ohrfelt A., Portelius E., Bjerke M., et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology*. 2016;15(7):673-84.
12. Blennow K., White L.R., Launer L.J. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003;60(4):652-6.
13. Fagan A.M., Mintun M.A., Mach R.H., Lee S.Y., Dence C.S., Shah A.R., et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Annals of neurology*. 2006;59(3):512-9.
14. Palmqvist S., Zetterberg H., Blennow K., Vestberg S., Andreasson U., Brooks D.J., et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid beta-amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1282-9.
15. Blennow K., Mattsson N., Scholl M., Hansson O., Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(5):297-309
16. Palmqvist S., Mattsson N., Hansson O., Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid-beta accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1226-36.
17. Shoji M., Matsubara E., Kanai M., Watanabe M., Nakamura T., Tomidokoro Y., et al. Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci*. 1998;158(2):134-40.

#### РАННИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Галеева А.Р., Мясникова Е.В.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,  
Чебоксары, e-mail : galeeva-arina@mail.ru,  
myasnikova.ewgenia@yandex.ru

Научный руководитель: Шамитова Е.Н.

В статье представлены данные обзора литературы о проявлениях остеоартроза, и их характеристики. Рассмотрены патогенез и определение остеоартроза, различные маркеры и их применение в клинической практике.

В наше время достаточно много исследований посвящено нарушениям опорно-двигательного аппарата, в том числе остеоартроза, своевременной постановке диагноза и назначению лечения. Актуальность данной проблемы состоит в том, что это имеет очень важное клиническое значение, особенно в диагностике, поскольку, зная проявления остеоартроза на ранних стадиях, их характеристику, способность predispose к возникновению каких-либо заболеваний, можно выявить группу риска, составить примерный план действий по предотвращению развития патологий и ведению пациентов с уже возникшими заболеваниями.

**Материалы и методы:** обзор и анализ некоторых клинических исследований, связанных