



**БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ
МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
(обзор литературы)**

Л.В. СМЕКАЛКИНА, А.И. МЕЛЬНИКОВ, М.В. НАПРИЕНКО

*ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия, тел.: +7(499) 248-05-53,
e-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru*

Аннотация. Цель работы – болезнь Альцгеймера в настоящее время является наиболее частой причиной деменции в развитых странах. В начале прошлого века деменцию считали в основном осложнением нейросифилиса. Благодаря открытию новых методов микроскопии значительным образом расширились представления об этиопатогенезе данного заболевания, что позволило специалистам разрабатывать новые подходы к лечению. Однако, несмотря на неуклонное развитие диагностического процесса, в настоящее время окончательно установить диагноз болезни Альцгеймера возможно только после смертной оценки мозговой ткани с помощью микроскопии. До сих пор не достигнуто полного понимания патогенеза заболевания. Применение новых диагностических технологий в клинических учреждениях сопряжено с множеством проблем, включая их наличие и доступность. В данном обзоре сделана попытка обобщить все имеющиеся достижения в диагностике болезни Альцгеймера, включая современные и перспективные, с целью провести сравнительный анализ и оценить их недостатки и эффективность.

Ключевые слова: память, деменция, диагностика, клиника, болезнь Альцгеймера.

**ALZHEIMER'S DISEASE: ANALYSIS OF MODERN AND PERSPECTIVE DIAGNOSIS METHODS
(literature review)**

L.V. SMEKALKINA, A.I. MELNIKOV, M.V. NAPRIENKO

*FSAEI HE "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" (Sechenov University)
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Trubetskaya Str., 8/2, Moscow, 119991, Russia, tel.: +7(499) 248-05-53,
e-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru*

Abstract. The research purpose. The Alzheimer's disease is currently the most common cause of dementia in developed countries. At the beginning of the last century, dementia was considered mainly a complication of neurosyphilis. The discovery of new methods of microscopy has significantly expanded the understanding of the etiopathogenesis of this disease, which has allowed specialists to develop new approaches to treatment. However, despite the steady development of the diagnostic process, it is currently possible to definitively establish the diagnosis of Alzheimer's disease only after post-mortem evaluation of brain tissue using microscopy. Until now, a complete understanding of the pathogenesis of the disease has not been achieved. The use of new diagnostic technologies in clinical settings is associated with many challenges, including their availability and accessibility. This review attempts to summarize all the available advances in the diagnosis of Alzheimer's disease, including modern and promising ones, in order to conduct a comparative analysis and evaluate their shortcomings and effectiveness.

Keywords: memory, dementia, diagnostics, clinic, Alzheimer's disease.

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА), является одной из самых разрушительных заболеваний головного мозга у пожилых людей. Это мало изученное заболевание, которое становится серьезной проблемой общественного здравоохранения, распространенность которого с каждым годом увеличивается, причем увеличивается не только число больных БА, но и скорость, с которой это происходит. По данным Всемирной организации здравоохранения и Международной ассоциации общества болезни Альцгеймера (*Alzheimer's Disease International*) общее число больных в мире, страдающих деменцией в 2013 г. составило 44,5 млн. человек, к 2030 г. оно вырастет до 75,5 млн. человек, а к 2050-му – до 135,5 млн. человек [4]. Некоторые авторы рост заболеваемости связывают с увеличением численности пожилого населения и более совершенными методами диагностики заболевания, что в свою очередь говорит о том, что приведенные цифры ВОЗ являются самыми скромными предположениями.

В последнее десятилетие наблюдается повышенный интерес к проблеме БА, как общества в целом, так и научного сообщества. Интерес в первую очередь направлен на выявление этиологии заболевания БА и разработку фармакологического лечения. Разработки последних лет включают в себя улучшенные руководства по клинической диагностике и улучшенное лечение как когнитивных нарушений, так и поведенческих проблем [1]. Однако несмотря на все имеющиеся разработки на сегодня остается симптоматическое лечение, в основном с фокусом на холинергическую терапию, которая была клинически оценена с помощью рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах, измеряющих основанные на характеристиках тесты когнитивной функции, активности в повседневной жизни и поведения. Антидепрессанты, антипсихотики, стабилизаторы настроения, анксиолитики и снотворные средства используются для лечения нарушений поведения при БА. В диагностике также существуют большие сложности. Окончательно установить диагноз БА в настоящее время, как и 30 лет назад, можно только после посмертной оценки мозговой ткани с помощью микроскопии. До сих пор не достигнуто полного понимания патогенеза БА. Современные функциональные методы диагностики в сочетании с несколькими относительно новыми клиническими критериями могут помочь врачам в диагностике пациентов с БА. В данном обзоре сделана попытка обобщить все имеющиеся достижения в диагностике БА, включая современные и перспективные, оценить их эффективность и проблемы.

Диагностика. Несмотря на появление новых технологий в диагностике БА, сбор анамнеза и выяснение семейной истории болезни остается неотъемлемой частью диагностики [20].

Для окончательного диагноза БА требуется микроскопическое исследование нескольких областей мозга с использованием методов окрашивания, которые могут обнаружить нейропатологические изменения типа Альцгеймера [27]

В последние годы значительные успехи в нейровизуализации предоставили возможности для изучения неврологических заболеваний, что привело к улучшению раннего и точного выявления БА [24]. *Магнитно-резонансная томография* (МРТ) широко используется в качестве основного диагностического метода БА. МРТ хорошо себя зарекомендовала вследствие неинвазивности, отсутствия боли и вредного облучения. Кроме того, МРТ обеспечивает превосходное пространственное разрешение и хороший контраст, что важно для диагностики БА [9]. Недостатком данного метода является невозможность использования на ранних стадиях БА так как МРТ головного на ранних стадиях при БА в большинстве случаев не отличается от нормы. На более поздних стадиях МРТ может показать уменьшение размеров различных областей мозга, что является недостаточным для выявления причин и хода заболевания.

Функциональную МРТ также используют в диагностике БА. В основном для характеристики гемодинамического ответа, относящегося к нейронной активности и функциональной/структурной связности [6].

Тау-позитронно-эмиссионная томография (тау-ПЭТ), нейрофиламентный свет и нейрогранин – это новые биомаркеры, которые все чаще используются в клинических исследованиях, однако клинического применения пока данный метод не достиг [15].

По мнению *Управления по контролю за продуктами и лекарствами в США (FDA)* клиническое использование ПЭТ – томографии головного мозга у взрослых в качестве диагностики БА и деменции остается спорным. Другие развивающиеся технологии визуализации *Бета-амилоида (A β)* включают производные (E)-5-стирил-1H-индола и (E)-6-стирилхинолина, которые специфичны для мечения бляшек и потенциально могут использоваться с *агентами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT)* и зонды визуализации флуоресценции в ближней инфракрасной области (*NIRF*) [41].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – это неинвазивный терапевтический подход, который использует изменяющееся магнитное поле для стимуляции нижележащих нервных клеток. ТМС изучается для лечения различных неврологических расстройств, включая деменцию. Как показано в некоторых исследованиях ТМС может быть полезной в качестве диагностического инструмента для различения различных форм деменции и других нейродегенеративных расстройств [39].

ЭЭГ является неинвазивной, относительно недорогой и потенциально мобильной технологией с высоким временным разрешением, поэтому данный метод всегда привлекал клиницистов, однако он был в основном исследован как инструмент для диагностики БА, сравнивая записи ЭЭГ пациентов с БА только с контрольными субъектами (здоровыми субъектами) [26]. В последние годы с применением ЭЭГ для раннего скрининга БА был разработан новый метод – основанный на автоматической ЭЭГ-диагностике в контексте дифференциальной диагностики с использованием новых баз данных, собранных в клинических условиях, которые содержат данные ЭЭГ пациентов: пациентов с *субъективным когнитивным нарушением (SCI)*, пациентов с *легкими когнитивными нарушениями (MCI)*, *возможной БА* пациентов и пациентов с другими патологиями. Данная методика с высокой точностью классификации 91,6% (специфичность = 100%, чувствительность = 87,8%) [17].

Разработанный в Австралии метод *электровестибулографии* – способ определения электрической активности мозгового баланса для выявления депрессии, шизофрении и других расстройств центральной

нервной системы используется экспериментально и для выявления деменций на разных стадиях заболевания точность такого метода по некоторым данным превышает 95% [11].

В диагностике пациентов с БА используется психометрическое обследование по когнитивным шкалам. Краткая шкала оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination – MMSE*) согласно критериям *NINCDS-ADRDA* (Национальный институт неврологических неинфекционных расстройств и инсульта Ассоциация болезни Альцгеймера и относящихся к ней расстройств) [14], *ADAS-Cog*, *ALZHEIMER DISEASE ASSESSMENT SCALE-COGNITIVE* – шкала оценки БА – когнитивная субшкала) [21].

По шкале *ADAS-Cog* измеряются когнитивные способности при легкой и средней степени БА. Шкала состоит из 11 пунктов для оценки памяти, речевой способности и праксиса, количество баллов колеблется от 0 (норма) до 70 (ошибки во всех заданиях) [40].

На сегодняшний день рутинные лабораторные исследования не показывают никаких конкретных отклонений, которые могли бы стать специфическими маркерами БА.

Диагностический анализ биомаркеров также исследуется в оценке когнитивных расстройств и БА. Относительный титр молекулярных биомаркеров, обнаруженных в *CSF*, таких как $A\beta$ 42 и тау, может помочь отследить ранний процесс БА [36].

Возможный подход к выявлению и мониторингу БА – контроль за холестерином. Было доказано, что повышенные показатели уровня холестерина в крови положительно коррелируют с амилоидными бляшками в головном мозге [8].

В диагностике БА появляются новые перспективные скрининг тесты. Самый популярный и прошедший двойное слепое плацебо-контролируемое исследование стал скрининг тест, входящий в протокол *ReCODE* Дейла Бредесена [23].

В данном скрининг тесте исследуются следующие показатели:

Ферритин – растворимый в воде белковый комплекс, включающий в себя 24 субъединиц и являющийся основным внутриклеточным *G* депо железа. Это основной показатель запасов железа в организме человека, играющий огромную роль для поддержания его в биологически полезной форме. Повышение уровня железа в мозге связано с патогенезом БА и влияет на ее прогрессирование. Высокий уровень железа в мозге может стать причиной нарушения *APOE* в виде появлением изоформы *APOE4*, являющейся основным генетическим фактором риска развития БА [34].

Аполипопротеин *E-e4 (APOE4)* связан с повышенным уровнем холестерина в крови и задержкой в регенерации нейронов, является главным генетическим риском БА. Один экземпляр этого гена присутствует у двадцати пяти процентов населения. У таких людей БА развивается в 2-3 раза чаще, в то время как обладатели двух экземпляров гена подвержены риску в 5-6 раз больше [16].

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) играет роль в клеточном поглощении глутатиона, который является важным элементом антиоксидантных механизмов. Считается, что увеличение сывороточного ГГТ является ранним и чувствительным маркером окислительного стресса. Окислительный стресс играет роль в патогенезе БА. Уровень ГГТ были значительно увеличены у пациентов с БА [35].

25-гидроксивитамин D – концентрация 25-гидрокси витамина *D* – в плазме или сыворотке крови обратно пропорциональна риску деменции и БА [8]. Витамин *D* играет нейропротективную роль, усиливая фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга и нейротрофический фактор глиальных клеток. Исследования на животных и на людях показали, что витамин *D* может способствовать удалению $A\beta$ [3].

Широко распространено мнение, что витамины группы *B*, в частности фолат, витамин *B12* и витамин *B6* защищают от БА и возрастного снижения когнитивных функций. За последние несколько лет появилось много новых лекарственных форм, которые включают витамины группы *B*, а также увеличило назначение этих продуктов для снижения уровня гомоцистеина и сохранения функции мозга [20]:

Витамин *B6* (пиридоксин, оптимальным показателем является 60-100 нмоль/л). Проблемой может быть как уровень на нижней границе нормы, так и уровень более 110 нмоль/л;

Витамин *B12* (цианокобаламин, оптимальным показателем является 500 пг/мл). Играет важную роль в поддержании здоровья нервов. При низком содержании этого витамина у некоторых людей отмечается онемение и покалывание в ногах. Возможны трудности с памятью;

Фолиевая кислота (фолат, оптимальным показателем является 10-25 нанограмм/мл). Фолиевая кислота улучшает когнитивные функции и маркеры воспаления при БА [28].

Гомоцистеин (оптимальным показателем является <7 мкмоль/л) – повышенный уровень гомоцистеина в крови является общим фактором риска при БА и сердечно-сосудистых заболеваний. Аминокислота, которая повышается при неадекватном рационе витаминов *B2*, *B6*, *B9* (фолат) и *B12* и у лиц с мутациями гена *MTHFR* [37].

C-реактивный белок (СРБ), CRP (<1 мг/л) – маркер воспалительного процесса. СРБ был обнаружен в сенильных бляшках и нейрофибриллярных клубках пациентов с БА. У пациентов с высоким уровнем СРБ в сыворотке наблюдалось значительное повышение скорости когнитивного спада и повышенный риск развития деменции на МРТ в течение двухлетнего периода наблюдения. Недавние исследова-

ния показывают, что воспаление в центральной нервной системе вызванное агрегацией бляшек и клубков приводит к воспалительному ответу и нейротоксичности, приводя к когнитивному снижению [24].

Инсулин натощак (оптимальным показателем является <7 мМЕ/л) — повышенный уровень инсулина является показателем того, что организм прилагает для контроля уровня сахара (глюкозы) в крови больше усилий, чем должен. Перед тем, как у людей возникает диабет 2 типа или преддиабет, у них отмечается повышенный уровень инсулина. Организм разрушает инсулин, используя химический катализатор, называемый ферментом, *разрушающим инсулин (IDE)*. Ученые доказали, что этот фермент также разрушает $A\beta$, аномальный белок, обнаруженный в мозге людей, страдающих БА. Таким образом, у людей с повышенным уровнем инсулина мозг содержит больше $A\beta$ белка. Метаболическая дисфункция является общепризнанным признаком БА, о чем свидетельствует гипометаболизм глюкозы в мозге, который может наблюдаться потенциально за десятилетия до развития симптомов БА. Кроме того, существует растущая поддержка связи между метаболическим заболеванием и развитием БА и связанных с ним деменций. Люди с инсулинорезистентностью, *сахарным диабетом 2 типа (T2D)*, гиперлипидемией, ожирением или другими метаболическими заболеваниями могут иметь повышенный риск развития БА и подобных состояний, таких как сосудистая деменция [6].

Индекс омега-3 и соотношение омега 6:3 – имеющиеся данные свидетельствуют о том, что омега-3 жирные кислоты могут выступать в качестве возможного фактора защиты при БА [9].

Эффекты приема жирных кислот омега-3 при умеренном БА подтверждают результаты эпидемиологических обсервационных исследований, показывающих, что жирные кислоты омега-3 могут быть полезны в начале заболевания, когда наблюдается незначительное нарушение функции мозга [10].

Действительно, некоторые данные показывают, что разрушение липидных плотов (омега-3 жирными кислотами) задерживает развитие БА [1].

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли α (TNF- α) играет центральную роль в патофизиологии БА. Одним из самых ранних доказательств, предполагающих участие *TNF- α* в патофизиологии БА, было его присутствие вокруг $A\beta$ бляшки. Следующие исследования на человеческом мозге с БА показали, что передача сигналов *TNFR1* необходима для $A\beta$ – индуцированной гибели нейронов и хотя уровни белка *TNFR1* значительно выше в мозге больных БА по сравнению с недементированным мозгом, уровни белка *TNFR2* ниже [12].

Гемоглобин *A1C* ($<5,5$ %) – Представляет собой форму гемоглобина, которая ковалентно связана с глюкозой. *HgA1C* используются в качестве диагностического теста диабета. Доказано, что диабет ускоряет потерю памяти. Исследования последних лет показали, что повышение *HgA1C* предсказывает снижение памяти даже у лиц, не страдающих диабетом [31].

Селен (*Se*) в крови – норма 110-150 нг/мл. Селен имеет решающее значение для мозга, его отсутствие вызывает необратимое повреждение нервной ткани. Результаты молекулярной биологии показывают решающую роль *Se* в патогенезе БА [38].

Глутатион является наиболее распространенным и универсальным эндогенным антиоксидантом со многими ферментными системами для усиления его функции. Уже известно, что глутатион значительно истощается в областях гиппокампа у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и БА по сравнению со здоровыми пожилыми людьми [25].

Глюкоза натощак (<90 мг/дл или $<5,0$ ммоль/л) – исследования доказывают, что повышение уровня сахара в крови у людей, не страдающих диабетом, указывает на высокий риск развития БА, так как связь между высоким уровнем сахара в крови и сниженным метаболизмом мозга обнаруживается независимо от того, имеет ли человек установленный *генетический фактор риска развития БА (APOE4)* [13].

Гормональный баланс – большую важность представляет оптимизация гормонов. Гормоны щитовидной железы включают ТТГ (оптимальным показателем является $<2,0$ мкг/мл), свободный Т3 (трийодтиронин) и свободный Т4 (тироксин). У пациентов с БА наблюдаются значительные изменения в активности щитовидной железы, повышение уровня Т4 и снижение уровня Т3. В клиническом состоянии эутиреоза, низкий уровень Т4 и высокий уровень ТТГ в сыворотке, по-разному связаны с БА-специфическими изменениями головного мозга. Как низкие, так и высокие уровни ТТГ были связаны с повышенным риском развития БА у женщин [32].

Витамин E (альфа-токоферол) является одним из наиболее важных антиоксидантов, и некоторые данные указывают на то, что он может противодействовать $A\beta$ - индуцированному окислительному стрессу. Данные доклинических исследований показали, что введение витамина *E* может быть полезным при БА. Действительно, витамин *E* не только способен снижать $A\beta$ -индуцированный окислительный стресс, но также может улучшить память и когнитивные нарушения. Витамин *E* может быть эффективным средством, предупреждающим прогрессирование БА, но вряд ли он будет эффективен в обращении симптомов заболевания на поздних стадиях [7].

Оптимизация соотношения меди и цинка чрезвычайно важно, и содержание обоих минералов можно измерить, используя простой анализ крови. Отмечается взаимосвязь между уровнем меди в сыворотке крови и риском БА, а также о негативной взаимосвязи между сывороточным цинком/уровнем же-

леза и риска развития БА. Оптимальное соотношение меди и цинка, по мнению доктора Бредесена, составляет 0,8-1,2 мкг/дл. Оптимальный уровень содержания цинка в крови составляет 90-110 мкг/дл. [2].

Токсичность тяжелых металлов – лица с деменцией должны проходить базовый анализ крови на содержание ртути, свинца и кадмия. В зависимости от профессии или сообщества, в котором они выросли, риск деменции у некоторых из них может быть выше [30].

Заключение. Таким образом, БА – это нарастающий медицинский, социальный и грядущий общественный кризис, так как болезнь касается не только личных и финансовых потерь больных и их семей, но и общество в целом. С момента открытия данного заболевания прошло более 100 лет, над разгадкой патогенеза БА бьются множество институтов, потрачено огромное количество средств, однако до получения ответа пока еще далеко. Учитывая отсутствие эффективных тактик лечения современная диагностика направлена на раннее выявление БА, так как чем раньше выявить заболевание и начать лечебные и реабилитационные мероприятия тем более благоприятный возможный исход и течение заболевания. Также при раннем выявлении БА пациент самостоятельно без посторонней помощи может активно участвовать в своей реабилитации и лечении, что позволяет значительно облегчить финансовую и трудозатратную нагрузку с родственников, социальных служб и здравоохранения. Проблема усугубляется отсутствием стандартных диагностических инструментов для выявления пациентов с БА на достаточно раннем этапе их курса лечения. Эти проблемы значительны и требуют продолжения изучения данной тематики.

Литература

1. Arbor S.C., Lafontaine M., Cumbay M. Amyloid-beta Alzheimer targets — protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores // *Yale J. Biol.* 2016. №89. P. 5–21.
2. Bagheri S., Squitti R., Haertlé T., Siotto M., Saboury A.A. Role of Copper in the Onset of Alzheimer's Disease Compared to Other Metals // *Front. Aging Neurosci.* 2018. №23. P. 112–113.
3. Briones T.L., Darwish H. Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden // *J. Neuroinflamm.* 2012. №9. P. 244.
4. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease // *Alzheimer's and Dementia : journal.* 2007. Vol. 3, №3. P. 186–191. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.
5. Canhada S., Castro K., Perry I.S., Luft V.C. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review // *Nutr Neurosci.* 2018. №21(8). P. 529–538. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1321813.
6. Cardinali D.P., Srinivasan V. Melatonin and its analogs in insomnia and depression // *J. Pineal Res.* 2012. №52(4). P. 365–375. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x.
7. Cervantes B., Ulatowski L.M. Vitamin E and Alzheimer's Disease – Is It Time for Personalized Medicine? // *Antioxidants (Basel).* 2017. №6(3). P. 45. DOI: 10.3390/antiox6030045.
8. Chen H., Xue W., Li J., Fu K., Shi H., Zhang B., Teng W., Li T. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Dose-Response Meta-Analysis // *Front Aging Neurosci.* 2018. №10. P. 368. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00368.
9. Chen Y.J., Deutsch G., Satya R., Liu H. G., Mountz J.M. A semi-quantitative method for correlating brain disease groups with normal controls using SPECT: Alzheimer's disease versus vascular dementia // *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 2013. №37(1). P. 40–47. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2012.11.001.
10. Cole G.M., Ma Q.-L., Frautschy S.A. Omega-3 fatty acids and dementia” Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids // Author manuscript; available in PMC. 2014. №13. P. 103–104.
11. Dastgheib Z.A., Lithgow B., Moussavi Z. Diagnosis of Parkinson's disease using electrovestibulography // *Med Biol Eng Comput.* 2012. №50. P. 483–491.
12. Decourt B., Lahiri D.K., Sabbagh M.N. Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease // *Curr Alzheimer Res.* 2017. №14(4). P. 412–425. DOI: 10.2174/1567205013666160930110551.
13. Dorian M. Elevated Blood Sugar Levels May Increase Risk of Alzheimer's Disease // *Alzheimer's disease* 2013. №13. P. 65–67.
14. Dubois B. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria // *Alzheimer's Dement.* 2016. №12. P. 292–323.
15. Guzman-Martinez L., Maccioni R.B., Farías G.A., Fuentes P., Navarrete L.P. Biomarkers for Alzheimer's disease // *Curr Alzheimer Res.* 2019. №16(6). P. 518–528.
16. Hauser P.S., Ryan R.O. Impact of apolipoprotein E on Alzheimer's disease // *Current Alzheimer Research.* 2013. №10 (8). P. 809–817. DOI:10.2174/15672050113109990156.
17. Houmani N., Vialatte F., Gallego-Jutglà E., Dreyfus G., Nguyen-Michel V.H., Mariani J., Kinugawa K. Diagnosis of Alzheimer's disease with Electroencephalography in a differential framework // *PLoS One.* 2018. №20. P. 13. DOI: 10.1371/journal.pone.0193607.

18. Hui Chen, Shuai Liu, Lu Ji, Tianfeng Wu, Yong Ji, Yuying Zhou, Miaoyan Zheng, Meilin Zhang, Weili Xu, and Guowei Huang. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial // *Mediators Inflamm.* 2016. № 2016. P. 5912146. DOI: 10.1155/2016/5912146.
19. Kim H., Shin A., Joon Lee K. Differences in C-reactive Protein Level in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment // *J Psychiatry.* 2015. №18. P. 194. DOI: 10.4172/psychiatry.100019.
20. Klafki H.W., Staufenbiel M., Kornhuber J., Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease // *Brain.* 2006. №129. P. 2840–2855. DOI:10.1093/brain/awl280.
21. Kueper J.K., Speechley M., Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations // *A Narrative Review.* 2018. №63(2). P. 423–444.
22. Kurakin A., Bredesen D.E. Dynamic self-guiding analysis of Alzheimer's disease // *Oncotarget.* 2015. №6. P. 14092–14122. DOI: 10.18632/oncotarget.4221.
23. Lesser G.T., Beeri M.S., Schmeidler J., Neuroh D.P., Haroutunian V. Cholesterol and LDL relate to neuritic plaques and to APOE4 presence but not to neurofibrillary tangles. *Curr Alzheimer Res.* 2011. 132 p.
24. Liu F., Zhou L., Shen C., Yin J. Multiple kernel learning in the primal for multi-modal Alzheimer's disease classification // *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics.* 2014. №18(3). P. 984–990. DOI: 10.1109/JBHI.2013.2285378.
25. Mandal P.K., Shukla D, Tripathi M, Ersland L. Cognitive Improvement with Glutathione Supplement in Alzheimer's Disease: A Way Forward // *J Alzheimers Dis.* 2019. №68(2). P. 531–535. DOI: 10.3233/JAD-181054.
26. Mantini M.G., Perrucci C., Del Gratta D. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain // *PNAS.* 2007. № 16. P. 104–110.
27. Montine T.J., Phelps C.H., Beach T.G., Bigio E.H., Cairns N.J., Dickson D.W., Duyckaerts C., Frosch M.P., Masliah E., Mirra S.S.. National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach // *Acta Neuropathol.* 2012. №123. P. 1–11. DOI: 10.1007/s00401-011-0910-3.
28. Morris M.C., Schneider J.A., Tangney C.C. Thoughts on B-vitamins and dementia // *J Alzheimers Dis.* Author manuscript; available in PMC, 2012.
29. Neth B.J., Craft S. Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: Bioenergetic Linkages // *Front Aging Neurosci.* 2017. № 9. P. 345. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00345.4.
30. Paul A. Adlard and Ashley I. Bush Metals and Alzheimer's Disease: How Far Have We Come in the Clinic? // *J Alzheimers Dis.* 2018. № 62(3). P. 1369–1379.
31. Pruzin J.J., Schneider J.A., Capuano A. W., Leurgans S. E., Barnes L.L., Ahima R.S., Arnold S. E., Bennett D. A., and Arvanitakis Z. "Diabetes, Hemoglobin A1C, and Regional Alzheimer's Disease and Infarct Pathology" *Alzheimer Dis Assoc Disord* // Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 1. Published in final edited form as: *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017. №31(1). P. 41–47. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000172.
32. Santos G.A.A, Pardi P.C., Paulino N., Azevedo R.G., Paz M.A.C. Thyroid hormones and alzheimer's disease // *Supplement.* 2016. Vol. 12, № 7. P. P878–P879.
33. Schachter A.S., Davis K.L. Alzheimer's disease. *Dialogues // Clin Neurosci.* 2000. №2(2). P. 91–100.
34. Scott A., Noel G. Faux, Ashley I. Bush & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE // *Nature Communications.* 2015. Vol.6, №6760. P. 112–113.
35. Setor K., Kunutsor, Jari A. Laukkanen and Stephen Burgess Genetically elevated gamma-glutamyltransferase and Alzheimer's disease // *Exp Gerontol.* 2018. №106. P. 61–66. DOI: 10.1016/j.exger.2018.03.001.
36. Shoji M. Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: clinical molecular and genetic studies on Alzheimer's disease // *J Pharmacol Sci.* 2012. №118. P. 345–349.
37. Smith A.D., Refsum H., Bottiglieri T., Fenech M., Hooshmand B., McCaddon A., Miller J.W., Rosenberg I.H., Obeidi R. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement // *J Alzheimers Dis.* 2018. № 62(2). P. 561–570. DOI: 10.3233/JAD-171042.
38. Solovyev N., Drobyshev E., Bjørklund G., Dubrovskii Y., Lysiuk R., Raymane P. Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? // *Free Radical Biology and Medicine* 2018. Vol. 127, №1. P. 124–133.
39. Turner R.S., Stubbs T., Davies D.A., Albeni B.C. Potential New Approaches for Diagnosis of Alzheimer's Disease and Related Dementias // *Front Neurol.* 2020. №11. P. 496. DOI:10.3389/fneur.2020.00496.
40. Wilkinson D., Andersen H.F. Prevention of the Progression of Clinical Symptoms in Patients with Moderate and Severe Alzheimer's Disease Receiving Memantine // *JOURNAL: Dement. Ger. Cog. Disorders* 2007. № 24. P. 138–145.

41. Yang Y., Jia H.M., Liu B.L. (E)-5-styryl-1H-indole and (E)-6-styrylquinoline derivatives serve as probes for β -amyloid plaques // *Molecules*. 2012. №17. P. 4252–4265.

References

1. Arbor SC, Lafontaine M, Cumbay M. Amyloid-beta Alzheimer targets – protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores. *Yale J. Biol.* 2016;89:5-21.
2. Bagheri S, Squitti R, Haertlé T, Siotto M, Saboury AA. Role of Copper in the Onset of Alzheimer's Disease Compared to Other Metals. *Front. Aging Neurosci.* 2018;23.
3. Briones T L, Darwish H. Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden. *J. Neuroinflamm.* 2012;9:244.
4. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: journal.* 2007;3(3):186-91. DOI:10.1016/j.jalz.2007.04.381.
5. Canhada S, Castro K, Perry IS, Luft VC. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci.* 2018;21(8):529-38. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1321813.
6. Cardinali DP, Srinivasan V. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J. Pineal Res.* 2012;52(4):365-75. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x.
7. Cervantes B, Ulatowsk LM. Vitamin E and Alzheimer's Disease – Is It Time for Personalized Medicine? Antioxidants (Basel). 2017; 6(3):45. DOI: 10.3390/antiox6030045.
8. Chen H, Xue W, Li J, Fu K, Shi H, Zhang B, Teng W, Li T. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Dose-Response Meta-Analysis *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 368. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00368.
9. Chen YJ, Deutsch G, Satya R, Liu HG, Mountz J. M. A semi-quantitative method for correlating brain disease groups with normal controls using SPECT: Alzheimer's disease versus vascular dementia. *Computerized Medical Imaging and Graphics.* 2013;37(1):40-7. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2012.11.001.
10. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* Author manuscript; available in PMC. 2014;13.
11. Dastgheib ZA, Lithgow B, Moussavi Z. Diagnosis of Parkinson's disease using electrovestibulography. *Med Biol Eng Comput.* 2012;50:483-91.
12. Decourt B, Lahiri DK, Sabbagh MN. Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(4):412-25. DOI: 10.2174/1567205013666160930110551.
13. Dorian M. Elevated Blood Sugar Levels May Increase Risk of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's disease.* 2013;13.
14. Dubois B. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement.* 2016;12:292-323.
15. Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Farías GA, Fuentes P, Navarrete LP. Biomarkers for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(6):518-28.
16. Hauser PS, Ryan RO. Impact of apolipoprotein E on Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research.* 2013;10 (8): 809-17. DOI:10.2174/15672050113109990156.
17. Houmani N, Vialatte F, Gallego-Jutglà E, Dreyfus G, Nguyen-Michel VH, Mariani J, Kinugawa K. Diagnosis of Alzheimer's disease with Electroencephalography in a differential framework. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193607. DOI: 10.1371/journal.pone.0193607.
18. Hui Chen, Shuai Liu, Lu Ji, Tianfeng Wu, Yong Ji, Yuying Zhou, Miaoyan Zheng, Meilin Zhang, Weili Xu, and Guowei Huang Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 5912146. DOI: 10.1155/2016/5912146.
19. Kim H, Shin A, Joon Lee K. Differences in C-reactive Protein Level in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Psychiatry* 2015'18:194. DOI: 10.4172/Psychiatry.100019.
20. Klafki HW, Staufenbiel M, Kornhuber J, Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain.* 2006;129:2840-55. DOI:10.1093/brain/awl280.
21. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review Published online 2018 Apr 24. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63(2): 423-44.
22. Kurakin A, Bredesen DE. Dynamic self-guiding analysis of Alzheimer's disease. *Oncotarget.* 2015;6:14092-122. DOI: 10.18632/oncotarget.4221.
23. Lesser GT, Beeri MS, Schmeidler J, Purohit DP, Haroutunian V. Cholesterol and LDL relate to neuritic plaques and to APOE4 presence but not to neurofibrillary tangles. *Curr Alzheimer Res.* 2011.
24. Liu F, Zhou L, Shen C, Yin J. Multiple kernel learning in the primal for multi-modal Alzheimer's disease classification. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics.* 2014;18(3):984-90. DOI: 10.1109/JBHI.2013.2285378.

25. Mandal PK, Shukla D, Tripathi M, Ersland L. Cognitive Improvement with Glutathione Supplement in Alzheimer's Disease: A Way Forward. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(2):531-5. DOI: 10.3233/JAD-181054.
26. Mantini MG, Perrucci C, Del Gratta D. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *PNAS* 2007; 16: 104-10.
27. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012;123:1-11. DOI: 10.1007/s00401-011-0910-3.
28. Morris MC, Schneider JA, Tangney CC. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J Alzheimers Dis.* Author manuscript; available in PMC 2012;27.
29. Neth BJ, Craft S. Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: Bioenergetic Linkages. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 345. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00345.4.
30. Paul A, Adlard and Ashley I. Bush Metals and Alzheimer's Disease: How Far Have We Come in the Clinic? *J Alzheimers Dis.* 2018; 62(3):1369-79.
31. Pruzin JJ, Schneider JA, Capuano AW, Leurgans SE, Barnes LL, Ahima RS, Arnold SE, Bennett DA, Arvanitakis Z. Diabetes, Hemoglobin A1C, and Regional Alzheimer's Disease and Infarct Pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 1. Published in final edited form as: *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(1):41-7. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000172.
32. Santos GAA, Pardi PC, Paulino N, Azevedo RG, Paz MAC. Thyroid hormones and alzheimer's disease. 2016;12(7):P878-9.
33. Schachter AS, Davis KL.. Alzheimer's disease. *Dialogues. Clin Neurosci.* 2000;2(2):91-100.
34. Scott A, Noel G. Faux, Ashley I. Bush & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE. *Nature Communications* 2015; 6:6760.
35. Setor K, Kunutsor, Jari A. Laukkanen and Stephen Burgess "Genetically elevated gamma-glutamyltransferase and Alzheimer's disease" *Exp Gerontol.* 2018;106:61-6. DOI: 10.1016/j.exger.2018.03.001.
36. Shoji M. Molecular approaches to the treatment, prophylaxis, and diagnosis of Alzheimer's disease: clinical molecular and genetic studies on Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci.* 2012;118:345-9.
37. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, Miller JW, Rosenberg IH, Obeidi R. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62(2): 561-70. DOI: 10.3233/JAD-171042.
38. Solovyev N, Drobyshev E, Bjørklund G, Dubrovskii Y, Lysiuk R, Raymane P. Selenium, selenoprotein P, and Alzheimer's disease: is there a link? *Free Radical Biology and Medicine* Volume 2018;127(1):124-33.
39. Turner RS, Stubbs T, Davies DA, Albeni BC. Potential New Approaches for Diagnosis of Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Front Neurol.* 2020;11:496. DOI:10.3389/fneur.2020.00496.
40. Wilkinson D, Andersen HF. Prevention of the Progression of Clinical Symptoms in Patients with Moderate and Severe Alzheimer's Disease Receiving Memantine. *JOURNAL: Dement. Ger. Cog. Disorders* 2007;24:138-45.
41. Yang Y, Jia HM, Liu BL. (E)-5-styryl-1H-indole and (E)-6-styrylquinoline derivatives serve as probes for β -amyloid plaques. *Molecules.* 2012;17:4252-65.

Библиографическая ссылка:

Смекалкина Л.В., Мельников А.И., Наприенко М.В. Болезнь Альцгеймера: анализ современных и перспективных методов диагностики (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №5. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/1-3.pdf> (дата обращения: 22.09.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-3. EDN TCYXUU*

Bibliographic reference:

Smekalkina LV, Melnikov AI, Naprienko MV. Bolezn' Al'cgejmera: analiz sovremennyh i perspektivnyh metodov diagnostiki (obzor literatury) [Alzheimer's disease: analysis of modern and perspective diagnosis methods (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2022 [cited 2022 Sep 22];5 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-1-3. EDN TCYXUU*
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/e2022-5.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY