

Современные подходы к диагностике когнитивного снижения и болезни Альцгеймера: нарративный обзор литературы

Modern approaches to the diagnosis of cognitive impairment and Alzheimer's disease: a narrative literature review

doi: 10.17816/CP716

Обзор

Aleksandra Ochneva¹, Kristina Soloveva¹, Valeria Savenkova¹, Anna Ikonnikova², Dmitriy Gryadunov², Alisa Andryuschenko¹

¹ Mental-health Clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russia

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Александра Очнева¹, Кристина Соловьева¹, Валерия Савенкова¹, Анна Иконникова², Дмитрий Грядун², Алиса Андрющенко¹

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: The aging of the world's population leads to an increase in the prevalence of age-related diseases, including cognitive impairment. At the stage of dementia, therapeutic interventions become usually ineffective. Therefore, researchers and clinical practitioners today are looking for methods that allow for early diagnosis of cognitive impairment, including techniques that are based on the use of biological markers.

AIM: The aim of this literature review is to delve into scientific papers that are centered on modern laboratory tests for Alzheimer's disease, including tests for biological markers at the early stages of cognitive impairment.

METHODS: The authors have carried out a descriptive review of scientific papers published from 2015 to 2023. Studies that are included in the PubMed and Web of Science electronic databases were analyzed. A descriptive analysis was used to summarize the gleaned information.

RESULTS: Blood and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, as well as the advantages and disadvantages of their use, are reviewed. The most promising neurotrophic, neuroinflammatory, and genetic markers, including polygenic risk models, are also discussed.

CONCLUSION: The use of biomarkers in clinical practice will contribute to the early diagnosis of cognitive impairment associated with Alzheimer's disease. Genetic screening tests can improve the detection threshold of preclinical abnormalities in the absence of obvious symptoms of cognitive decline. The active use of biomarkers in clinical practice, in combination with genetic screening for the early diagnosis of cognitive impairment in Alzheimer's disease, can improve the timeliness and effectiveness of medical interventions.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Старение населения по всему миру ведет к увеличению распространённости ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе и когнитивных расстройств. На стадии деменции терапевтические вмешательства, как правило, малоэффективны. Поэтому в фокусе внимания современных исследователей и клиницистов — поиск способов ранней диагностики когнитивных расстройств, в том числе, с использованием биологических маркеров.

ЦЕЛЬ: Целью данного обзора литературы является анализ научных исследований, посвященных современному состоянию лабораторной диагностики болезни Альцгеймера, в том числе на ранних этапах развития когнитивных расстройств, с использованием биологических маркеров.

МЕТОДЫ: Авторы провели описательный обзор научных исследований, опубликованных в период с 2015 по 2023 год. Были проанализированы работы, представленные в электронных базах данных PubMed и Web of Science. Для обобщения полученной информации был использован описательный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Рассмотрены биологические маркеры крови и ликвора, преимущества и недостатки их применения. Также описаны наиболее перспективные нейротрофические, нейровоспалительные и генетические маркеры, в том числе модели полигенного риска.

ВЫВОДЫ: Использование биомаркеров в клинической практике будет способствовать ранней диагностике когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. Генетический скрининг способен повысить выявляемость патологических изменений на доклиническом этапе, когда явные симптомы когнитивных нарушений еще не проявились. В совокупности активное использование биомаркеров в клинической практике в комбинации с генетическим скринингом для ранней диагностики когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера способно повысить своевременность и эффективность медицинского вмешательства.

Keywords: *biomarkers; Alzheimer's disease; dementia; diagnosis; cognitive impairment; polygenic risk*

Ключевые слова: *биомаркеры; болезнь Альцгеймера; деменция; диагностика; когнитивные расстройства; полигенный риск*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенный тип деменции, при котором отмечается синдром прогрессирующего снижения когнитивных функций. В основе патогенеза — нарушения на молекулярном уровне, приводящие к дисфункции и гибели нейронов, утрате синаптических связей, глиозу и нейровоспалению. Патологические изменения при БА нарастают достаточно быстро и постепенно дезадаптируют пациента, что накладывает бремя не только на ближайшее окружение пациента, но и на систему здравоохранения в целом. Согласно данным Всемирного отчета от 2015 года, 46,8 миллионов человек по всему миру страдают от деменции. Ожидается, что к 2050 году это число достигнет 131,5 миллиона [1].

БА на ранних этапах может протекать без явных

клинических симптомов, что затрудняет постановку диагноза и оказание своевременного медицинского вмешательства, которое наиболее эффективно на этапе додементных нарушений. При постановке диагноза клиницист изучает данные анамнеза, учитывает заболеваемость деменцией у родственников первой линии, данные физикального и неврологического обследований, результаты лабораторной и инструментальной диагностики [2]. Важно исключить эндокринные и метаболические нарушения, гиповитаминоз, возможные последствия инфекционных заболеваний и случаи злоупотребления алкоголем, психоактивными веществами, лекарственными препаратами. Нейровизуализация в ряде случаев способна выявить морфологические изменения центральной нервной системы (ЦНС), не наблюдаемые при кли-

ническом осмотре [2], однако, в случае с БА ее применение также не всегда достаточно информативно из-за неспецифичности выявляемых структурных нарушений. Дополнить результаты обследования пациента позволяет нейропсихологическое обследование, для проведения которого рекомендованы Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), а также методика Мини-ког (Mini-Cog) [3].

На ранних этапах развития БА, когда клинические проявления заболевания могут быть недостаточно явными для постановки верного диагноза, целесообразно было бы опираться на данные лабораторной диагностики и генетического скрининга в дополнение к клиническому обследованию. Внедрение в рутинную клиническую практику специфичных биохимических маркеров (биомаркеров или маркеров) позволит помочь своевременно диагностировать начало БА и в соответствующие сроки обеспечить необходимое медицинское вмешательство. Существующая панель используемых биомаркеров в настоящее время весьма ограничена. В большинстве случаев лабораторная диагностика ограничивается исключением соматических и инфекционных причин когнитивных расстройств, в редких случаях оценивается уровень β -амилоида в крови или ликворе. Поэтому поиск, изучение и валидация биомаркеров БА, а также их активное внедрение в повседневную клиническую практику — актуальная задача, стоящая не только перед учеными, но и перед клиницистами во всем мире.

Целью данного обзора литературы является анализ научных исследований, посвященных современному состоянию лабораторной диагностики БА, в том числе на ранних этапах развития когнитивных расстройств, с использованием биологических маркеров.

МЕТОДЫ

Авторы провели описательный обзор литературы, опубликованной в период с 2015 по 2023 год. Данный временной период был выбран для анализа в связи с ростом исследовательского интереса к проблеме ранней диагностики деменции и обнаружению новых перспективных биомаркеров. Были проанализированы работы, представленные в электронных базах данных PubMed и Web of Science. Поисковые запросы включали такие ключевые слова, как «когнитивные

расстройства», «деменция», «болезнь Альцгеймера», «нейровоспаление», «биомаркеры», «нейротрофические факторы», «генетические маркеры», «полигенный риск».

Исследования считались соответствующими требованиям, если они оценивали использование биомаркеров для диагностики когнитивных расстройств. В обзор включались исследования по данной тематике, вне зависимости от их дизайна. Для обобщения полученных данных был использован описательный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данный обзор включены результаты 60 исследований по данной тематике. В Приложении (табл. S1) даны характеристики включенных исследований, а именно: название, авторы, год, страна, тип исследования, методы, результаты.

Для диагностики БА применяются биомаркеры, измеряемые как в крови, так и в спинномозговой жидкости (СМЖ). Использование биомаркеров крови — более доступный и менее инвазивный вариант диагностики. Маркеры СМЖ могут быть более специфичными, однако сама процедура забора ликвора более травматична и не всегда осуществима в условиях общемедицинской сети. В нашем обзоре мы рассматриваем как хорошо изученные маркеры, так и те, диагностическая ценность которых пока еще не доказана. Помимо биомаркеров СМЖ и крови, нами рассмотрены нейровоспалительные, нейротрофические и генетические маркеры БА.

Биомаркеры СМЖ

Диагностические критерии БА включают три «классических» биомаркера СМЖ: общий тау-белок (T-tau), фосфорилированный тау-белок (P-tau) и пептид из 42 аминокислотных остатков (A β 42), отражающие процессы нейродегенерации, образования нейрофибриллярных клубочков и амилоидных/сенильных бляшек [4]. Существует также ряд биомаркеров ликвора, которые представляются перспективными для дальнейшего изучения. Нейрогранин СМЖ предлагается авторами в качестве потенциального маркера нейродегенерации, отражающего синаптическую дисфункцию при БА [5] и имеющего прогностическую ценность уже на ранних этапах заболевания [6]. Измерение мембранного белка SNAP25 в СМЖ, а также

анализ соотношения SNAP-25/Aβ42 предложено в качестве маркера, позволяющего прогнозировать когнитивное снижение при БА [7]. Аполипопротеин В (apoB) может являться маркером раннего когнитивного снижения при БА, в частности предрасположенности к нарушению визуально-пространственной ориентации [8]. Недавнее исследование, проведенное в Канаде, показало, что белок GAP43, нейрографин, мембранный белок SNAP25 и синаптотаксин 1 потенциально являются эффективными биомаркерами для прогнозирования БА за 5–7 лет до развития когнитивных нарушений [9]. Уровень везикулоподобного белка 1 (VILIP-1), по данным мета-анализа Mavroudis et al., был значительно выше у пациентов с БА по сравнению с группой контроля. Также по сравнению с пациентами со стабильным мягким когнитивным снижением (МКС), уровень VILIP-1 был более высоким у пациентов с МКС, прогрессирующим до БА [10].

Биомаркеры крови

К биомаркерам крови для диагностики БА авторы относят бета-амилоиды (Aβ) и их олигомеры, тау-белок, нейрофибриллярные клубки (NFTs), аполипопротеин E (apoE), микроРНК, экзосомы, маркеры микробиоты кишечника [11]. Также для оценки нейродегенерации могут оцениваться маркер аксонального повреждения — плазменный нейрофиламент (NfL), маркер глиальной активации — глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) [12, 13], β-синуклеин [14, 15], везикулоподобный белок 1 (VILIP-1) [16, 17], мембранный белок SNAP25 [18].

Некоторые авторы предлагают в качестве потенциальных маркеров когнитивных нарушений оценивать уровни железа, ферритина и холестерина в крови [19]. Другие исследователи сообщают о потенциальной ценности маркера синаптической дисфункции нейрографина, эпидермального фактора роста (EGF), участвующего в нейрогенезе у взрослых, а также панкреатического полипептида, повышенный уровень которого может быть ассоциирован с нейрональной гибелью [5].

Недавнее исследование, проведенное китайскими учеными в Гонконге, завершилось разработкой диагностической панели, включающей 19 белков плазмы, которая позволила отличить пациентов с БА от группы контроля с точностью, достигающей 97%

[20]. Исследовательская группа из Европы успешно использовала комбинацию биомаркеров (Aβ42/Aβ40, p-tau181, apoE4) в двух независимых когортах для выявления амилоид-позитивных пациентов и прогнозирования развития БА [21]. В Бразилии была разработана основанная на машинном обучении диагностическая панель, включающая 12 белков плазмы (apoB, кальцитонин, С-пептид, С-реактивный белок, IGFBP-2, интерлейкин-3, интерлейкин-8, PARC, трансферрин, THP, TLSP 1-309 и TN-C) и позволяющая прогнозировать переход от МКС к деменции, вызванной БА, в течение ближайших четырех лет [22].

Масс-спектрометрический анализ ряда кандидатных биомаркеров в сыворотке крови показал статистически достоверное снижение уровней афамин, аполипопротеина E, биотинидазы и параоксоназы / арилэстеразы 1 у пациентов с БА [23]. Сочетание масс-спектрометрии с технологиями машинного обучения позволяет оценить риск развития БА в ближайшие три года у пациентов с МКС, используя диагностическую панель на основе 31 сывороточного биомаркера, характеризующуюся значениями точности ~80%, чувствительности 79,4% и специфичности 83,6% [23].

Нейровоспалительные маркеры

Повышение концентрации провоспалительных маркеров также может служить прогностическим фактором риска развития деменции у пациентов с БА [24]. Однако необходимо учитывать, что воспаление в головном мозге может быть также связано со многими патологическими состояниями, включая депрессию и рассеянный склероз [24].

Нейровоспаление ведет к образованию активных форм кислорода (АФК), хемокинов, цитокинов и различных вторичных мессенджеров [25]. Резидентные периферические иммунные клетки, глиальные клетки ЦНС, такие как микроглия, астроциты и эндотелиальные клетки, участвуют в производстве медиаторов воспаления. Нейровоспалительные реакции приводят к иммунным, физиологическим, биохимическим и психологическим эффектам.

В процессе развития БА образуется гиперфосфорилированный тау-белок, накопление фибриллярных клубочков которого в тканях ЦНС приводит к высвобождению экзосом, которые дополнительно усиливают экспрессию хемокинов, таких как хемо-

киновый лиганд 3 CXCL3, и повышают уровень инфламмосом вида NLRP3. Затем запускается синтез интерлейкина-1 β (IL-1 β), ведущий к каскаду нейровоспаления [26].

Маркеры воспаления, связанные с повреждением нейронов, включают цитокины, трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) и IL-1 β , вызывающие прямое синаптическое повреждение микроглии [27]. В результате нарушается передача синаптического импульса, ухудшается коммуникация нейронной сети, что в конечном итоге приводит к синаптической недостаточности и нейродегенеративным изменениям.

Исходя из данных авторов [28], изучавших последствия нейровоспаления, можно предположить прямую связь между нейровоспалительными изменениями и началом нейродегенерации, что приводит к когнитивной дисфункции различной степени тяжести. Поскольку патологические состояния психики, имеющие в своей структуре когнитивные нарушения, сопряжены с иммунным ответом организма, связанным с усиленной работой клеток микроглии и синтезом провоспалительных агентов, анализ иммунологических маркеров может способствовать прогнозированию развития когнитивных нарушений [28].

По данным Малашенковой И. К. и др., наблюдается следующая корреляция между изменениями в иммунном статусе и развитием когнитивных нарушений [29].

Все больные, у которых в ходе наблюдения значи-

тельно ухудшились когнитивные функции и наступила деменция альцгеймеровского типа, в начале исследования находились в состоянии системного воспаления, что проявлялось в изменении соответствующих показателей. В частности, отмечалось повышение уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, а именно IL-1 β , интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли-альфа (TNF α). Однако данные маркеры неспецифичны и изменение их концентрации может быть характерно для целого ряда патологических состояний [29] (табл. 1).

Нейротрофические маркеры

Семейство белков под названием нейротрофины состоит из фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора мозга (BDNF), нейротрофинов NT-3, NT-4/5 и NT-6. Уровень нейротрофинов головного мозга изменяется при различных патологических состояниях, включая психические расстройства (например, депрессия и шизофрения), паразитарные инфекции ЦНС, а также нейродегенеративные заболевания, такие как БА [30]. В данной связи логично предположить, что изменения концентрации нейротрофинов могут иметь диагностическую ценность. Do Carmo и др. исследовали дисрегуляцию метаболического пути NGF в связи с нарушениями холинергической медиации при БА и пришли к выводу, что изменения могут выявляться уже на доклинической стадии БА, что делает NGF потенциально ценным прогностическим маркером [31]. К подобным выводам также пришли ученые, исследовавшие изменения метабо-

Таблица 1. Изменения иммунного статуса при развитии когнитивных нарушений [29]

Показатель Диагноз		Мягкое когнитивное снижение	Степень БА		
			легкая	умеренная	тяжелая
Концентрация С-реактивного белка					
Концентрации цитокинов IL-1 β и TNF α				N	N
Гуморальный иммунитет	IgG	N	N	у 50% больных	
	IgA	N	N	N	
Клеточный иммунитет	Уровень NK-клеток	N			

Примечание: — увеличение, — снижение, — значительное увеличение, — значительное снижение, N — нет значимых изменений.

лизма NGF у пациентов с синдромом Дауна, страдающих БА. При этом исследователи полагают, что дисрегуляция метаболизма NGF может выявляться уже на стадии МКС [32].

BDNF представляет собой нейротрофин, который при низком уровне в тканях ЦНС часто ассоциируется с нейродегенеративными расстройствами [30]. BDNF обычно связан с выживанием нейронов, образованием синапсов, нейропластичностью и изменением механизмов торможения и возбуждения. Наличие нейротоксического стимула и сопутствующих неврологических расстройств вызывает снижение уровня BDNF, что проявляется когнитивной дисфункцией различной степени выраженности [30].

В недавнем исследовании, проведенном в Италии, уровень BDNF в сыворотке крови пациентов с МКС и БА оценивался в ассоциации с полиморфизмами генов BDNF (Val66Met, rs6265; C270T, rs56164415). Уровень сывороточного BDNF был значительно ниже при БА ($p=0,029$), особенно у пациентов женского пола ($p=0,005$). При этом было показано, что уровень сывороточного BDNF, по-видимому, связан с полиморфизмом генов интерлейкина-1 α (IL-1 α) и BDNF [33]. В то же время, исследователи показали, что высокий уровень BDNF был ассоциирован с более низким риском развития нейродегенеративной патологии [34]. Однако не все исследователи однозначно оценивают диагностическое значение BDNF. Так, в исследовании Qian и др. уровень BDNF в плазме крови пациентов снижался на стадии МКС и повышался на стадии деменции, а также зависел от ряда факторов, включая возраст, образование и профессию. В данной связи исследователи пришли к заключению, что плазменный уровень BDNF не может являться надежным маркером для раннего скрининга и диагностики БА [35].

Другие нейротрофины также могут иметь прогностическую ценность в диагностике БА. На животной модели БА китайскими учеными было показано, что нейротрофин NT-3 способствует улучшению когнитивного функционирования, положительно влияя на дифференцировку нейронов [36]. Значение NT-4/5 в ранней диагностике БА на текущий момент изучено недостаточно и требует дальнейшего исследования. В исследовании, проведенном мексиканскими учеными, был выявлен ингибирующий эффект NT-4/5 на действие BDNF [37].

Генетические маркеры

Существование семейных форм болезни Альцгеймера (БА) свидетельствует о том, что важную роль в патогенезе этого заболевания играют генетические факторы. При этом наиболее агрессивная форма БА (с ранней манифестацией) наследуется наиболее часто [38].

Наиболее изученным, но не исчерпывающим генетическим фактором риска развития БА является наличие у индивидуума аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E APOE. Данный аллель встречается у 20–25% пациентов с БА и увеличивает риск развития заболевания в три раза у гетерозиготных носителей и в 15 раз у гомозиготных [39]. Лица с аллелем $\epsilon 2$ гена APOE обладают низким риском развития БА, носители аллеля $\epsilon 3$ имеют также существенно меньший риск развития деменции, в сравнении с аллелем $\epsilon 4$ [40]. Изоформно-специфические эффекты аполипопротеина E в мозге влияют на изменения A β , белка tau, других маркеров нейровоспаления и метаболизма. Однако точные молекулярные механизмы регуляции A β , исследуемые в животных моделях, в настоящее время не установлены. До сих пор неясно, влияет ли аллель $\epsilon 4$ на патогенез БА путем усиления токсических функций или ослабления защитных функций (или сочетания обоих факторов). На сегодняшний день не разработано ни одного препарата для лечения / замедления развития БА с целью воздействия на пути формирования изоформы $\epsilon 4$ APOE. Комбинированная терапия, сочетающая повышенное пренилирование с одновременным снижением свободной от липидов изоформы $\epsilon 4$ APOE, была бы привлекательным подходом для предотвращения прогрессирования БА. Вместе с тем, в настоящий момент понятно, что БА обладает многофакторной природой, обусловленной изменением экспрессии множества различных локусов [40].

В ходе масштабных полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association studies, GWAS), выполненных с использованием образцов десятков тысяч больных БА и здоровых доноров, был накоплен большой объем данных по генетике БА [41, 42] и выявлено более 40 локусов, связанных с заболеванием [43]. Тем не менее, отдельные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) в выявленных локусах, как правило оказывают небольшой эффект на риск развития заболевания, и не могут использоваться в качестве самостоятельных прогностических маркеров [43]. Эта

проблема характерна для многих заболеваний, имеющих многофакторную природу. Для оценки влияния генетических факторов на развитие заболевания или формирование определенного признака был разработан подход оценки полигенного риска (ПГР). Модели ПГР оценивают суммарное (мультипликативное) влияние нескольких SNP, которые обычно выбираются на основе GWAS с помощью специальных алгоритмов [44]. Каждому SNP присваивается свой коэффициент (как правило, представляет собой взвешенное отношение шансов), и значение ПГР рассчитывается как сумма числа рисковых аллелей, умноженных на соответствующие коэффициенты [44].

Первая модель ПГР для оценки риска развития БА была опубликована в 2005 году, еще до проведения масштабных GWAS. Эта модель включает девять SNP, включая аллель $\epsilon 4$ APOE [45]. На основе данных GWAS были предложены модели ПГР, от 19 до 31 SNP включено в наиболее изученные [46–49]. В качестве дополнительных факторов могут учитываться аллели гена APOE, пол, возраст и прочие социальные и физиологические характеристики.

Исследования моделей ПГР показали связь значений данного показателя с риском и возрастом развития БА и деменций [48–50], а также со скоростью прогрессирования МКС и риском его конверсии в БА [51–53]. Стоит отметить, что была показана ассоциация ПГР и с когнитивными функциями у здоровых людей в разном возрасте [53–56]. Кроме того, ПГР был связан со структурными и функциональными изменениями мозга, а также с некоторыми биохимическими показателями, характерными для нейродегенерации [48, 57, 58], в том числе такими как отложение амилоида и тау-белка [59–62].

Таким образом, полигенные модели представляют собой перспективный инструмент для выявления людей с высоким риском развития БА. С точки зрения практического применения, такие тесты должны быть полезны для выбора индивидуальных профилактических мер и разработки стратегий скрининга. Кроме того, ПГР может быть эффективен при дизайне клинических исследований методов лечения БА, которые могут предотвратить прогрессирование заболевания: предполагается, что обогащение исследуемых когорт людьми с высокими значениями ПГР, и, соответственно, с повышенным риском развития БА, может повысить шансы на вы-

явление эффективных профилактических методов лечения [44, 62].

Стоит отметить, что большинство исследований ПГР БА были выполнены на европейцах, и для применения полученных результатов в других популяциях потребуются дополнительные исследования [44]. Этот аспект необходимо учитывать при использовании данного подхода для многонационального населения России.

ОБСУЖДЕНИЕ

В диагностические критерии БА в настоящее время включены три «классических» биомаркера (T-tau, P-tau, A β 42), оцениваемые в ликворе. Они являются наиболее изученными и верифицированными. Есть ряд перспективных биомаркеров СМЖ (нейрогранин, мембранный белок SNAP25, белок GAP43 и др.), которые в настоящее время активно исследуются и обладают прогностическим потенциалом. Биомаркеры крови включают бета-амилоиды (A β), тау-белок, нейрофибриллярные клубки (NFTs), аполипопротеин E (ApoE) и др. По отдельности они не дают достоверной диагностической информации, однако перспективным представляется оценка комплексов биомаркеров крови при помощи диагностических панелей с применением масс-спектрометрии и технологий машинного обучения. Генерация фундаментальных знаний, не ориентированных на один биомаркер, например, такой как A β , позволяет использовать интегративный системный подход для дифференциации нормы и патологии, с опорой на биомаркерный профиль пациента [63].

Также исследователи подтверждают важность внедрения биохимических и генетических маркеров в лабораторную диагностику [2, 27]. Маркеры нейровоспаления (интерлейкины, TNF α , TGF- β и др.) в большинстве случаев выявляются при нейродегенеративных заболеваниях, однако проблемой является их малая специфичность. Поиск специфических индикаторов нейровоспаления и их использование у пациентов с МКС или деменциями может иметь решающее значение для понимания нейродегенеративных процессов на начальной стадии. Изученные на сегодняшний день маркеры нейровоспаления, по нашему мнению, обладают существенным прогностическим потенциалом и уже могут быть при-

менимы для диагностики.

Изменение концентрации нейротрофинов (BDNF, NGF и др.), как и нейровоспалительных маркеров, часто сопровождается нейродегенеративные заболевания, и также не является достаточно специфичным, чтобы позволить выносить уверенные диагностические суждения. Необходимы дополнительные исследования, которые могли бы помочь выявить нейротрофические биомаркеры специфичные именно для БА.

К настоящему времени для генетического скрининга применяется ряд генетических маркеров, и в первую очередь, полиморфизм гена APOE, обнаружение которых с большой вероятностью предсказывает развитие болезни Альцгеймера и может в перспективе применяться для назначения таргетной терапии. Уже сегодня с использованием животных моделей создаются терапевтические подходы, направленные на APOE, включающие (1) воздействие на структурные свойства аполиipoproteина E и взаимодействие с Aβ, (2) модуляцию уровня APOE и пренилирования, (3) воздействие на рецепторы APOE и (4) генную терапию APOE. Кроме того, ряд исследователей отмечают, что генетические биомаркеры позволят приблизиться к уточнению патогенеза заболевания [53, 55]. Перспективными для диагностики и профилактической медицины представляются и модели ПГР. С точки зрения практического применения, такие модели должны быть полезны для выбора индивидуальных профилактических мер и разработки стратегий скрининга. Кроме того, ПГР может быть эффективен при дизайне клинических исследований методов лечения БА, которые могут предотвратить прогрессирование заболевания: предполагается, что обогащение исследуемых когорт людьми с высокими значениями ПГР, и, соответственно, с повышенным риском развития БА, может повысить шансы на выявление эффективных профилактических методов лечения [44, 62]. Стоит отметить, что большинство исследований ПГР БА были выполнены на европейцах, и для применения полученных результатов в других популяциях потребуются дополнительные исследования [44]. Этот аспект необходимо учитывать при использовании данного подхода для многонационального населения России.

Сильные стороны и ограничения

Исследования

Исследование охватывает различные виды биомаркеров, включает емкое изложение их характеристик и потенциала применения, а также включает обзор основных направлений исследований по данной тематике. Ограничением данного исследования является то, что ряд подходящих исследований по данной тематике мог быть пропущен, поскольку для целей данного обзора не применялась стратегия систематического поиска. В связи с этим выводы, сделанные в статье, могут быть предварительными.

Применение результатов

Повышение точности диагностики с использованием множества биомаркеров, определяемых различными омиксными технологиями — одна из наиболее актуальных задач, решение которой позволит улучшить диагностику когнитивных расстройств, повысить эффективность терапевтических и реабилитационных мероприятий, улучшить прогноз заболевания и повысить качество жизни пациентов. Другой актуальной задачей является разработка современных диагностических подходов, основанных на оценке комплекса нейровоспалительных и нейротрофических маркеров. Особенность этих маркеров в том, что они могут иметь прогностическое значение на доклинической стадии развития когнитивных нарушений, когда своевременное медицинское вмешательство может предупредить или существенно замедлить развитие когнитивного снижения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное использование биомаркеров в клинической практике в комбинации с генетическим скринингом для ранней диагностики когнитивных расстройств при БА способно повысить своевременность и эффективность медицинского вмешательства. Однако, разработка комплексной и эффективной стратегии ведения пациентов с когнитивными нарушениями при БА требует дополнительных исследований, направленных на повышение точности диагностики с использованием биологических маркеров, в частности, маркеров нейровоспаления. Важной задачей, требующей решения в будущем, является не только поиск новых биологических маркеров, но и их активное внедрение в клиническую практику.

История публикации: Статья поступи-

ла: 03.02.2023 **Статья принята:** 13.03.2023

Публикация: 27.03.2023

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и утвердили финальную версию перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении, грант № 2708-1/22.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные данные

Дополнительные материалы к данной статье можно найти в онлайн-версии, doi: 10.17816/CP716

Цитировать:

Ochneva AG, Soloveva KP, Savenkova VI, Ikonnikova AYu, Gryadunov DA, Andryuschenko AV. Modern approaches to the diagnosis of cognitive impairment and Alzheimer's disease: a narrative literature review. *Consortium Psychiatricum*. 2023;4(1):CP716. doi: 10.17816/CP716

Информация об авторах

***Александра Геннадьевна Очнева**, младший научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4182-5503>, e-Library SPIN-code: 3120-8975
Эл. почта: aleksochneva@yandex.ru

Кристина Павловна Соловьева, младший научный сотрудник ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2481-3693>; e-Library SPIN-code: 8980-8877

Валерия Игоревна Савенкова, Лаборант-исследователь ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8381-5445>

Анна Юрьевна Иконникова, ведущий инженер Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8434-5916>, e-Library SPIN-code: 7157-4900

Дмитрий Александрович Грядун, д.биол.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией технологической молекулярной диагностики Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-318X>, e-Library SPIN-code: 6341-2455

Алиса Владимировна Андрищенко, д.м.н., врач-психиатр ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7702-6343>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(8):457–76. doi: 10.1038/nrneurol.2017.96.
2. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: Review. *JAMA*. 2019; 322(16):1589–99. doi: 10.1001/jama.2019.4782.
3. Siqueira GSA, Hagemann P de MS, Coelho D de S, Santos FH Dos, Bertolucci PHF. Can MoCA and MMSE be interchangeable cognitive screening tools? A systematic review. *Gerontologist*. 2019;59(6):e743–63. doi: 10.1093/geront/gny126.
4. Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: current limitations and recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(5):402–9. doi: 10.1097/YCO.000000000000179.
5. Klyucherev TO, Olszewski P, Shalimova AA, Chubarev VN, Tarasov VV, Attwood MM, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):25. doi: 10.1186/s40035-022-00296-z.
6. Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, Weiner MW, Shaw LM, Mattsson N, Blennow K. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138(Pt 11):3373–85. doi: 10.1093/brain/aww267.
7. Zhang H, Therriault J, Kang MS, Ng KP, Pascoal TA, Rosa-Neto P, Gauthier S. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Cerebrospinal fluid synaptosomal-associated protein 25 is a key player in synaptic degeneration in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):80. doi: 10.1186/s13195-018-0407-6.
8. Picard C, Nilsson N, Labonté A, Auld D, Rosa-Neto P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Ashton NJ, Zetterberg H, Blennow K, Breitner JCB, Villeneuve S, Poirier J; PREVENT-AD research group. Apolipoprotein B is a novel marker for early tau pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022;18(5):875–887. doi: 10.1002/alz.12442.
9. Jia L, Zhu M, Kong C, Pang Y, Zhang H, Qiu Q, Wei C, Tang Y, Wang Q, Li Y, Li T, Li F, Wang Q, Li Y, Wei Y, Jia J. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage. *Alzheimers Dement*. 2021;17(1):49–60. doi: 10.1002/alz.12166.
10. Mavroudis IA, Petridis F, Chatzikonstantinou S, Karantali E, Kazis D. A meta-analysis on the levels of VILIP-1 in the CSF of

Alzheimer's disease compared to normal controls and other neurodegenerative conditions. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(2):265-272. doi: 10.1007/s40520-019-01458-2.

11. Hu S, Yang C, Luo H. Current trends in blood biomarker detection and imaging for Alzheimer's disease. *Biosens Bioelectron.* 2022;210:114278. doi: 10.1016/j.bios.2022.114278.

13. Gonzales MM, Wiedner C, Wang CP, Liu Q, Bis JC, Li Z, Himali JJ, Ghosh S, Thomas EA, Parent DM, Kautz TF, Pase MP, Aparicio HJ, Djousse L, Mukamal KJ, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Mosley TH Jr, Gudnason V, Mbandadadi D, Lopez OL, Yaffe K, Sidney S, Bryan RN, Nasrallah IM, DeCarli CS, Beiser AS, Launer LJ, Fornage M, Tracy RP, Seshadri S, Satizabal CL. A population-based meta-analysis of circulating GFAP for cognition and dementia risk. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Oct;9(10):1574-1585. doi: 10.1002/acn3.51652.
14. Mohaupt P, Pons M-L, Vialaret J, Delaby C, Hirtz C, Lehmann S. β -Synuclein as a candidate blood biomarker for synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14:179. doi: 10.1186/s13195-022-01125-1.
15. Oeckl P, Anderl-Straub S, Danek A, Diehl-Schmid J, Fassbender K, Fliessbach K, Halbgebauer S, Huppertz HJ, Jahn H, Kassubek J, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Lauer M, Prudlo J, Schneider A, Schroeter ML, Steinacker P, Volk AE, Wagner M, Winkelmann J, Wiltfang J, Ludolph AC, Otto M. FTL Consortium. Relationship of serum beta-synuclein with blood biomarkers and brain atrophy. *Alzheimers Dement.* 2022. doi: 10.1002/alz.12790.
16. Halbgebauer S, Steinacker P, Riedel D, Oeckl P, Anderl-Straub S, Lombardi J, von Arnim CAF, Nagl M, Giese A, Ludolph AC, Otto M. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):175. doi: 10.1186/s13195-022-01122-4.
17. Zang Y, Zhou X, Pan M, Lu Y, Liu H, Xiong J, Feng L. Certification of visinin-like protein-1 (VILIP-1) certified reference material by amino acid-based and sulfur-based liquid chromatography isotope dilution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2023 Jan;415(1):211-220. doi: 10.1007/s00216-022-04401-z.
18. Hawksworth J, Fernández E, Gevaert K. A new generation of AD biomarkers: 2019 to 2021. *Ageing Res Rev.* 2022;79:101654. doi: 10.1016/j.arr.2022.101654.
19. Baldini A, Greco A, Lomi M, Giannelli R, Canale P, Diana A, Dolciotti C, Del Carratore R, Bongioanni P. Blood analytes as biomarkers of mechanisms involved in Alzheimer's disease progression. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13289. doi: 10.3390/ijms232113289.
20. Jiang Y, Zhou X, Ip FC, Chan P, Chen Y, Lai NCH, Cheung K, Lo RMN, Tong EPS, Wong BWY, Chan ALT, Mok VCT, Kwok TCY, Mok KY, Hardy J, Zetterberg H, Fu AKY, Ip NY. Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer's disease screening and staging. *Alzheimers Dement.* 2022;18(1):88-102. doi: 10.1002/alz.12369.
21. Palmqvist S, Stomrud E, Cullen N, Janelidze S, Manuilova E, Jethwa A, Bittner T, Eichenlaub U, Suridjan I, Kollmorgen G, Riepe M, von Arnim CAF, Tumani H, Hager K, Heidenreich F, Mattsson-Carlgrén N, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022;10.1002/alz.12751. doi: 10.1002/alz.12751.
22. Araújo DC, Veloso AA, Gomes KB, de Souza LC, Ziviani N, Caramelli P. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A novel panel of plasma proteins predicts progression in prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(2):549-561. doi: 10.3233/JAD-220256.
23. Kononikhin AS, Zakharova NV, Semenov SD, Bugrova AE, Brzhozovskiy AG, Indeykina MI, Fedorova YB, Kolykhalov IV, Strelnikova PA, Ikonnikova AY, Gryadunov DA, Gavrilova SI, Nikolaev EN. Prognosis of Alzheimer's disease using quantitative mass spectrometry of human blood plasma proteins and machine learning. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7907. doi: 10.3390/ijms23147907.
24. Bright F, Werry EL, Dobson-Stone C, Piguet O, Ittner LM, Halliday GM, Hodges JR, Kiernan MC, Loy CT, Kassiou M, Kril JJ. Neuroinflammation in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(9):540-555. doi: 10.1038/s41582-019-0231-z.
25. Ahmad MA, Kareem O, Khushtar M, Akbar M, Haque MR, Iqbal A, Haider MF, Pottoo FH, Abdulla FS, Al-Haidar MB, Alhajri N. Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):616. doi: 10.3390/ijms23020616.
26. Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(5):781-795. doi: 10.1007/s00702-017-1732-9.
27. Morozova A, Zorkina Y, Abramova O, Pavlova O, Pavlov K, Soloveva K, Volkova M, Alekseeva P, Andryshchenko A, Kostyuk G, Gurina O, Chekhonin V. Neurobiological highlights of cognitive impairment in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1217. doi: 10.3390/ijms23031217.
28. Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis. *Mol Neurobiol.* 2022;59(3):1724-1743. doi: 10.1007/s12035-022-02725-6.
29. Malashenkova IK, Krynskiy SA, Hailov NA, Ogurtsov DP, Chekulava EI, Ponomareva E V, et al. [Immunological variants of amnesic mild cognitive impairment]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(10):60-8. doi: 10.17116/jnevro202012010160. Russian.
30. Ciafrè S, Ferraguti G, Tirassa P, Iannitelli A, Ralli M, Greco A, Chaldakov GN, Rosso P, Fico E, Messina MP, Carito V, Tarani L, Ceccanti M, Fiore M. Nerve growth factor in the psychiatric brain. *Riv Psichiatr.* 2020;55(1):4-15. doi: 10.1708/3301.32713.
31. Do Carmo S, Kannel B, Cuello AC. The nerve growth factor metabolic pathway dysregulation as cause of Alzheimer's cholinergic atrophy. *Cells.* 2021;11(1):16. doi: 10.3390/cells11010016.
32. Pentz R, Iulita MF, Ducatenzeiler A, Videla L, Benejam B, Carmona-Iragui M, Blesa R, Lleó A, Fortea J, Cuello AC. Nerve growth factor (NGF) pathway biomarkers in Down syndrome prior to and after the onset of clinical Alzheimer's disease: A paired CSF and plasma study. *Alzheimers Dement.* 2021;17(4):605-617. doi: 10.1002/alz.12229.
33. Piancatelli D, Aureli A, Sebastiani P, Colanardi A, Del Beato T, Del Cane L, Sucapane P, Marini C, Di Loreto S. Gene- and gender-related decrease in serum BDNF levels in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14599. doi: 10.3390/ijms232314599.
34. Ibrahim AM, Chauhan L, Bhardwaj A, Sharma A, Fayaz F, Kumar B, Alhashmi M, AlHajri N, Alam MS, Pottoo FH. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders. *biomedicines.* 2022;10(5):1143. doi: 10.3390/biomedicines10051143.
35. Qian F, Liu J, Yang H, Zhu H, Wang Z, Wu Y, Cheng Z. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor with Alzheimer's disease and its influencing factors in Chinese elderly population. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:987244. doi: 10.3389/fnagi.2022.987244.
37. Torres-Cruz FM, César Vivar-Cortés E, Echeagaray E. NT-4/5 antagonized the receptor. *CNS Neurosci Ther.* 2019;15(12):1255-1264. doi: 10.1080/10884601.2019.1631111.
38. Sims R, Hill M, Williams J. The multiplicity of amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Mar;23(3):311-322.* doi: 10.1038/s41467-022-2811-2.
39. Troutwine BR, Hamid L, Lysaker CD. *Pharm Sin B.* 2022;12(2):496-510. doi: 10.1016/j.psychres.2022.113444.
40. Husain MA, Laurent B, Plourde M. Neuroinflammation in Alzheimer's disease therapeutics. *Front Neurosci.* 2022;26:892722. doi: 10.3389/fnins.2022.892722.
41. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. APOE ϵ 4, APOE ϵ 2, and Alzheimer's disease identifies new genetic risk factors for Alzheimer's disease. *PLoS Genet.* 2019;51(3):414-430. doi: 10.1371/journal.pgen.1006851.
42. Ridge PG, Hoyt KB, Boehme K, Mullan MB, Schellenberg GD, Kauwe JSK. Alzheimer's disease genetic risk and the variance of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2016;42:024. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.024.
43. Andrews SJ, Fulton-Howard B, Goate A, et al. Genetic risk for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1043-1052. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30471-9.
44. Clark K, Leung YY, Lee WP, Voight BF, et al. Genetic architecture of Alzheimer's disease applications, inclusion, and diversity. *PLoS Genet.* 2019;15(12):e1007851. doi: 10.1371/journal.pgen.1007851.
45. Papassotiropoulos A, Wollmer MA, et al. APOE ϵ 4-related genes confers susceptibility to Alzheimer's disease. *PLoS Genet.* 2019;15(12):e1007851. doi: 10.1371/journal.pgen.1007851.
46. Chouraki V, Reitz C, Maury F, Bis JN, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *PLoS Genet.* 2019;15(12):e1007851. doi: 10.1371/journal.pgen.1007851.
47. Tosto G, Bird TD, Tsuang D, Bennett DL, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
48. Desikan RS, Fan CC, Wang Y, Schatzkin A, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
49. Zhang Q, Sidorenko J, Couvy-Duchesne B, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
50. Leonenko G, Sims R, Shuai M, Fritschy JM, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
51. Altmann A, Scelsi MA, Shuai M, de Leeuw F, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2020;2(1):fcz047. doi: 10.1093/brain/wnz342.
52. Andrews SJ, McFall GP, Booth A, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2019;92(12):1043-1052. doi: 10.1212/WNL.0000000000005415.
53. Zhou X, Li YYT, Fu AKY, Ip NY. Polygenic risk score for Alzheimer's disease applications. *Front Neurosci.* 2022;26:892722. doi: 10.3389/fnins.2022.892722.
54. Han SH, Roberts JS, Mutchler JE, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
55. Korologou-Linden R, Anderson EL, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease, and academic achievement in the general population. *Int J Epidemiol.* 2022;51(1):e12. doi: 10.1093/ije/dyab122.
56. Kauppi K, Rönnlund M, Nordin AC, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
57. Harrison TM, Mahmood Z, Lau EF, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
58. Kauppi K, Fan CC, McEvoy LK, Hohmann JG, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
59. Mormino EC, Sperling RA, Holmes AJ, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
60. Voyle N, Patel H, Folarin A, Newhouse PA, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
61. Ge T, Sabuncu MR, Smoller JW, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2017;88(12):1323-1331. doi: 10.1212/WNL.0000000000004115.
62. Tan CH, Fan CC, Mormino EC, Sugarman DE, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's associated amyloid. *Neurology.* 2022;98(1):1789-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000005415.
63. Zubrikhina MO, Abramova OV, Yabluchanskaya AV, et al. Genetic risk and prediction for Alzheimer's disease. *Neurology.* 2023;78:87-95. doi: 10.1016/j.cog.2023.01.001.