

# Consortium PSYCHIATRICUM

ПРИЛОЖЕНИЕ. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ К СТАТЬЕ  
АВТОРСКОГО КОЛЛЕКТИВА:

Александра Очнева, Кристина Соловьева, Валерия Савенкова, Анна  
Иконникова, Дмитрий Грядунов, Алиса Андрющенко.

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

Consortium Psychiatricum 2023; published online March 2023. DOI: 10.17816/  
CP716.

Данное приложение является частью первоначальных материалов,  
которые были предоставлены авторами.

Приложение размещено в том виде, в котором его предоставили авторы.

Таблица S1. Характеристика исследований, включённых в обзор

| Название исследования   | Авторы   | Год  | Страна                      | Тип исследования             | Методы   | Результаты  |
|---|--|------|-----------------------------|------------------------------|--|---|
| Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: current limitations and recent developments | Henrik Zetterberg  | 2015 | Великобритания              | Систематический обзор        | Анализ опубликованных данных о специфических маркерах БА в ликворе.  | Были разработаны, подтверждены три биомаркера ликвора для нейропатологических признаков болезни Альцгеймера, а именно общего тау (T-tau), фосфо-тау (P-tau) и 42 аминокислотной формы β-амилоида (Aβ42), отражающих нейродегенерацию, нейрофибриллярные клубки и амилоидные / старческие бляшки, соответственно и включены в новые диагностические критерии заболевания. Благодаря совместным глобальным исследованиям они в значительной степени увенчались успехом, но существует ряд ограничений, которые требуют дальнейших исследований и обсуждений. Во-первых, предвзятость и случайные различия в измерениях биомаркеров как внутри, так и между лабораториями остаются проблемой. Во-вторых, современные маркеры отражают только часть патологии, лежащей в основе болезни Альцгеймера; необходимы новые маркеры синаптической дисфункции, активации микроглии и скопления белка, которые часто встречаются наряду с патологией бляшек и клубков. В-третьих, маркеры жидкости не отражают анатомическое расположение каких-либо патологических изменений; маркеры ликвора могут быть дополнены методами молекулярной визуализации с высоким разрешением.   |
| Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease                               | Timofey O Klyucherev, Pawel Olszewski, Alena A Shalimova, Vladimir N Chubarev, Vadim V Tarasov, Misty M Attwood, Stina Syvänen, Helgi B Schiöth                          | 2022 | Швеция, Россия              | Прогностическое исследование | MPT, ПЭТ с 18f-2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой, ПЭТ с лигандами к амилоиду, анализ крови и СМЖ, ОКТ.  | Наиболее надежной стратегией обнаружения биомаркеров (включая микроРНК) в крови является использование комбинации биомаркеров, поскольку такой подход может повысить точность и специфичность диагностики. Одним из наиболее перспективных направлений применения биомаркеров является использование в качестве индикаторов в режиме реального времени для отслеживания эффекта модифицирующих болезнь методов лечения БА в клинических испытаниях. В настоящее время в США проводится более 182 клинических исследований II и III фазы терапии БА. ClinicalTrials.gov – база данных, в которой эффекты терапии обычно отслеживаются с использованием биомаркеров ликвора и ПЭТ-визуализации. В некоторых исследованиях начали использоваться биомаркеры плазмы, такие как Aβ 40, Aβ 42, P-Tau и провоспалительных цитокинов, как дополнительных средств для отслеживания прогрессирования AD (NCT03533257, NCT04228666, NCT04570644), и мы ожидаем, что эта тенденция сохранится. Биомаркеры, переносимые кровью, могут сэкономить значительные средства на диагностике БА по сравнению с существующими методами диагностики, позволяя использовать недорогие методы диагностики для большого числа людей в качестве первичного скрининга. Например, такой стратегией может быть подход, включающий комбинацию нескольких микроРНК. В частности, miR-125b, miR-146a, miR-9 и miR-103, наиболее часто исследуемые микроРНК, являются наиболее перспективной диагностической стратегией для AD, поскольку они продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в исследованиях. |
| Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease | Erik Portelius, Henrik Zetterberg, Tobias Skillbäck, Ulrika Törnqvist, Ulf Andreasson, John Q Trojanowski, Michael W Weiner, Leslie M Shaw, Niklas Mattsson, Kaj Blennow | 2015 | Швеция, Великобритания, США | Прогностическое исследование | Пациенты с болезнью Альцгеймера с деменцией (n=95), пациенты с умеренными когнитивными нарушениями (n=173), испытуемые без когнитивных нарушений (n=110) <b>Метод:</b> иммунологический анализ СМЖ, MPT, ПЭТ с 18f-2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой, MMSE, ADAS-Cog. | Нейрогранин спинномозговой жидкости был повышен у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера ( $p < 0,001$ ), прогрессирующими умеренными когнитивными нарушениями ( $p < 0,001$ ) и стабильными умеренными когнитивными нарушениями ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, а также при деменции при болезни Альцгеймера ( $p < 0,01$ ) и прогрессирующим умеренным когнитивным нарушениям ( $p < 0,05$ ) по сравнению со стабильными умеренными когнитивными нарушениями. В группе с умеренными когнитивными нарушениями высокие исходные уровни нейрогранина в спинномозговой жидкости предсказывали снижение когнитивных способностей, что отражалось в уменьшении мини-психического состояния ( $p < 0,001$ ) и увеличении баллов по шкале оценки болезни Альцгеймера — когнитивная субшкала ( $p < 0,001$ ) при клиническом наблюдении. Кроме того, высокие исходные уровни нейрогранина в спинномозговой жидкости в группе с умеренными когнитивными нарушениями коррелировали с продольным снижением метаболизма глюкозы в коре головного мозга ( $p < 0,001$ ) и объема гиппокампа ( $p < 0,001$ ) при клиническом наблюдении. Кроме того, в группе с прогрессирующими легкими когнитивными нарушениями повышенные уровни нейрогранина в спинномозговой жидкости были связаны с ускоренным ухудшением шкалы оценки болезни Альцгеймера — когнитивной субшкалы ( $\beta = 0,0017, p = 0,01$ ).  |

|  |  |      |                                |                              |  |   |
|--|--|------|--------------------------------|------------------------------|--|---|
| Cerebrospinal fluid synaptosomal-associated protein 25 is a key player in synaptic degeneration in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease | Hua Zhang, Joseph Theriault, Min Su Kang, Kok Pin Ng, Tharick A Pascoal, Pedro Rosa-Neto, Serge Gauthier   | 2018 | Китай, Канада, Сингапур        | Прогностическое исследование | 139 участников из базы данных ADNI. Когнитивно нормальные (n=52), участники с легким когнитивными нарушениями (n=22), пациенты с прогрессирующими легкими когнитивными нарушениями (n=47) и пациенты с деменцией из-за БА (n=18) <b>Метод:</b> анализ ликвора, влияние показателей SNAP-25 и SNAP-25 / Aβ42 CSF на переход от MCI к AD.  | Уровни SNAP-25 и SNAP-25 / Aβ42 в ликворе были повышены у пациентов с прогрессирующим когнитивным снижением и БА по сравнению с группой контроля, а также при прогрессирующим когнитивным снижением и БА по сравнению с умеренным когнитивным снижением. У когнитивно нормальных субъектов, которые прогрессировали до когнитивного снижения или БА во время наблюдения, было увеличено соотношение SNAP-25 / Aβ42 по сравнению с не прогрессирующими. CSF SNAP-25, особенно SNAP-25 / Aβ42, предлагает диагностическую полезность для pMCI и AD. CSF SNAP-25 и SNAP-25 / Aβ42 значительно предсказали переход от когнитивного снижения к БА. Кроме того, повышенное соотношение SNAP-25 / Aβ42 было связано со скоростью атрофии гиппокампа при прогрессирующем когнитивном снижении и скоростью изменения когнитивных нарушений в группе контроля в течение периода наблюдения. |
| Apolipoprotein B is a novel marker for early tau pathology in Alzheimer's disease  | Cynthia Picard, Nathalie Nilsson, Anne Labonté, Daniel Auld, Pedro Rosa-Neto, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Nicholas J, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, John C B Breitner, Sylvia Villeneuve, Judes Poirier | 2022 | Канада, Швеция, Великобритания | Прогностическое исследование | 400 участников в возрасте 60 лет и старше с повышенным риском развития БА, 1650 пациентов с нарушениями памяти из 31 центра по всей Канаде. <b>Метод:</b> анализ ликвора, измерение уровней белка апов В и биомаркеров бета-амилоида (Aβ), t-tau и p-tau, синаптических маркеров GAP43, синаптотатмина-1, ассоциированного с синаптосомой белка 25 (SNAP-25) и нейрогранаина.  | Концентрации ассоциированного с ростом белка 43 (GAP43), нейрогранаина, ассоциированного с синаптосомой белка 25 (SNAP25) и синаптотатмина 1 были ниже при БА, чем в контроле (p < 0,001). Уровни экзосомных биомаркеров коррелировали с уровнями в спинномозговой жидкости (R2 = 0,54-0,70). Комбинация экзосомных биомаркеров обнаруживала БА за 5-7 лет до когнитивных нарушений (площадь под кривой = 0,87-0,89).   |
| Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage   | Longfei Jia, Chaojun Kong, Min Zhu, Yana Pang, Heng Zhang, Yi Tang, Qiong-qiong Qiu, Cui bai Wei, Qi Wang, Ying Li, Tingting Li, Fangyu Li, Qigeng Wang, Yan Li, Yiping Wei, Jianping Jia                                  | 2021 | Китай                          | Прогностическое исследование | В этом исследовании четыре набора данных. Участники из пекинского центра (n=82:28 пациентов с AD, 25 пациентов с aMCI и 29 здоровых контрольных групп); Участники из других центров в провинциях Шаньдун, Гуйчжоу, провинция Хэнань, Хэбэй, Цзилинь, Гуанси и автономный район Внутренняя Монголия (n= 216:73 пациента с AD, 71 пациент с aMCI и 72 здоровых контрольных). Третья группа включала 320 человек (160 с преддеменцией, 160 без когнитивного снижения). Четвертая группа включала 62 человека в контрольной группе и 59 носителей мутаций, возраст которых составлял от 5 до 7 лет. <b>Метод:</b> анализ крови на экзосомальные ферменты, просвечивающая электронная микроскопия (TEM), вестерн-блоттинг, иммуноферментный анализ ликвора. | Концентрации ассоциированного с ростом белка 43 (GAP43), нейрогранаина, ассоциированного с синаптосомой белка 25 (SNAP25) и синаптотатмина 1 были ниже при БА, чем в контроле (p < 0,001). Уровни экзосомных биомаркеров коррелировали с уровнями в спинномозговой жидкости (R2 = 0,54-0,70). Комбинация экзосомных биомаркеров обнаруживала AD за 5-7 лет до когнитивных нарушений (площадь под кривой = 0,87-0,89).   |
| A meta-analysis on the levels of VILIP-1 in the CSF of Alzheimer's disease compared to normal controls and other neurodegenerative conditions        | Ioannis A Mavroudis, Foivos Petridis, Symela Chatzikonstantinou, Eleni Karantali, Dimitris Kazis   | 2021 | Великобритания, Кипр, Греция   | Прогностическое исследование | Анализ опубликованных данных об уровне VILIP-1 в ликворе пациентов с БА, контрольной группой, пациентов с умеренным когнитивным снижением и пациентов с деменцией с тельцами Леви.   | Было обнаружено, что уровни VILIP-1 значительно выше при БА по сравнению с нормальным контролем, но не с другими группами, и, кроме того, они значительно выше у пациентов с MCI, прогрессирующим до AD, чем у пациентов со стабильным MCI.   |

|  |  |      |                                |                              |  |  |
|--|--|------|--------------------------------|------------------------------|--|--|
| Current trends in blood biomarker detection and imaging for Alzheimer's disease  | Shun Hu, Changwen Yang, Haiming Luo  | 2022 | Китай                          | Прогностическое исследование | Анализ опубликованных данных о диагностике БА: биомаркеры крови, иммуноферментный анализ, визуализация.  | В обзоре обсуждались тенденции развития технологий обнаружения биомаркеров крови, связанных с БА, включая платформы для оптоэлектронного анализа.  |
| Classification accuracy of blood-based and neurophysiological markers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration | Alberto Benussi, Valentina Cantoni, Jasmine Rivolta, Silvana Archetti, Anna Micheli, Nicholas Ashton, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, Barbara Borroni  | 2022 | Италия, Швеция, Великобритания | Прогностическое исследование | 202 участника. <b>Метод:</b> анализ нейрофиламентного света плазмы (NfL), глиального фибриллярного белка (GFAP), тау-белка 181 (p-Tau 181), а также соотношения амилоида $\beta_{42}$ к 40 ( $A\beta$ 1-42 / 1-40) использовали сверхчувствительную одномолекулярную матрицу (Simoa) и нейрофизиологические показатели, полученные с помощью TMC, включая SICI, ICF, LIC1 и SAI. | Наблюдались значительные различия в уровнях NfL, GFAP и p-Tau 181 в плазме между группами, но не для соотношения $A\beta$ 1-42 / $A\beta$ 1-40. Для оценки точности диагностики был принят двухэтапный процесс, который отражает клиническое суждение на клинических основаниях. На первом этапе лучшим единственным биомаркером для классификации «случаев» против «контроля» был NfL (AUC 0,94, $p < 0,001$ ), в то время как на втором этапе лучшим единственным биомаркером для классификации AD против FTLD был SAI (AUC 0,96, $p < 0,001$ ). Комбинация нескольких биомаркеров значительно повысила точность диагностики. Наилучшая модель для классификации «случаев» по сравнению с «контролем» включала предикторы p-Tau 181, GFAP, NfL, SICI, ICF и SAI, что привело к AUC 0,99 ( $p < 0,001$ ). Для второго этапа, классификации AD от FTD, наилучшая модель включала комбинацию соотношения $A\beta$ 1-42 / $A\beta$ 1-40, p-Tau 181, SICI, ICF и SAI, что привело к AUC 0,98 ( $p < 0,001$ ). |
| A population-based meta-analysis of circulating GFAP for cognition and dementia risk   | Mitzi M Gonzales, Crystal Wiedner, Chen-Pin Wang, Qianqian Liu, Joshua C Bis, Zhiguang Li, Jayandra J Himali, Saptaparni Ghosh, Emy A Thomas, Danielle M Parent, Tiffany F Kautz, Matthew P Pase, Hugo J Aparicio, Luc Djoussé, Kenneth J Mukamal, Bruce M Psaty, William T Longstreth Jr, Thomas H Mosley Jr, Vilmondur Gudnason, Djass Mbangdadji, Oscar L Lopez, Kristine Yaffe, Stephen Sidney, R Nick Bryan, Ilya M Nasrallah, Charles S DeCarli, Alexa S Beiser, Lenore J Launer, Myriam Fornage, Russell P Tracy, Sudha Seshadri, Claudia L Satizabal | 2022 | США                            | Прогностическое исследование | 4338 взрослых из четырех когорт. <b>Метод:</b> анализ уровня циркулирующего GFAP с использованием анализатора Simoa HD-1.  | Мета-анализы показали, что более высокий циркулирующий GFAP связан с более низкими общими когнитивными способностями ( $\beta = -0,09$ , [95% доверительный интервал (ДИ): от -0,15 до -0,03], $p=0,005$ ), но не с общим объемом мозга или гиппокампа ( $p > 0,05$ ). Тем не менее, каждое увеличение на единицу стандартного отклонения уровней GFAP, преобразованных в логарифм, было достоверно связано с 2,5-кратным повышением риска развития деменции от всех причин (отношение рисков [OR]: 2,47 (95% ДИ: 1,52-4,01)) и деменции при болезни Альцгеймера (OR: 2,54 [95% ДИ: 1.42-4.53]) в течение 15 лет наблюдения.   |
| Cerebrospinal fluid $\beta$ -synuclein as a synaptic biomarker for preclinical Alzheimer's disease   | Lorenzo Barba, Samir Abu Rumeileh, Giovanni Bellomo, Federico Paolini Paoletti, Steffen Halbgebauer, Patrick Oeckl, Petra Steinacker, Federico Massa, Lorenzo Gaetani, Lucilla Parnetti, Markus Otto   | 2023 | Германия, Италия               | Прогностическое исследование | 75 пациентов с БА разной степени, 35 пациентов из контрольной группы <b>Метод:</b> анализ уровня $\beta$ -syn, $\alpha$ -syn, t-tau и NfL в ликворе.   | Ликвор $\beta$ -syn, $\alpha$ -syn, t-tau были значительно повышены у пациентов до AD по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,0001$ , $p=0,02$ и $p=0,0001$ соответственно), в то время как NfL увеличивался только при dem-AD ( $p=0,001$ ). В случаях до AD концентрации t-tau были ниже, чем у MCI-AD ( $p=0,04$ ) и dem-AD ( $p=0,01$ ). В-синуклеин ликвора обладал наилучшими диагностическими характеристиками для различения субъектов до AD от всех контрольных (площадь под кривой, AUC=0,97) и субъектов с SMC-Ctrl (AUC=0,99).   |

|  |  |      |          |                              |  |   |
|--|--|------|----------|------------------------------|--|---|
| β-Synuclein as a candidate blood biomarker for synaptic degeneration in Alzheimer's disease  | Pablo Mohaupt, Marie-Laure Pons, Jerome Vialaret, Constance Delaby   | 2022 | Франция  | Прогностическое исследование | Анализ опубликованных данных об использовании β-синуклеина в диагностике БА.   | Переход от масс-спектрометрии к методу иммунодетекции повышает доступность количественного определения β-синуклеина в более крупных исследовательских группах. Его ценность как маркера БА необходимо будет протестировать в когортах и сравнить с такими маркерами крови, как pTau217 и pTau231, показатели которых на сегодняшний день остаются непревзойденными.   |
| Relationship of serum beta-synuclein with blood biomarkers and brain atrophy   | Patrick Oeckl, Sarah Anderl-Straub, Adrian Danek, Janine Diehl-Schmid, Klaus Fassbender, Klaus Fließbach, Steffen Halbgebauer, Hans-Jürgen Huppertz, Holger Jahn, Jan Kassubek, Johannes Kornhuber, Bernhard Landwehrmeyer, Martin Lauer, Johannes Prudlo, Anja Schneider, Matthias L Schroeter, Petra Steinacker, Alexander E Volk, Matias Wagner, Juliane Winkelmann, Jens Wiltfang, Albert C Ludolph, Markus Otto | 2022 | Германия | Прогностическое исследование | Пациенты (n=374), набранные в период с 2011 по 2018 год в рамках Немецкого консорциума FTLD <b>Метод:</b> сравнение иммунопреципитационной масс-спектрометрии бета-синуклеина сыворотки (IP-MS) с установленными в крови маркерами p-tau181 и нейрофиламентного света в когорте немецкого консорциума FTLD (n=374), его соотношение с атрофией головного мозга (MPT) и когнитивными показателями.                    | Бета-синуклеин в сыворотке был повышен при БА, но не при синдромах лобно-височной долевой дегенерации (FTLD). Бета-синуклеин коррелировал с атрофией временных структур мозга и был связан с когнитивными нарушениями. Сыворотка p-tau181 показала наиболее специфические изменения АД, но наименьшую корреляцию со структурными изменениями. NfL был повышен при всех заболеваниях и коррелировал с лобной и височной атрофией головного мозга.  |
| Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases  | Steffen Halbgebauer, Petra Steinacker, Daniel Riedel, Patrick Oeckl, Sarah Anderl-Straub, Jolina Lombardi, Christine A F von Arnim, Magdalena Nagl, Armin Giese, Albert C Ludolph, Markus Otto   | 2022 | Германия | Прогностическое исследование | Парные образцы ликвора и сыворотки от 234 пациентов, 73 — пациенты с БА, 18 пациентов с поведенческим вариантом лобно-височной деменции (bvFTD), 26 — болезнь Паркинсона, 20 — боковой амиотрофический склероз (ALS), 22 — Болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD) и 75 — пациентов с не нейродегенеративным контролем (Con). <b>Метод:</b> анализ ликвора и сывороточного VILIP-1, сравнивали с основными биомаркерами АД. | Уровни ликвора и сывороточного VILIP-1 слабо коррелировали ( $r = 0,32$ (ДИ:0,20-0,43), $p < 0,0001$ ). Концентрации VILIP-1 в ликворе и сыворотке были повышены при AD по сравнению с Con ( $p < 0,0001$ и $p < 0,01$ ) и CJD ( $p < 0,0001$ для ликвора и сыворотки), и увеличение ликвора наблюдалось уже на ранних стадиях AD ( $p < 0,0001$ ). При различении AD и Con мы могли бы продемонстрировать сильный диагностический потенциал только для ликвора VILIP-1 (площадь под кривой (AUC): 0,87), ликвора VILIP-1 / CSF Abeta 1-42 (AUC: 0,98) и сывороточного соотношения VILIP-1 / CSF Abeta 1-42 (AUC:0,89).   |
| Certification of visinin-like protein-1 (VILIP-1) certified reference material by amino acid-based and sulfur-based liquid chromatography isotope dilution mass spectrometry | Yang Zang, Xirui Zhou, Mengyun Pan, Yanli Lu, Hangrui Liu, Jinping Xiong, Liuxing Feng   | 2023 | Китай    | Прогностическое исследование | Разработка и сертификация раствора VILIP-1 CRM с использованием масс-спектрометрии с изотопным разбавлением на основе аминокислот (AA-ID-MS) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с изотопным разбавлением на основе серы (ID-ICP-MS).  | В этой работе был разработан и сертифицирован CRM-раствор VILIP-1 с сертифицированным значением и неопределенностью $39,82 \pm 1,52$ мкг · г <sup>-1</sup> с использованием масс-спектрометрии с разбавлением изотопов на основе аминокислот (AA-ID-MS) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с изотопным разбавлением на основе серы (ID-ICP-MS). VILIP-1 CRM демонстрирует превосходную гомогенность и может быть стабильным в течение не менее 7 дней при -20°C и 12 месяцев при -70°C. Разработанный VILIP-1 CRM может быть использован для присвоения значения вторичным калибраторам и клиническим матричным CRM, демонстрируя перспективы ранней диагностики и мониторинга заболеваний при БА. |
| A new generation of AD biomarkers: 2019 to 2021  | Jade Hawksworth, Esperanza Fernández, Kris Gevaert   | 2022 | Бельгия  | Прогностическое исследование | Анализ плазмы и ликвора на бета-амилоид-42 (Aβ42), общий тау (t-tau) и фосфорилированный тау (p-tau).  | Несколько белков были идентифицированы как вероятные прокси для нейродегенерации, включая нейрофиламентный свет (NfL), синаптосомно-ассоциированный белок 25 (SNAP-25) и нейрогенин (NRGN).   |

|  |  |      |  |                              |   |   |
|--|--|------|--|------------------------------|---|---|
| Blood Analytes as Biomarkers of Mechanisms Involved in Alzheimer's Disease Progression   | Andrea Baldini, Alberto Greco  | 2022 | Италия   | Прогностическое исследование | 90 пациентов с БА. <b>Метод:</b> анализ 277 анализов (как клинических, так и биохимических, включающих анализы крови с иммуновоспалительными и окислительными маркерами).   | Статистические результаты показывают обратную значимую связь между четырьмя анализируемыми веществами (холестерин высокой плотности, общий холестерин, железо и ферритин) и тяжестью БА. Кроме того, база данных Reactome предполагает, что такие анализируемые вещества могут быть вовлечены в пути, которые изменяются при прогрессировании AD. Действительно, идентифицированные маркеры крови включают молекулы, которые отражают гетерогенные патогенетические механизмы AD. Комбинация таких анализируемых веществ крови может быть ранним индикатором прогрессирования БА и представлять собой полезные терапевтические мишени.                      |
| Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer's disease screening and staging | Yuanbing Jiang, Xiaopu Zhou, Fanny C Ip, Philip Chan, Yu Chen, Nicole C H Lai, Kit Cheung, Ronnie M N Lo, Estella P S Tong, Bonnie W Y Wong, Andrew L T Chan, Vincent C T Mok, Timothy C Y Kwok, Kin Y Mok, John Hard, Henrik Zetterberg, Amy K Y Fu, Nancy Y Ip   | 2022 | Китай, Великобритания, Швеция                      | Прогностическое исследование | 97 гонконгских китайцев старше 60 лет, которые посещали больницу королевы Елизаветы с февраля 2018 по март 2020 года. <b>Метод:</b> анализ протеома плазмы на набор из 1160 белков.   | Идентифицировали 429 белков, которые были нарушены в плазме AD. Мы отобрали 19 «концентраторных белков», представляющих профиль белков плазмы AD, которые легли в основу системы оценки, которая точно классифицировала клиническое AD (площадь под кривой = 0,9690-0,9816) и связанные с ним эндотипы. Более того, специфические белки-концентраторы проявляют дисрегуляцию, зависящую от стадии заболевания, которая может определять стадии AD.  |
| An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease   | Sebastian Palmqvist, Erik Stomrud, Nicholas Cullen, Shorena Janelidze, Ekaterina Manuilova, Alexander Jethwa, Tobias Bittner, Udo Eichenlaub, Ivonne Suridjan, Gwendlyn Kollmorgen, Matthias Riepe, Christine A F von Arnim, Hayrettin Tumani, Klaus Hager, Fedor Heidenreich, Niklas Mattsson-Carlsson, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, Oskar Hansson | 2022 | Швеция, Германия, Китай, Швейцария, Великобритания | Прогностическое исследование | Две когорты участников с боступными образцами ликвора и крови (n=920): Группа A + (n=32 здоровых, n=106 умеренных когнитивных нарушений и n=89 с БА) и BioFINDER-1 (n=461 здоровые, n=232 с умеренным когнитивным снижением). <b>Метод:</b> иммуноанализ плазмы Aβ42, Aβ40, p-tau181, p-tau217, ApoE4, NfL и GFAP.  | Лучшим биомаркером для различения Aβ-положительных и Aβ-отрицательных участников был Aβ42 / Aβ40 (находятся под кривой [AUC] 0,83-0,87). Сочетание Aβ42 / Aβ40, p-tau181 и ApoE4 значительно улучшило AUCs (от 0,90 до 0,93; p < 0,01). Добавление дополнительных биомаркеров имело незначительные эффекты (ΔAUC ≤ 0,01). В BioFINDER p-tau181, p-tau217 и ApoE4 предсказывали AD-деменцию в течение 6 лет в CU (AUC 0,88) и p-tau181, p-tau217 и Aβ42 / Aβ40 в MCI (AUC 0,87).   |
| A Novel Panel of Plasma Proteins Predicts Progression in Prodromal Alzheimer's Disease   | Daniella Castro Araújo, Adriano Alonso Veloso, Karina Braga Gomes, Leonardo Cruz de Souza, Nivio Ziviani, Paulo Caramelli  | 2022 | Бразилия   | Прогностическое исследование | 379 пациентах с умеренным когнитивным снижением, у 176 из которых была диагностирована БА. <b>Метод:</b> анализ 12 белков плазмы (ApoB, кальцитонин, С-пептид, CRP, IGFBP-2, интерлейкин-3, интерлейкин-8, PARC, серотрансферрин, TNF, TLSP 1-309 и TN-C).  | Мы разработали панель на основе машинного обучения, состоящую из 12 белков плазмы (ApoB, кальцитонин, С-пептид, CRP, IGFBP-2, интерлейкин-3, интерлейкин-8, PARC, серотрансферрин, TNF, TLSP 1-309 и TN-C), и которая дала AUC 0,91, точность 0,91, чувствительность 0,84 и специфичность 0,98 для прогнозирования риска перехода пациентов с MCI в деменцию из-за AD на горизонте до четырех лет.  |
| Prognosis of Alzheimer's Disease Using Quantitative Mass Spectrometry of Human Blood Plasma Proteins and Machine Learning          | Alexey S Kononikhin, Natalia V Zakharova, Savva D Semenov, Anna E Bugrova, Alexander G Brzhozovskiy, Maria I Indeykina, Yana B Fedorova, Igor V Kolykhalo, Polina A Strelnikova, Anna Yu Ikonnikova, Dmitry A Gryadunov, Svetlana I Gavrilova, Evgeny N Nikolaev   | 2022 | Россия   | Прогностическое исследование | Анализ 149 недеплезированных образцов ЭДТА-плазмы (MHRC, Россия) пациентов с БА (с помощью набора BAK 125 (MRM Proteomics Inc., n=47), легких когнитивных нарушений (MCI, n=36), сосудистой деменции (n=8), лобно-височной деменции (n=15) и контрольной группы пожилых людей (n=43), Канада). <b>Метод:</b> количественный анализ белков плазмы крови с использованием набора BAK 125. | Статистический анализ выявил значительное снижение уровней афамина, аполипопротеина Е, биотинидазы и сывороточной параоксоназы / арилэстеразы 1, связанных с БА. Были выполнены различные алгоритмы обучения для машинного обучения, чтобы идентифицировать белковые панели и построить соответствующие классификаторы для прогноза AD. Машинное обучение выявило 31 белок, который важен для дифференцировки AD и в основном включает в себя ранее описанные CBs. Наиболее эффективные классификаторы достигли 80% точности, 79,4% чувствительности и 83,6% специфичности и смогли оценить риск развития БА в течение следующих 3 лет для пациентов с MCI. |

|   |  |      |                               |                              |   |   |
|---|--|------|-------------------------------|------------------------------|---|---|
| Neuroinflammation in frontotemporal dementia                                | Fiona Bright, Eryn L Werry, Carol Dobson-Stone, Olivier Piguet, Lars M Ittner, Glenda M Halliday, John R Hodges, Matthew C Kiernan, Clement T Loy, Michael Kassiou, Jillian J Kril                     | 2019 | Австралия                     | Прогностическое исследование | Анализ опубликованных данных о нейровоспалительных механизмах при лобно-височной деменции.  | В этом обзоре обсуждаются конкретные доказательства нейровоспалительных механизмов при FTD и описывается, как успехи в нашем понимании этих механизмов при FTD, а также при других нейродегенеративных заболеваниях, могут способствовать разработке и внедрению диагностических инструментов и модифицирующих заболевание методов лечения FTD.   |
| Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia                            | Md Afroz Ahmad, Ozaifa Kareem, Mohammad Khushtar, Md Akbar, Ashif Qubal, Md Rafiul Haque, Md Faheem Haider, Faheem Hyder Pottoo, Fatima S Abdulla, Mahia B Al-Haidar, Noora Alhajri                    | 2022 | Индия, Саудовская Аравия, ОАЭ | Прогностическое исследование | Анализ опубликованных данных и роли воспаления в нейродегенеративных процессах.   | В этом обзоре обсуждается связь воспаления с деменцией. При БА отложение одного только $\beta$ -белка амилоида может вызвать воспалительную реакцию, которая приводит к ухудшению памяти и прогрессированию заболевания. Несмотря на вероятность того, что отложение $\beta$ -белка амилоида будет предшествовать «когнитивному дефициту» или «клиническому проявлению» на десятилетия, можно предположить, что эндогенные или экзогенные факторы могут изменять естественный иммуногенный ответ, возникающий при воздействии $\beta$ -белка амилоида на микроглию. Следовательно, экологически регулируемые факторы риска БА, включая ожирение, травматическое повреждение головного мозга и системное воспаление, могут вызвать деменцию из-за продолжающегося нейровоспалительного влечения.   |
| The IL-1 $\beta$ phenomena in neuroinflammatory diseases                    | Andrew S Mendiola, Astrid E Cardona  | 2018 | США                           | Прогностическое исследование | Анализ опубликованных данных и влияния IL-1 $\beta$ при дементных состояниях.   | Недавние исследования в области нейровоспаления при РС, БА и ДР подтверждают идею о том, что комбинация подходов может обеспечить успех в улучшении и, возможно, устранении повреждения нейронов путем использования стратегий блокирования IL-1 $\beta$ , нацеленных на повреждение сосудов и клеточную инфильтрацию в ткани ЦНС. Экспериментальные модели по-прежнему будут ценным инструментом для проверки баланса IL-1 $\beta$ в ЦНС во время здоровья и болезни. Усилия по пониманию того, как воздействовать на передачу сигналов IL-1 как в иммунных, так и в резидентных клетках ЦНС, все еще продолжают с целью применения эффективной терапии, модулирующей IL-1, для лечения не только нейровоспалительных расстройств, но и воспалительных заболеваний, которые затрагивают системные и периферические ткани.  |
| Neurobiological Highlights of Cognitive Impairment in Psychiatric Disorders | Anna Morozova, Yana Zorkina, Olga Abramova, Olga Pavlova, Konstantin Pavlov, Kristina Soloveva, Maria Volkova, Polina Alekseeva, Alisa Andryshchenko, Georgiy Kostyuk, Olga Gurina, Vladimir Chekhonin | 2022 | Россия                        | Прогностическое исследование | Анализ данных о молекулярно-биологических маркерах, которые связаны с нейровопадением и со снижением когнитивных функций.   | Биомаркеры плазмы, включая нейротрофические факторы, провоспалительные цитокины и маркеры окислительного стресса, постоянно повышаются у значительной части пациентов с когнитивной дисфункцией и, таким образом, могут определять симптомы. Кроме того, эти плазменные маркеры зависят, конечно, от последовательностей ДНК генов и механизмов транскрипции. Более того, внешние факторы, такие как образ жизни, диета, вредные привычки и уровень стресса, регулируют транскрипцию генов посредством эпигенетических механизмов метилирования и ацетилирования ДНК и гистонов. Генетическая основа психических расстройств сложна и до сих пор неясна. Данные о нейровоспалительных процессах, которые связаны с когнитивно-ассоциированными психическими расстройствами, и о том, как они способствуют развитию, прогрессированию и поддержанию расстройств, ограничены. |
| Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis          | Alireza Soltani Khaboushan, Niloufar Yazdanpanah, Nima Rezaei  | 2022 | Иран                          | Прогностическое исследование | Анализ публикаций о роли нейровоспаления и его первичных медиаторов, включая IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ и интерферон- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) в патофизиологии эпилепсии. | Эпилептические припадки связаны с повышенным уровнем PICs, особенно интерлейкина-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), что подчеркивает влияние нейровоспаления и PICs на гипервозбудимость мозга и эпилептогенез.  |

|   |  |      |                                 |                              |   |  |
|---|--|------|---------------------------------|------------------------------|---|--|
| Immunological variants of amnesic mild cognitive impairment   | I K Malashenkova, S A Krynskiy, N A Hailov, D P Ogurtsov, E I Chekulaeva, E V Ponomareva, S I Gavrilo-va, N A Didkovsky  | 2020 | Россия                          | Прогностическое исследование | 100 пациентов с диагнозом умеренное когнитивное снижение, 45 пациентов с БА на стадии легкой и умеренной деменции и 40 человек без когнитивных нарушений (контрольная группа). <b>Метод:</b> определение концентрации ключевых цитокинов, С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов (Ig A, M, G) в сыворотке крови методом ИФА, определение основных субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии.  | Выделено четыре основных иммунологических варианта синдрома умеренного когнитивного снижения, связанных с клиническим прогнозом. Выявленные изменения иммунных показателей важны для дальнейших исследований по оценке влияния вирусных и бактериальных инфекций, нарушений микрофлоры кишечника на клинический прогноз у больных с различными иммунологическими вариантами синдрома умеренного когнитивного снижения.   |
| Nerve growth factor in the psychiatric brain  | Stefania Ciafrè, Giampiero Ferraguti, Paola Tirassa, Angela Iannitelli, Massimo Ralli, Antonio Greco, George N Chaldakov, Pamela Rosso, Elena Fico, Marisa Patrizia Messina, Valentina Carito, Luigi Tarani, Mauro Ceccanti, Marco Fiore | 2020 | Италия, Болгария                | Прогностическое исследование | Исследование связи фактора роста нервов (NGF), так и его рецептора TrkA и их нейротрофических, метаболитны и / или иммуотрофных эффектов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, психические расстройства (например, депрессию и шизофрению).  | Многoletние исследования признали важную трофическую и гомеостатическую роль NGF, который проявляет свои модулирующие функции в отношении активности эндокринной, нервной, жировой и иммунной систем. Будущие исследования, благодаря расширенным знаниям о молекулярных механизмах действия этого небольшого и универсального пептида, помогут разработать эффективные стратегии лечения головного мозга для многих клинических секторов, включая нейродегенерацию, нейровоспаление и нейроэндокринологию.  |
| The Nerve Growth Factor Metabolic Pathway Dysregulation as Cause of Alzheimer's Cholinergic Atrophy   | Sonia Do Carmo, Benjamin Kannel, A Claudio Cuello  | 2021 | Канада, Великобритания          | Прогностическое исследование | Обзор литературы о зависимости NGF фактора с атрофией нейронов при болезни Альцгеймера.   | В этом обзоре мы подчеркиваем существование полного метаболического пути в ЦНС, объясняющего зависящее от активности высвобождение proNGF вместе с кластером молекул, которые высоко скоординированным образом провоцируют превращение молекулы-предшественника NGF в ее зрелую и трофически активную форму, образуются во внеклеточном пространстве, вблизи родственных им рецепторов, расположенных в холинергических синаптических окончаниях. mNGF быстро связывается с этими рецепторами, интернализуется и ретроградно транспортируется в сому нейронов для выполнения своих трофических функций. Функция остатка несвязанного mNGF во внеклеточном пространстве завершается протеолитической деградацией под действием матриксных металлопротеаз. |
| 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 | Rowan Pentz, M. Florencia Iulita, Adriana Ducatenzeiler, Laura Videla, Bessy Benjam, María Carmona-Iragui, Rafael Blesa, Alberto Lleó, Juan Fortea, A. Claudio Cuello  | 2021 | Канада, Испания, Великобритания | Прогностическое исследование | 37 пациентов, которые согласились на забор крови и ликвора и 16 человек из контрольной группы. <b>Метод:</b> неврологическое и нейропсихологическое обследование, оценка биомаркеров AD CSF (бета-амилоид [Aβ] 42 / Aβ40, общий tau [t-tau] и фосфорилированного tau [p-tau]).  | ProNGF и MMP-3 были повышены, в то время как tPA был снижен в плазме у людей с СД. CSF от людей с DS показал повышенный proNGF, нейросерпин, MMP-3 и MMP-9. ProNGF и MMP-9 в спинномозговой жидкости дифференцировали DSAD от aDS (площадь под кривой = 0,86, 0,87). Маркеры пути NGF, связанные с бета- и тау-амилоидом спинномозговой жидкости, различаются по полу.   |
| Gene- and Gender-Related Decrease in Serum BDNF Levels in Alzheimer's Disease   | Daniela Piancatelli, Anna Aureli, Pierluigi Sebastiani, Alessia Colanardi, Tiziana Del Beato, Lorenza Del Cane, Patrizia Sucapane, Carmine Marini, Silvia Di Loreto  | 2022 | Италия                          | Прогностическое исследование | 110 пациентов (79 с AD и 31 с MCI), группа контроля — 58 человек. <b>Метод:</b> исследование взаимосвязи между уровнями BDNF в сыворотке и некоторыми основными полиморфизмами генов как BDNF (Val66Met, rs6265; C270T, rs56164415), так и молекул, потенциально участвующих в воспалении (семейство IL-1, включая IL-1α rs1800587; IL-1β rs1143627; IL-38 rs6743376), при окислительном стрессе, и повреждении, защите митохондрий (APOE rs7412 и rs429358, FOXO3A rs2802292, SIRT3 rs11555236, GLO1 rs1049346 и SOD2 rs4880) были исследованы у пациентов, страдающих БА или MCI, для определения потенциальных прогностических ассоциаций риска. | Уровни BDNF в сыворотке были обнаружены у 71 пациента с диагнозом AD, у 31 пациента с MCI и у 32 контрольных лиц того же возраста с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (ab99978 Abscam, Кембридж, Великобритания). Чувствительность теста составила <80 пг/мл.  |



|  |   |      |                               |                              |   |  |
|--|---|------|-------------------------------|------------------------------|---|--|
| Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Disorders   | Abdallah Mohammad Ibrahim, Lalita Chauhan, Aditi Bhardwaj, Anjali Sharma, Faizana Fayaz, Bhumika Kumar, Mohamed Alhashmi, Noora AlHajri, Md Sabir Alam, Faheem Hyder Pottoo | 2022 | Саудовская Аравия, Индия, ОАЭ | Прогностическое исследование | Роль BDNF в лечении и в качестве биомаркера риска БА.   | BDNF является одним из нейротрофических факторов, которые модулируют его функцию через рецептор TrkB. Он играет важную роль в центральной нервной системе, формируя и поддерживая здоровую среду нейронов, что наиболее заметно отражается в когнитивной функции и функции памяти. Снижение активности BDNF было связано с процессом старения и нейродегенеративными расстройствами. Роль BDNF в лечении и в качестве биомаркера заболеваний следует тщательно изучить в будущих исследованиях.  |
| Association of plasma brain-derived neurotrophic factor with Alzheimer's disease and its influencing factors in Chinese elderly population | Fuqiang Qian, Jian Liu, Hongyu Yang, Haohao Zhu, Zhiqiang Wang, Yue Wu  | 2022 | Китай                         | Прогностическое исследование | Анализ опубликованных данных о связи между уровнем BDNF и нейродегенеративными заболеваниями.   | Уровни BDNF у пациентов с DAT были выше, чем у пациентов с CNC и MCI ( $p < 0,01$ ). Уровни BDNF значительно коррелировали с CDR, MMSE и клиническим диагнозом ( $p < 0,001$ ). Возраст, образование, профессия и источник выборки оказали значительное влияние на различия BDNF среди групп CNC, MCI и DAT ( $p < 0,001$ ). BDNF сначала снижался, а затем увеличивался при когнитивных нарушениях в ApoE4-отрицательной группе ( $p < 0,05$ ).   |
| Neurotrophin-3 Promotes the Neuronal Differentiation of BMSCs and Improves Cognitive Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease        | Zhongrui Yan, Xianjing Shi, Hui Wang, Cuiping Si, Qian Liu, Yifeng Du   | 2021 | Китай                         | Прогностическое исследование | Выборка крыс с БА.<br><b>Метод:</b> оценка влияния NT-3 на дифференцировку BMSC в нейронах <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> и на восстановление когнитивной функции после трансплантации BMSC на крысах с БА. | Уровень белка NT-3 в СККМ был приблизительно удвоен после трансдукции гена лентивирусом ( $p < 0,001$ ). Также было подтверждено успешное вмешательство в экспрессию NT-3 в СККМ, а эффективность лентивирус-опосредованной интерференции составила более 70% ( $p < 0,001$ ). Нейроноподобные морфологические изменения были более выражены в группе сверхэкспрессии NT-3, чем в группе контроля вектора, тогда как подавление экспрессии NT-3 ослабляло морфологические изменения. Иммуноокрашивание NSE, NF-200 и $\beta$ -тубулина нейронов класса III в СККМ было выполнено для дальнейшей демонстрации дифференцированных нейронов. Сверхэкспрессия NT-3 усиливала экспрессию NSE, NF-200 и нейронального $\beta$ -тубулина класса III в СККМ, тогда как подавление NT-3 приводило к более слабому окрашиванию NSE, NF-200 и нейронального $\beta$ -тубулина класса III. Уровни общего и ядерного $\beta$ -катенина в СККМ были значительно повышены за счет сверхэкспрессии NT-3 по сравнению с группой вектора ( $p < 0,001$ ). Однако подавление NT-3 заметно снижало уровни общего и ядерного $\beta$ -катенина ( $p < 0,01$ ). Иммуноокрашивание $\beta$ -катенина в СККМ также подтвердило, что экспрессия белка $\beta$ -катенина увеличивалась при сверхэкспрессии NT-3, но снижалась при молчании NT-3. По сравнению с группой СККМ уровень NT-3 в ткани головного мозга был повышен в группе NT-3-СККМ ( $p < 0,001$ ), но снижен в группе sh-NT-3-СККМ ( $p < 0,01$ ). На 3-й день обучения латентные периоды были уменьшены в группах СККМ и NT-3-СККМ по сравнению с группой PBS. Однако не было никакой разницы в латентном периоде между группой sh-NT-3-BMSC и группой PBS. На 4-й день тренировки снижение латентности было более очевидным в группе NT-3-BMSC, чем в группе СККМ, тогда как в группе sh-NT-3-BMSC и группе PBS разница в латентности была незначительной. На 5-й день обучения латентные периоды в группах СККМ, NT-3-СККМ и sh-NT-3-СККМ значительно уменьшились по сравнению с группой с PBS, но различий между тремя группами СККМ не было. На 3-й день обучения латентные периоды были уменьшены в группах СККМ и NT-3-СККМ по сравнению с группой PBS (Рисунок 5С). Однако не было никакой разницы в латентном периоде между группой sh-NT-3-BMSC и группой PBS. На 4-й день тренировки снижение латентности было более очевидным в группе NT-3-BMSC, чем в группе СККМ, тогда как в группе sh-NT-3-BMSC и группе PBS разница в латентности была незначительной. На 5-й день обучения латентные периоды в группах СККМ, NT-3-СККМ и sh-NT-3-СККМ значительно уменьшились по сравнению с группой с PBS, но различий между тремя группами СККМ не было. Уровни общего и ядерного $\beta$ -катенина в ткани головного мозга были значительно повышены в группе СККМ по сравнению с группой PBS ( $p < 0,05$ ), и уровни были дополнительно повышены в группе NT-3-СККМ ( $p < 0,001$ ), но подавляются в группе sh-NT-3-BMSC ( $p < 0,01$ ). Экспрессия NSE и NF-200 в ткани головного мозга была выше в группе NT-3-СККМ, чем в группе СККМ. Однако экспрессия NSE и NF-200 была подавлена в группе sh-NT-3-BMSC. |

|   |   |             |                       |                                     |  |  |
|---|---|-------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|
| <p>NT-4/5 antagonizes the BDNF modulation of corticostriatal transmission: Role of the TrkB.T1 receptor</p> | <p>Francisco M. Torres-Cruz, Israel César Vivar-Cortés, Isaac Moran, Ernesto Mendoza, Victor Gómez-Pineda, Francisco García-Sierra, Elizabeth Hernández</p> | <p>2019</p> | <p>Мексика</p>        | <p>Прогностическое исследование</p> | <p>Самцы мышей C57BL/6 (ENVIGO, Мексика) в возрасте 35 дней. Мышей размещали группами по пять в ящиках из оргстекла при комнатной температуре (24-26°C) при 12:12-часовом цикле свет/темнота со свободным доступом к пище и воде.<br/> <b>Метод:</b> срезы головного мозга, содержащие полосатое тело, инкубировали при ОТ и барботировали (95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>) в физиологическом растворе в присутствии бикукуллина; затем срезы подвергали воздействию (а) BDNF (50 нг/мл), (б) BDNF(50 нг / мл) → NT-4/5 (50 нг /мл), (с) NT-4/5 (50 нг / мл) или (д) NT-4/5 (50 нг /мл) → BDNF (50 нг /мл) в течение 10 или 30 минут. Клеточную линию COS-7, полученную из ATCC, выращивали в DMEM; глюкозу (1/1) дополняли 10% фетальной бычьей сывороткой; 2 ммоль/л L-глутамина; 100 ед/мл пенициллина; и 100 мкг/мл стрептомицина, и клетки выдерживали в увлажненной атмосфере (5% CO<sub>2</sub>, 37°C). Когда клетки достигли 50-60% слияния, среду заменили на специализированную среду OptiMem без FBS (GIBCO), и клетки временно котрансфицировали 1 мкг ДНК из конструкций TrkB (плазмида rGFP-N1-TrkB и rRc/CMV HA-TrkB. После трансфекции клеток и обработки нейротрофином культуры клеток дважды промывали PBS, соскабливали, лизировали в буфере для радиоиммунопреципитационного анализа (RIPA), содержащем коктейль ингибиторов протеазы и центрифугировали (12 000 g × 10 минут). Собирали супернатант и определяли содержание белка с помощью мини-брэдфордского анализа. В общей сложности 30 мкг белка смешивали в 5-кратном буфере для образцов (TRIS-HCL 250 ммоль/л pH 6,8, додецилсульфат натрия (SDS) 10%, бромфеноловый синий 0,5%, β-меркаптоэтанол 12,5% и глицерин 50%) и кипятили (95°C, 5 минут). Белки разделяли электрофорезом на 10% SDS-полиакриламидном геле (SDS-PAGE) и переносили на нитроцеллюлозную мембрану для иммуноблоттингового анализа. Мембраны блокировали в 10% обезжиренном сухом молоке в PBS или TBS-0,1% Tween 20 (PBS-tw или TBS-tw) в течение ночи при 4°C и инкубировали в течение 12 часов в первичных антителах, разведенных в PBS-tw или TBS-tw. После промывания проводили инкубацию с соответствующими вторичными антителами, конъюгированными с HRP, к мыши или кролику в течение 1-2 часов (RT).</p> | <p>При стабильной записи на ванну для записи наносили либо BDNF, либо NT-4/5. BDNF увеличивал амплитуду спайков в ответ на S1 по сравнению с контролем, как мы сообщали ранее. Однако, когда NT-4/5 вводили в присутствии BDNF, амплитуда спайка значительно уменьшалась. Этот эффект подразумевает, что NT-4/5 противодействует эффекту BDNF на кортикостриарную передачу. Анализ PPR (S2/S1) не показал существенных различий, что свидетельствует о том, что оба нейротрофина модулируют кортико-стриарную передачу посредством постсинаптических механизмов.</p>   |
| <p>The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease</p>   | <p>Rebecca Sims, Matthew Hill, Julie Williams</p>   | <p>2020</p> | <p>Великобритания</p> | <p>Прогностическое исследование</p> | <p>Анализ опубликованных данных о мультиплексной модели в качестве новой перспективы для понимания БА.</p>   | <p>Более 50 локусов в настоящее время вовлечены в AD, предполагая, что AD является заболеванием, состоящим из нескольких компонентов, что подтверждается анализом путей (иммунитет, эндоцитоз, транспорт холестерина, убиквитинирование, процессинг β-амилоида и тау). Было зафиксировано более 50% наследуемости БА с поздним началом, что позволило исследователям рассчитать накопление генетического риска БА с помощью показателей полигенного риска. Оценка полигенного риска предсказывает заболевание с точностью до 90% и является замечательным инструментом в нашем исследовательском арсенале, который может позволить отбирать пациентов с высокими показателями полигенного риска для клинических испытаний и прецизионной медицины.</p> |

|   |  |      |  |                              |  |   |
|---|--|------|--|------------------------------|--|---|
| Apolipoprotein E and Alzheimer's disease  | Benjamin R Troutwine, Laylan Hamid, Colton R Lysaker, Taylor A Strobe, Heather M Wilkins   | 2022 | США  | Прогностическое исследование | Анализ опубликованных данных о связи АРОЕ с БА и специфических эффектах изоформы АРОЕ в головном мозге и на периферии.   | Полиморфизмы в АРОЕ модулируют риск сосудистых заболеваний и атопического дерматита. Вероятно, существуют и другие не установленные ассоциации изоформ АРОЕ с заболеваниями на протяжении всей жизни. Также важно отметить, что некоторые изоформы АРОЕ дают преимущества в раннем возрасте, но являются недостатком в старости. Роль АРОЕ в головном мозге в значительной степени сосредоточена на эффектах АРОЕ ε4. Хотя АРОЕ в основном экспрессируется в глиальных клетках (астроцитах и микроглии), его эффекты наблюдаются и в других типах клеток, включая нейроны. АРОЕ ε4 влияет на патологии, наблюдаемые при БА. АРОЕ ε4 связан с повышенным содержанием Аβ, вероятно, за счет снижения его клиренса и деградации. Гиперфосфорилирование тау и NFT увеличиваются в присутствии АРОЕ ε4. Неудивительно, что АРОЕ ε4 модулирует нейровоспаление, и эта роль напрямую влияет на его эффекты на патологии Аβ и тау. Митохондриальная функция и метаболизм изменяются экспрессией АРОЕ ε4, и эти эффекты наблюдаются как на периферии, так и в головном мозге. В целом, эффекты АРОЕ ε4 на патологии, связанные с БА, очевидны. |
| APOE and Alzheimer's Disease: From Lipid Transport to Physiopathology and Therapeutics  | Mohammed Amir Husain, Benoit Laurent, and Mélanie Plourde  | 2021 | США  | Прогностическое исследование | 38 537 человек из шести популяционных когорт. <b>Метод:</b> анализ влияния АРОЕ на метаболизм липидов и на различные функции ЦНС.  | Носитель АРОЕ4 является основным генетическим фактором риска развития болезни Альцгеймера с поздним началом, хотя не у всех носителей АРОЕ4 развивается заболевание. АРОЕ влияет не только на метаболизм липидов, но и на различные функции ЦНС в зависимости от изоформы. Помимо контроля уровня холестерина в крови, белки АРОЕ4 также регулируют отложение, агрегацию и клиренс Аβ. Однако точные молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляции Аβ, наблюдаемые в моделях человека и животных, еще предстоит выяснить. До сих пор неясно, влияет ли аллель АРОЕ4 на патогенез болезни Альцгеймера с поздним началом за счет усиления токсических функций или потери защитных функций (или их комбинации).   |
| Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing | Brian W Kunkle, Benjamin Grenier-Boley, Rebecca Sims, Joshua C Bis, Vincent Damotte, Adam C Naj, Anne Boland, Maria Vronskaya, Sven J van der Lee, Alexandre Amlie-Wolf, Céline Bellenguez, Aura Frizatt, Vincent Chouraki, Eden R Martin, Kristel Sleegers, Nandini Badarinarayan, Johanna Jakobsdottir, et.al. | 2019 | США, Франция, Великобритания, Германия, Исландия, Швеция, Испания, Финляндия, Ирландия, Бельгия, Италия, Канада, Австралия | Прогностическое исследование | Определение клинически значимых генетических маркеров для диагностики поздней стадии болезни Альцгеймера (94 437 человек).   | Генетическое картирование лейкоцитов человека (HLA) подтверждает неврологический и иммуноопосредованный гаплотип заболевания HLA-DR15 как фактор риска БА. Анализ путей включает иммунитет, метаболизм липидов, связывающие белки tau и метаболизм белка-предшественника амилоида (APP), показывая, что генетические варианты, влияющие на APP и процессинг Аβ, связаны не только с ранней аутосомно-доминантной болезнью Альцгеймера, но и с поздней стадией болезни Альцгеймера. Анализ генов и путей риска показывает обогащение редких вариантов ( $p = 1,32 \times 10^{-7}$ ), что указывает на то, что еще предстоит идентифицировать дополнительные редкие варианты.   |
| Assessment of the genetic variance of late-onset Alzheimer's disease  | Perry G Ridge, Kaitlyn B Hoyt, Kevin Boehm, Shubhabrata Mukherjee, Paul K Crane, Jonathan L Haine, Richard Mayeux, Lindsay A Farrer, Margaret A Pericak-Vance, Gerard D Schellenberg, John S K Kauwe   | 2016 | США  | Прогностическое исследование | Набор данных SNP из Консорциума генетики болезни Альцгеймера (ADGC). Окончательный отфильтрованный набор данных состоял из 9699 индивидуальных и 8 712 879 SNP. <b>Метод:</b> комплексный анализ геномных признаков для (1) оценки фенотипической дисперсии, объясняемой генетикой; (2) вычисления генетической дисперсии, объясняемой известными однонуклеотидными полиморфизмами AD (SNP); (3) определение геномных вариаций, которые объясняют оставшуюся генетическую дисперсию. | Всего генетикой объясняется 53,24% фенотипической изменчивости, но известные SNP AD объясняют только 30,62% генетической изменчивости. Из необъяснимой генетической изменчивости примерно 41% объясняется неизвестными SNP в областях, прилегающих к известным SNP AD, а оставшаяся необъяснимая генетическая изменчивость находится за пределами этих областей.  |

|  |  |      |                           |                              |   |  |
|--|--|------|---------------------------|------------------------------|---|--|
| Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease                    | Shea J Andrews, Brian Fulton-Howard, Alison Goate  | 2020 | США                       | Прогностическое исследование | Три новых GWAS по болезни Альцгеймера, опубликованных в 2018 и 2019 годах. Первый, обновленный GWAS от IGAP, включал 94 437 человек и обнаружил 24 локуса восприимчивости. в двух других исследованиях использовались выборки по 388 324 и 534 403 человека. Эти два исследования выявили 27 и 29 локусов восприимчивости соответственно. <b>Метод:</b> генетический анализ 40 локусов, которые связаны с болезнью Альцгеймера. | APOE, CR1, BIN1, TREM2, CLU, SORL1, ADAM10, ABCA7, CD33, SPI1 и PILRA являются важными генами в диагностике болезни Альцгеймера.   |
| Polygenic Risk Scores in Alzheimer's Disease Genetics: Methodology, Applications, Inclusion, and Diversity | Clark, Yuk Yee Leung, Wan-Ping Lee, Benjamin Voight, and Li-San Wanga  | 2022 | США                       | Прогностическое исследование | Анализ методов расчета PRS и их применений в прогнозировании заболеваний.   | PRS были информативны в контексте многих различных заболеваний, и в недавнем прошлом было разработано множество программных средств для повышения их точности. Цель этих новых методов – расширить преимущества PRS за пределы исследовательского инструмента, приобретая ценность как в клинических условиях, так и в жизни широкой общественности. Несмотря на эти усилия, PRS остаются наиболее полезными для субъектов европейского происхождения из-за различий в генетической архитектуре между этническими популяциями. Хотя очевидным решением является увеличение разнообразия групп населения с помощью рассчитанных показателей риска, это возможно только в том случае, если популяции основных крупномасштабных GWAS также диверсифицированы. Как только эта задача будет выполнена, PRS может стать применимым к людям из всех сообществ. Это особенно верно в случае БА, где распространенность заболевания намного выше у людей африканского и испаноязычного происхождения по сравнению с людьми европейского или азиатского происхождения. При продолжающихся усилиях по повышению прогностической способности программного обеспечения PRS и инвестициях в GWAS неевропейского населения весьма вероятно, что PRS станет распространенным инструментом, используемым медицинским сообществом. |
| A cluster of cholesterol-related genes confers susceptibility for Alzheimer's disease                      | Andreas Papassotiropoulos, M Axel Wollmer, Magdalini Tsolaki, Fabienne Brunner, Dimitra Molyva, Dieter Lütjohann, Roger M Nitsch, Christoph Hock | 2005 | Швейцария                 | Прогностическое исследование | 12 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с холестерином, и 48 контрольных полиморфизмов у 545 участников исследования (группа болезни Альцгеймера n=284; контрольная группа n=261). <b>Метод:</b> анализ кластера полиморфизмов в APOE, SOAT1, APOE 5'-нетранслируемой области, OLR1, CYP46A1, LPL, LIPA и APOA4, придающих значительную ( $p=0,0002$ ) восприимчивость к болезни Альцгеймера.                              | Мы определили группу полиморфизмов в APOE, SOAT1, 5'-нетранслируемой области APOE, OLR1, CYP46A1, LPL, LIPA и APOA4, придающих значительную ( $p=0,0002$ ) предрасположенность к болезни Альцгеймера. Этот кластер генов достиг диагностической точности 74% и значительно коррелировал ( $p=0,018$ ) с уровнями катаболита мозгового холестерина 24S-гидроксихолестерола в спинномозговой жидкости.   |
| Evaluation of a Genetic Risk Score to Improve Risk Prediction for Alzheimer's Disease                      | Vincent Chouraki, Christiane Reitz, Fleur Maury, Joshua C Bis, Celine Bellenguez, Lei Yu, et.al.   | 2016 | США, Исландия, Нидерланды | Прогностическое исследование | 19 687 участников из группы риска, у 2782 из которых развилась БА. <b>Метод:</b> оценка генетического риска (GRS), включающая общие генетические варианты, связанные с БА, оценка ее связи с заболеванием БА и оценка ее способности улучшать прогноз риска по сравнению с традиционными моделями, основанными на возрасте, поле, образовании и APOEε4.   | GRS был связан с увеличением риска AD на 17% (объединенный HR = 1,17; 95% CI = [1,13–1,21] на увеличение стандартного отклонения GRS; значение $p=2,86 \times 10^{-16}$ ). Эта связь была сильнее среди лиц с хотя бы одним аллелем APOEε4 (HRGRS = 1,24; 95% ДИ = [1,15–1,34]), чем у других (HRGRS = 1,13; 95% ДИ = [1,08–1,18]; взаимодействие = $3,45 \times 10^{-2}$ ). Прогнозирование риска после семи лет наблюдения показало небольшое улучшение при добавлении GRS к возрасту, полу, APOEε4 и образованию ( $\Delta$ -Cindex = 0,0043 [0,0019-0,0067]). Аналогичные закономерности наблюдались для IDI и NRI>0.  |

|   |   |      |                                |                              |  |  |
|---|---|------|--------------------------------|------------------------------|--|--|
| Polygenic risk scores in familial Alzheimer disease   | Giuseppe Tosto, Thomas D. Bird, Debby Tsuang, David A. Bennett, Bradley F. Boeve, Carlos Cruchaga, Kelley Faber, Tatiana M. Foroud, Martin Farlow, Alison M. Goat, Sarah Bertleson, Neill R. Graff-Radford, Martin Medrano, Rafael Lantigua, Jennifer Manly, Ruth Ottman, Roger Rosenberg, Daniel J. Schaid, Nicole Schupf, Yaakov Stern, Robert A. Sweet, and Richard Mayeux | 2017 | США                            | Прогностическое исследование | Данные National Institute on Aging Genetics Initiative по изучению поздней стадии болезни Альцгеймера. <b>Метод:</b> первая модель ассоциации, полученная из литературы. Далее модели скорректировали на наличие аллеля APOE ε4 и дополнительно протестировали взаимодействие между APOE ε4 и GRS. Затем построили аналогичный GRS в когорте испаноязычных семей Карибского бассейна путем выбора SNP с самым высоким значением $r$ в тех же регионах. | В семьях с семейной болезнью Альцгеймера с поздним началом GRS была в значительной степени связана с семейной болезнью Альцгеймера с поздним началом (отношение шансов [ОШ] 1,29; 95% доверительный интервал 1,21–1,37). Результаты не изменились после поправки на APOE ε4. В карибских латиноамериканских семьях GRS также значительно предсказывал болезнь Альцгеймера с поздним началом (ОШ 1,73; 1,57–1,93). Более высокие баллы были связаны с более низким возрастом начала заболевания в обеих когортах.   |
| Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score | Rahul S Desikan, Chun Chieh Fan, Yunpeng Wang, Andrew J Schork, Howard J Cabral, L Adrienne Cupples, Wesley K Thompson, Lilah Besser, Walter A Kukull, Dominic Holland, Chi-Hua Chen, James B Brewer, David S Karow, Karolina Kauppi, et.al.  | 2021 | США, Норвегия, Дания           | Прогностическое исследование | Данные о генотипах 17 008 пациентов с БА и 37 154 контрольных лиц из Международного проекта по геномике болезни Альцгеймера (этап 1 IGAP). <b>Метод:</b> анализ SNP моделей, связанных с БА.   | В когорте ADGC фазы 1 у лиц из самого высокого квартиля PHS БА развился в значительно более раннем возрасте и имел самый высокий годовой уровень заболеваемости БА. Среди лиц с APOE ε3/ε3 PHS модифицировал ожидаемый возраст начала БА более чем на 10 лет между самым низким и самым высоким децилями (отношение рисков 3,34, 95% ДИ 2,62–4,24, $p = 1,0 \times 10^{-22}$ ). В независимых когортах PHS строго предсказывал эмпирический возраст начала болезни Альцгеймера (ADGC Phase 2, $r=0,90$ , $p = 1,1 \times 10^{-26}$ ) и лонгитюдное прогрессирование от нормального старения к болезни Альцгеймера (NIA ADC, тест тенденции Cochran-Armitage, $p = 1,5 \times 10^{-10}$ ) и был связан с невропатологией (NIA ADC, стадия нейрофибриллярных клубков по Брааку, $p = 3,9 \times 10^{-6}$ , и оценка Консорциума по установлению реестра болезни Альцгеймера для нейритных бляшек, $p=6,8 \times 10^{-6}$ ) и маркеры нейродегенерации при БА in vivo (ADNI, потеря объема в энторинальной коре, $p = 6,3 \times 10^{-6}$ , и в гиппокампе, $p = 7,9 \times 10^{-5}$ ). |
| Risk prediction of late-onset Alzheimer's disease implies an oligogenic architecture                                | Qian Zhang, Julia Sidorenko, Baptiste Couvy-Duchesne, Riccardo E Marioni, Margaret J Wright, Alison M Goate, et.al.   | 2020 | Австралия, США, Великобритания | Прогностическое исследование | Три независимых набора данных, включающих 676 случаев и 35 675 случаев, подтвержденных семейным анамнезом. <b>Метод:</b> анализ SNP моделей, связанных с прогнозированием риска БА.  | Количество причинных общих SNP для болезни Альцгеймера с поздним началом может быть меньше 100, что позволяет предположить, что болезнь Альцгеймера с поздним началом является более олигогенным, чем полигенным. Лучший GRS объясняет примерно 75% наследуемости SNP, и у лиц из верхнего дециля GRS шансы в десять раз выше, чем у лиц из нижнего дециля. Кроме того, идентифицировано 14 вариантов, которые вносят вклад как в риск развития болезни Альцгеймера с поздним началом, так и в возраст начала болезни Альцгеймера с поздним началом.   |
| Polygenic risk and hazard scores for Alzheimer's disease prediction   | Ganna Leonenko, Rebecca Sims, Maryam Shoai, Aura Frizzati, Paola Bossù, Gianfranco Spalletta, Nick C Fox, Julie Williams, John Hardy, Valentina Escott-Price  | 2019 | Великобритания, Италия         | Мета-анализ                  | 9903 испытуемых (2626 случаев БА и 7277 контрольных) из консорциума генетических и экологических рисков при болезни Альцгеймера (GERAD). <b>Метод:</b> количественная оценка индивидуальных различий в возрастном генетическом риске развития БА.  | Оценка полигенного риска способна предсказать риск, связанный с возрастом начала болезни Альцгеймера, когда SNP были предварительно выбраны для ассоциации с болезнью Альцгеймера при $p \leq 0,001$ . Самый сильный эффект ( $B=0,28$ , $SE=0,04$ , $p=2,5 \times 10^{-12}$ ) наблюдался для PRS на основе полногеномных значимых SNP ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ). Сила связи была слабее с менее строгими порогами выбора SNP.   |

|   |   |      |  |                              |  |   |
|---|---|------|--|------------------------------|--|---|
| A comprehensive analysis of methods for assessing polygenic burden on Alzheimer's disease pathology and risk beyond APOE                            | Andre Altmann, Marzia A Scelsi, Maryam Shoai, Eric de Silva, Leon M Aksman, David M Cash, John Hardy, Jonathan M Schott | 2019 | Великобритания                         | Диагностическое исследование | Данные генотипирования однонуклеотидного полиморфизма (SNP) для n=1674 субъектов из базы данных ADNI. <b>Метод:</b> MMSE (IQR), ПЭТ с лигандами к амилоидоданные о биомаркерах CSF, связанных с болезнью Альцгеймера, фрагменте 1-42 белка $\beta$ -амилоида (A $\beta$ ), общем tau (tau) и tau, фосфорилированном по треонину 181 (p-tau), анализ SNP моделей.   | Было обнаружено, что полигенные баллы были связаны помимо APOE с клиническим диагнозом, уровнем тау-белка в спинномозговой жидкости и, в меньшей степени, с прогрессирующей атрофией. Однако для многих других тестируемых признаков, таких как клиническое прогрессирование заболевания, амилоид в спинномозговой жидкости, снижение когнитивных функций и корковая амилоидная нагрузка, дополнительные эффекты полигенной нагрузки помимо APOE-носили второстепенный характер. В целом, оценки полигенного риска и оценки полигенной опасности имеют одинаковые результаты, учитывая легкость, с которой могут быть получены оценки полигенного риска; они представляют собой более практичный выбор по сравнению с показателями полигенной опасности. Кроме того, наши результаты демонстрируют, что неполная корректировка локуса APOE, т.е. только корректировка статуса носительства APOE - $\epsilon$ 4, может привести к переоценке эффектов полигенных баллов из-за гомозиготных участников по APOE - $\epsilon$ 4. Наконец, для многих протестированных признаков основным движущим фактором оставался локус APOE, за исключением количественных показателей CSF-tau и p-tau. |
| Association of Alzheimer's Disease Genetic Risk Loci with Cognitive Performance and Decline: A Systematic Review                                    | Shea J Andrews, G Peggy McFall, Andrew Booth, Roger A Dixon, Kaarin J Anstey  | 2019 | Австралия, Канада, США, Великобритания | Систематический обзор        | Исследования, опубликованные с января 2009 года по апрель 2018 года, были идентифицированы с помощью поиска в базе данных PubMed с использованием ключевых слов и путем сканирования списков литературы. <b>Метод:</b> анализ опубликованных данных на предмет ассоциации локусов генетического риска болезни Альцгеймера с когнитивными показателями и снижением. | 15% ассоциаций между локусами риска, не относящимися к APOE LOAD, и когнитивными функциями были значительными. Однако эти ассоциации не были воспроизведены в исследованиях, и большинство из них были признаны незначимыми при поправке на множественное тестирование. Треть исследований включала оценки генетического риска, и они, как правило, были значимыми только при включении APOE. Результаты этого систематического обзора не подтверждают последовательной связи между индивидуальным риском, не связанным с LOAD APOE, и когнитивными характеристиками или снижением.   |
| Polygenic Score Models for Alzheimer's Disease: From Research to Clinical Applications  | Xiaopu Zhou, Yolanda Y T Li, Amy K Y Fu, Nancy Y Ip   | 2021 | Китай                                  | Систематический обзор        | Анализ опубликованных данных на предмет обоснования и методов, используемых для построения полигенных моделей оценки для изучения БА.  | 15% ассоциаций между локусами риска, не связанными с APOE, и когнитивными способностями были значимыми. Однако это не было доказано во всех исследованиях. Результаты этого систематического обзора не подтверждают последовательную связь между индивидуальным риском БА, не связанной с APOE, и когнитивными показателями или снижением. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что совокупный генетический риск БА оказывает пагубное влияние на снижение эпизодической памяти и глобального познания.   |
| Volunteering, polygenic risk for Alzheimer's disease, and cognitive functioning among older adults  | Sae Hwang Han, J Scott Roberts, Jan E Mutchler, Jeffrey A Burr  | 2020 | США                                    | Прогностическое исследование | Пенсионеры США (n = 9 697). <b>Метод:</b> оценка когнитивного снижения посредством интервью, оценка полигенного риска для БА (PGS-AD).   | Были обнаружены устойчивые внутриличностные связи между волонтерством (оцениваемым как волонтерский статус и временные затраты) и когнитивными функциями с течением времени, так что волонтерство было связано с более высокими уровнями когнитивных функций и более медленным снижением когнитивных функций. Результаты также предоставили доказательства того, что внутриличностные ассоциации волонтерства и снижения когнитивных функций были более выражены у пожилых людей с более высоким генетическим риском развития БА.   |
| Polygenic risk scores for Alzheimer's disease, and academic achievement, cognitive and behavioural measures in children from the general population | Roxanna Korologou-Linden, Emma L Anderson, Hannah J Jones, George Davey Smith, Laura D Howe, Evie Stergiakouli          | 2019 | Великобритания                         | Прогностическое исследование | Лонгитюдное исследование родителей и детей Avon (ALSPAC). В исследование было включено 14 541 беременных женщин, в результате чего родилось 14 062 ребенка. <b>Метод:</b> генотипирование на платформе генотипирования Illumina HumanRap550-quad SNP, полигенные оценки риска, анализ чувствительности.  | Мы не обнаружили никаких доказательств того, что полногеномный значимый PRS (5x10 <sup>-8</sup> ) был связан с этими исходами. PRS с самым высоким исследованным пороговым значением p ( $p \leq 5 \times 10^{-1}$ ) были связаны с более низкой успеваемостью у подростков (ключевой этап 3; $\beta$ : -0,03; 95% доверительный интервал: -0,05, -0,003), но эффект был ослаблен, когда были удалены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), связанные с уровнем образования. Эти PRS были связаны с более низким IQ ( $\beta$ : -0,04; 95% ДИ: -0,07, -0,02) в возрасте 8 лет с эффектом, сохраняющимся после удаления SNP, связанных с уровнем образования.   |

|  |   |      |                       |                              |  |  |
|--|---|------|-----------------------|------------------------------|--|--|
| Effects of polygenic risk for Alzheimer's disease on rate of cognitive decline in normal aging   | Karolina Kauppi, Michael Rönnlund, Annelie Nordin Adolfosson, Sara Pudas, Rolf Adolfosson   | 2020 | Швеция                | Прогностическое исследование | Участники, которые не страдали деменцией до последнего скрининга на деменцию (через 1–3 года после последнего тестирования) (n=1087).<br><b>Метод:</b> изучение аллели APOE ε4, полигенного показателя общей когнитивной способности (PGS-cog) и полигенный показатель риска позднего начала БА.   | PRS-LOAD предсказывал скорость снижения когнитивных функций в тщательно отобранной выборке здоровых пожилых людей, которые не страдали деменцией, по крайней мере, в течение шести лет после последней оценки, помимо аллеля APOE ε4.  |
| An Alzheimer's Disease Genetic Risk Score Predicts Longitudinal Thinning of Hippocampal Complex Subregions in Healthy Older Adults                                   | Theresa M. Harrison, Zanjbeel Mahmood, Edward P. Lau, Alexandra M. Karacoff, Alison C. Burggren, Gary W. Small, and Susan Y. Bookheimer             | 2016 | США                   | Диагностическое исследование | В текущем исследовании было набрано 66 участников в возрасте ≥48 лет. Для 45 наших участников были доступны данные наблюдения за 2 года. Не было различий по половому составу (p=0,42), возрасту (p=0,95), образованию (p=0,42) или баллу MMSE (p=0,31) между нашей большей исходной группой и подгруппой с лонгитюдными данными.<br><b>Метод:</b> оценка полигенного риска, оценка APOE (аполипопротеин E), CLU (кластерин), PICALM (фосфатидилинозитол-связывающий белок сборки клатрина) и семейного анамнеза БА. | WRS варьировались от -0,09 до 1,15. Между субъектами наблюдалось высокое соответствие между URS и WRS (r=0,72, p <0,0001). обнаружили значимой связи между поведением и URS (исходный уровень: r=0,14, p=0,13; последующее наблюдение: r=-0,06, p=0,34) или WRS (исходный уровень: r=-0,06, p=0,34; последующее наблюдение: r=0,05, p=0,37). Отсутствие связи между когнитивными функциями и оценкой генетического риска подчеркивает доклиническую направленность этой работы, которая заключается в выявлении биомаркеров, связанных с генетическим риском БА у когнитивно здоровых пожилых людей. Не было значимой связи между GRS и толщиной, нормализованной по ICV, по всему HC (URS: r=0,15, p=0,16; WRS: r=0,02, p=0,44). Затем мы исследовали ERC и SUB, две области, пораженные на ранней стадии AD, и снова не обнаружили связи между GRS и толщиной, нормализованной по ICV (URS: r=0,14, p=0,13; WRS: r=0,05, p=0,35). Мы обнаружили значительную отрицательную корреляцию между увеличением GRS и более отрицательным процентным изменением толщины коры по всему HC (URS: r=-0,40, p=0,003; WRS: r=-0,25, p=0,048; В ERC толщина коррелировала с обоими типами GRS (URS: r=-0,35, p=0,009; WRS: r=-0,35, p=0,009). В SUB связь была значительной, но не такой сильной (URS: r=-0,31, p=0,01; WRS: r=-0,22, p=0,07). Частные коэффициенты корреляции по-прежнему были значимы для всей толщины коры HC и URS (URS: r=-0,34, p=0,028; WRS: r=-0,27, p=0,086), а также для толщины ERC с обоими показателями риска (URS: r=-0,32 p=0,038, WRS: r=-0,34, p=0,025). В качестве исследователя анализа мы изучили каждое оставшееся подполе HC и обнаружили дополнительные значимые отношения к URS с FUS (r=-0,35, p=0,009), PHC (r=-0,26, p=0,042) и CA1 (r=-0,25, p=0,009). Модель URS в целом была очень значимой (p <0,001) и что URS была значимым предиктором в рамках модели (p=0,028), наряду с временем между визитами (p= 0,002) и тенденцией для пола (p= 0,059)). Напротив, общая модель только APOE была значимой (p=0,003), но сама APOE не была значимым предиктором толщины (p=0,15). |
| Combining Polygenic Hazard Score With Volumetric MRI and Cognitive Measures Improves Prediction of Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease | Karolina Kauppi, Chun Chieh Fan, Linda K. McEvoy, Dominic Holland, Chin Hong Tan, Chi-Hua Chen, Ole A. Andreassen, Rahul S. Desikan, Anders M. Dale | 2018 | США, Норвегия, Италия | Прогностическое исследование | Контрольная группа пожилых здоровых людей (n=200), пациенты с болезнью Альцгеймера (n=200) и лица с MCI (n=400), с последующим ежегодным наблюдением в течение 36 месяцев.<br><b>Метод:</b> данные о CDR-SB и MMSE из ADNI 1, данные о прогрессировании до ADNI 2 и ADNI GO, MPT, оценка полигенной опасности (PHS), статистический анализ.  | PHS являлся предиктором прогрессирования от MCI до AD в течение 120 месяцев наблюдения (p=1,07e-5), а PHS был значительно более сильным предиктором прогрессирования, чем генотип APOE ε (p=0,0152, для модельного сравнения APOE против APOE ε). + ПХС). При включении в модель показателя атрофии (McEvoy et al., 2009 ) показатель PHS оставался значимым, а модель двухфакторного прогнозирования была значительно более прогностической, чем любая однофакторная модель (ps = 5,61e-11 и 0,0015 для сравнения с однофакторными моделями PHS и оценки атрофии соответственно). Наконец, мы включили когнитивное функционирование на исходном уровне (MMSE) в модель трехфакторного прогнозирования, что дало комбинированное модельное значение р 4,28e-17. Сравнение моделей показало, что трехфакторная модель была значительно более прогностической, чем двухфакторная (p <0,005).PHS значительно улучшает предсказание как MMSE (χ²= 26,7, df=1, p=2,34e-07), так и CDR-SB (χ²= 21,57, df=1, p=3,41e-06) по сравнению с к базовым переменным. Кроме того, PHS работал значительно лучше, чем статус APOE ε4, в прогнозировании как MMSE (χ²= 8,61, df=1, p=0,0033), так и CDR-SB (χ²= 6,12, df=1, p=0,013). Опять же, PHS оставался значимым после добавления к модели показателя атрофии. По сравнению с одной оценкой атрофии, комбинированная модель PHS и оценки атрофии была значительно более прогностической в отношении изменения обоих MMSE (χ²=19,04, df =1, p=1,281e-05, [с контролем аллелей APOE ε4: χ²= 6,97, df=1, p=0,008]), а также CDR_SB (χ²= 13,43, df=1, p=0,00025 [контроль по аллелям APOE ε4: χ²= 4,57, df=1, p=0,033]).  |

|   |   |      |                                 |                              |  |  |
|---|---|------|---------------------------------|------------------------------|--|--|
| Polygenic risk of Alzheimer disease is associated with early- and late-life processes                                     | Elizabeth C Mormino, Reisa A Sperling, Avram J Holmes, Randy L Buckner, Philip L De Jager, Jordan W Smoller, Mert R Sabuncu               | 2016 | США                             | Прогностическое исследование | Участники с клинически нормальным состоянием (CN=1322), пациенты с умеренными когнитивными нарушениями (MCI=1031) и пациенты с БА-деменцией (AD=166). <b>Метод:</b> ПЭТ, МРТ, данные генотипирования с чипа Illumina Human610-Quad BeadChip, статистический анализ.  | У участников без деменции повышенный уровень PGRS был связан с ухудшением памяти ( $p=0,002$ ) и меньшим размером гиппокампа ( $p=0,002$ ) на исходном уровне, а также с более выраженным продольным снижением когнитивных функций (память: $p=0,0005$ , исполнительная функция: $p=0,01$ ) и клиническое прогрессирование ( $p < 0,00001$ ). Высокий уровень PGRS был связан с уровнями $\beta$ -амилоидной нагрузки, подобными AD, по данным ПЭТ с флорбетапиром ( $p=0,03$ ), но не достигал статистической значимости для $\beta$ -амилоида в спинномозговой жидкости ( $p=0,11$ ). В младшей группе более высокий PGRS был связан с меньшим объемом гиппокампа ( $p=0,05$ ). Этот паттерн был очевиден при изучении PGRS, который включал множество локусов ниже порога значимости уровня полногеномного исследования ассоциации (GWAS) (16 123 однонуклеотидных полиморфизма).   |
| Genetic Risk as a Marker of Amyloid- $\beta$ and Tau Burden in Cerebrospinal Fluid  | Nicola Voyle, Hamel Patel, Amos Folarin, Stephen Newhouse, Caroline Johnston, Pieter Jelle Vissler, Richard J.B. Dobson, Steven J. Kiddle | 2017 | Великобритания, США, Нидерланды | Прогностическое исследование | В этом исследовании используются данные ADNI 1 и подгрупп ADNI 2 и ADNI GO, которые с этого момента называются ADNI 2. <b>Метод:</b> генотипированы на чипе Illumina HumanOmniExpressExome-8v1.2 BeadChip, изучения маркеров A $\beta$ и тау в ликворе, статистический анализ.   | В данных тестов EDAR и DESCRIPA включение PGRS случай/контроль не более предсказывало A $\beta$ и комбинированную конечную точку A $\beta$ и тау, чем базовые модели (точность 66,0% и 73,3% соответственно). Тау-модель показала небольшое увеличение точности по сравнению с базовыми моделями (59,6%). Данные испытаний ADNI 2 также показали небольшое увеличение точности модели A $\beta$ по сравнению с базовыми моделями (61,4%).  |
| Dissociable influences of APOE $\epsilon$ 4 and polygenic risk of AD dementia on amyloid and cognition                    | Tian Ge, Mert R. Sabuncu, Jordan W. Smoller, MD, Reisa A. Sperling, Elizabeth C. Mormino  | 2018 | США                             | Прогностическое исследование | 702 участника ADNI-GO / 2 (221 CN, 367 с умеренными когнитивными нарушениями [MCI] и 114 с AD-деменцией). <b>Метод:</b> визуализация A $\beta$ , нейropsychологические оценки, структурная МРТ, обработка генетических данных, расчет оценки полигенного риска, статистический анализ.   | В целом, PRS был выше в группе A $\beta$ + по сравнению с группой A $\beta$ - (2-выборочный t-критерий $p < 0,05$ для диагноза и порогов PRS). Однако связи между PRS и исходным A $\beta$ были слабыми, независимо от того, рассматривался ли A $\beta$ как непрерывная переменная или как бинарная переменная. Например, наиболее значимая связь между PRS и непрерывным A $\beta$ объясняла только 0,75% вариации A $\beta$ ( $p=0,013$ ). Как и ожидалось, APOE $\epsilon$ 4 был тесно связан с повышенным непрерывным A $\beta$ на исходном уровне, объясняя 17,94% дисперсии.  |
| Polygenic hazard score: an enrichment marker for Alzheimer's associated amyloid and tau deposition                        | Chin Hong Tan, Chun Chieh Fan, Elizabeth C Mormino, Leo P Sugrue, Iris J Broce, Christopher P Hess, William P Dillon, et.al.              | 2018 | США                             | Прогностическое исследование | Мы ограничили анализы лицами с нормальными показателями ( $n=347$ , базовый возрастной диапазон = 59,7–90,1) и пациентами с диагнозом MCI ( $n=599$ , базовый возрастной диапазон = 54,4–91,4), у которых были как генетические, так и CSF или PET биомаркеры (CSF A $\beta$ 1-42, CSF total tau или PET 18 F-AV45). <b>Метод:</b> оценка полигенной опасности (PHS), статистический анализ. | У лиц без когнитивного снижения и с когнитивным снижением было обнаружено, что положительное амилоида и общего количества тау систематически варьируется в зависимости от PHS. Для лиц с PHS выше 50-го перцентиля положительная прогностическая ценность для амилоида приближалась к 100%; для лиц с PHS менее 25-го перцентиля отрицательная прогностическая ценность для общего тау приближалась к 85%. У лиц с высоким PHS с амилоидной и тау-патологией наблюдалось самое резкое продольное снижение когнитивных функций и клиническое снижение, даже среди носителей APOE $\epsilon$ 4. Среди подгруппы без когнитивного снижения было обнаружено, что PHS был тесно связан с положительностью амилоида, а комбинация PHS и статуса биомаркера значительно предсказывала продольное клиническое прогрессирование. В когорте ROSMAP более высокий PHS был связан с более высокой посмертной эпигенетической нагрузкой и нейрофибрилярными клубками, даже у носителей APOE $\epsilon$ 4. |
| Machine learning approaches to mild cognitive impairment detection based on structural MRI data and morphometric features | Anna Y Morozova, Yana A Zorkina, Olga Abramova, Olga V Ukhova   | 2023 | Россия                          | Систематический обзор        | Анализ опубликованных данных о специфических генетических маркерах БА в плазме крови   | Биомаркеры плазмы, включая нейротрофические факторы, провоспалительные цитокины и маркеры окислительного стресса, постоянно повышены у значительной части пациентов с когнитивной дисфункцией и, таким образом, могут определять симптомы. Кроме того, эти плазменные маркеры зависят, конечно, от последовательностей ДНК генов и механизмов транскрипции. Более того, внешние факторы, такие как образ жизни, диета, вредные привычки и уровень стресса, регулируют транскрипцию генов посредством эпигенетических механизмов метилирования и ацетилирования ДНК и гистонов. Генетическая основа психических расстройств сложна и до сих пор неясна. Данные о нейровоспалительных процессах, которые вовлечены в когнитивно-ассоциированные психические расстройства, и о том, как они способствуют развитию, прогрессированию и поддержанию этих расстройств, ограничены.   |