

УДК 616

**Гайсина Ляйсан Олеговна**

аспирантка кафедры патологической физиологии  
лечебного факультета, кафедра неврологии лечебного факультета,  
Харбинский медицинский университет  
Башкирского государственного университета  
laysangajsina@yandex.ru

**Павлов Валентин Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор.  
Башкирский государственный медицинский университет  
laysangajsina@yandex.ru

**Lihua Wang;**

PhD,  
The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,  
Department of Neurology  
laysangajsina@yandex.ru

**Lyaysan O. Gaysina**

Phd;  
Bashkir State University, Ufa, Republic of Bashkortostan,  
Department of Pathological Physiology, Department of Neurolog  
laysangajsina@yandex.ru

**Valentin N. Pavlov**

Doctor of Medical Sciences, Professor.  
Bashkir State Medical University,  
Department of Urology with the course IDPO BSMU  
laysangajsina@yandex.ru

**Lihua Wang**

PhD,  
The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin  
Department of Neurology  
laysangajsina@yandex.ru

**Нейроизображения биомаркеров  
как метод ранней диагностики болезни Альцгеймера**

**Neuroimaging biomarkers  
as a method of early diagnosis of Alzheimer's disease**

*Аннотация.* Статья посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме изучения методов ранней диагностики болезни Альцгеймера. В этом обзоре мы осматриваем состояние литературы по подходам изображения головного мозга к развитию новых биомаркеров для “амнестической” формы БА. Обосновывается идея о том, что болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейродегенеративное заболевание.

*В статье приведен анализ взглядов исследователей Национального Института Старения и Ассоциации болезни Альцгеймера (NIA-AA). Основная цель биомедицинского исследования состоит в том, чтобы установить индикаторы БА во время преклинической стадии (т.е. биомаркеры) для обнаружения раннего диагноза и своевременного вмешательства. С возможностью объединения подходов в многомодальные биомаркеры. Обосновывается мысль о том, что главное преимущество использования мозговых методов изображения – это то, что они работают в более высоком уровне пространственно-временной чувствительности, чем жидкие биомаркеры, таким образом, предлагая возможность предположить развитие болезни. Дискуссионным продолжает оставаться вопрос о том, что подпороговое амилоидное депонирование предсказывает тау депонирование при старении и несмотря на ее ограничения, амилоидная ПЭТ была чрезвычайно информативным инструментом в исследовании биомаркера БА*

**Ключевые слова:** *Болезнь Альцгеймера, биомаркеры, МРТ, диагноз.*

**Abstract.** *In this review, we survey the state of the literature on neuroimaging approaches to developing novel biomarkers for the amnesic form of AD, with an emphasis on combining approaches into multimodal biomarkers. The article is devoted to the current problem of studying methods for early diagnosis of Alzheimer's disease. In this review, we examine the state of the literature on brain imaging approaches to the development of new biomarkers for the amnesic form of AD. The idea that Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease is substantiated. This article analyzes the views of researchers at the National Institute of Aging and the Alzheimer's Disease Association (NIA-AA). The main goal of a biomedical research is to establish AD indicators during the preclinical stage (i.e., biomarkers) to detect an early diagnosis and timely intervention. With the possibility of combining approaches into multimodal biomarkers. The idea is substantiated that the main advantage of using brain imaging methods is that they work at a higher level of spatio-temporal sensitivity than liquid biomarkers, thus offering the opportunity to suggest the development of the disease. Debatable remains the fact that subthreshold amyloid deposition predicts tau deposition during aging and despite its limitations, amyloid PET was an extremely informative tool in the study of BA biomarker*

**Keywords:** *Alzheimer's disease, biomarkers, MRI, diagnosis*

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейродегенеративное заболевание, которое впервые было описано более века назад. Это наиболее распространенная форма деменции, которая в 2010 году затронула около 35,6 миллионов человек во всем мире. В отсутствие комплексного лечения это число может увеличиться до 115 миллионов человек к 2050 году[4].

Основная цель биомедицинского исследования состоит в том, чтобы установить индикаторы БА. Во время преклинической стадии (т.е.

биомаркеры) для обнаружения раннего диагноза и своевременного вмешательства. Многочисленные успехи были сделаны в развивающихся биомаркерах для изображения головного мозга.

Эти методы предлагают огромную многосторонность с точки зрения планирования, для различных возрастных и патофизиологических механизмов, таких как структурное снижение (например, корковое истончение), функциональное снижение (например, функциональная МРТ активность, сетевые корреляции), снижение возможности соединения (например, анизотропия распространения), и патологические скопления (например, амилоид и тау ПЭТ). В этом обзоре мы рассматриваем состояние литературы по подходам изображения головного мозга к развитию новых биомаркеров для, вызывающей нарушение памяти, формы БА с возможностью объединения подходов в многомодальные биомаркеры. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной для деменции [4]. Несмотря на то, что существуют различные подтипы, наиболее распространенной формой является та, что вызывает нарушение памяти и сильно влияет на эпизодическую память [8].

За исключением некоторых случаев БА., вызванных генетическими мутациями (т.е., семейной формой БА), возраст является самым большим фактором риска. В настоящее время каждый десятый человек 65 лет и старше имеет БА. Критическая цель биомедицинского исследования состоит в том, чтобы установить индикаторы БА. Во время преклинической стадии (т.е. биомаркеры) для обнаружения раннего диагноза и своевременного вмешательства. Эти биомаркеры являются измеримыми особенностями биологических процессов, которые связаны с болезнью Альцгеймера.

За прошлое десятилетие, многочисленные исследования патологии указали, на то что интранейрональные скопления белка тау, кажется, предшествуют внеклеточному депонированию А $\beta$  приблизительно на десятилетие [2; 1].

Интранейрональные включения, состоящие из агрегированного белка тау появляются в выборочно уязвимых типах клеток, которые, как представляется, распространяются в региональном и темпорально специфическим образом, который не зависит от близости к пораженному району.

Главное преимущество использования мозговых методов изображения – это то, что они работают в более высоком уровне пространственно-временной чувствительности, чем жидкие биомаркеры, таким образом, предлагая возможность предположить развитие болезни. К настоящему времени отображение с помощью комбинаций в естественных условиях ПЭТ и методов МРТ показало структуры прогрессии, в основном резюмирующие определение стадийности на основе посмертной гистологии [9]. В 2011г. Национальный Институт Старения и Ассоциация болезни Альцгеймера (NIA-AA), одна из рабочих групп выдвинула

специальные критерии, включающие биомаркеры изображения головного мозга [10].

Авторы представили концептуальную основу и критерии исследования операций преклинического БА., где Стадия 1 характеризуется наличием бессимптомного  $\beta$ -амилоида или увеличением амилоидного бремени. Стадия 2 включает нейронную травму и доказательства нейродегенеративного изменения. Наконец, стадия 3 дополнительно включает симптом тонкого снижения когнитивных способностей, которого еще не достаточно для клинического диагноза. Новая исследовательская структура, предложенная NIA-AA, определяет БА патологически с использованием биомаркеров, которые могли потенциально дифференцировать случаи, клинически напоминающие БА, такие как гиппокампальный склероз. Эта новая исследовательская структура дополнительно позволяет понять, что при определении стадийности использовались или жидкость, или биомаркеры изображения головного мозга. Однако некоторые определенные особенности, которые могут быть очень важными для патофизиологии болезни, могут быть только обнаружены с помощью методов изображения. Гиппокампальная гиперактивность на активированном задачей функциональном МРТ является одним таким примером. Значительно, анатомическая информация от биомаркеров изображения предоставляет полную информацию о заболевании. Это подразумевает преимущество для биомаркеров изображения по жидким биомаркерам, так как при исследовании изображения можно отличить различные фазы болезни как временно, так и анатомически. Исследовательская структура NIA-AA была с тех пор была обновлена [5; 6] так, чтобы сосредоточиться на критериях А/Т/Н[7] и проложить путь к более персонализированному диагнозу и лечению. Новая исследовательская структура подчеркивает значение положительных амилоидных биомаркеров (А), чтобы специфично указать на процессы БА. Патологический тау был(Т) взят для того, чтобы указать на процесс БА, связанный с присутствием амилоидной положительности. Наконец, (Н) биомаркеры, как полагают исследователи, предоставляют неопределенную информацию о нейронной травме и нейродегенеративном изменении. Комбинация амилоида с другими биомаркерами может тогда использоваться, чтобы изучить прогрессию БА[3].

Кроме того, согласно этой новой исследовательской структуре, наличие тау и нейродегенерации в отсутствие амилоидоза считают доказательствами патологических процессов. Важным аспектом исследовательской структуры NIA-AA 2018 года является гибкость, чтобы включать дополнительные биомаркеры в будущие исследования.

#### ***Lumepanyra/Literature:***

*1.Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. Acta Neuropathol (Berl). 2011;121:171–81.*

2. Duyckaerts C, Hauw JJ. Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? *Neurobiol Aging*. 1997;18:362–9 discussion 389-392.

3. Evans NR, Tarkin JM, Buscombe JR, Markus HS, Rudd JHF, Warburton EA. PET imaging of the neurovascular interface in cerebrovascular disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:676–88.

4. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology*. 2013;80(19):1778–83

5. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018;14:535–62.

6. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12:207–16.

7. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87:539–47.

8. Petersen RC. Clinical subtypes of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9(Suppl 3):16–24.

9. Schöll M, Schonhaut D, Lockhart S, Vogel JW, Baker S, Schwimmer H, et al. In vivo braak staging using 18F-AV1451 Tau PET imaging. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11:P4.

10. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280–92.