

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-285>

УДК 616.8



## ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ГЛАУКОМОЙ

А.Н. Боголепова<sup>1,2</sup>, Е.В. Махнович<sup>1,2</sup>, Е.А. Коваленко<sup>1,2</sup>, Н.А. Осиновская<sup>1</sup>, М.М. Берегов<sup>1</sup>, О.В. Лянг<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Введение.** Болезнь Альцгеймера (БА) и первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относятся к постепенно прогрессирующим нейродегенеративным инвалидирующим заболеваниям. В научной литературе отмечено, что ПОУГ может быть предиктором развития БА. Необходима ранняя диагностика данных заболеваний, которая будет способствовать своевременному назначению лечения и, как следствие, позволит снизить инвалидизацию пациентов.

**Цель.** Изучить биомаркеры ранней диагностики в биологических жидкостях и нейровизуализационные изменения по результатам МР-морфометрии у пациентов с БА и ПОУГ и провести их сравнительный анализ.

**Материалы и методы.** Обследовано 90 пациентов с установленным диагнозом БА и ПОУГ. Участники исследования были разделены на 2 группы в соответствии с диагнозом: группа 1 — 45 пациентов (из них 9 (20%) мужчин и 36 (80%) женщин) с БА; группа 2 — 45 человек (из них 17 (37,8%) мужчин и 28 (62,2%) женщин) с ПОУГ. Проведено нейропсихологическое тестирование: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест запоминания 10 слов. Всем пациентам определяли соотношение бета-амилоидов (Aβ) крови Aβ42/Aβ40, в слюне — сиртуин Sirt-1,3,5,6 с проведением иммуноферментного анализа (ИФА), а также выполнялась МР-морфометрия головного мозга.

**Результаты.** В группе 1 были выявлены когнитивные нарушения (КН), достигающие степени деменции; в группе 2 — додементные КН ( $p < 0,001$ ). По результатам проведенных нейропсихологических методик в двух группах были отмечены схожие изменения, в особенности нарушение памяти по гиппокампальному типу. Результаты проведенных ИФА крови и слюны с определением биомаркеров в двух сравниваемых группах не показали статистически значимых различий. При этом показатели как объемов, так и толщин по данным МР-морфометрии были ниже в группе 1 ( $p < 0,05$ ), что может быть отражением прогрессирования нейродегенеративного процесса. В группе 1 выявлена прямая корреляционная связь снижения уровня Sirt3 в слюне с ухудшением непосредственного воспроизведения (5 воспроизведение) по тесту запоминания 10 слов ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,003$ ). В обеих группах отмечены корреляционные связи между изменением нейропсихологических показателей и данными МР-морфометрии, в том числе уменьшением объема энторинальной коры. Как в группе 1, так и в группе 2 выявлено, что снижение соотношения Aβ42/Aβ40 в крови ассоциировалось с уменьшением толщины или объема энторинальной коры, что является общим для обеих групп с разной выраженностью КН. Учитывая наличие ассоциации с нейропсихологическими показателями и данными лабораторного анализа крови, в том числе и у пациентов с додементными КН из группы ПОУГ, определение объема и толщины энторинальной коры может быть расценено как значимый ранний маркер нейродегенеративного процесса.

**Выводы.** Выявлено наличие ассоциации с нейропсихологическими показателями и данными лабораторного анализа крови, в том числе и у пациентов с додементными КН из группы ПОУГ, в связи с чем определение объема и толщины энторинальной коры может быть расценено как значимый ранний маркер нейродегенеративного процесса. Комплексная оценка нейропсихологических, лабораторных и нейровизуализационных методов диагностики, а также поиск заболеваний, ассоциированных с развитием БА, таких как ПОУГ, является актуальным направлением, в связи с чем требуется дальнейшее проведение более крупных когортных исследований.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; деменция; когнитивные нарушения; первичная открытоугольная глаукома; МР-морфометрия; биомаркеры крови; биомаркеры слюны; сиртуины; соотношение Aβ42/Aβ40

**Для цитирования:** Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Коваленко Е.А., Осиновская Н.А., Берегов М.М., Лянг О.В. Оценка биомаркеров в биологических жидкостях и нейровизуализационных изменений у пациентов с болезнью Альцгеймера и глаукомой. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):143–151. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-285>

**Финансирование:** работа выполнена в рамках НИР «Взаимосвязь нейропсихологических изменений, биомаркеров в биологических средах и структурных изменений головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и первичной открытоугольной глаукомой» Per. № ЕГИСУ НИОКТР 122022100108-3.

**Соответствие принципам этики:** исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (протокол № 07/25-07-22 от 25.07.2022). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Махнович Екатерина Владимировна [Ekaterinamakhnovich@mail.ru](mailto:Ekaterinamakhnovich@mail.ru)

Статья поступила: 01.11.2024 После доработки: 22.01.2025 Принята к публикации: 21.02.2025 Online first: 30.03.2025

## ASSESSMENT OF BIOMARKERS IN BIOLOGICAL FLUIDS AND NEUROIMAGING CHANGES IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND GLAUCOMA

Anna N. Bogolepova<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Makhnovich<sup>1,2</sup>, Ekaterina A. Kovalenko<sup>1,2</sup>, Nina A. Osinovskaya<sup>1</sup>, Mikhail M. Beregov<sup>1</sup>, Olga V. Lyang<sup>1</sup><sup>1</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Introduction.** Alzheimer's disease (AD) and primary open-angle glaucoma (POAG) are gradually progressive neurodegenerative diseases leading to disability. According to literature data, POAG can be a predictor of AD development. Early diagnosis of these diseases contributes to a timely initiation of treatment and, as a result, a reduction in the disability of patients.

© А.Н. Боголепова, Е.В. Махнович, Е.А. Коваленко, Н.А. Осиновская, М.М. Берегов, О.В. Лянг, 2025

**Objective.** To study biomarkers of early diagnosis in biological fluids and neuroimaging changes based on the results of MR morphometry in patients with AD and POAG and to conduct their comparative analysis.

**Materials and methods.** In total, 90 patients with proven diagnosis of AD (group 1) and POAG (group 2) were examined. The study participants were divided into two groups according to their diagnosis: group 1 — 45 patients (9 (20%) men and 36 (80%) women) with AD; group 2 — 45 people (17 (37.8%) men and 28 (62.2%) women) with POAG. Neuropsychological testing included Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and a ten-words recall test. The beta-amyloid (A $\beta$ ) A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio in the blood and sirtuin Sirt1, 3, 5, and 6 in saliva were assessed by enzyme immunoassay (ELISA). In addition, MR morphometry of the brain was performed.

**Results.** In group 1, cognitive impairments (CI) reaching the degree of dementia were detected; in group 2, pre-demential CI were observed ( $p < 0.001$ ). According to the neuropsychological examination, similar changes were noted in both groups, in particular, memory impairment of the hippocampal type. The results of the blood and saliva ELISA with the determination of biomarkers in the groups under comparison did not reveal statistically significant differences. At the same time, the parameters of both volumes and thicknesses according to MR morphometry were lower in group 1 ( $p < 0.05$ ), which may reflect neurodegenerative progression. In group 1, a direct correlation was found between a decrease in the saliva level of Sirt3 and a deterioration in direct reproduction (fifth reproduction) according to the ten-words recall test ( $R = 0.43$ ;  $p = 0.003$ ). Correlations between changes in neuropsychological parameters and MR morphometry data, including a decrease in the volume of the entorhinal cortex, were noted in both groups. In groups 1 and 2, a decrease in the A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio in blood plasma was associated with a decrease in the thickness or volume of the entorhinal cortex, which is common for both groups with different CI severity. Taking into account the association with neuropsychological and blood parameters, including in patients with pre-demential CI from the POAG group, the determination of the volume and thickness of the entorhinal cortex can be regarded as a significant early marker of the neurodegenerative process.

**Conclusions.** The established association between the volume and thickness of the entorhinal cortex with neuropsychological and blood parameters, including in patients with pre-demential CI from the POAG group, makes the determination of the volume and thickness of the entorhinal cortex a significant early marker of the neurodegenerative process. A comprehensive assessment of the results obtained by neuropsychological, laboratory, and neuroimaging diagnostic methods, as well as the search for diseases associated with the development of AD, such as POAG, are promising research areas, requiring larger cohort studies.

**Keywords:** Alzheimer's disease; dementia; cognitive impairment; primary open-angle glaucoma; MR morphometry; blood biomarkers; saliva biomarkers; sirtuins; A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio

**For citation:** Bogolepova A.N., Makhnovich E.V., Kovalenko E.A., Osinovskaya N.A., Beregov M.M., Lyang O.V. Assessment of biomarkers in biological fluids and neuroimaging changes in patients with Alzheimer's disease and glaucoma. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):143–151. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-285>

**Funding:** the work was carried out within the framework of the state assignment R&D No. 122022100108-3.

**Compliance with the ethical principles:** the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki; the protocol was approved by the Ethics Committee of Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies (Protocol No. 07/25-07-22 of 25 July 2022). All subjects gave their informed consent prior to their inclusion into the study.

**Potential conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

✉ Ekaterina Vladimirovna Makhnovich [Ekaterinamakhnovich@mail.ru](mailto:Ekaterinamakhnovich@mail.ru)

**Received:** 1 Nov. 2024 **Revised:** 22 Jan. 2025 **Accepted:** 21 Feb. 2025 **Online first:** 30 Mar. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — это постепенно прогрессирующее нейродегенеративное инвалидизирующее заболевание, которое является наиболее распространенной причиной деменции в мире. При этом по данным статистики число больных с деменцией неуклонно растет, что привлекает внимание международного медицинского сообщества к поиску путей решения этой проблемы [1].

В настоящее время отсутствуют доступные для широкого использования малоинвазивные и неинвазивные биомаркеры БА, что приводит к поздней диагностике заболевания. Часто при установлении диагноза БА в рутинной практике у пациента уже имеются клинические симптомы деменции, что свидетельствует о необратимой утрате от 30 до 60% нейронов височных отделов коры головного мозга, в частности гиппокампов [2]. Данное положение не позволяет коренным образом повлиять на течение заболевания и снижает терапевтические возможности врача-клинициста, так как приводит к несвоевременному назначению лечения — на стадии уже развившихся необратимых изменений. Кроме того, многие авторы связывают сложности создания патогенетически обоснованной эффективной терапии БА с назначением лечения пациентам только на стадии клинических проявлений, в то время как накопление патологических белков,

в частности бета-амилоида (A $\beta$ ), запускающего континуум БА, начинается задолго до появления первых клинических симптомов заболевания [1]. Это еще раз подчеркивает актуальность диагностики БА на ранних стадиях. Поэтому в настоящее время интерес научного сообщества направлен на изучение биомаркеров ранней диагностики заболевания, а также поиск других патологий и состояний, которые могут служить триггером или ассоциироваться с развитием БА.

Во многих исследованиях получены данные о том, что БА часто взаимосвязана с наличием глаукомы — еще одним распространенным среди населения прогрессирующим нейродегенеративным инвалидизирующим заболеванием. При этом около 74% пациентов имеют первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ), которая характеризуется истончением слоя нервных волокон сетчатки и потерей периферического зрения, вплоть до полной слепоты [3]. Некоторыми учеными выдвигается гипотеза о том, что глаукому следует рассматривать как заболевание, которое возникает в головном мозге, но клинически проявляется как офтальмологическая патология. Это подтверждается растущим количеством сведений о повреждении сетчатки в результате ретроградной транссинаптической дегенерации, вызванной нейродегенеративными процессами [4]. На основании современных обсервационных когортных исследований

получены данные, подтверждающие, что глаукома является фактором риска развития деменции у взрослого населения [5].

Оба заболевания имеют достаточно много общих черт как в клинических, так и патофизиологических аспектах. Так, при БА и ПОУГ регистрируются когнитивные нарушения (КН) нейродегенеративного характера с поражением одного из самых важных когнитивных доменов — памяти [6].

В настоящее время проведено достаточное количество исследований, подтверждающих наличие сходных звеньев в патогенезе БА и ПОУГ. Кардинальными признаками в патогенезе БА являются внеклеточное накопление Аβ и внутриклеточные отложения гиперфосфорилированного тау-протеина (p-tau), что приводит к прогрессирующей гибели нейронов. Накопление Аβ и p-tau в основном типе клеток сетчатки — ганглиозных клетках (ГКС), поражающихся при ПОУГ, и сопутствующее воспаление указывают на совпадающие патологические процессы при БА и ПОУГ [3]. В связи с чем сегодня для ранней диагностики этих двух заболеваний активно продолжают использоваться такие биомаркеры, как Аβ и p-tau.

Следует отметить, что «золотой стандарт» прижизненной диагностики БА существует: это определение маркеров в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга. Однако эти методы не отвечают критериям широкодоступности и малоинвазивности. Именно поэтому активно ведется поиск других биомаркеров ранней диагностики БА. Необходимо подчеркнуть, что в пересмотренные критерии БА Национального института старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (National Institute on Aging, NIA-AA) с 2023 года уже вошли более широкодоступные и менее инвазивные точные анализы крови. Так, в качестве основных биомаркеров БА в плазме крови указаны следующие: p-tau 217, соотношение p-tau217/np-tau 217 [7].

В то же время в плазме крови изучался такой важный диагностический индикатор, как соотношение Аβ42/Аβ40. Проведенные исследования показали, что меньшее значение соотношения Аβ42/Аβ40 в плазме крови соответствовало более высокому уровню амилоидной кортикальной нагрузки, при этом клинически и по данным нейропсихологического тестирования наблюдалась более выраженная когнитивная дисфункция с последующим повышенным риском развития деменции [8, 9]. Однако исследование диагностической точности этого биомаркера пока продолжается. Требуется изучение соотношения Аβ42/Аβ40 в крови и у пациентов с ПОУГ.

Помимо рассмотрения классической амилоидной теории патогенеза, объясняющей развитие БА и в меньшей степени ПОУГ, актуальным является изучение и иных патогенетических звеньев. Последние исследования процессов, лежащих в основе нейродегенеративных заболеваний, показали, что на гибель нейронов влияет целый ряд факторов, включая эксайтотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, воспаление и апоптоз. В различных клеточных группах организма, в том числе в ЦНС, существует семейство белков-сиртуинов (Sirt), которые участвуют практически во всех вышеописанных звеньях; нарушение работы Sirt способствует развитию дегенеративных процессов.

Существует семь сиртуинов млекопитающих Sirt 1–7, которые участвуют в регуляции метаболизма во многих тканях, а также предположительно могут играть важную

роль в патологии БА и ПОУГ [10]. Так, например, считается, что индукция экспрессии Sirt1 ослабляет дегенерацию и гибель нейронов в животных моделях БА. По данным авторов, занимающихся изучением офтальмологической патологии, выяснено, что повышенная экспрессия Sirt1 защищает от заболеваний, связанных с повреждением глаз на фоне окислительного стресса, в том числе и от дегенерации зрительного нерва у пациентов с глаукомой [11]. Sirt3 играет защитную роль при БА и офтальмологической патологии, участвуя в обеспечении нормального функционирования митохондрий [12]. Кроме того, известно, что Sirt6 изменяет нейрогенез в гиппокампе у взрослых, влияя на количество глиальных и нейрональных клеток, и тем самым также может вносить свой вклад в развитие БА. При исследовании Sirt в патогенезе глаукомы выяснилось, что Sirt6 высоко экспрессируется в ГКС. Удаление Sirt6 в ГКС приводит к прогрессирующей потере этих клеток и дегенерации зрительного нерва [13]. Учитывая вышесказанное, изучение Sirt в биологических жидкостях в качестве биомаркеров ранней диагностики БА и ПОУГ может рассматриваться как важное исследовательское направление.

Еще одним значимым звеном ранней диагностики БА является использование нейровизуализации, в частности МР-морфометрии. Интересно, что и в этом случае также выявлены схожие изменения при БА и глаукоме. Так, по данным ряда авторов [14, 15], при глаукоме наблюдается поражение не только центральных зрительных зон коры, но и других областей головного мозга (например, височных долей), которые пересекаются с зонами, затронутыми у пациентов с БА, что также позволяет предположить взаимосвязь между двумя заболеваниями.

Цель исследования — изучить биомаркеры ранней диагностики в биологических жидкостях и нейровизуализационные изменения по результатам МР-морфометрии у пациентов с БА и ПОУГ и провести их сравнительный анализ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование в рамках научно-исследовательской работы было выполнено 90 пациентам. В исследование были включены пациенты с подтвержденными диагнозами БА или ПОУГ в возрасте от 40 до 90 лет, являющиеся носителями родного языка (русского), находящиеся в ясном сознании, без выраженных нарушений: двигательных (по шкале мышечной силы — MRC не менее 4-х баллов в ведущей руке) и речевых функций; без декомпенсации хронических заболеваний и других клинически значимых неврологических патологий, психических расстройств в анамнезе, с отсутствием абсолютных противопоказаний к проведению МРТ головного мозга и тревожно-депрессивных расстройств по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [16, 17].

Участники исследования были разделены на 2 группы в соответствии с диагнозом: группа 1 — 45 пациентов (из них 9 (20%) мужчин и 36 (80%) женщин) с БА; группа 2 — 45 человек (из них 17 (37,8%) мужчин и 28 (62,2%) женщин) с ПОУГ. Возрастных статистически значимых различий при сравнении двух групп не было: в группе 1 средний возраст составил 71 [66; 77] год; в группе 2 — 66 [61; 71] лет.

У всех пациентов была проведена оценка неврологического статуса. Состояние когнитивных функций

оценивалось с применением набора стандартных нейропсихологических методик. Для интегративной оценки когнитивных функций использовались: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). В шкалу MMSE включена оценка следующих показателей: ориентировка в месте и времени, восприятие, внимание, память, речевые функции, конструктивный праксис. Максимальное количество баллов по шкале MMSE — 30. Шкала использовалась для установления наличия и тяжести КН: 28–30 баллов — норма, 25–27 баллов — умеренные КН, 24 и менее баллов — выраженные КН (деменция). Шкала MoCA более чувствительна для диагностики нарушений на стадии умеренных КН. По шкале MoCA оценивались: исполнительные (регуляторные) и зрительно-пространственные функции (включая тест рисования часов), называние, внимание, речь, абстрактное мышление, отсроченное воспроизведение и ориентация. Максимальная оценка по шкале MoCA — 30 баллов; общий балл менее 26 расценивался как КН [18, 19]. Оценка слухоречевой памяти проводилась с помощью теста запоминания 10 слов (А.Р. Лурия). В норме после первого заучивания пациент должен воспроизвести не менее 5 слов, после 5-го — не менее 9 слов. Разница между последним непосредственным и отсроченным воспроизведением у здоровых лиц, как правило, составляет не более одного слова [20]. С целью невключения в исследование пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами при первоначальном скрининге была использована госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

У всех пациентов выполнен забор биологического материала: крови и слюны. Для изучения биомаркеров соотношения A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 в плазме крови использовали наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) определения бета-амилоидного пептида 1–40 (CEA864Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Amyloid Beta Peptide 1–40 (Ab1–40) Cloud-Clone Corp), определения бета-амилоидного пептида 1–42 (CEA946Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Amyloid Beta Peptide 1–42 (Ab1–42)).

Для анализа биомаркеров слюны использовались наборы ИФА Sirt1 (SEE912Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 1 (Sirt1)), Sirt3 (SEE913Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 3 (Sirt3)), Sirt5 (SEE915Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 5 (Sirt5)), Sirt6 (SEE916Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Sirtuin 6 (Sirt6)).

Для выполнения лабораторного анализа забор крови осуществляли из периферической вены с помощью вакуумной системы в вакуумные пробирки Vacutest с антикоагулянтом КЗЭДТА (4 мл) утром на голодный желудок. Пробирки с образцом крови (не позднее чем через 30 мин) подвергали центрифугированию. Кровь для получения плазмы центрифугировали на центрифуге Awel CF108-R в течение 15 мин при 4000 об/мин при температуре 2–8 °С. После центрифугирования выполняли аликвотирование в пробирки типа Эппендорф 1 мл, после чего их помещали в криостатив для последующей заморозки и хранения образца при температуре –80 °С до проведения лабораторного анализа.

Слюну собирали на голодный желудок после чистки зубов в пластиковую центрифужную пробирку (2–3 мл). Для получения надосадочной жидкости пробирку с биоматериалом центрифугировали в течение 20 мин при 4000 об/мин. С помощью пастеровской пипетки отбирали

надосадочную жидкость и переносили в пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл. До момента выполнения лабораторного исследования образцы хранили в криостативе в замороженном состоянии при температуре –80 °С.

Всем испытуемым была проведена MPT головного мозга с последующей морфометрической обработкой. Исследования выполняли на томографе 3.0 Tl Discovery MR750w (GE Healthcare, США) с использованием 32-канальной головной катушки. Сканирование проходило по единому протоколу для всех участников. Для оценки структуры мозга и отбора в исследование использовали T1-, T2-взвешенные изображения, SWI, DWI и T2-FLAIR. T1-взвешенные снимки (при включении пациента) применялись для морфометрического анализа. Использовалась последовательность IR-FSPGR с изотропным вокселем 1×1×1 мм. Параметры: TR 7,7 с, TE с оптимизацией «Min Full», угол отклонения 11°, полоса пропускания 31,25 Гц. Обработка проведена автоматически в программе FreeSurfer, генерировавшей карты серого и белого вещества по атласам Desikan-Killiany и Destrieux [21–24]. Также проведена волкуметрическая оценка областей мозга и измерение толщины различных регионов коры.

Статистический анализ проведен с использованием среды разработки RStudio версии 2023.09.1 Build 494 и языка программирования R версии 4.3.2. Для количественных переменных были рассчитаны следующие статистические показатели: средние арифметические, стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ), медиана и квартили (Me [Q1; Q3]). При анализе различий между двумя группами для количественных переменных применялся параметрический критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна — Уитни. В зависимости от нормальности распределения данных для изучения зависимостей между двумя количественными переменными использовался коэффициент корреляции Пирсона или коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение качественных переменных между группами выполнялось с применением критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) или точного критерия Фишера, если ожидаемые частоты были менее 5. Все различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка состояния когнитивных функций выявила статистически значимое наличие КН различной степени выраженности у пациентов обеих групп, а именно: по шкале MMSE в 1-й группе показатель составлял  $18,6 \pm 4,8$  балла, что соответствует выраженным КН (деменция); в группе 2 —  $27,8 \pm 2,1$  балла, что соответствует умеренным КН ( $p < 0,001$ ). Общий балл по данным шкалы MoCA в группе 1 был также ниже и составил  $15,1 \pm 4,4$ , что соответствует выраженным когнитивным нарушениям (деменция), при этом в группе 2 были также отмечены умеренные КН —  $24,6 \pm 1,9$  балла ( $p < 0,001$ ). Для обеих групп пациентов было характерно наличие нарушений в таком когнитивном домене, как память, при этом выявлялись трудности при воспроизведении (особенно отсроченном) и при узнавании ранее предъявленного материала, что отражает дефект запечатления, консолидации и извлечения информации.

В тесте запоминания 10 слов были получены следующие результаты: в группе 1 при непосредственном воспроизведении (1-е и 5-е воспроизведение) —  $2,6 \pm 0,9$  и  $4,4 \pm 1,4$  слова соответственно; в группе 2 при непосредственном воспроизведении (1-е и 5-е воспроизведение) —  $5,0 \pm 1,2$



и  $8,0 \pm 1,6$  слова соответственно. В обеих группах было отмечено снижение непосредственного воспроизведения слов, при этом в группе 1 снижение было более значимым как при 1-м, так и 5-м воспроизведении ( $p < 0,001$ ). При отсроченном воспроизведении в тесте запоминания 10 слов в 1-й группе также было зарегистрировано более выраженное снижение уровня запоминания в сравнении с пациентами из группы 2:  $1,3 \pm 1,5$  и  $6,4 \pm 2,0$  слова соответственно ( $p < 0,001$ ).

В таблице 1 представлены результаты проведенных ИФА крови и слюны с определением биомаркеров в двух сравниваемых группах. По данным выполненного сравнительного анализа не было получено статистически значимых различий биомаркеров в биологических жидкостях. При этом следует отметить более низкий показатель соотношения Aβ42/Aβ40 в плазме крови пациентов из группы 1 по сравнению с больными из группы 2.

В таблице 2 представлены результаты МР-морфометрии в двух сравниваемых группах. По всем изученным показателям МР-морфометрии определялись статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ); при этом как показатели объемов, так и показатели толщины структур головного мозга были ниже в группе 1.

В ходе исследования была выполнена оценка корреляционных взаимосвязей. В группе 1 снижение уровня Sirt3 в слюне коррелировало с ухудшением непосредственного воспроизведения (5-е воспроизведение) по тесту запоминания 10 слов ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,003$ ). В группе 2 корреляций между изученными нейропсихологическими показателями и биомаркерами в биологических жидкостях получено не было ( $p > 0,05$ ).

В отличие от биомаркеров в биологических жидкостях анализ взаимосвязи показателей когнитивной сферы с результатами МР-морфометрии выявил наличие значительно большего числа корреляций.

В группе 1 снижение общего балла по шкале MMSE ассоциировалось с уменьшением объема правого ( $R = 0,31$ ;  $p = 0,038$ ) и левого гиппокампа; правой ( $R = 0,41$ ;  $p = 0,006$ ) и левой энторинальной коры ( $R = 0,34$ ;  $p = 0,022$ ); толщиной левой поясной извилины ( $R = 0,36$ ;  $p = 0,017$ ) по данным МР-морфометрии. С двумя из этих нейровизуализационных параметров была выявлена взаимосвязь и со шкалой MoCA: объемом левого гиппокампа ( $R = 0,31$ ;  $p = 0,04$ ), толщиной левой поясной извилины ( $R = 0,36$ ;  $p = 0,016$ ).

В группе 2 снижение общего балла по шкале MMSE коррелировало с объемом правой энторинальной коры ( $R = 0,39$ ;  $p = 0,007$ ); по шкале MoCA — с объемом правой энторинальной коры ( $R = 0,34$ ;  $p = 0,024$ ), объемом левой ( $R = 0,44$ ;  $p = 0,003$ ) и правой поясной извилины ( $R = 0,37$ ;  $p = 0,012$ ).

У пациентов с БА (группа 1) результаты теста запоминания 10 слов (снижение непосредственного воспроизведения) были взаимосвязаны с уменьшением объема левой энторинальной коры ( $R = 0,31$ ;  $p = 0,04$ ), а в группе 2 — с уменьшением объема правой энторинальной коры ( $R = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ). Снижение отсроченного воспроизведения по тесту запоминания 10 слов у пациентов из группы 1 с БА ассоциировалось с уменьшением объема правого гиппокампа ( $R = 0,34$ ;  $p = 0,021$ ), объема левого гиппокампа ( $R = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ), объема левой энторинальной коры ( $R = 0,32$ ;  $p = 0,035$ ), толщиной левой энторинальной коры ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,003$ ).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика биомаркеров в биологических жидкостях в двух группах

| Показатель            | Группа 1, n = 45     | Группа 2, n = 45      | p     |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Соотношение Aβ42/Aβ40 | $0,129 \pm 0,097$    | $0,164 \pm 0,106$     | 0,104 |
| Sirt1, нг/мл          | $0,22727 \pm 0,1649$ | $0,21932 \pm 0,18647$ | 0,648 |
| Sirt3, нг/мл          | $0,064 \pm 0,022$    | $0,086 \pm 0,127$     | 0,601 |
| Sirt5, нг/мл          | $0,0191 \pm 0,0151$  | $0,0192 \pm 0,017$    | 0,886 |
| Sirt6, нг/мл          | $0,1342 \pm 0,0694$  | $0,1182 \pm 0,0586$   | 0,398 |

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ).

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика результатов МР-морфометрии в двух группах

| Показатель                   | Группа 1, n = 45    | Группа 2, n = 45    | p      |
|------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| <b>Объем, мм<sup>3</sup></b> |                     |                     |        |
| Правый гиппокамп             | $3208,2 \pm 486,3$  | $3862,4 \pm 630,2$  | <0,001 |
| Левый гиппокамп              | $3100,2 \pm 523,8$  | $3824,5 \pm 610,6$  | <0,001 |
| Правая энторинальная кора    | $1284,6 \pm 545,4$  | $1633,4 \pm 379,1$  | <0,001 |
| Левая энторинальная кора     | $1238,4 \pm 477$    | $1778 \pm 389,7$    | <0,001 |
| Правая поясная извилина      | $1972 \pm 331,3$    | $2194,2 \pm 359,8$  | <0,001 |
| Левая поясная извилина       | $2170,9 \pm 283,5$  | $2344,8 \pm 361,5$  | 0,002  |
| <b>Толщина, мм</b>           |                     |                     |        |
| Правая энторинальная кора    | $2,7011 \pm 0,5304$ | $3,2073 \pm 0,3903$ | <0,001 |
| Левая энторинальная кора     | $2,4711 \pm 0,5169$ | $3,1506 \pm 0,3561$ | <0,001 |
| Правая поясная извилина      | $2,0273 \pm 0,188$  | $2,2267 \pm 0,2379$ | <0,001 |
| Левая поясная извилина       | $2170,9 \pm 283,5$  | $2344,8 \pm 361,5$  | <0,001 |

Таблица составлена авторами по собственным данным

**Примечание:** данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ).

Для двух обследованных групп проводился корреляционный анализ изученных в биологических жидкостях показателей и полученных данных МР-морфометрии. В группе 1 была выявлена корреляционная связь между уменьшением соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в крови и снижением следующих показателей по результатам МР-морфометрии головного мозга: объема правого гиппокампа ( $R = 0,33$ ;  $p = 0,028$ ), толщины правой ( $R = 0,37$ ;  $p = 0,012$ ) и левой энторинальной коры ( $R = 0,38$ ;  $p = 0,01$ ), толщины правой поясной извилины ( $R = 0,3$ ;  $p = 0,042$ ). В группе 2 была выявлена корреляционная связь между уменьшением соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в крови и снижением объема правой энторинальной коры ( $R = 0,31$ ;  $p = 0,037$ ). Наличия корреляционных связей между уровнем Sirt-1, -3, -5, -6 в слюне и результатами МР-морфометрии получено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным ряда научных исследований взаимосвязь между возникновением БА и ПОУГ прослеживается достаточно давно. Исследователи отмечают, что изменения глаза отражают патологические процессы в головном мозге, в том числе связанные с такой нейродегенеративной патологией, как БА. Высказываются предположения, что БА и глаукома — это проявления одного патологического процесса с гетерогенными проявлениями, поскольку имеются несколько общих характеристик: частота и тяжесть обоих состояний увеличиваются с возрастом, а распространенность глаукомы выше у пациентов с БА, чем в общей популяции [5, 6]. Вышесказанное подчеркивает актуальность изучения взаимосвязи этих двух заболеваний, в том числе в контексте поиска общих биомаркеров, что нашло отражение и в нашем исследовании.

В проведенной нами работе результаты оценки состояния когнитивной сферы в двух исследуемых группах подтвердили данные о том, что для больных с ПОУГ, как и для пациентов с БА, также характерно наличие КН. При этом у пациентов с ПОУГ когнитивные нарушения были менее выражены. Однако, несмотря на значимые статистические различия между группами 1 и 2 по тяжести выраженности когнитивной дисфункции, по результатам проведенных нейропсихологических методик были отмечены схожие ошибки, в особенности нарушение памяти по гиппокампальному типу, что демонстрирует нейродегенеративный характер КН для обоих заболеваний [6].

В нашем исследовании с помощью ИФА в плазме крови определяли соотношение  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ; статистических различий между двумя группами выявлено не было. Однако в 1-й группе у пациентов с БА отмечен более низкий уровень плазменного соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ . Наши результаты вполне объяснимы, так как в настоящее время большинство исследователей рассматривают ПОУГ как нейродегенеративное офтальмологическое заболевание, которое может быть предиктором развития БА [25–27]. Полученные нами данные согласуются с большинством проведенных исследований, которые постулируют, что более низкое соотношение  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в плазме крови связано с более высокой амилоидной кортикальной нагрузкой по данным ПЭТ и повышенным риском развития деменции при БА [9]. В то же время более высокий показатель соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  у пациентов с ПОУГ можно объяснить разницей в тяжести когнитивного дефицита.

Исследование биомаркеров БА в крови все еще уступает по диагностической точности биомаркерам в ЦСЖ и обладает рядом недостатков, что требует дальнейшего

проведения работы в этом направлении. Однако появление точных анализов плазмы в пересмотренных критериях БА NIA-AA 2023 года [7] дает надежду на то, что в скором времени биомаркеры крови могут стать перспективным скрининговым методом определения риска развития БА, а также, возможно, инструментом ранней постановки диагноза.

Следует подчеркнуть, что еще одним потенциальным биологическим субстратом, применяемым в диагностике нейродегенеративных заболеваний, является слюна. В настоящее время изучению в ней различных биомаркеров нейродегенеративных патологий посвящено много работ, в том числе и при БА. Как и в нашем исследовании, в работе A.E. Pukhalskaia et al. [28] изучали уровень Sirt в слюне. Было выявлено, что уровни Sirt1, Sirt3 и Sirt6 были значительно ниже в группе больных БА по сравнению с группой здоровых лиц, в то время как уровень Sirt5 существенно не отличался. В наше исследование были включены пациенты с диагнозом как БА, так и ПОУГ, то есть двумя нейродегенеративными заболеваниями; вероятно, в связи с этим статистических различий в данных группах по концентрации Sirt выявлено не было. Стоит отметить, что слюна также обладает рядом недостатков для оценки в ней биомаркеров, которые в будущем еще требуется преодолеть для того, чтобы появилась возможность рассмотрения биомаркеров в слюне как потенциальных инструментов в постановке диагноза. В настоящее время литературные данные по описанному направлению остаются противоречивыми.

Интересные результаты были получены в нашей работе относительно корреляции между Sirt 3 и тестом запоминания 10 слов, оценивающим слухоречевую память — одну из самых важных когнитивных функций, нарушение которой наблюдается при БА. Некоторые авторы считают, что Sirt3 играет одну из ключевых ролей в патогенезе БА [29]. Современные механизмы действия Sirt3 при БА в основном включают повышение уровня АТФ в митохондриях и стимулирование митохондриального биосинтеза, активацию и усиление динамики митохондрий, противодействие окислительному стрессу и регулирование возбудимости нейронов. Sirt3 играет защитную роль при БА. Исследования с участием животных продемонстрировали наличие корреляционной взаимосвязи снижения концентрации уровня Sirt3 в плазме крови с уровнем снижения когнитивных функций у мышей [30, 31].

Анализ данных проведенной МР-морфометрии в 1-й группе пациентов показал статистически значимое снижение объемов правого и левого гиппокампов, правой и левой энторинальной коры и поясной извилины, а также толщин правой и левой энторинальной коры и поясной извилины относительно 2-й группы. Полученные результаты объяснимы, так как данные структуры имеют ключевое значение в реализации когнитивных функций, нарушение которых является патогномичным признаком БА. Некоторыми научными источниками представлены данные о том, что в последние десятилетия приняты нейровизуализационные биомаркеры диагностики и прогрессирования БА — медиальные височные структуры головного мозга. Однако наиболее уязвимыми отделами медиальных височных структур головного мозга, которые ответственны за прогрессирование нейродегенеративного процесса, от стадии умеренной КН до деменции при БА, являются атрофия гиппокампов, энторинальной коры и поясной извилины [32]. Это согласуется с результатами нашего исследования. Необходимо отметить,

что полученные нами данные статистически значимых различий между 1-й и 2-й группой по показателям МР-морфометрии могут демонстрировать прогрессирование нейродегенеративного процесса и зависеть от тяжести когнитивных нарушений.

В нашей работе были выявлены корреляционные связи между нейропсихологическими тестами и данными МР-морфометрии: у пациентов с БА снижение общего балла по интегративным шкалам (MMSE, MoCA) коррелировало с уменьшением объема правого и левого гиппокампа, объемом правой и левой энторинальной коры, толщиной левой поясной извилины; у пациентов с ПОУГ снижение общего балла по интегративным шкалам (MMSE, MoCA) коррелировало с уменьшением объема правой энторинальной коры, объемом левой и правой поясной извилины. При обоих заболеваниях было обнаружено, что уменьшение называния количества слов по тесту запоминания 10 слов ассоциировалось с уменьшением объемов энторинальной коры. При этом как в группе 1 (пациенты с БА), так и в группе 2 (пациенты с ПОУГ) отмечено, что снижение соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в крови ассоциировано с уменьшением объема левой энторинальной коры и объема правой энторинальной коры соответственно.

Энторинальная кора находится в кортикальной области, прилегающей к гиппокамп, занимающая большую часть парагиппокампальной извилины. Она играет роль связующего звена при обмене информацией между ассоциативными областями неокортекса и гиппокампом. Необходимо отметить, что энторинальная кора образует связи не только с гиппокампом, но и с поясной извилиной. Энторинальная кора, в свою очередь, получает высоко обработанную информацию от всех сенсорных модальностей, внося свой вклад в когнитивные процессы, особенно память. Недавние исследования, проведенные с помощью МРТ, выявили, что в первую очередь при БА поражается энторинальная кора [33, 34]. Учитывая, что в нашей работе уменьшение объема энторинальной коры ассоциировано как со снижением соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ , так и с нейропсихологическими показателями в двух группах, данный нейровизуализационный параметр можно расценивать как значимый ранний маркер нейродегенеративного процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашей исследовательской работы можно предполагать схожий характер нейродегенеративного

процесса как при БА, так и при ПОУГ. Наши результаты дают возможность рассматривать ПОУГ как предиктор развития БА. Учитывая вышеизложенное, всем пациентам с ПОУГ может быть рекомендовано прохождение нейропсихологического обследования с целью ранней диагностики когнитивных расстройств и назначения своевременной терапии.

В то же время результаты лабораторного анализа, вероятно, также демонстрируют взаимосвязь двух нейродегенеративных патологий. При этом изучение соотношения  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  в крови является наиболее перспективным, так как оно, в отличие от Sirt, по нашим данным, может отражать прогрессирование нейродегенеративного процесса. Необходимо продолжение исследований в направлении поиска биомаркеров БА в биологических жидкостях и уточнения их диагностической точности.

В комплексе с нейропсихологическим тестированием важно выполнение МР-морфометрии, которая позволяет проводить количественный анализ объемов и толщин структур головного мозга, тем самым повышая диагностический потенциал МРТ на ранних стадиях БА и ПОУГ. Следует отметить, что статистические различия между группами БА и ПОУГ по результатам МР-морфометрии могут быть связаны со стадиями нейродегенеративного процесса и зависеть от стадии КН. При данных заболеваниях метод МР-морфометрии можно использовать в качестве диагностического скрининга прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Выявленные корреляционные связи между нейропсихологическими параметрами и данными МР-морфометрии у пациентов с БА и ПОУГ еще раз подчеркивают, что изученные структуры головного мозга отвечают за реализацию когнитивных процессов. При этом важным является то, что нейродегенеративные изменения по результатам МР-морфометрии могут быть зарегистрированы на более ранних стадиях заболевания, когда КН минимально отличаются от нормы при нейропсихологическом тестировании, как было показано в нашем исследовании у пациентов с ПОУГ. Снижение объема и толщины энторинальной коры можно расценивать как значимый ранний маркер нейродегенеративного процесса.

Таким образом, комплексная оценка состояния когнитивных функций, лабораторных и нейровизуализационных методов диагностики, а также заболеваний, ассоциированных с развитием БА, таких как ПОУГ, является важным научным направлением. Поэтому требуется проведение исследований в более крупных выборках.

## Литература / References

1. Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):175. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01314-6>
2. Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58(9):1395–402. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.9.1395>
3. Ashok A, Singh N, Chaudhary S, Bellamkonda V, Kritikos AE, Wise AS, Rana N, McDonald D, Ayyagari R. Retinal Degeneration and Alzheimer's Disease: An Evolving Link. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7290. <https://doi.org/10.3390/ijms21197290>
4. Dinkin M. Trans-synaptic Retrograde Degeneration in the Human Visual System: Slow, Silent, and Real. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(2):16. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0725-2>
5. Huh MG, Kim YK, Lee J, Shin YI, Lee YJ, Choe S, Kim DW, Jeong Y, Jeoung JW, Park KH. Relative Risks for Dementia among Individuals with Glaucoma: A Meta-Analysis of Observational Cohort Studies. *Korean J Ophthalmol.* 2023;37(6):490–500. <https://doi.org/10.3341/kjo.2023.0059>
6. Martucci A, Di Giuliano F, Minosse S, Pocobelli G, Nucci C, Garaci F. MRI and Clinical Biomarkers Overlap between Glaucoma and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14932. <https://doi.org/10.3390/ijms241914932>
7. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et. al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024;20(8):5143–69. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>

8. Shahpasand-Kroner H, Klafki HW, Bauer C, et al. A two-step immunoassay for the simultaneous assessment of A $\beta$ 38, A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 in human blood plasma supports the A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio as a promising biomarker candidate of Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy*. 2018;10:121. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0448-x>
9. Janelidze S, Palmqvist S, Leuzy A, et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 and p-tau. *Alzheimer's Dement*. 2022;18:283–93. <https://doi.org/10.1002/alz.12395>
10. Hung-Chun Chang, Leonard Guarente. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2014;25(3):138–45. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.12.001>
11. Luo H, Zhou M, Ji K, Zhuang J, Dang W, Fu S, Sun T, Zhang X. Expression of Sirtuins in the Retinal Neurons of Mice, Rats, and Humans. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:366. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00366>
12. Zhang H, Dai S, Yang Y, Wei J, Li X, Luo P, Jiang X. Role of Sirtuin 3 in Degenerative Diseases of the Central Nervous System. *Biomolecules*. 2023;13:735. <https://doi.org/10.3390/biom13050735>
13. Xia F, Shi S, Palacios E, Liu W, Buscho SE, Li J, Huang S, Vizzeri G, Dong XC, Motamedi M, Zhang W, Liu H. Sirt6 protects retinal ganglion cells and optic nerve from degeneration during aging and glaucoma. *Mol Ther*. 2024;32(6):1760–78. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.04.030>
14. Sivak JM. The aging eye: Common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease. *Investig Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54:871–80. <https://doi.org/10.1167/jovs.12-10827>
15. Hanafiah M, Johari B, Mumin N, Musa AA, Hanafiah H. MRI findings suggestive of Alzheimer's disease in patients with primary open angle glaucoma—a single sequence analysis using rapid 3D T1 spoiled gradient echo. *Br. J. Radiol*. 2022;95:20210857. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210857>
16. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino E V, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021;6(5):359–70. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00014-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00014-5)
17. Bisgaard TH, Allin KH, Keefer L, Ananthakrishnan AN, Jess T. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2022;9(11):717–26. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>
18. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;7:7. <https://doi.org/10.1002/14651858>
19. Pinto TC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa MG, Ximenes RC, Sougey EB. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*. 2019;31(4):491–504. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>
20. Айзенштейн АД, Трофимова АК, Микадзе ЮВ, Иванова ГЕ. Методологические проблемы использования психометрических тестов в практике клинических исследований когнитивных расстройств у пациентов с сосудистыми поражениями мозга. *Вестник восстановительной медицины*. 2023;22(1):46–59. Aisenshtein AD, Trofimova AK, Mikadze YuV, Ivanova GE. Methodological problems of psychometric tests in clinical studies of cognitive disorders in patients with cerebral vascular lesions: a review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2023;22(1):46–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-1-46-59>
21. Sala A, Lizarraga A, Caminiti SP, Calhoun VD, Eickhoff SB, Habeck C, Yakushev I. Brain connectomics: time for a molecular imaging perspective? *Trends in Cognitive Sciences*. 2023;27(4):353–66. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.11.015>
22. Hänisch B, Hansen JY, Bernhardt BC, Eickhoff SB, Dukart J, Misic B, Valk SL. Cerebral chemoarchitecture shares organizational traits with brain structure and function. *Elife*. 2023;12:83843. <https://doi.org/10.7554/eLife.83843>
23. Siddiqi SH, Kording KP, Parvizi J, Fox MD. Causal mapping of human brain function. *Nature reviews neuroscience*. 2022;23(6):361–75. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00583-8>
24. Siddiqi SH, Khosravani S, Rolston JD, Fox MD. The future of brain circuit-targeted therapeutics. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(1):179–188. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01670-9>
25. Zhang J, Shi L, Shen Y. The retina: A window in which to view the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*. 2022;77:101590. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101590>
26. Anand A, Khurana N, Kumar R, Sharma N. Food for the mind: The journey of probiotics from foods to ANTI-Alzheimer's disease therapeutics. *Food Bioscience*. 2022:102323. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.102323>
27. Garcia-Bermúdez MY, Vohra R, Freude K, Wijngaarden PV, Martin K, Thomsen MS, KolkoM. Potential Retinal Biomarkers in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15834. <https://doi.org/10.3390/ijms242115834>
28. Линькова НС, Пухальская АЭ, Ильницкий АН, Новак-Бобарькина УА, Осипова ОА, Рождественская ОА, Козлов КЛ. Концентрация сиртуинов в слюне: перспективы применения для диагностики ишемической болезни сердца и темпа старения организма. *Молекулярная медицина*. 2021;19(6):37–42. Linkova NS, Puhalskaya A E, Ilnitsky AN, Novak-Bobarykina U A, Osipova O A, Rozhdestvenskaya O A, Kozlov K L. Concentration of sirtuins in saliva: prospects of application for the diagnosis of coronary heart disease and the rate of aging of the body. *Molecular Medicine*. 2021;19(6):37–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-06-06>
29. Tyagi A, Pugazhenth S. A promising strategy to treat neurodegenerative diseases by SIRT3 activation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1615. <https://doi.org/10.3390/ijms24021615>
30. Su S, Chen G, Gao M, et al. Kai-Xin-San protects against mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease through SIRT3/NLRP3 pathway. *Chin Med*. 2023;18(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00722-y>
31. Perone I, Ghena N, Wang J, et al. Mitochondrial SIRT3 Deficiency Results in Neuronal Network Hyperexcitability, Accelerates Age-Related A $\beta$  Pathology, and Renders Neurons Vulnerable to A $\beta$  Toxicity. *Neuromol Med*. 2023;25:27–39. <https://doi.org/10.1007/s12017-022-08713-2>
32. Bachmann T, Schroeter ML, Chen K, Reiman EM, Weise C M. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2023). Longitudinal changes in surface-based brain morphometry measures in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *NeuroImage: Clinical*. 2023;38:103371. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103371>
33. Hassouneh A, Bazuin B, Danna-dos-Santos A, Ilgin Acar, Abdel-Qader I, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Feature Importance Analysis and Machine Learning for Alzheimer's Disease Early Detection: Feature Fusion of the Hippocampus, Entorhinal Cortex, and Standardized Uptake Value Ratio. *Digital Biomarkers*. 2024;8(1):59–74. <https://doi.org/10.1159/000538486>
34. Zhang Y, Yang YS, Wang CM, Chen WC, Chen XL, Wu F, He HF. Copper metabolism-related Genes in entorhinal cortex for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17458. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44656-9>



**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Н. Боголепова — дизайн исследования, редактирование статьи, утверждение итогового варианта рукописи, общее руководство проектом; Е.В. Махнович — идея исследования, выполнение научно-исследовательских работ, написание статьи; Е.А. Коваленко — разработка протокола исследования, статистический анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи, редактирование статьи; Н.А. Осинская — сбор материала для исследования, оформление списка литературы; М.М. Берегов — консультирование по результатам проведения магнитно-резонансной томографии, написание статьи; О.В. Лянг — консультирование по лабораторным показателям, интерпретация результатов лабораторных показателей.

#### ОБ АВТОРАХ

**Боголепова Анна Николаевна**, д-р мед. наук, профессор  
<https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>  
[annabogolepova@yandex.ru](mailto:annabogolepova@yandex.ru)

**Махнович Екатерина Владимировна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-8606-5715>  
[Ekaterinamakhnovich@mail.ru](mailto:Ekaterinamakhnovich@mail.ru)

**Коваленко Екатерина Андреевна**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>  
[ekaterinakov90@mail.ru](mailto:ekaterinakov90@mail.ru)

**Осинская Нина Алексеевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-2313-571X>  
[4246290@mail.ru](mailto:4246290@mail.ru)

**Берегов Михаил Михайлович**  
<https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>  
[mik.beregov@gmail.com](mailto:mik.beregov@gmail.com)

**Лянг Ольга Викторовна**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-1023-5490>  
[lyang@fccps.ru](mailto:lyang@fccps.ru)