

УДК 616.89-008.454-07

Ю.И. Коценко, В.С. Нестеров

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) – необратимое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга, характеризующееся постепенным и малозаметным началом, приводящее к деменции с формированием характерного комплекса нейровизуализационных, биохимических и нейropатологических признаков [6]. Причиной возникновения БА считается образованием невритических бляшек в результате накопления бета-амилоидного пептида (A β 42) и нейрофибриллярных клубков (NFT), состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка. Специфические белки при БА локализуются преимущественно в медиальной височной доле и структурах неокортекса, которые приводят к гибели нейронов и снижению количества синаптических связей с последующим развитием когнитивных расстройств [7].

Согласно эпидемиологическим данным, глобальное число людей с деменцией при БА составляет 32 миллиона, с продромальной формой – 69 миллионов и с доклинической формой – 315 миллионов, что соответствует 22% от 1,9 миллиарда человек в возрасте старше 50 лет. При этом у женщин БА встречается чаще на 19-29%, чем у мужчин [8]. Заболеваемость деменцией при БА имеет возрастной аспект и увеличивается примерно на 5-8% в возрасте >65 лет, до 25-50% в возрасте >85 лет и считается, что к 2050 году, число людей с деменцией утроится. На долю БА приходится 50-70% случаев общей нейродегенеративной деменции [9].

Раннее и точное выявление симптомов, связанных с БА, имеет основополагающее значение для скрининга, расширенной диагностики и последующего ведения пациентов с данной патологией. После верификации деменции при БА медицинский и ухаживающий персонал организовывает необходимые мероприятия для контроля за образом жизни, влияя на ее качественные показатели. На сегодняшний день диагностика БА, особенно на ранних стадиях процесса, затруднительна ввиду вариативности клинических додементных и дементных расстройств,

дифференцированного подхода и особенностей нейровизуализационной картины головного мозга. Зачастую пациентами и их родственниками игнорируются первые признаки БА, что трактуется как физиологический процесс старения головного мозга, в результате чего отмечается позднее обращение за диагностической медицинской помощью. В настоящее время имеются разрозненные и необобщенные данные о критериях и диагностических особенностях БА, в том числе на ранних стадиях.

Ц Е Л Ь

Проанализировать и уточнить клинико-неврологическую характеристику БА, изучить клинические критерии постановки диагноза БА и оценить их влияние на раннюю диагностику нейродегенеративного процесса.

Согласно международной классификации болезней 10 пересмотра, выделяют пресенильную (G30.0 или F00.0) и сенильную (G30.1 или F00.1) формы БА, где ведущим отличием является возраст младше и старше 65 лет, соответственно. В 2011 г. Национальным институтом по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциацией (National Institute of Aging / Alzheimer's Association, NIA-AA) было предложено выделять три стадии БА: доклиническую (додементную), преддементную и дементную. На сегодняшний день остаются актуальными клинические критерии NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) и схожие с ними пересмотренные новые диагностические критерии DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders V, 2022).

В додементную стадию БА происходит патогенетический каскад с развитием церебрального амилоидоза (ЦА), затем нейродегенера-

ции (НД) и появлением легких когнитивных нарушений (ЛКН). На стадии ЦА происходит накопление β -амилоида с последующим первичным повреждением нейронов, которые диагностируются при нейровизуализации и лабораторных методах. Выявленные биомаркеры при амилоидопатиях могут быть обнаружены за 10 лет до развития клинической деменции при БА. При НД нарастают показатели β -амилоида и появляются новые биомаркеры: тау-протеин. На 3 этапе к НД присоединяются ЛКН, а в зависимости от локализации патологического процесса и степени накопления биомаркеров могут появляться дизрегуляторные расстройства, связанные с атрофией лобных долей головного мозга с нарушением планирования и программирования сложных действий, поведенческими расстройствами и сложностями в финансовых операциях. В 2010 году В. Dubois считал, что бессимптомное течение БА не следует классифицировать как стадию, а целесообразно оценивать ее как продромальный период болезни, если имеет место ранее развитие КН [10].

Преддементная стадия БА представляет собой умеренные когнитивные нарушения (УКН), которые заключаются в ухудшении познавательных функций, затруднения в повседневной жизни при функциональной независимости. Пациентам необходимо затрачивать больше времени на мыслительные процессы, могут возникать речевые (дисфазические) расстройства, нарушение ориентации в знакомом месте и изменение настроения. Экспертами NIA-AA предложена четырехступенчатая диагностика УКН: установление по клиническим критериям наличие УКН, оценка когнитивных функций с использованием специфических шкал, установление этиологической связи УКН с БА и исследование биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса. [3].

Дементная стадия при БА диагностируется с помощью критериев (Guy M. McKhann et al, 2011), где акцентируется внимание на нарушении самостоятельности и активности пациента в социуме и профессиональной сфере, прогрессирующее снижение когнитивного уровня по данным самого пациента или его ближайшего окружения, в том числе в следствие нейropsychического тестирования [11]. При этом КН или поведенческие расстройства, должны включать затруднения в познавательных (страдает кратковременная память, дезориентация) или мыслительных процессах (недооценка рисков и сложность в принятии решений), зрительно-пространственные расстройства без патологии зрения: зрительная агнозия или прозопагнозия, афазия, дислексия, дисграфия, изменения в

личности и поведения в виде снижение уровня эмпатии, апатия и импульсивность. [4].

Около 50% пациентов с БА испытывают депрессию (Mohamad El Haj, 2020), у 20-30% состояние соответствует критериям большого депрессивного расстройства (Daniela Enache, 2011) [12, 13]. Типичным проявлением депрессивного синдрома при БА являются бессонница, социальная изоляция, чувство вины, безнадежность и печаль. Одним из важных психоневрологических симптомов при БА является тревога, которая встречается при заболевании в 25-71% случаев (J.E. Mintzer, 2005) и может рассматриваться, как фактор риска развития БА [14]. Тревога у пациентов с БА характеризуется беспокойством, напряженностью, раздражительностью, а также блужданием и снижением вовлеченности. По мнению Rossana Botto (2022), на начальных этапах БА депрессивные симптомы могут проявляться из-за осознания болезни, нарушения социально-коммуникативного функционирования и потерей функциональных способностей, при этом тревога является начальным компенсаторным поведением [15]. На поздних стадиях БА более выраженные КН снижают эмоциональные реакции и их проявление ввиду необходимости более мощной мозговой функции при более сильных эмоциях, а КН не позволяют пациентам с БА вызвать эмоциональный ответ.

В диагностике пациентов с БА используется психометрическое обследование по когнитивным шкалам: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) и шкала оценки БА с когнитивной субшкалой (Alzheimer disease assessment scale-cognitive – ADAS-Cog), которые оценивают ЛКН и УКН при данном заболевании.

В исследовании приняли участие 38 человек, где контрольная выборка составила 23 пациента, из которых 8 мужчин и 15 женщин [1]. В качестве методов исследования когнитивных функций были использованы MMSE, батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB) для оценки уровня КН. Наиболее явными выявили различия в уровне кратковременной памяти, концептуализации и беглости речи. В ходе работы установлена умеренная двусторонняя положительная связь между концептуализацией и выраженностью КН (0,629, при $p=0.000$), а также сильная двусторонняя положительная связь между беглостью речи и степенью выраженности КН (0,735, при $p=0.000$). При этом различий по возрасту и уровню КН не выявлено.

БА относится к многофакторным расстройствам, где одним из возможных является генетический [16]. Для постановки достоверного диагноза, целесообразно опираться на результа-

ты лабораторных и генетических скрининговых тестов. В 2021 году предложен скрининговый тест, прошедший двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, который добавили в протокол ReCODE Дейла Бредесена [17].

В недавнем исследовании было количественно оценено 1160 белков плазмы крови в когорте китайцев из Гонконга и идентифицировано 429 белков [18]. На основе корреляционного анализа было получено минимальное количество белков (19), необходимое для адекватного представления протеомного профиля плазмы крови пациентов с БА и составлена диагностическая панель, которая позволила с точностью до 97% выделить пациентов с БА. В 2022 году успешно использовали комбинацию биомаркеров: A β 42/A β 40, p-tau181 и ApoE4 в двух независимых когортах (n = 920). Комбинируя A β 42/A β 40, ApoE4 и p-tau181, были достигнуты высокие значения в области под кривой (Area Under Curve – AUC) в обеих когортах (AUC 0,90-0,93) и в отдельных популяциях без КН (cognitive undisturbed – CU) – (AUC 0,89) и УКН (mild cognitive impairment – MCI) (AUC 0,89). Новизна данного исследования заключается в переводе всех ключевых биомаркеров БА на полностью автоматизированную платформу – иммунологический анализ Elecsys® на анализаторе Cobas E411 [19].

В Бразилии разработана панель на основе машинного обучения, состоящую из 12 белков плазмы (ApoB – Apolipoprotein B, кальцитонин, С-пептид, CRP – C-reactive protein, IGFBP-2 – insulin-like growth factor-binding protein-2, интерлейкин-3, интерлейкин-8, PARC – p53-associated cytoplasmic protein, серотрансферрин, TNP – Tamm-Horsfall protein, TLSP 1-309 – T-Lymphocyte Secreted Protein и TN-C – Tenascin-C), которая дала AUC 0,91, точность 0,91, чувствительность 0,84 и специфичность 0,98 для прогнозирования риска перехода пациентов из ЛКН в деменцию при БА [20].

К раннему методу клинической прижизненной молекулярной диагностики БА может относиться оценка концентрации сиртуинов (Sirt1, Sirt3, Sirt6) в слюне у долгожителей. В одном из исследований была проведена оценка двух групп долгожителей, разделенных на «норму» (90-94 года, n=14) и на пациентов с БА (90-95 лет, n=15). В группу у «норма» были включены лица без нейропатологий и других соматических заболеваний. Концентрация Sirt1, Sirt3, Sirt5, Sirt6 в слюне была оценена с помощью метода иммуноферментного анализа. В ходе исследования определено, что концентрация Sirt1, Sirt3 и Sirt6 в слюне у пациентов с БА была соответственно в 2,0, 3,7 и 3,0 раза ниже по сравнению с аналогичными сиртуинами в группе «норма».

Концентрация Sirt5 в слюне у долгожителей без нейропатологии и с БА не отличалась [2].

К наиболее изученным биомаркерам при БА относится ϵ 4-аллеля аполипопротеина E (APOE) и встречается довольно часто среди пациентов (20-25%). В исследовании выполнена оценка генетического влияния изменчивости APOE на возникновение болезни и показано, что риск повышается в 2-3 раза при носительстве одного аллеля APOE ϵ 4, а двух аллелей ϵ 4- в 10-15 раз [21]. При носительстве аллелей APOE ϵ 2 имеет место более низкий риск развития БА, а носители аллелей APOE ϵ 3 сохраняют нейтралитет.

Возможным подходом к раннему выявлению и мониторингу диагностированной БА является контроль над холестерином (ХС). В одном из исследований показана положительная коррелируемая связь с показателями уровня ХС и амилоидными бляшками в головном мозге. В группе из 281 человека найдены значительные положительные ассоциации уровня общего ХС в сыворотке крови и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) с плотностью невротических бляшек в неокортексе (ХС: r=0,151, p=0,013 и ЛПНП: r=0,190, p=0,005) и в гиппокампально-энторинальной области (ХС: r=0,182, p=0,002 и ЛПНП: r=0,203, p=0,003) [22].

Согласно рекомендациям NIA-AA, выявление атрофии в медиобазальных отделах височной коры и медиальных отделах теменной коры, можно рассматривать как биомаркер нейродегенерации альцгеймеровского типа. При диагностике с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у большинства больных наблюдается уменьшение объема серого вещества гиппокампа, парагиппокампа и энторинальных областей. При БА диагностируют поражение дополнительных лимбических структур: миндалин, обонятельная луковица, поясная извилина и таламус. По мере прогрессирования БА атрофия распространяется на корковые области: лобные, теменные и височные отделы головного мозга, а также атрофия обнаруживается в первичной обонятельной коре и в нижележащих областях, включая мозжечок и ствол мозга [23, 24]. В 1997 году французским неврологом F. Pasquier для количественной оценки атрофии у пациентов была предложена шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA). Данная шкала позволяет оценивать атрофические изменения по данным МРТ головного мозга в 13 областях. Оценка производится в диапазоне от 0 до 3 баллов: 0 баллов – нормальный объем желудочков, 1 балл – легкое расширение, 2 балла – умеренное, 3 балла – выраженное расширение желудочков. Выраженность атрофии ГМ имеет диагностическое значение, однако, для диагности-

ки БА существуют более специфичные методы. К ним относятся шкала атрофии медиальных отделов височной доли (medial temporal-lobe atrophy, МТА-шкала), основанная на визуализации гиппокампа, а также шкала Koedam, предназначенная для оценки теменных отделов коры, особенно при атипичной форме БА.

В основе МРТ существует ряд других функциональных методик: протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС), позволяющая неинвазивно оценить уровень метаболитов в различных отделах головного мозга. Функциональная МРТ базируется на феномене BOLD-contrast (blood oxygenation level dependent contrast), изменяя свой сигнал вследствие насыщения кислородом тканей. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) – методика молекулярной визуализации, проводимой после внутривенного введения ФДГ, меченой короткоживущим изотопом ^{18}F , которая регистрирует снижение церебрального метаболизма у пациентов с БА в неокортикальных ассоциативных областях. [5].

В современной неврологии перспективными являются исследования с использованием алгоритмов машинного обучения для точности определения БА, оценивая метаболическую активность крови. В исследовании Daniel Stamate и соавторов (2019) были проанализированы данные о метаболитах, полученные из образцов крови 357 участников, из которых 242 испытуемых не имели КН, 115 страдали БА. Согласно тестовым данным при глубоком обучении (Deep learning DL) визуализированы изменения по следующим показателям: AUC 0,85 (0,80-0,89), XGBoost (eXtreme Gradient Boosting – экстремальный гради-

ент бустинг) – 0,88 (0,86-0,89), RF (random forest – метод случайного леса) – 0,85 (0,83-0,87). В дальнейших исследованиях планируется оценка эффективности соотношений/комбинаций маркеров ликвора и метаболитов, факторов образа жизни и расстройств, обычно встречающихся у пожилых людей: неврологических, нейродегенеративных и психиатрических, и связанных со старением [25].

Выводы

В развернутой клинической стадии БА преобладают КН с дизрегуляторными, дисфазическими и познавательными расстройствами в сочетании с аффективными нарушениями различной степени выраженности. Однако, бессимптомное течение может протекать с ранними КН и эмоционально-волевыми изменениями, которые имеют диагностическое значение, но нивелируются как пациентом, так и окружающими. Сочетание неврологических и нейропсихологических особенностей, генетических и лабораторных биомаркеров, нейровизуализационных и спектральных характеристик, скрепленных искусственным интеллектом, позволит повысить точность и эффективность ранней диагностики БА, что обеспечит своевременное начало лечения и пролонгирования качества жизни. Учитывая неуклонный рост распространения БА, инвалидизации и смертности пациентов от данной патологии, возникает необходимость раннего доклинического скринингового изучения когнитивной функции, причин ее нарушения и оценка возможной связи с альцгеймеровской нейродегенерацией.

Ю.И. Коценко, В.С. Нестеров

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В данной статье был проведен анализ клинико-неврологической характеристики болезни Альцгеймера, изучены клинические критерии постановки диагноза болезни Альцгеймера и оценено их влияние на раннюю диагностику нейродегенеративного процесса. Были использованы данные международных мультицентровых исследований отечественных и зарубежных авторов с применением наукометрических баз PubMed, Google Scholar, Scopus, Science Direct, NLM, Cyberleninka. Было выяснено, что в развернутой клинической стадии болезни Альцгеймера преобладают когнитивные нарушения с дизрегуляторными, дисфазическими и познавательными расстройствами в сочетании с аффективными нарушениями различной степени выраженности. Однако, бессимптом-

ное течение может протекать с ранними когнитивными нарушениями и эмоционально-волевыми изменениями, которые имеют диагностическое значение, но нивелируются как пациентом, так и окружающими. Сочетание неврологических и нейропсихологических особенностей, генетических и лабораторных биомаркеров, нейровизуализационных и спектральных характеристик, скрепленных искусственным интеллектом, позволит повысить точность и эффективность ранней диагностики болезни Альцгеймера, что обеспечит своевременное начало лечения и пролонгирования качества жизни. Учитывая неуклонный рост распространения болезни Альцгеймера, инвалидизации и смертности пациентов от данной патологии, возникает необходимость раннего до-

клинического скринингового изучения когнитивной функции, причин ее нарушения и оценка возможной связи с альцгеймеровской нейродегенерацией.

Ключевые слова: нейровизуализация; болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения, критерии диагностики.

Yu.I. Kotsenko, V.S. Nesterov

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

MODERN METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

In this article we analyzed the clinical and neurological characteristics of Alzheimer's disease, studied clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease and assessed their impact on the early diagnosis of neurodegenerative process. The data of international multicenter studies of domestic and foreign authors were used with the use of scientometric databases PubMed, Google Scholar, Scopus, Science Direct, NLM, and Soublerincka. It was found out that in the unfolded clinical stage of Alzheimer's disease cognitive disorders with dysregulatory, dysphasic and cognitive disorders in combination with affective disorders of varying severity prevail. However, an asymptomatic course may occur with early cognitive impairment and emotional-volitional changes, which

have diagnostic significance but are leveled by both the patient and others. The combination of neurological and neuropsychological features, genetic and laboratory biomarkers, neuroimaging and spectral characteristics fused by artificial intelligence will improve the accuracy and efficiency of early diagnosis of Alzheimer's disease, which will ensure timely initiation of treatment and prolong quality of life. Given the steady increase in the prevalence of Alzheimer's disease, disability and mortality of patients from this pathology, there is a need for early pre-clinical screening study of cognitive function, the causes of its impairment and assessment of possible

Key words: neuroimaging; Alzheimer's disease; cognitive impairment, diagnostic criteria.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ким К.В., Петрова А.А. Когнитивные нарушения у пациентов пожилого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера. Психология и Психотехника. 2022; 2, 79-88. doi: 10.7256/2454-0722.2022.2.36877
2. Пухальская А.Э., Линькова Н.С., Умнов Р.С., Козлов К.Л., Кветной И.М. и др. Сиртуины: предиктивная молекулярная диагностика болезни Альцгеймера у долгожителей. Молекулярная медицина. 2022; 20 (1), 31-34. doi: 10.29296/24999490-2022-01-05
3. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. МС. 2017; 10, 18-24.
4. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тер-Ованесова Н.Э., Тараповская А.В. Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7 (4), 83-91.
5. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В. Ю., Колмакова К.А. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11 (S3), 18-25.
6. DeTure M.A, Dickson D.W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Molecular Neurodegeneration. 2019; 14 (1): 32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5
7. Kim J., Jeong M., Stiles W.R., Choi H.S. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. International journal of molecular sciences. 2022; 23 (11): 6079. doi: 10.3390/ijms23116079
8. Gustavsson A., Norton N., Fast T., Frölich L, Georges J. et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. Alzheimers Dement. 2023; 19 (2): 658-670. doi: 10.1002/alz.12694
9. Klyucherev T.O., Olszewski P., Shalimova A.A., Chubarev V.N., Tarasov V.V et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. Transl Neurodegener. 2022; 11 (1): 25. doi: 10.1186/s40035-022-00296-z
10. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Cummings J.L.,

REFERENCES

1. Kim K.V., Petrova A.A. Kognitivnye narusheniya u patsientov pozhilogo vozrasta, stradayushchikh bolezn'yu Al'tsgeimera. Psikhologiya i Psikhotekhnika. 2022; 2, 79-88 (in Russian). doi: 10.7256/2454-0722.2022.2.36877
2. Pukhal'skaya A.E., Lin'kova N.S., Umnov R.S., Kozlov K.L., Kvetnoi I.M. i dr. Cirtuiny: prediktivnaya molekulyarnaya diagnostika bolezni Al'tsgeimera u dolgozhitelei. Molekulyarnaya meditsina. 2022; 20 (1), 31-34 (in Russian). doi: 10.29296/24999490-2022-01-05
3. Koberskaya N.N. Bolezn' Al'tsgeimera: novye kriterii diagnostiki i terapevticheskie aspekty v zavisimosti ot stadii bolezni. MS. 2017; 10, 18-24 (in Russian).
4. Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Ter-Ovanesova N.E., Tarapovskaya A.V. Klinicheskii spektir nedementnykh kognitivnykh rasstroystv: sub"ektivnye, legkie i umerennye narusheniya. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2015; 7 (4), 83-91 (in Russian).
5. Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V. Yu., Kolmakova K.A. Neirovizualizatsionnye metody diagnostiki bolezni Al'tsgeimera i tserebrovaskulyarnykh zaboлевanii, soprovozhdayushchi"sya kognitivnymi. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2019; 11 (S3), 18-25 (in Russian).
6. DeTure M.A, Dickson D.W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Molecular Neurodegeneration. 2019; 14 (1): 32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5
7. Kim J., Jeong M., Stiles W.R., Choi H.S. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. International journal of molecular sciences. 2022; 23 (11): 6079. doi: 10.3390/ijms23116079
8. Gustavsson A., Norton N., Fast T., Frölich L, Georges J. et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. Alzheimers Dement. 2023; 19 (2): 658-670. doi: 10.1002/alz.12694
9. Klyucherev T.O., Olszewski P., Shalimova A.A., Chubarev V.N., Tarasov V.V et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. Transl Neurodegener. 2022; 11 (1): 25. doi: 10.1186/s40035-022-00296-z
10. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Cummings J.L.,

- Dekosky S.T. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (11): 1118-1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4
11. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr. et al. The diagnosis of dementia due to 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 (3) :263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
 12. El Haj M., Altintas E., Chapelet G., Kapogiannis D., Galloou K. High depression and anxiety in people with Alzheimer's disease living in retirement homes during the covid-19 crisis. *Psychiatry Res.* 2020; 291: 113294. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113294
 13. Enache D., Winblad B., Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24 (6): 461-72. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4
 14. Cohen-Mansfield J., Mintzer J.E. Time for change: the role of nonpharmacological interventions in treating behavior problems in nursing home residents with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005; 19 (1): 37-40. doi: 10.1097/01.wad.0000155066.39184.61
 15. Botto R., Callai N., Cermelli A., Causarano L., Rainero I. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurol Sci.* 2022; 43 (7): 4107-4124. doi: 10.1007/s10072-022-06068-x
 16. Sims R., Hill M., Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2020; 23 (3): 311-322. doi: 10.1038/s41593-020-0599-5
 17. Rao R.V., Kumar S., Gregory J., Coward C., Bredesen D.E. et al. ReCODE: A Personalized, Targeted, Multi-Factorial Therapeutic Program for Reversal of Cognitive Decline. *Biomedicines.* 2021; 9 (10): 1348. doi: 10.3390/biomedicines9101348
 18. Jiang Y., Zhou X., Ip F.C., Chan P., Chen Y. et al. Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer's disease screening and staging. *Alzheimers Dement.* 2022; 18 (1): 88-102. doi: 10.1002/alz.12369
 19. Palmqvist S., Stomrud E., Cullen N., Janelidze S., Manuilova E. et al. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (4): 1204-1215. doi: 10.1002/alz.12751
 20. Araújo D.C., Veloso A.A., Gomes K.B., de Souza L.C., Ziviani N., Caramelli P. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Novel Panel of Plasma Proteins Predicts Progression in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022; 88 (2): 549-561. doi: 10.3233/JAD-220256
 21. Troutwine B.R., Hamid L., Lysaker C.R., Strope T.A., Wilkins H.M. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B.* 2022; 12 (2): 496-510. doi: 10.1016/j.apsb.2021.10.002
 22. Lesser G.T., Beeri M.S., Schmeidler J., Purohit D.P., Haroutunian V. Cholesterol and LDL relate to neuritic plaques and to APOE4 presence but not to neurofibrillary tangles. *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8 (3): 303-312. doi: 10.2174/156720511795563755
 23. Vasavada M.M., Wang J., Eslinger P.J., Gill D.J., Sun X. et al. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45 (3): 947-958. doi: 10.3233/JAD-141947
 24. Tabatabaei-Jafari H., Walsh E., Shaw M.E., Cherbuin N. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). The cerebellum shrinks faster than normal ageing in Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (6): 3141-3150. doi: 10.1002/hbm.23580
 25. Stamate D., Kim M., Proitsi P., Westwood S., Baird A. et al. A metabolite-based machine learning approach to diagnose Alzheimer-type dementia in blood: Results from the European Medical Information Framework for Alzheimer disease biomarker discovery cohort. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019; 5: 933-938. doi: 10.1016/j.trci.2019.11.001
 - Dekosky S.T. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (11): 1118-1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4
 11. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R. Jr. et al. The diagnosis of dementia due to 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 (3) :263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
 12. El Haj M., Altintas E., Chapelet G., Kapogiannis D., Galloou K. High depression and anxiety in people with Alzheimer's disease living in retirement homes during the covid-19 crisis. *Psychiatry Res.* 2020; 291: 113294. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113294
 13. Enache D., Winblad B., Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24 (6): 461-72. doi: 10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4
 14. Cohen-Mansfield J., Mintzer J.E. Time for change: the role of nonpharmacological interventions in treating behavior problems in nursing home residents with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005; 19 (1): 37-40. doi: 10.1097/01.wad.0000155066.39184.61
 15. Botto R., Callai N., Cermelli A., Causarano L., Rainero I. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurol Sci.* 2022; 43 (7): 4107-4124. doi: 10.1007/s10072-022-06068-x
 16. Sims R., Hill M., Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2020; 23 (3): 311-322. doi: 10.1038/s41593-020-0599-5
 17. Rao R.V., Kumar S., Gregory J., Coward C., Bredesen D.E. et al. ReCODE: A Personalized, Targeted, Multi-Factorial Therapeutic Program for Reversal of Cognitive Decline. *Biomedicines.* 2021; 9 (10): 1348. doi: 10.3390/biomedicines9101348
 18. Jiang Y., Zhou X., Ip F.C., Chan P., Chen Y. et al. Large-scale plasma proteomic profiling identifies a high-performance biomarker panel for Alzheimer's disease screening and staging. *Alzheimers Dement.* 2022; 18 (1): 88-102. doi: 10.1002/alz.12369
 19. Palmqvist S., Stomrud E., Cullen N., Janelidze S., Manuilova E. et al. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (4): 1204-1215. doi: 10.1002/alz.12751
 20. Araújo D.C., Veloso A.A., Gomes K.B., de Souza L.C., Ziviani N., Caramelli P. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Novel Panel of Plasma Proteins Predicts Progression in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022; 88 (2): 549-561. doi: 10.3233/JAD-220256
 21. Troutwine B.R., Hamid L., Lysaker C.R., Strope T.A., Wilkins H.M. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B.* 2022; 12 (2): 496-510. doi: 10.1016/j.apsb.2021.10.002
 22. Lesser G.T., Beeri M.S., Schmeidler J., Purohit D.P., Haroutunian V. Cholesterol and LDL relate to neuritic plaques and to APOE4 presence but not to neurofibrillary tangles. *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8 (3): 303-312. doi: 10.2174/156720511795563755
 23. Vasavada M.M., Wang J., Eslinger P.J., Gill D.J., Sun X. et al. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45 (3): 947-958. doi: 10.3233/JAD-141947
 24. Tabatabaei-Jafari H., Walsh E., Shaw M.E., Cherbuin N. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). The cerebellum shrinks faster than normal ageing in Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (6): 3141-3150. doi: 10.1002/hbm.23580
 25. Stamate D., Kim M., Proitsi P., Westwood S., Baird A. et al. A metabolite-based machine learning approach to diagnose Alzheimer-type dementia in blood: Results from the European Medical Information Framework for Alzheimer disease biomarker discovery cohort. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019; 5: 933-938. doi: 10.1016/j.trci.2019.11.001