

УДК 616-009

ОБЗОР ПОДХОДОВ К ВЫЯВЛЕНИЮ БИОМАРКЕРОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Аунг Мьо Хейн, Бацева Д.А., Гуркина Е.Д., Белов Ю.С.

Калужский филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», г. Калуга (248000, г. Калуга, ул. Баженова, д. 2.), e-mail: aungheinko56789@gmail.com

Болезнь Альцгеймера является одной из наиболее распространенных форм деменции (приобретенное слабоумие) у пожилых людей во всем мире. Эта болезнь разрушительна для тех, кто пострадал, и представляет собой серьезное бремя как для ухаживающих за больными, так и для общества. В настоящее время А β 42, tau и p-tau в спинномозговой жидкости оцениваются для подтверждения болезни Альцгеймера. СМЖ, которая используется в качестве мощного источника для выявления биомаркеров, получают путем инвазивных поясничных проколов. Таким образом, существует настоятельная необходимость в минимальных инвазивных методах идентификации диагностических маркеров для раннего выявления болезни Альцгеймера. Сыворотка крови и плазма служат подходящим источником из-за минимального дискомфорта для пациентов, способствуя частому тестированию, лучшему наблюдению и большему согласию на клинические испытания. В этой статье суммируется настоящий сценарий биомаркеров болезни Альцгеймера, таких как циркуляторные биомаркеры, маркеры амилоида крови, маркеры воспалительных процессов и маркеры оксидативного стресса, а также некоторые из мощных биомаркеров, которые могут быть способны предсказать раннее начало болезни Альцгеймера и задержку когнитивных нарушений.

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера, белок, микроРНК, биомаркеры

EXPLORING BIOMARKERS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Aung Myo Hein, Batceva D.A., Gurkina E.D., Belov Yu.S.

Kaluzhskij filial federal'nogo gosudarstvennogo byudzhethnogo obrazovatel'nogo uchrezhdenija vysshego obrazovanija «Moskovskij gosudarstvennyj tehniceskij universitet imeni N.E. Baumana (nacional'nyj issledovatel'skij universitet)», Kaluga (248000, Kaluga, Bazhenova st, 2.), e-mail: aungheinko56789@gmail.com

Alzheimer's Disease (AD) is one of the most common form of dementia occurring in elderly population worldwide. This disease is destructive for those who have suffered, and represents a serious burden for both carers and the community. Currently A β 42, tau and p-tau in the cerebrospinal fluid is estimated for confirmation of AD. CSF which is being used as the potent source for biomarker screening is obtained by invasive lumbar punctures. Thus, there is an urgent need of minimal invasive methods for identification of diagnostic markers for early detection of AD. Blood serum and plasma serves as an appropriate source, due to minimal discomfort to the patients, promoting frequent testing, better follow-up and better consent to clinical trials. In this review we summarize the present scenario of AD biomarkers such as circulatory biomarkers, blood based amyloid markers, inflammatory markers and oxidative stress markers being investigated and also some of the potent biomarkers which might be able to predict early onset of Alzheimer's and delay cognitive impairment.

Key words: Alzheimer's Disease, Amyloid precursor protein, miRNA, Fluid biomarkers

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной деменции (приобретенное слабоумие). Эта болезнь разрушительна для тех, кто пострадал, и представляет собой серьезное бремя как для ухаживающих за больными, так и для общества.

Задержка в постановке диагноза в 1 год в начале заболевания и прогрессировании может сократить количество случаев на 9 миллионов, что делает постановку раннего диагноза первостепенной.

За последние 30 лет нейропсихологическая оценка стала заметно отличаться от характеристики деменции, связанной с БА. Клинические нейропсихологические методы выявили самые ранние, наиболее выраженные когнитивные и поведенческие симптомы

болезни, способствующие идентификации, постановке и отслеживанию болезни. С повышением осведомленности общественности о деменции выявление заболеваний перешло на более ранние стадии болезни. По причинам, которые не совсем понятны, ранняя патология БА часто нацелена на крупномасштабные нейроанатомические сети для эпизодической памяти перед другими сетями, которые поддерживают язык, внимание, исполнительные функции и визуальные способности.

Диагностика данного заболевания до последнего времени представляет собой сложную и до конца не решенную задачу [2]. Не существует единого теста на болезнь Альцгеймера, поэтому врачи будут смотреть на признаки и симптомы, брать историю болезни и исключать другие условия перед постановкой диагноза.

Были идентифицированы генетические факторы риска для БА. Однако для определения диагноза требуется гистологическое исследование ткани головного мозга. Для принятия решения о потенциальном лечении отдельных лиц требуется идентификация людей, находящихся в группе риска, еще на ранней стадии развития заболевания. Мягкое когнитивное снижение (МКС) является гетерогенным синдромом, который значительно увеличивает риск развития БА.

Однако не все объекты МКС преобразуются в БА. Поэтому основное внимание в поиске биомаркеров патологии типа БА уделяется предикторам прогрессирования заболевания среди субъектов МКС.

Биомаркеры или «биологические маркеры» относятся к категории медицинских признаков, которые определяют медицинское состояние снаружи пациента и могут быть воспроизведены и измерены точно, в отличие от медицинских симптомов, которые являются лишь показаниями состояния пациента, описанного и воспринимаемого самими пациентами. Биологические маркеры — это в основном любые вещества, структуры или процессы, которые могут быть измерены в / вне тела и могут влиять на любые изменения в организме и вероятную распространенность любой болезни в организме [6].

Методы, используемые в поиске биомаркеров для БА, для оценки возможности воздействия на человека деменции, можно разделить на две категории: (I) психологические тесты и (II) количественные измерения.

Психологические тесты, такие как экзамен по мини-психическому состоянию или рейтинг клинической деменции, используются в большинстве клиник для оценки когнитивного состояния памяти нового пациента. Обычно они включают в себя несколько вопросов, проверяющих кратковременную память пациента. Хотя в большинстве случаев может быть выявлено существующее ухудшение, необходима гораздо более ранняя идентификация людей, подвергающихся риску, для успешного лечения. БА вызвана нейро-

бриллиантными клубочками и бляшками. Дегенеративные изменения в системе нейротрансмиттеров человека приводят к атрофии в отдельных областях мозга.

Хотя БА является ведущей причиной деменции у пожилых людей, деменция может возникнуть из-за большого разнообразия этиологических и невропатологических различий, которые вызывают несколько иные закономерности когнитивных нарушений. Знание этих различий может привести к лучшему пониманию нейробиологической основы нормального и аномального познания и имеет важные последствия для дифференциальной диагностики. Все чаще БА-патология идентифицируется после распределения, отличного от канонической височно-лимбической траектории. Клинические критерии показали диагностическую точность для БА, но не имеют специфики в дифференцировке БА от других синдромов деменции. Отсутствие дифференциации объясняется, в частности, тем фактом, что, хотя нарушение памяти является отличительной чертой БА, это может также иметь место и при других нейродегенеративных заболеваниях.

Нейропсихология внесла важный вклад в характеристику деменции, связанной с невропатологией БА, ее дифференциацию от когнитивных изменений, сопровождающих нормальное старение, и ее отличие от деменций, связанных с другими типами невропатологии. Нейропсихологическое исследование БА продвинуло понимание других заболеваний, вызывающих деменцию, включая кортикальную болезнь Леви и цереброваскулярные заболевания. Самые ранние нейропсихологические симптомы деменции отражают нейроанатомические системы, несущие нагрузку связанной патологии, но связь между симптомами и основным заболеванием менее очевидна. Амнестическая деменция имеет наибольшую вероятность быть связанной с патологией БА, но ранняя афазия и изменения в личности также могут быть связаны с невропатологией БА. Поскольку деменция прогрессирует с ранней до поздней стадии, границы доменов симптомов становятся размытыми, а отличительные профили трудно различить. Таким образом, нейропсихологические профили наиболее информативны на ранних стадиях.

Перспективным подходом к выявлению заболевания на самой ранней стадии является изучение образования клубков и бляшек. Концентрация тау-белка и амилоида-бета-пептида в спинномозговой жидкости (СМЖ) обычно связаны с риском развития болезни Альцгеймера [5]. Хотя получение образца СМЖ является одновременно интрузивным и инвазивным для пациентов. Основная причина заключается в том, что СМЖ получают с помощью поясничных проколов, которые вызывают тошноту, сильную боль в спине и слабость у пожилых людей. Также очень сложно контролировать ход пациентов для регулярного диагноза. Таким образом, важно идентифицировать новые биомаркеры в других источниках, которые дешевле, менее инвазивны и легко собираются. Основные преимущества

использования крови для диагностики – это легкодоступность, поэтому правильное наблюдение за пациентами может поддерживаться в течение определенного периода времени. Также анализ клеток крови (например, мононуклеарных клеток периферической крови, лимфоцитов, моноцитов или тромбоцитов) может быть более конкретно связан с патологией БА.

В циркулирующей микроРНК существует ряд генов, который может служить биомаркером для определения патологий, связанных с БА. Наличие белка бета-аминолоида также является специфическим биомаркером. Биомаркерами могут служить также различные воспалительные процессы в организме. Исследования показывают, что систематическое увеличение специфических микроРНК может помочь в подавлении различных клеточных функций: редокс-защита, механизмы репарации ДНК в мозге и периферических тканях, поддерживающих роль микроРНК в качестве потенциальных терапевтических биомаркеров для БА в будущем. Ученые во всем мире показали, что увеличение специфических микроРНК может регулировать важные клеточные функции в мозге и периферических тканях.

Окислительный (оксидативный) стресс – еще одно измерение, изучаемое для биомаркеров БА. Известно, что нейродегенерированные части мозга демонстрируют повышенные уровни реактивного кислорода (ROS). В таких условиях белки подвергаются пост трансляционным модификациям, что приводит к образованию смешанных дисульфидов, нитрованию тирозиновых остатков и образованию перекисей липидов. Протеиновое окисление, помимо причинения токсического повреждения клеток, также приводит к фрагментации и агрегации, что приводит к протеолизу. Были обнаружены пациенты с БА с повышенными уровнями агрегата белка в формах фибрилл наряду с увеличением уровня липидов [4]. Наиболее распространенными известными маркерами для окислительного стресса являются глутатионилирование белков, освобождение свободных жирных кислот, окисление ДНК, образование изо- и нейропростана, перекисное окисление липидов и определение конечных продуктов гликозилирования.

Существуют различные инструменты для обнаружения биомаркеров, связанных с патологией БА. Различные инструменты и базы данных «omics», доступные онлайн, основанные на различных типах методов интеллектуального анализа данных, таких как деревья принятия решений, кластеризация, регрессия, правила ассоциации, искусственный интеллект, нейронные сети, генетический алгоритм, метод ближайшего соседа, классификация и другие поисковые запросы, основанные на шаблонах, используются в качестве инструментов поиска для более легкого понимания биологических систем путем включения системной биологии в процесс обнаружения биомаркеров [3].

Различные методы, используемые в настоящее время для обнаружения биомаркеров, включают в себя визуализацию и профилирование масс-спектрометрии, в котором в основном исследуется идея о том, что информация, извлеченная из микроРНК, может не предоставлять полную информацию о состоянии пациента, а белки могут быть оценены с помощью масс-спектрометрии и использованы для диагностических целей путем комбинирования с математическими алгоритмами. Одной из наиболее широко используемых технологий является SELDI-TOF-MS, которая включает в себя анализ небольшого количества нерасщепленных образцов сыворотки. Эти образцы отражают протеом крови без фактической идентичности белков.

Хотя для выявления биомаркеров предлагаются различные стратегии, одной из основных задач в будущем является определение автоматизированного метода. Он должен содержать следующие действия:

- Сбор, обработка и хранение образцов
- Транспортировка образцов
- Анализ образцов
- Интерпретация полученных результатов и последующее исключение неподходящих значений

Проект ADNI связал географически распределенных исследователей с разнообразными научными возможностями, чтобы объединить усилия в изучении биомаркеров, которые означают прогрессирование болезни Альцгеймера. Количество полученных изображений, клинических, когнитивных, биохимических и генетических данных, полученных во время исследования, потребовало создания мощных механизмов для обработки, интеграции и распространения этих данных не только для поддержки исследовательских потребностей исследователей, составляющих ядра ADNI, но также обеспечения широко распространенного доступа к данным для большего научного сообщества, которому выгодно иметь доступ к этим ценным данным. На стыке этих совместных усилий Лаборатория Neuro Imaging предоставила инфраструктуру для облегчения интеграции, доступа и обмена данными в разнообразном и растущем сообществе. ADNI состоит из восьми ядер, ответственных за проведение исследования, а также расширенного семейства внешних исследователей ADNI, которые запросили и получили разрешение на использование данных ADNI.

В настоящее время исследования биомаркеров не ограничиваются диагностикой нейродегенеративных нарушений. Благодаря новым достижениям в области технологий производят тестирования и внедрения новых терапевтических подходов распознавания лиц с «рисками», что также является биомаркером для диагностирования заболевания. Известно,

что у пациентов с БА проявляется невропатология в мозге в течение почти 10 – 20 лет до фактического начала заболевания. Таким образом, новые биомаркеры должны выступать в качестве актива для доклинической и ранней диагностики начала БА, должны быть чувствительными, специфическими и воспроизводимыми биомаркерами для выявления невропатологических нарушений, связанных с болезнью. Таким образом, необходимо предпринять усилия для создания и проверки надежных и недорогих методов.

Системы компьютерной диагностики (также САД системы) оказывают неоценимую помощь рентгенологам, позволяя существенно упростить процесс прохождения обследования и дальнейшую постановку диагноза [1]. Структурные изображения, полученные с помощью МРТ, позволяют анализировать текущее состояние дегенерации мозга. Объем мозговых структур и их изменение во времени широко признаны в качестве биомаркеров для БА.

Список литературы

1. Белов Ю.С., Митрюшина Н.Н. КОМПЬЮТЕРНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО: ОБЗОР МЕТОДОВ СЕГМЕНТАЦИИ ЛЕГКИХ НА ИЗОБРАЖЕНИИ // Электронный журнал: наука, техника и образование. 2016. №1 (5). С. 102-108. URL: <http://nto-journal.ru/uploads/articles/e38004de81cbc376014b66ced1cafae3.pdf> (дата обращения 08.04.2018)
2. Белов Ю.С., Митрюшина Н.Н. СПОСОБЫ ИЗМЕРЕНИЯ И МЕТОДЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ОТБОРА КЛЮЧЕВЫХ ПРИЗНАКОВ ЛЕГОЧНЫХ УЗЛОВ В КОМПЬЮТЕРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО // Электронный журнал: наука, техника и образование. 2016. №2 (6). С. 147-153. URL: <http://nto-journal.ru/uploads/articles/8dda90807e57212293ea5af4abe2fdc7.pdf> (дата обращения 24.04.2018)
3. Alawieh A., Zaraket F.A., Li J.L., et al. Systems biology, bioinformatics, and biomarkers in neuropsychiatry. *Front Neurosci.* 2012; 6:187.
4. Butterfield D.A., BaderLange M.L., Sultana R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2010;1801(8):924–29. [PMC free article] [PubMed]
5. Trojanowski J. Q. Searching for the Biomarkers of Alzheimers. *Practical Neurology*, 3:30–34, 2010.
6. Strimbu K, Tavel J.A. What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS.* 2010;5(6):463.