

УДК 616.894-053.8:616-097.3:615.065
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-7-19>

Обзор | Review



Антиамилоидные моноклональные антитела в лечении болезни Альцгеймера — новая надежда? (Обзор)

И.А. Мазеркина✉

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Мазеркина Ирина Анатольевна mazerkina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Болезнь Альцгеймера, распространение которой коррелирует с увеличением продолжительности жизни населения, является одной из главных причин тяжелых когнитивных расстройств и деменции. В 2021–2024 гг. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) были зарегистрированы болезнь-модифицирующие препараты на основе антиамилоидных (анти-A β) моноклональных антител (МкАТ): адуканумаб (ускоренная регистрация), леканемаб и донанемаб. Изучение эффективности и безопасности этих препаратов продолжается.

ЦЕЛЬ. Оценка перспектив и ограничений антиамилоидной терапии болезни Альцгеймера болезнь-модифицирующими препаратами в контексте современных представлений о патогенетических механизмах этого заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ. По современным представлениям в патогенезе болезни Альцгеймера основную роль отводят отложению в головном мозге амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков из патологического гиперфосфорилированного тау-белка, что сопровождается нейродегенеративными изменениями. Патогенез заболевания продолжает изучаться. Механизм действия одобренных FDA для лечения болезни Альцгеймера анти-A β МкАТ адуканумаб, леканемаб и донанемаб — активация микроглии с фагоцитозом амилоида и его деградацией; различие между ними заключается в аффинности к разным формам амилоида. Результаты клинических исследований (средняя продолжительность 1,5 года) показали, что все анти-A β МкАТ достоверно и значительно уменьшали амилоидную нагрузку в головном мозге (вплоть до полного ее исчезновения при применении донанемаба), а также замедляли когнитивные нарушения у пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера. Замедление когнитивных нарушений было достоверным, но клинически малозначимым. Основные осложнения терапии МкАТ — амилоид-ассоциированные аномалии визуализации (ARIA), определявшиеся у 20–30% пациентов, являются результатом удаления амилоида, чаще возникают в начале лечения и у носителей аллеля *APOE* $\epsilon 4$. В большинстве случаев ARIA бессимптомны и регрессируют со временем.

ВЫВОДЫ. Анти-A β МкАТ достоверно показали эффективность в уменьшении амилоидной нагрузки головного мозга и замедлении прогрессирования когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. Однако малая клиническая эффективность, инвазивность диагностики, высокая стоимость диагностики и терапии, дополнительные расходы на мониторинг нежелательных явлений в настоящее время ограничивают широкое применение препаратов этой группы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; отложение амилоидных бляшек; болезнь-модифицирующие препараты; антиамилоидные моноклональные антитела; адуканумаб; леканемаб; донанемаб; амилоид-ассоциированные аномалии визуализации; безопасность лекарственных средств

© И.А. Мазеркина, 2025

Для цитирования: Мазеркина И.А. Антиамилоидные моноклональные антитела в лечении болезни Альцгеймера — новая надежда? (Обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):7–19. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-7-19>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Anti-amyloid Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A New Hope? (Review)

Irina A. Mazerkina✉

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Irina A. Mazerkina mazerkina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Alzheimer's disease (AD), which becomes more prevalent with increasing life expectancy, is a leading cause of severe cognitive disorders and dementia. In 2021–2024, the Food and Drug Administration (FDA) approved the first disease-modifying therapies (DMTs) based on anti-amyloid monoclonal antibodies (anti-A β mAbs), including aducanumab (accelerated approval), lecanemab, and donanemab. Ongoing studies are evaluating the efficacy and safety of these anti-A β mAbs.

AIM. This review aimed to examine the prospects and limitations of anti-amyloid DMTs for AD in the context of the current understanding of AD pathogenesis mechanisms.

DISCUSSION. According to current concepts, the pathogenesis of AD is primarily driven by the aggregation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated tau protein in the brain, which is accompanied by neurodegenerative changes. The pathogenesis of AD is still being studied. The mechanism of action of FDA-approved anti-A β mAbs for the treatment of AD (aducanumab, lecanemab, and donanemab) involves microglial activation followed by amyloid phagocytosis and degradation. The mAbs differ in their affinity to different amyloid species. Clinical trials (average duration: 1.5 years) have demonstrated that all 3 anti-A β mAbs reliably and significantly reduce the brain amyloid burden (up to complete amyloid clearance with donanemab) and slow down cognitive decline in patients with early-stage AD. Although reliable, the reduction in cognitive decline rates is of limited clinical significance. The most common adverse event of mAb therapy is amyloid-associated imaging abnormalities (ARIA) observed in 20–30% of patients. This complication is a result of amyloid clearance and typically occurs early in the course of treatment. *APOE* ϵ 4 allele carriers have a higher incidence of ARIA than non-carriers. Most reported cases of ARIA were asymptomatic and resolved over time.

CONCLUSIONS. Anti-A β mAbs have shown reliable efficacy in reducing the brain amyloid burden and slowing the progression of cognitive decline in AD. However, the widespread use of anti-A β mAbs has been hampered by their limited clinical efficacy, invasiveness of diagnosis, high diagnostic and treatment costs, and additional expenses associated with adverse event monitoring.

Keywords: Alzheimer's disease; amyloid plaque aggregation; disease-modifying therapy; anti-amyloid monoclonal antibodies; aducanumab; lecanemab; donanemab; amyloid-associated imaging abnormalities; drug safety

For citation: Mazerkina I.A. Anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: A new hope? (Review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):7–19. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-7-19>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни стало фактором, повысившим уровень заболеваемости болезнью Альцгеймера (БА) и другими видами деменции. И если в странах со средним уровнем дохода это можно оценить как тенденцию, то в экономически развитых странах, например в Дании и Великобритании, эти заболевания становятся ведущими причинами смертности от неинфекционных заболеваний¹.

Прогрессирующее разрушение личности при деменции, невозможность самостоятельно справиться с минимальными бытовыми потребностями является проблемой для человека и его близких, а также повышает нагрузку на систему здравоохранения и социальной помощи. По прогнозу макроэкономическое бремя (включающее стоимость лечения и официального ухода, а также потерю ресурсов рабочей силы из-за затрат времени и средств родственниками и близкими на неоплачиваемый неофициальный уход) от БА и других деменций за период 2020–2050 гг. составит 14 513 млрд международных долларов (0,421% мирового ВВП). В экономически развитых странах неофициальный уход, осуществляемый родственниками и близкими, составляет 60,97% от общего макроэкономического бремени, в странах с низким и средним уровнем доходов – 85,45% [1].

БА – нейродегенеративное заболевание с постепенным малозаметным началом в основном в пресенильном или старческом возрасте и неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших мозговых функций, приводящих к деменции с формированием характерного комплекса нейropатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков². Современные рекомендации по лечению БА направлены на отдаление начала развития когнитивных расстройств, замедление их прогрессирования и преимущественно относятся к образу жизни: занятия видами деятельности, несущими положительные эмоции, умеренные физические нагрузки, социальная интеграция³. Из лекарственной терапии рекомендованы средства,

улучшающие память и процесс мышления: ингибиторы холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), регулятор глутаматергической нейротрансмиссии мемантин, экстракт гинкго двулопастного⁴. Также рекомендован контроль проявлений общих заболеваний, которые могут прямо или косвенно повлиять на когнитивные функции (гипертоническая болезнь, сахарный диабет), и при необходимости коррекция нарушения сна и некогнитивных нервно-психических расстройств (галлюцинации, делирий)⁵.

Однако все эти меры не влияют на причины нарушений мозговой деятельности при БА. В этой связи имеется потребность в лекарственных средствах (ЛС), способных изменить/остановить или хотя бы замедлить прогрессирование БА – болезнь-модифицирующих препаратах (БМП), механизм действия которых реализуется за счет воздействия на какое-либо звено патогенеза.

Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) было зарегистрировано 3 БМП для лечения БА: адуканумаб (ускоренная регистрация в 2021 г.)⁶, леканемаб (регистрация в 2023 г.)⁷ и донанемаб (регистрация в 2024 г.)⁸. В 2024 г. дальнейшая разработка и производство адуканумаба были приостановлены владельцем регистрационного удостоверения по соображениям изменений приоритета ресурсов компании (высокая стоимость и продолжительность обычной регистрации⁹). Все эти ЛС являются антиамилоидными моноклональными антителами (МкАТ), приводящими к уменьшению размера амилоидных бляшек вплоть до исчезновения. Ведется также разработка БМП, направленных на другие патогенетические цели: тау-белок (ТБ), воспаление, синаптическую пластичность / нейропротекцию, метаболизм и биоэнергетику, оксидативный стресс, протеостаз/протеинопатию [2].

Цель работы – оценка перспектив и ограничений антиамилоидной терапии болезни Альцгеймера болезнь-модифицирующими препаратами в контексте современных

¹ [Global health estimates 2021: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2021](#). WHO; 2024.

² Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020.

³ [Alzheimer's Association® Dementia care practice recommendations](#). Alzheimer's Association; 2018.

⁴ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2020. Там же.

⁶ [Drug approval package: Aduhelm \(aducanumab-avwa\)](#).

⁷ [FDA Converts novel Alzheimer's disease treatment to traditional approval. Action follows confirmatory trial to verify clinical benefit](#). FDA News Release: July 06, 2023.

⁸ [Advancing health through innovation: New drug therapy approvals 2024](#). FDA; 2025.

⁹ [Biogen to realign resources for Alzheimer's disease franchise](#). January 31, 2024.

представлений о патогенетических механизмах этого заболевания.

Поиск литературы на русском и английском языках проводили с помощью поисковой системы Google, в библиографических базах данных PubMed, ScienceDirect, eLIBRARY.RU, Wiley, Elsevier Journal Finder по запросам: болезнь Альцгеймера / Alzheimer's disease, патогенез болезни Альцгеймера / Alzheimer's disease pathogenesis, нейродегенеративные заболевания / neurodegenerative diseases, когнитивные нарушения / cognitive impairment, биомаркеры болезни Альцгеймера / biomarkers of Alzheimer's disease, болезнь-модифицирующие препараты / disease-modifying therapies, адуканумаб/aducanumab, леканемаб/lecanumab, донанемаб/donanumab, амилоид/amyloid, тау-белок/tau protein, глимфатическая система / glymphatic system, амилоид-ПЭТ/amyloid PET, тау-ПЭТ/tau PET, амилоид-ассоциированные аномалии визуализации / amyloid-associated imaging abnormalities, ARIA, семейная болезнь Альцгеймера / familial Alzheimer's disease. В обзор включали полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов за период с 1992 г. до марта 2025 г., а также релевантные клинические руководства, рекомендации, данные официального сайта FDA и Государственного реестра лекарственных средств.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Патогенез болезни Альцгеймера: точки воздействия

Патогенез БА изучен не полностью. Патоморфологический признак БА, отличающий ее от других видов деменций, — отложение в головном мозге внеклеточных «сенильных» бляшек, состоящих из β -амилоида ($A\beta$) и интранейрональных клубков из гиперфосфорилированного ТБ, что приводит к нейрональной дисфункции [3]. Нарушения, связанные с агрегацией $A\beta$ и гиперфосфорилированного ТБ в головном мозге, считаются основными факторами патогенеза БА. Бляшки $A\beta$ изначально формируются в базальных, височных и передних орбитальных отделах неокортекса, затем по всему неокортексу, гиппокампу, миндалевидным телам, промежуточному мозгу и базальным ганглиям. В далеко зашедших случаях поражается также средний мозг, ствол мозга и кора мозжечка [4].

J.A. Hardy и G.A. Higgins в 1992 г. была предложена теория амилоидного каскада [5], согласно

которой отложение $A\beta$ в головном мозге является пусковым механизмом развития БА, приводящим к отложению ТБ, потере нейронов и синапсов и когнитивным нарушениям. Основанием и подтверждением постулатов этой теории стали особенности, выявленные при наблюдении лиц с семейной БА. С некоторыми дополнениями эта теория остается основной и в настоящее время [6].

Есть свидетельства, что накопление $A\beta$ предшествует другим повреждающим патологическим механизмам при БА, в том числе распространению клубков ТБ и повреждению нейронов и синапсов. Амилоид в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) появляется за несколько лет до ТБ, при этом когнитивные нарушения ассоциированы именно с распространением тау-патологии [7–9]. Патология $A\beta$ и ТБ возникает за десятилетия до начала клинических проявлений когнитивных нарушений, и этот период относят к ранней/доклинической стадии БА. В экспериментальных исследованиях показано, что стартовым явлением нарушения гомеостаза $A\beta$ является сбой баланса выработки и внеклеточного удаления $A\beta$, ассоциированного с изменением белковой конформации (мисфолдинг), агрегацией и последующим внеклеточным накоплением $A\beta$ в бляшках [6]. Если при БА с ранним началом основной причиной отложения $A\beta$ чаще являются генетические нарушения, приводящие к его избыточной выработке, то при поздней БА ключевым моментом в отложении амилоида становятся нарушения его гомеостаза (контроля синтеза и деградации), приводящие к недостаточному выведению $A\beta$ из головного мозга [10].

β -амилоид

$A\beta$ является фрагментом мембранного белка — предшественника амилоида (β -amyloid precursor protein, APP), который образуется преимущественно в эндосомах в результате последовательного расщепления APP мембранными белками: β -секретазой (β -secretase enzyme, BACE1) и γ -секретазой [11]. В результате расщепления APP посредством BACE1 образуется комплекс из фрагмента C99 и γ -секретазы, который последовательно обрезается до образования коротких белков — от $A\beta$ 37 до $A\beta$ 43 [12], высвобождающихся в интерстициальную жидкость. $A\beta$ 40 и $A\beta$ 42 — два основных вида амилоида, содержащихся в головном мозге. Более высокая гидрофобность $A\beta$ 42 способствует его агрегации с образованием фибрилл [13], кото-

рые затем формируют амилоидные бляшки [6], обладающие нейротоксичностью [14].

Существует также конкурентный неамилоидогенный путь расщепления APP с участием α -секретазы, и его продукт sAPP α специфически снижает токсичность A β [15].

На выработку A β могут повлиять изменения транспорта APP, β - и γ -секретаз. Повышение распределения APP, β - и γ -секретаз в эндомембранной системе способствует выработке A β , в то время как повышение распределения APP и β -секретазы на поверхности клетки может снизить продукцию A β . Описаны другие факторы, оказывающие влияние на перемещение/обработку APP, влияя на образование A β : белок 1, ассоциированный с рецептором липопротеинов низкой плотности (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1), рецептор, связанный с сортилином, содержащий повторы липопротеинов низкой плотности класса A (sortilin-related receptor containing LDLR A repeats, SORLA) [16], члены семейства сортировочных нексинов SNX (sorting nexin) и ARF-связывающий белок 3, локализованный в аппарате Гольджи содержащий γ -ухо адаптор клатрина (clathrin adaptor Golgi-localised γ -ear-containing ARF binding protein 3, GGA3) [17–19].

Токсичность A β в отношении синапсов опосредуется через взаимодействие с рецепторами синапсов, имеющими сродство к A β . К таким рецепторам относятся N-метил-D-аспартатный рецептор (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR), рецептор эфрина типа B2 (ephrin type-B receptor 2, EphB2), рецептор эфрина типа A4 (ephrin type-A receptor 4, EphA4), клеточный прионный белок, (cellular prion protein, PrP^c) и лейкоцитарный иммуноглобулин-подобный рецептор B2 (leucocyte immunoglobulin-like receptor B2, LILRB2) [20].

Кроме того, показана митохондриальная токсичность A β : накопление A β в митохондриях клеток головного мозга лиц с БА сопровождается изменением структуры митохондрий, снижением их дыхательной функции, выработки АТФ и повышением окислительного стресса [21].

Тау-белок

Вторым неотъемлемым звеном патоморфологических изменений при БА является отложение в нейронах нейрофибриллярных клубков (neurofibrillary tangles, NFTs), состоящих из нитевидных скоплений гиперфосфорилированного ТБ. ТБ относится к белкам, ассоциированным с микротрубочками (microtubule-associated pro-

tein tau, MART), и локализуется преимущественно в аксонах нейронов. В норме ТБ способствует полимеризации и стабильности микротрубочек и поддерживает аксональный транспорт [22], а также может участвовать в активности нейрона, нейрогенезе [23], экспорте железа [24] и длительном подавлении нейронных сигналов [25]. В результате посттрансляционных модификаций ТБ может преобразоваться в патологический ТБ, образующий нерастворимые парные спиральные филаменты — фибриллы, собирающиеся в нейрофибриллярные клубки [9, 26]. Главную роль в формировании патологического ТБ отводят гиперфосфорилированию. Фосфорилирование необходимо для связывания ТБ с микротрубочками, в то время как гиперфосфорилирование приводит к диссоциации ТБ и микротрубочек и увеличению количества цитозольного ТБ, что способствует его агрегации. Гиперфосфорилирование ТБ может быть результатом нарушения баланса активности киназ и протеинфосфатаз [27–29].

Некоторые генные мутации MART приводят к нарушению соотношения изоформ 3R 4R ТБ: при БА в нейронах, содержащих нейрофибриллярные клубки, отмечается повышение количества изоформы 4R тау [30]. Изоформа 2N4R может образовывать «капли» по механизму фазового разделения «жидкость–жидкость», которые могут стать точками агрегации ТБ [31].

По современным представлениям распространение ТБ в головном мозге происходит по типу прионов: агрегаты фибрилл в нейронах могут распадаться на более мелкие фрагменты и становиться вторичными очагами новых агрегатов ТБ. Эти агрегаты распространяются через синапсы в отдаленные связанные анатомически области головного мозга, вызывая в них дальнейшее образование агрегатов ТБ [32].

Экспериментальные данные указывают на неразрывную связь A β и ТБ в развитии БА. При этом отложение A β считается инициирующим фактором, запускающим через различные механизмы токсические изменения ТБ, а патологический ТБ, в свою очередь, усиливает токсичность A β по механизму обратной связи [33]. Также есть свидетельства, что основной причиной нейродегенерации при БА могут являться скопления патологического ТБ [34]. Патология A β и ТБ развивается долго, «инкубационный период» от появления амилоидных бляшек до возникновения когнитивных нарушений может достигать 20 лет [35]. Этот период относят к ранней/доклинической стадии БА, и предполагается,

что раннее воздействие сможет затормозить развитие тяжелых клинических изменений.

Роль наследственности

Широкомасштабные генетические исследования показали наличие передающихся по аутосомно-доминантному типу мутаций, связанных с БА с ранним началом и локализующихся в генах APP, пресенилина 1 (PSEN1) и пресенилина 2 (PSEN2) [36]. Большинство генетических форм БА у человека вызвано мутациями генов APP, PSEN1 и PSEN2 (более 300 различных мутаций) [36, 37]. Большая часть мутаций APP приводит либо к увеличению общего количества Аβ, либо к увеличению количества Аβ42 по сравнению с количеством более коротких Аβ [38]. Также существуют редкие мутации гена APP, оказывающие протекторное действие за счет снижения расщепления APP и выработки Аβ [39]. Например, полногеномное исследование 1795 исландцев выявило, что редкий вариант гена A673T в 5 раз чаще встречается у лиц без дементных изменений, чем при БА или при когнитивных нарушениях [40].

Самым серьезным из известных генетических рисков БА с поздним началом является аполипопротеин E (ApoE). Существуют 3 изоформы ApoE: ApoE2, ApoE3 и ApoE4. Гетерозиготность по аллелю *APOE ε4* увеличивает риск БА в 3–4 раза, гомозиготность — в 12 раз [41]. Лонгитюдные исследования доклинической стадии БА показали, что у носителей *APOE ε4* отложение амилоида начинается раньше и увеличивается с возрастом в большей степени, чем у лиц, не являющихся носителями этого аллеля [42].

Другие факторы, способствующие развитию болезни Альцгеймера

Следует также отметить наличие ряда других факторов, играющих роль в развитии БА. Так, накопление Аβ при БА может активировать воспалительный каскад, проявляющийся пролиферацией и активацией микроглии, которая изначально может играть защитную роль, регулируя иммунную функцию, фагоцитоз и репарацию головного мозга. Однако высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1β, IL-6), а также фактора некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α, TNF-α), может усилить оксидативный стресс, вызывая образование активных форм кислорода [43]. Хроническая гиперактивация глии может привести к нежелательному воспалению, нейротоксичности и дегенерации [44].

Важную роль в выведении Аβ из головного мозга играет лимфатическая система — сеть внесосудистых каналов, осуществляющих обмен между спинномозговой жидкостью (СМЖ) и интерстициальной жидкостью паренхимы головного мозга. Было показано, что при БА наблюдается нарушение клиренса СМЖ [45], нарушение функции лимфатической системы при БА коррелировало с когнитивными нарушениями в отдельных доменах когнитивных функций [46].

К сегодняшнему моменту очевидно, что патогенез БА включает несколько взаимосвязанных сложных биохимических процессов, поэтому однозначную мишень для разработки БМП выделить практически невозможно. Таким образом, при разработке новых ЛС следует вести поисковые исследования в различных направлениях.

Диагностика болезни Альцгеймера и оценка эффективности лечения в клинических исследованиях

Наличие бляшек Аβ и нейрофибриллярных клубков, возможно, и не является основной патогенетической причиной БА, но именно их отложение — характерный признак, отличающий БА от других нейродегенеративных деменций. Для унификации научных исследований БА Национальным институтом по проблемам старения (National Institute on Aging, NIA) и Ассоциацией болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association) предложена рамочная программа для наблюдательных и интервенционных исследований, включающая классификацию ATN (amyloid, tau, neurodegeneration) на основании биомаркеров БА [47]. В классификации ATN оценивается наличие (+) или отсутствие (–) патологического Аβ (A), патологического ТБ (T) и нейродегенерации (N). К биомаркерам A относят снижение уровня Аβ42 или соотношения Аβ42/Аβ40 в СМЖ либо изменения при ПЭТ с использованием специальных маркеров (амилоид-ПЭТ), определяющие накопление Аβ в головном мозге. Биомаркеры T — повышение уровня фосфорилированного ТБ в СМЖ либо накопление ТБ в различных областях головного мозга, определяемое с помощью специализированной тау-ПЭТ. Нейродегенеративные изменения (N) оцениваются на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) (определение участков атрофии головного мозга), ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (метаболизм в головном мозге), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (состояние регионарного кро-

вотока в различных областях мозга), либо по повышению уровня общего ТБ в СМЖ.

Согласно классификации ATN к БА относят группы пациентов А+Т–N–, А+Т+N– и А+Т+N+, смешанный вариант БА с другим нейродегенеративным заболеванием А+Т–N+; остальные варианты к БА не относятся. Пациенты А–Т–N–, у которых не изменен ни один маркер, могут быть взяты в клиническое исследование БМП, если у них имеется высокий риск БА вследствие генетических изменений, например при наличии аутосомно-доминантной мутации, вызывающей БА [47].

Классификация ATN позволяет унифицировать группы пациентов по степени патологических изменений, дифференцировать БА от других типов деменции, а также объективно оценивать динамику патофизиологических показателей на фоне лечения.

Помимо этого, ведется активный поиск более доступных биомаркеров, определяемых в крови, например снижение соотношения Аβ42/Аβ40 в плазме крови, уровень различных форм фосфорилированного ТБ, например p-tau181, p-tau217, p-tau231 [48–53]; однако данных для практического применения пока недостаточно. При БА отмечается умеренное повышение уровня легких белков нейрофиламентов (plasma neurofilament light, NfL) — маркера повреждения аксонов при нейродегенеративных заболеваниях [54], глиофибрилярного кислого белка (glial fibrillary acidic protein, GFAP) — маркера активации глии при лобно-височной деменции [55].

Согласно рекомендациям Ассоциации болезни Альцгеймера [56], биомаркеры крови могут использоваться как (до)скрининговые с целью определения лиц с возможными нарушениями для включения в исследования БМП, при этом статус ранней/доклинической стадии должен быть подтвержден данными ПЭТ и анализа СМЖ. Не рекомендовано использовать биомаркеры плазмы/крови в качестве основных конечных точек исследования.

Лечение болезни Альцгеймера: зарегистрированные БМП

К настоящему времени FDA было зарегистрировано 3 БМП для лечения БА, являющихся анти-Аβ МкАТ: адуканумаб, леканемаб и донанемаб. Общий механизм действия препаратов — активация микроглии с фагоцитозом фибриллярного

Аβ и его деградация через эндосомальную/лизосомальную системы. Адуканумаб в 2024 г. был снят с производства владельцем регистрационного удостоверения с целью перераспределения средств на ускорение разработки новых БМП для лечения БА с другими механизмами действия¹⁰.

Особенности антиамилоидных моноклональных антител

Индивидуальные особенности МкАТ для лечения БА заключаются в целевой направленности на различные формы Аβ: адуканумаб нацелен на широкий спектр Аβ с повышенной аффинностью к формам с высокой молекулярной массой, леканемаб — на протофибриллы с повышенной аффинностью 10:1 по отношению к Аβ бляшкам и 100:1 по сравнению с мономерами Аβ, донанемаб — на Аβ с пироглутаминовым N-концевым остатком, присутствующий только в бляшках [57]. Неизвестно, удаляет ли активированная микроглия только меченую антителами форму Аβ или начинает уничтожать и другие формы.

Показанием к применению всех 3 анти-Аβ МкАТ является БА, их рекомендовано назначать пациентам с БА с легкими когнитивными расстройствами или легкой стадией деменции, в популяции, в которой было начато лечение в клинических исследованиях. Все зарегистрированные МкАТ вводятся путем внутривенной инфузии: адуканумаб и донанемаб — после титрования дозы с частотой 1 раз в месяц, леканемаб назначают без титрации 1 раз в 2 недели.

Эффективность

Адуканумаб. По результатам исследования EMERGE (NCT02484547) [58] (1638 пациентов с легкими когнитивными расстройствами вследствие БА (80%) и легкой формой БА (20%)) в группе пациентов, получавших высокую дозу адуканумаба, на 78 неделе отмечалось замедление нарушений по шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes, CDR–SB) на 22% по сравнению с группой плацебо [58]. Показано влияние на все исследуемые специфичные биомаркеры БА: тау-ПЭТ, p-tau в СМЖ и p-tau181 в плазме крови. Снижение p-tau в СМЖ и плазме крови было дозозависимым. Было также показано, что высокие дозы адуканумаба замедляли клинические нарушения на 22% по сравнению с группой плацебо [59].

¹⁰ https://www.drugs.com/clinical_trials/biogen-discontinue-development-commercialization-aduhelm-aducanumab-avwa-21330.html

Леканемаб. По результатам исследования CLARITY AD (NCT03887455) с участием 1795 пациентов на ранней стадии БА через 18 мес. клиническое ухудшение в группе леканемаба было на 27% медленнее по сравнению с группой контроля: леканемаб замедлил снижение показателей по шкале CDR-SB на 0,45 балла (+1,21 пункта) по сравнению с плацебо (+1,66 пункта). Другие когнитивные показатели в группе леканемаба (ADAS-Cog, ADCOMS, ADCS-ADL-MCI) снижались значительно медленнее, чем у пациентов в группе плацебо. По данным амилоид-ПЭТ леканемаб значительно снизил амилоидную нагрузку (–55,48 центилоида) по сравнению с плацебо (+3,64 центилоида). Все биомаркеры СМЖ и плазмы крови показали преимущество леканемаба перед плацебо, за исключением NfL [60].

Донанемаб. В исследовании III фазы TRAILBLAZER-ALZ 2 (NCT04437511) в популяции со средним уровнем ТБ ($n=1182$) и клиническими симптомами БА через 18 мес. донанемаб замедлил на 35% скорость снижения когнитивных способностей по Интегрированной шкале оценки болезни Альцгеймера (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS) и на 40% — скорость снижения активности в повседневной жизни (CDR-SB). Среднее уменьшение амилоида бляшек составило 84% (в группе плацебо — 1%). 80% участников через 76 нед. достигли полного удаления бляшек [61, 62].

Значимость полученных результатов. Несмотря на достоверность полученных результатов, положительная динамика когнитивных тестов была для всех МкАТ ниже клинически значимого порога изменений, которые для большинства тестов за период 12 мес. должны составить не менее 1–2 баллов [63]. По результатам исследования донанемаба II фазы различие ЛС и плацебо можно оценить как примерно 5 мес. задержки («спасенное время») при 18-месячном исследовании [64]. Следует отметить ограниченное время исследований: около 1,5 г.

Более значимые изменения отмечались со стороны амилоидных бляшек. Исследования показали, что лучшие результаты были у МкАТ, воздействующих на фибриллярный Аβ, по сравнению с воздействующими на мономеры. В исследовании донанемаба значительная часть пациентов достигла исчезновения амилоида при ПЭТ (80%) — в таких случаях антиамилоидная терапия отменялась [61]. Также полученные данные показали количественное влияние амилоида (измеренное в центилоидах) по данным Аβ-ПЭТ на клинические проявления БА [65].

В исследованиях, достигших положительной клинической динамики в замедлении когнитивных нарушений, отмечалось уменьшение Аβ бляшек в диапазоне 15–25 центилоидов. Есть указания, что уровень Аβ выше 25 центилоидов в конце исследования ассоциировался с отсутствием замедления прогрессирования БА [58]. Превышение уровня Аβ 25 центилоидов совпадает с когнитивными нарушениями [65].

Безопасность

Основным нежелательным явлением, выявленным при применении анти-Аβ МкАТ, являются определяемые при МРТ амилоид-ассоциированные аномалии визуализации (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) двух типов: ARIA-E (oedema/effusion) с признаками локального отека и ARIA-H (haemosiderosis/microhaemorrhages) с признаками микро- или макрогеморрагий (отложение гемосидерина) [66].

В большинстве случаев ARIA протекают бессимптомно и разрешаются в течение 3–4 мес. после коррекции, приостановки или отмены терапии МкАТ. В небольшом количестве случаев ARIA-E имели клинические проявления, как правило, легкой или средней тяжести. Редко наблюдали серьезные или тяжелые неврологические симптомы, требующие госпитализации и интенсивной терапии. ARIA обычно локализуются в областях, в которых, по данным ПЭТ, раньше находились очаги амилоида. Предполагается также связь возникновения ARIA с возможной сопутствующей церебральной амилоидной ангиопатией. Под влиянием МкАТ нарушается проницаемость и/или целостность пораженной амилоидом сосудистой стенки с развитием отека/геморрагии. Факторами, способствующими возникновению ARIA, являются возрастные изменения сосудов, степень амилоидной ангиопатии и локального воспаления [67]. Что касается ARIA-H, распространенность спонтанных геморрагий в пожилом возрасте составляет от 17,8% в возрасте 60–69 лет до 38,3% у лиц старше 80 лет [68].

Основными рисками возникновения ARIA в клинических исследованиях были: применение анти-Аβ МкАТ, наличие предшествующих геморрагий и носительство гена *APOE ε4*. Результаты систематического обзора показали, что ARIA при проведении исследований в основном возникали в начале лечения, проходили после отмены, в тяжелых симптоматических случаях проводилось лечение стероидными гормонами. Рецидив ARIA-E после повторного назначения наблюдался в 13,8–25,6% случаев [67].

Адуканумаб. По данным исследований III фазы EMERGE и ENGAGE (NCT02477800) наиболее частым нежелательным явлением в группе, получавшей препарат в дозе 10 мг/кг, было ARIA-E: у 35,2% (362 из 1029 пациентов), из них 26,0% случаев сопровождалось развитием симптомов, особенно у носителей аллеля *APOE ε4* (частота возникновения ARIA-E у носителей *APOE ε4* в группе получавших высокую дозу адуканумаба составляла 55%) [58].

Леканемаб. В исследовании CLARITY AD (NCT03887455) нежелательные явления возникли у 26,4% пациентов (ARIA-H — у 17,3%, ARIA-E — у 12,6%). Гетерозиготы по *APOE ε4* имели более высокую частоту обоих осложнений (ARIA-H — 14%, ARIA-E — 10,9%). Частота развития ARIA-H и ARIA-E у гомозигот по *APOE ε4* составила 39,0 и 32,6% соответственно. У лиц, не являющихся носителями аллеля *APOE ε4*, частота ARIA-H (11,9%) и ARIA-E (5,4%) была самой низкой в группе леканемаба [69]. По объединенным данным из исследований CLARITY Core и его расширения — открытого исследования OLE (898 участников, получивших хотя бы одну дозу леканемаба, + 1612 участников соответственно) серьезные нежелательные явления возникли у 15% пациентов, было 6 смертей у получавших леканемаб в исследовании Core, расцененных как не связанные с лечением, и 6 смертей в исследовании OLE, из которых 4 предположительно были связаны с лечением. Скорректированная по экспозиции смертность у получавших леканемаб в Core + OLE составила 0,0069 на участника в год, что было сопоставимо с показателем на плацебо в Core — 0,0065 на участника в год [69].

Донанемаб. В исследовании TRAILBLAZER-ALZ 2 в группе донанемаба ($n=860$) у 24% пациентов отмечались ARIA-E (у 6% — с клиническими симптомами), у 31,4% произошли ARIA-H. Также было 3 смерти вследствие тяжелых ARIA, которые были расценены как связанные с лечением [62].

Среди других нежелательных явлений можно отметить реакции, связанные с инфузией: для леканемаба их частота составила 26 vs 7,4% в группе плацебо [69], для донанемаба — 8,7 vs 0,5% соответственно [62].

Кроме того, метаанализ F. Alves и соавт. показал, что применение анти-Аβ МкАТ было ас-

социировано с увеличением желудочков мозга, которое коррелировало с частотой возникновения ARIA [70]. Прогностическое значение этого факта не ясно.

Меры предосторожности. В инструкциях по медицинскому применению анти-Аβ МкАТ выделено рамкой предупреждение о возможности развития ARIA, повышенном риске ARIA у гомозиготных носителей *APOE ε4*. Всем пациентам перед назначением анти-Аβ МкАТ рекомендовано генетическое тестирование и предварительное информирование о рисках.

МРТ головного мозга следует проводить всем пациентам до начала лечения, а также перед 5, 7 и 14 инфузиями для леканемаба и перед 2, 3, 4 и 7 — для донанемаба. Перед началом лечения анти-Аβ МкАТ следует обязательно подтвердить наличие у пациента амилоидной патологии головного мозга.

Применение антитромботических/антикоагулянтных препаратов не противопоказано при применении анти-Аβ МкАТ, однако рекомендовано соблюдать осторожность, учитывать наличие дополнительных рисков геморрагий.

Стоимость лечения

В стоимость лечения анти-Аβ МкАТ кроме непосредственной цены препарата входит стоимость обязательных исследований и манипуляций, подтверждающих наличие амилоидной патологии мозга (амилоид-ПЭТ либо спинномозговая пункция), МРТ для мониторингирования ARIA, а также создание условий проведения инфузионной терапии. Заявленная стоимость лечения адуканумабом после его регистрации — \$56 000 ежегодно¹¹, что вызвало сомнение в его ценовой эффективности [71]. Ежегодная стоимость лечения леканемабом в США по подсчетам составляет \$25 851 и дополнительные расходы \$7 330 на исследования и процедуры, что обойдется страховым компаниям от \$2 до 5,1 млрд в зависимости от количества подходящих пациентов [72]. Заявленная стоимость лечения донанемабом \$32 000¹².

Разработка других анти-Аβ МкАТ

Еще для двух анти-Аβ МкАТ — гантенерумаб и ремтернетуг¹³ — завершены клинические исследования III фазы [73]. Гантенерумаб — полностью человеческое МкАТ IgG1 к Аβ, распознает

¹¹ <https://www.cnbc.com/2021/06/07/biogen-ceo-says-56000-annually-for-alzheimers-drug-is-fair-promises-not-to-hike-price-for-at-least-4-years.html>

¹² <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/donanemab>

¹³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06653153>

N-концевые остатки и центральные аминокислоты Аβ, инициируя клиренс Аβ посредством активирования микроглии. Особенность гантенеумаба — подкожное введение 1 раз в неделю, однако исследование III фазы не достигли первичных конечных точек и были завершены досрочно [74]. Ремтернетуг — МкАТ, распознающее пироглутамат Аβ, вводится подкожно и внутривенно инфузионно, основная цель — Аβ-бляшки, основной конечной точкой исследования (NCT05463731) определен процент участников, достигших удаления амилоида по данным ПЭТ.

Разработка БМП с другими точками воздействия

Согласно данным проведенного J. Cummings и соавт. обзора [2], по состоянию на 2023 г. в разработке было 141 ЛС для лечения БА, из них 79% — препараты с предполагаемыми болезнью-модифицирующими механизмами. Перепрофилируемые препараты составили 28%. Разрабатывалось 49 биологических БМП и 62 БМП, относящихся к малым молекулам. Целевыми точками воздействия ЛП были: амилоид — 22 (16%) ЛС, ТБ — 13 (9%), воспаление — 24 (17%), синаптическая пластичность / нейропротекция — 18 (13%), метаболизм и энергетический обмен — 10 (7%), оксидативный стресс — 7 (5%) и протеостаз/протеопатия — 4 (3%). В настоящее время клинические исследования III фазы проходят такие перепрофилируемые для лечения БА препараты, такие как: семаглутид (точка воздействия — воспаление / нейроиммунная система, выборка — продромальная стадия / продромальная стадия с умеренными когнитивными расстройствами), гидралазина гидрохлорид (точка воздействия — оксидативный стресс, выборка — легкая/умеренная деменция), метформин (точка воздействия — метаболизм / энергетический обмен, выборка — продромальная стадия / продромальная стадия с умеренными когнитивными расстройствами), нилотиниб (точка воздействия — протеостаз/протеопатии, выборка — продромальная стадия / продромальная стадия с умеренными когнитивными расстройствами), омега-3 (точка воздействия — оксидативный стресс, выборка — доклиническая БА) и др. [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к настоящему времени созданы препараты, достоверно удаляющие Аβ из бляшек в головном мозге, замедляющие когнитивные расстройства при начальной ста-

дии БА и имеющие профиль безопасности, позволивший пройти процедуру регистрации FDA: анти-Аβ МкАТ адуканумаб, леканемаб и донанемаб. Максимальный антиамилоидный эффект показал донанемаб — достигнуто исчезновение амилоидной нагрузки головного мозга у 80% пациентов по данным ПЭТ.

Достоверное замедление когнитивных нарушений подтвердило связь возникновения когнитивных расстройств с наличием амилоидных бляшек. Учитывая медленное прогрессирование БА, дополнительное замедление на ~30% по клиническим и функциональным показателям трудно или даже невозможно оценить клиницистам, пациентам и лицам, занимающимся уходом. Поэтому клиническая значимость степени замедления прогресса БА при применении анти-Аβ МкАТ остается спорной. Уменьшение амилоидной нагрузки по данным амилоид-ПЭТ может стать приемлемой конечной точкой в исследованиях с целью профилактики у лиц с доклинической стадией БА.

Основным риском у пациентов, получающих терапию анти-Аβ МкАТ, является развитие ARIA, которые связаны с удалением Аβ. ARIA развиваются у 20–30% пациентов и в большинстве случаев протекают бессимптомно. Клинические проявления (чаще в форме головных болей, иногда — с более серьезной симптоматикой) наблюдаются примерно у 5% пациентов, получающих лечение, крайне редко ARIA могут приводить к летальному исходу. Основными рисками развития ARIA являются носительство гена *APOE ε4*, предшествующие церебральные геморрагии и наличие амилоидной ангиопатии. Перед началом лечения необходимо провести генетическое исследование на предмет носительства *APOE ε4*, также МРТ головного мозга, а пациенты, родственники и ухаживающий персонал должны быть проинформированы о возможных рисках. Также необходима серия контрольных МРТ в соответствии с рекомендациями инструкций по медицинскому применению препаратов.

Для диагностики, лечения зарегистрированными анти-Аβ МкАТ и мониторинга состояния пациентов необходимы значительные материальные и технические ресурсы, что при отсутствии явно выраженного клинического эффекта вряд ли будет способствовать широкому распространению данного вида терапии и ее применению вне клинических исследований, несмотря на широкое распространение БА. Перспективными направлениями для существенного снижения затрат могут стать валидация новых биомар-

керов различных стадий БА, более доступных по стоимости и способу детекции, а также разработка препаратов с неинфузионным способом введения.

Поскольку патогенез БА включает много взаимосвязанных сложных биохимических процессов, поиск новых БМП с другими механизмами и точками воздействия продолжается.

Литература / References

- Chen S, Cao Z, Nandi A, Counts N, Jiao L, Prettnner K, et al. The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: Estimates and projections for 152 countries or territories. *Lancet Glob Health*. 2024;12(9):e1534–43. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00264-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00264-X)
- Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement (NY)*. 2023;9(2):e12385. <https://doi.org/10.1002/trc2.12385>
- Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541–54. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: Age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(11):960–9. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184–5. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Aschenbrenner AJ, Gordon BA, Benzinger TLS, Morris JC, Hasselstab JJ. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;91(9):e859–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006075>
- Hanseuw BJ, Betensky RA, Jacobs HIL, Schultz AP, Sepulcre J, Becker JA, et al. Association of amyloid and tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: A longitudinal study. *JAMA Neurol*. 2019;76(8):915–24. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>
- Park S, Lee JH, Jeon JH, Lee MJ. Degradation or aggregation: The ramifications of post-translational modifications on tau. *BMB Rep*. 2018;51(6):265–73. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2018.51.6.077>
- Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010;330(6012):1774. <https://doi.org/10.1126/science.1197623>
- Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a006270. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006270>
- Liu L, Ding L, Rovere M, Wolfe MS, Selkoe DJ. A cellular complex of BACE1 and γ -secretase sequentially generates A β from its full-length precursor. *J Cell Biol*. 2019;218(2):644–63. <https://doi.org/10.1083/jcb.201806205>
- Gremer L, Schölzel D, Schenk C, Reinartz E, Labahn J, Ravelli RBG, et al. Fibril structure of amyloid- β (1–42) by cryo-electron microscopy. *Science*. 2017;358(6359):116–9. <https://doi.org/10.1126/science.aao2825>
- O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185–204. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>
- Ludewig S, Korte M. Novel insights into the physiological function of the APP (gene) family and its proteolytic fragments in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci*. 2017;9:161. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00161>
- Azargoonjahromi A. The duality of amyloid- β : Its role in normal and Alzheimer's disease states. *Mol Brain*. 2024;17(1):44. <https://doi.org/10.1186/s13041-024-01118-1>
- Eggert S, Thomas C, Kins S, Hermy G. Trafficking in Alzheimer's disease: Modulation of APP transport and processing by the transmembrane proteins LRP1, SorLA, SorCS1c, sortilin, and calyculin. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5809–29. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0806-x>
- Huang TY, Zhao Y, Li X, Wang X, Tseng IC, Thompson R, et al. SNX27 and SORLA interact to reduce amyloidogenic subcellular distribution and processing of amyloid precursor protein. *J Neurosci*. 2016;36(30):7996–8011. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0206-16.2016>
- Kim W, Ma L, Lomoio S, Willen R, Lombardo S, Dong J, et al. BACE1 elevation engendered by GGA3 deletion increases β -amyloid pathology in association with APP elevation and decreased CHL1 processing in 5XFAD mice. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0239-7>
- Kang EL, Cameron AN, Piazza F, Walker KR, Tesco G. Ubiquitin regulates GGA3-mediated degradation of BACE1. *J Biol Chem*. 2010;285(31):24108–19. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.092742>
- Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7>
- Guo X, Shi D, Liu J, Ning Z, Zhang Y, Liu M, Wei Y. Mitochondrial autophagy in Alzheimer's disease. *Panminerva Med*. 2024. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.24.05183-8>
- Kadavath H, Hofele RV, Biernat J, Kumar S, Tepper K, Urlaub H, et al. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(24):7501–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504081112>
- Hong XP, Peng CX, Wei W, Tian Q, Liu YH, Yao XQ, et al. Essential role of tau phosphorylation in adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus*. 2010;20(12):1339–49. <https://doi.org/10.1002/hipo.20712>
- Lei P, Aytton S, Finkelstein DI, Spoorri L, Cicciotosto GD, Wright DK, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med*. 2012;18(2):291–5. <https://doi.org/10.1038/nm.2613>
- Kimura T, Whitcomb DJ, Jo J, Regan P, Piers T, Heo S, et al. Microtubule-associated protein tau is essential for long-term depression in the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;369(1633):20130144. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0144>
- Kalyanamoorthy S, Opare SK, Xu X, Ganesan A, Rao PPN. Post-translational modifications in tau and their roles in Alzheimer's pathology. *Curr Alzheimer Res*. 2024;21(1):24–49. <https://doi.org/10.2174/0115672050301407240408033046>
- Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso Adel C, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):53–69. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0486-3>
- Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Rossie S, Gong CX. Dephosphorylation of tau by protein phosphatase 5: Impairment in Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2005;280(3):1790–6. <https://doi.org/10.1074/jbc.M410775200>
- Maitra S, Vincent B. Cdk5-p25 as a key element linking amyloid and tau pathologies in Alzheimer's disease: Mechanisms and possible therapeutic interventions. *Life Sci*. 2022;308:120986. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120986>
- Ginsberg SD, Che S, Counts SE, Mufson EJ. Shift in the ratio of three-repeat tau and four-repeat tau mRNAs in individual cholinergic basal forebrain neurons in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2006;96(5):1401–8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03641.x>
- Wegmann S, Eftekharzadeh B, Tepper K, Zoltowska KM, Bennett RE, Dujardin S, et al. Tau protein liquid-liquid phase separation can initiate tau aggregation. *EMBO J*. 2018;37(7):e98049. <https://doi.org/10.15252/embj.201798049>
- DeVos SL, Corjuc BT, Oakley DH, Nobuhara CK, Bannion RN, Chase A, et al. Synaptic tau seeding precedes tau pathology in human

- Alzheimer's disease brain. *Front Neurosci.* 2018;12:267. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00267>
33. Bloom GS. Amyloid- β and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):505–8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>
 34. Sebastián-Serrano Á, de Diego-García L, Díaz-Hernández M. The neurotoxic role of extracellular tau protein. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):998. <https://doi.org/10.3390/ijms19040998>
 35. Jagust WJ, Landau SM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Temporal dynamics of β -amyloid accumulation in aging and Alzheimer disease. *Neurology.* 2021;96(9):e1347–57. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011524>
 36. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002270. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002270>
 37. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 21;24(1):107. <https://doi.org/10.3390/ijms2401010738>
 38. Hooli BV, Mohapatra G, Mattheisen M, Parrado AR, Roehr JT, Shen Y, et al. Role of common and rare APP DNA sequence variants in Alzheimer disease. *Neurology.* 2012;78(16):1250–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182515972>
 39. Di Fede G, Catania M, Morbin M, Giaccone G, Moro ML, Ghidoni R, et al. Good gene, bad gene: New APP variant may be both. *Prog Neurobiol.* 2012;99(3):281–92. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.06.004>
 40. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Björnsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2012;488(7409):96–9. <https://doi.org/10.1038/nature11283>
 41. Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med.* 1996;47:387–400. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.387>
 42. Bussy A, Snider BJ, Coble D, Xiong C, Fagan AM, Cruchaga C, et al. Effect of apolipoprotein E4 on clinical, neuroimaging, and biomarker measures in noncarrier participants in the Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Neurobiol Aging.* 2019;75:42–50. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.011>
 43. Almeida PGC, Nani JV, Oses JP, Brietzke E, Hayashi MAF. Neuroinflammation and glial cell activation in mental disorders. *Brain Behav Immun Health.* 2019;2:100034. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100034>
 44. Deczkowska A, Keren-Shaul H, Weiner A, Colonna M, Schwartz M, Amit I. Disease-associated microglia: A universal immune sensor of neurodegeneration. *Cell.* 2018;173(5):1073–81. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.003>
 45. Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, Bodini B, Tonietto M, Stankoff B, et al. Dynamic 11C-PiB PET shows cerebrospinal fluid flow alterations in Alzheimer disease and multiple sclerosis. *J Nucl Med.* 2019;60(10):1452–60. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.223834>
 46. Zhang X, Wang Y, Jiao B, Wang Z, Shi J, Zhang Y, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: Associations with perivascular space volume and cognitive function. *Eur Radiol.* 2024;34(2):1314–23. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10122-3>
 47. Cummings J. The National Institute on Aging—Alzheimer's Association Framework on Alzheimer's disease: Application to clinical trials. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):172–8. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.006>
 48. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: Relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med.* 2020;26(3):379–86. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0755-1>
 49. Lantero Rodriguez J, Karikari TK, Suárez-Calvet M, Troakes C, King A, Emeric A, et al. Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathol.* 2020;140(3):267–78. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02195-x>
 50. Palmqvist S, Janelidze S, Quiróz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA.* 2020;324(8):772–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134>
 51. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med.* 2020;26(3):387–97. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0762-2>
 52. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, et al. Plasma p-tau231: A new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol.* 2021;141(5):709–24. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6>
 53. Mielke MM, Hagen CE, Xu J, Chai X, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. *Alzheimers Dement.* 2018;14(8):989–97. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.013>
 54. Lee EH, Kwon HS, Koh SH, Choi SH, Jin JH, Jeong JH, Jang JW, Park KW, Kim EJ, Kim HJ, Hong JY, Yoon SJ, Yoon B, Kang JH, Lee JM, Park HH, Ha J. Serum neurofilament light chain level as a predictor of cognitive stage transition. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00953-x>
 55. Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a potential biomarker for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Cells.* 2023 May 4;12(9):1309. <https://doi.org/10.3390/cells12091309>
 56. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM, Rabinovici GD, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022;18(12):2669–86. <https://doi.org/10.1002/alz.12756>
 57. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2023;20(1):195–206. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01308-6>
 58. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197–210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>
 59. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50–6. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
 60. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
 61. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1691–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>
 62. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(6):512–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
 63. Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, Delmar P, Pross N, Qin S, et al. Establishing clinically meaningful change on outcome assessments frequently used in trials of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(1):9–18. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.102>
 64. Dickson SP, Wessels AM, Dowsett SA, Mallinckrodt C, Sparks JD, Chatterjee S, Hendrix S. "Time saved" as a demonstration of clinical meaningfulness and illustrated using the donanemab TRAILBLAZER-ALZ study findings. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):595–9. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.50>
 65. Farrell ME, Jiang S, Schultz AP, Properzi MJ, Price JC, Becker JA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the Harvard Aging Brain Study. Defining the lowest threshold for amyloid-PET to predict future cognitive decline and amyloid accumulation. *Neurology.* 2021;96(4):e619–31. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011214>
 66. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): Radiological, biological

- and clinical characteristics. *Brain*. 2023;146(11):4414–24. <https://doi.org/10.1093/brain/awad188>
67. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, Vezzulli P, Falini A, Agosta F. Amyloid-related imaging abnormalities and β -amyloid-targeting antibodies: A systematic review. *JAMA Neurol*. 2022;79(3):291–304. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.5205>
 68. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1208–14. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9>
 69. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):105. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01441-8>
 70. Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated brain volume loss caused by anti- β -amyloid drugs: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2023;100(20):e2114–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207156>
 71. Sinha P, Barocas JA. Cost-effectiveness of aducanumab to prevent Alzheimer's disease progression at current list price. *Alzheimers Dement (NY)*. 2022;8(1):e12256. <https://doi.org/10.1002/trc2.12256>
 72. Arbanas JC, Damberg CL, Leng M, Harawa N, Sarkisian CA, Landon BE, Mafi JN. Estimated annual spending on lecanemab and its ancillary costs in the US Medicare Program. *JAMA Intern Med*. 2023;183(8):885–9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.1749>
 73. Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *BioDrugs*. 2024;38(1):5–22. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00633-2>
 74. Boess F, Sakaoka S, Abi-Saab D, Scelsi M, Delmar P, Hofmann C, Klein G, et al. Graduation study design: Evaluation of once-weekly subcutaneous administration of gantenerumab on brain amyloid load. *Alzheimers Dement (NY)*. 2021;17(S9):e052060. <https://doi.org/10.1002/alz.052060>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Authors' contributions. The author confirms that she meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Поступила 30.01.2025

После доработки 18.03.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Irina A. Mazerkina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>

Received 30 January 2025

Revised 18 March 2025

Accepted 21 March 2025