

Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции

Зимницкая О. В., Можейко Е. Ю., Петрова М. М.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Красноярск, Россия

В настоящее время нет утвержденного списка биомаркеров для диагностики сосудистой когнитивной дисфункции. Главной проблемой для практикующего врача при выявлении когнитивных нарушений у пациентов является дифференциальная диагностика болезни Альцгеймера, сосудистой когнитивной дисфункции и других видов когнитивных нарушений, которые встречаются намного реже. Сосудистая когнитивная дисфункция включает в себя постинсультную деменцию, когнитивную дисфункцию при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях. Без определения этиологии заболевания невозможно назначить адекватное лечение. Ещё одной проблемой является выявление когнитивных нарушений до развития деменции. Обзор литературы посвящен поиску и критическому анализу кандидатов в биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции и установлению маркеров умеренной когнитивной дисфункции. Поиск статей проводился в базах данных Web of Science и PubMed. Был составлен перечень ликворных, плазменных, сывороточных и генетических биомаркеров, позволяющих провести дифференци-

альную диагностику между сосудистой дисфункцией и болезнью Альцгеймера, и маркеров умеренной когнитивной дисфункции, дающих возможность на додементной стадии выявить когнитивные нарушения.

Ключевые слова: сосудистая деменция, умеренная когнитивная дисфункция, гомоцистеин, мозговой натрийуретический пептид, грелин, протеин S100β.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/08-2020

Рецензия получена 27/10-2020

Принята к публикации 27/11-2020



Для цитирования: Зимницкая О. В., Можейко Е. Ю., Петрова М. М. Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2677. doi:10.15829/1728-8800-2021-2677

Biomarkers of vascular cognitive impairment

Zimnitskaya O. V., Mozheiko E. Yu., Petrova M. M.
V. F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

There is currently no approved list of vascular cognitive impairment biomarkers. The main problem for the practitioner in identifying cognitive impairment in patients is the differential diagnosis of Alzheimer's disease, vascular cognitive impairment, and other diseases, which are much less common. Vascular cognitive impairment includes post-stroke dementia, cognitive dysfunction in cardio- and cerebrovascular diseases. Without etiology identification, it is impossible to prescribe adequate treatment. Another challenge is identifying cognitive impairment before dementia develops. This literature review is devoted to the search and critical analysis of candidates for biomarkers of vascular cognitive impairment and the establishment of markers of moderate cognitive dysfunction. The papers were searched for in the Web of Science and PubMed databases. A list of cerebrospinal fluid, plasma, serum and genetic biomarkers was made, allowing for differential diagnosis between vascular impairment and Alzheimer's disease. The markers of moderate cognitive dysfunction, which make it possible to identify cognitive impairment at the pre-dementia stage, were also identified.

Keywords: vascular dementia, moderate cognitive dysfunction, homocysteine, brain natriuretic peptide, ghrelin, protein S100β.

Relationships and Activities: none.

Zimnitskaya O. V.* ORCID: 0000-0002-7027-0458, Mozheiko E. Yu. ORCID: 0000-0002-9412-1529, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058.

*Corresponding author: zvezda_5786@mail.ru

Received: 31/08-2020

Revision Received: 27/10-2020

Accepted: 21/11-2020

For citation: Zimnitskaya O. V., Mozheiko E. Yu., Petrova M. M. Biomarkers of vascular cognitive impairment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2677. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2677

БА — болезнь Альцгеймера, КД — когнитивная дисфункция, микроРНК — класс некодирующих рибонуклеиновых кислот, СД — сосудистая деменция, УКД — умеренная когнитивная дисфункция, BNP — мозговой натрийуретический пептид, GFAP — глиальный фибриллярный кислый белок, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, TNF-α — фактор некроза опухоли α, p-тау — фосфорилированный тау-белок.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zvezda_5786@mail.ru

Тел.: +7 (906) 910-53-31

[Зимницкая О. В.* — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, врач-кардиолог Профессорской клиники, ORCID: 0000-0002-7027-0458, Можейко Е. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой физической и реабилитационной медицины с курсом последипломного образования, ORCID: 0000-0002-9412-1529, Петрова М. М. — д.м.н., первый проректор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, врач-кардиолог Профессорской клиники, ORCID: 0000-0002-8493-0058].

Когнитивные (познавательные) функции — высшие функции головного мозга, с помощью которых происходит процесс рационального познания мира и целенаправленное взаимодействие с ним. К когнитивным функциям относятся: внимание, память, гнозис, праксис, речь, исполнительные функции [1, 2]. **Когнитивная дисфункция (КД)** — ухудшение одной или нескольких когнитивных функций головного мозга по сравнению с индивидуальной нормой для конкретного человека, возникающее вследствие органической патологии головного мозга и нарушений его функций различной этиологии [1, 3]. По степени выраженности сосудистые когнитивные нарушения (VCI — vascular cognitive impairment) разделяют на легкую, умеренную и выраженную КД [1].

Легкая КД соответствует возрастному когнитивному снижению и проявляется снижением скорости обработки информации и оперативной памяти, уменьшением способности быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, снижением концентрации внимания, ослаблением рабочей и эпизодической памяти [1, 4]. Легкая КД не влияет на профессиональную, социальную и бытовую активность.

Умеренная КД (УКД, mild cognitive impairment — MCI) — нарушения высших мозговых функций, выходящие за границы возрастной нормы, но не достигшие степени выраженности деменции, вызывающие затруднение при выполнении сложных видов деятельности [1, 5]. По другому определению, УКД — переходное состояние между нормальным когнитивным старением и деменцией [6]. УКД не приводит к утрате независимости и самостоятельности пациента в повседневной жизни, но при отсутствии лечения со временем может перейти в деменцию. Именно на стадии УКД особенно эффективны терапевтические вмешательства, т.к. они могут предотвратить переход в деменцию [7]. Выделяют 2 типа УКД: амнестический и неамнестический [6]. Амнестический тип УКД характеризуется нарушением памяти, а неамнестический тип — нарушением гнозиса, праксиса, речи, исполнительных функций [8]. Амнестические и неамнестические типы УКД делятся на моно- и мультифункциональный тип. УКД амнестического монофункционального типа может рассматриваться как продромальная стадия болезни Альцгеймера (БА). Амнестический мультифункциональный тип УКД может в дальнейшем перейти как в БА, так и в сосудистую деменцию (СД). Неамнестический моно- и мультифункциональные типы УКД могут в дальнейшем перейти в СД, лобно-височную деменцию или деменцию с тельцами Леви [9].

Деменция — полифункциональные когнитивные нарушения, приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга, вы-

раженные в значительной степени, которые определяются на фоне ясного сознания [1]. Важным критерием деменции в отличие от УКД является потеря самостоятельности в повседневной жизни, в отличие от афазии — множественный характер КД, а также стойкость когнитивного дефицита, отсутствие признаков острого инфекционного заболевания или интоксикации. Большинство исследователей указывает еще один критерий — диагноз деменции выставляется, если выраженные когнитивные нарушения отмечаются не менее 6 мес. [3]. Причинами развития деменции могут быть: нейродегенеративные заболевания (БА, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и др.), сосудистые заболевания головного мозга, дисметаболические энцефалопатии, опухоли головного мозга, нейроинфекции, демиелинизирующие заболевания, психические расстройства (депрессия, мания, шизофрения и др.), травматические повреждения головного мозга и ликвородинамические нарушения [1].

СД — устойчивые нарушения памяти и других высших мозговых функций, приобретенные в результате органического заболевания головного мозга (постинсультная деменция, деменция при дисциркуляторной энцефалопатии) или болезнью системы кровообращения (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность), которые вызывают профессиональную, социальную и бытовую дезадаптацию [3]. СД развивается вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга [9].

Степень выраженности КД можно установить с помощью нейропсихологических шкал [9]. Но это не дает нам возможности отличить сосудистую КД от других видов КД. А без знания этиологии невозможно подобрать адекватное лечение данной патологии. Поиск биомаркеров необходим для ранней диагностики сосудистых когнитивных нарушений, когда еще не произошло значительное повреждение головного мозга, т.к. на этой стадии своевременное лечение может быть эффективным и предотвратить деменцию.

Настоящий обзор посвящен анализу исследований для установления биомаркеров, которые бы точно указывали на сосудистую природу когнитивных нарушений. Для достижения поставленной цели был проведен поиск статей в базах данных Web of Science и PubMed с 2006г по август 2020г по ключевым словам: vascular cognitive impairments biomarker, vascular dementia biomarker, mild cognitive impairments biomarker. Было просмотрено 104 публикации, из которых были отобраны и проанализированы 26 оригинальных статей.

Определение идеального биомаркера

Согласно определению группы экспертов Национального института здоровья США, биомар-

кер — это количественно измеряемый показатель, являющийся индикатором биологических процессов в норме, при патологии и при оценке эффективности проводимой терапии [10]. Выделяют следующие типы биомаркеров: антецендентные (идентифицирующие риск возникновения заболеваний), скрининговые (использующиеся для верификации субклинических стадий заболевания на скрининге), диагностические (позволяющие уточнить наличие определенного заболевания), биомаркеры состояния (характеризующие тяжесть заболевания) и прогностические биомаркеры (отражающие эволюцию развития заболевания, в т.ч. позволяющие прогнозировать ожидаемый ответ на лечение) [11]. Предполагается, что “идеальный” биомаркер повреждения головного мозга должен соответствовать следующим параметрам: обладать высокой специфичностью в отношении повреждения вещества головного мозга; выявляться в крови или ликворе; обеспечивать информацию о характере повреждения вещества головного мозга и коррелировать с тяжестью его повреждения; обладать высокой чувствительностью; быть независимым от пола и возраста; его концентрация должна быть легко измеримой в ходе лабораторных исследований; он должен отражать динамику заболевания и эффективность лечения [12]. Для сосудистой КД до настоящего времени официальных биомаркеров не установлено [13], но ученые из разных стран занимаются поиском потенциальных биомаркеров сосудистой КД.

В представленном обзоре проанализированы исследования ученых за последние 15 лет, в которых тот или иной потенциальный биомаркер оценивался у пациентов с УКД, СД и БА для установления перечня тех диагностических биомаркеров, уровень которых повышается или снижается в крови или ликворе при сосудистой дисфункции, но не при БА. Выявление этих маркеров необходимо для дифференциальной диагностики сосудистой дисфункции (УКД или СД) и БА. Все выявленные биомаркеры условно разделили на ликворные и плазменные/сывороточные. Плазменные/сывороточные биомаркеры разделили по природе биомаркера на биохимические и генетические. Кроме того, составлен список биомаркеров для диагностики УКД.

Потенциальные ликворные биомаркеры сосудистой КД

В исследовании, проведенном Nielsen NM, et al. (2007), было выявлено, что уровень $\alpha 1$ -антитрипсина в ликворе был значительно выше у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [14]. В этой статье под контрольной группой подразумеваются пациенты без когнитивных нарушений, соответствующие по возрасту исследуемой группе. В исследовании Olsson B, et al. (2013) установлено, что у пациентов с УКД, переходящей со

временем в СД, в ликворе был повышен уровень маркера глиальной активации YKL-40. Уровень YKL-40 в ликворе был значительно повышен при БА [15]. Таким образом, этот маркер не позволяет различить БА и СД, но показывает наличие КД.

Основной белок миелина служит маркером поражения белого вещества головного мозга. В исследовании, проведенном Brouns R, et al. (2010), было установлено, что при инсультах и транзиторных ишемических атаках в ликворе значительно повышается уровень основного белка миелина [16]. Таким образом, основной белок миелина может служить потенциальным диагностическим биомаркером сосудистой КД.

Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP — glial fibrillary acidic protein) — ключевой белок промежуточного филамента III, синтезируемый астроцитами, немиелинизирующими шванновскими клетками периферической нервной системы и глиальными клетками кишечника. GFAP отвечает за структуру цитоскелета глиальных клеток, за поддержание их механической прочности и за поддержку соседних нейронов и гематоэнцефалического барьера, участвует в нейроглиальных взаимодействиях [17, 18]. Повышенная выработка GFAP является признаком активации астроцитов и реактивного глиоза в ответ на повреждение, ишемию или нейродегенерацию [19, 20]. Brouns R, et al. (2010) установили, что при инсультах и транзиторных ишемических атаках в ликворе значительно повышается уровень GFAP [16]. Oeckl P, et al. (2019) выявили, что GFAP в ликворе был повышен при БА, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции [21]. Таким образом, GFAP в ликворе повышается не только при сосудистых заболеваниях, но и при различных нейродегенеративных заболеваниях, поэтому не может выступать в роли маркера сосудистой КД.

Липокалин-2 (lipocalin 2 — LCN2) — белок острой фазы, который синтезируется и секретируется как индуцибельный фактор из реактивных астроцитов, активированной микроглии, нейронов и эндотелиальных клеток в ответ на инфекционные, воспалительные или повреждающие воздействия. Липокалин-2 модулирует некоторые биоповеденческие реакции, такие как эмоциональное поведение, гиперчувствительность к боли, КД, депрессию, возбудимость нейронов и тревогу [22]. В исследовании Llorens F, et al. (2020) установлено, что уровень липокалина-2 в ликворе значительно повышается при СД по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с БА [23]. Исследование Naude PJW, et al. (2012) показало, что у пациентов с БА и у пациентов, имеющих УКД, уровень липокалина-2 в ликворе снижен [24]. Таким образом, липокалин 2 может выступать в роли биомаркера СД и позволяет провести дифференциальную диагностику

Таблица 1
Сравнительная характеристика ликворных биомаркеров при СД и БА

Биомаркер	СД	БА
Липокалин-2	↑	↓
Основной белок миелина	↑	-
GFAP	↑	↑
Маркёр глиальной активации YKL-40	↑	↑
Лактат	*	↑
P-tau (181)	* или незначительно повышен	↑↑

Примечание: * — референсные значения; - — нет данных; ↑ — повышен; ↑↑ — значительно повышен; ↓ — понижен.

между СД и БА. Liguori C, et al. (2015) выявили, что уровень лактата в ликворе существенно повышен у пациентов с БА по сравнению с пациентами с СД и контрольной группой [25]. Согласно метаанализу Tang W, et al. (2014), концентрация фосфорилированного тау-белка (p-тау 181) в ликворе была значительно выше при БА по сравнению с УКД и СД [26]. В таблице 1 приведена сравнительная характеристика ликворных биомаркеров при СД и БА.

Потенциальные плазменные биохимические биомаркеры сосудистой КД

Shen XN, et al. (2019) установили, что у пациентов с УКД по сравнению с лицами контрольной группы был повышен уровень фактора некроза опухоли α (TNF- α) и снижен уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) [27]. При БА плазменный уровень PAI-1 повышается [28]. В нескольких исследованиях выявлен значительно повышенный уровень TNF- α у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [29, 30]. Таким образом, PAI-1 и TNF- α могут выступать в роли биомаркеров УКД.

Согласно метаанализу Loures CMG, et al. (2019), у пациентов с СД по сравнению с пациентами с БА были повышены плазменные уровни фибриногена, тромбомодулина, активированного VII и VIII факторов свертывания крови [28]. Jang WJ, et al. (2019) исследовали уровень фибриногена плазмы крови у пациентов с умеренной когнитивной дисфункцией, БА и контрольной группой. Было установлено, что уровни фибриногена в плазме крови пациентов с УКД и БА не отличались от уровня фибриногена в группе контроля [31]. Таким образом, фибриноген, тромбомодулин, активированные VII и VIII факторы свертывания крови могут выступать в роли биомаркеров СД.

Oztürk C, et al. (2007) установили, что при СД по сравнению с контрольной группой значительно повышены уровни α 1-антихимотрипсина в сыворотке крови [32]. Однако уровень α 1-антихимотрипсина

в сыворотке крови повышается и при БА [33]. Таким образом, α 1-антихимотрипсин не может выступать в роли биомаркера сосудистой КД.

Уровни D-димера и гомоцистеина в плазме крови были повышены у пациентов с СД и БА [28]. Гомоцистеин по своей природе является тиолсодержащей незаменимой аминокислотой, не входящей в состав белков [34]. Гипергомоцистеинемия служит независимым фактором риска инсульта, БА и СД [35, 36]. Kim J, et al. (2007) показали, что уровень гомоцистеина в плазме крови был значительно выше у пациентов с УКД по сравнению с контрольной группой [37]. Таким образом, гомоцистеин и D-димер не могут выступать в роли диагностических маркеров СД, т.к. их уровень повышен и при БА.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) секретируется желудочками сердца в ответ на чрезмерное растяжение кардиомиоцитов. Kondziella D, et al. (2009) установили, что уровень BNP в плазме крови значительно повышен у пациентов с СД по сравнению с пациентами с БА и контрольной группой [38]. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что BNP может выступать в роли потенциального диагностического биомаркера сосудистой КД.

Грелин — гормон эндокринной системы и нейромедиатор, вызывающий повышение аппетита, оказывающий влияние практически на все системы организма [39]. Грелин повышает выживаемость нейронов за счет уменьшения апоптоза, снижения воспаления, окислительного стресса и улучшения функции митохондрий [40]. Cao X, et al. (2018) установили, что у пациентов с УКД уровень циркулирующего ацилированного грелина в сыворотке крови значительно повышен по сравнению с контрольной группой [41]. Akbarzadeh S, et al. (2013) выявили, что у пациентов с БА также значительно повышается уровень ацилированного грелина в плазме крови по сравнению с контрольной группой [42]. Авторам представляется важным, что уровень ацилированного грелина повышается в крови уже на уровне УКД. Таким образом, ацилированный грелин может быть ранним маркером когнитивных додементных нарушений.

Нейрофиламенты — гетерополимеры, состоящие из субъединиц легкой, средней и тяжелой цепи. При повреждении аксонов происходит выброс белков нейрофиламентов во внеклеточное пространство, затем они диффундируют в ликвор и переносятся по периферической крови. Уровни белков нейрофиламентов могут служить количественной оценкой повреждения аксонов [43]. Vjerke M, et al. (2009) установили, что плазменный уровень легкой цепи нейрофиламента (NF-L) значительно повышен у пациентов с УКД, переходящей в сосудистую деменцию, по сравнению с пациентами с БА [44]. Это позволяет сделать вы-

Таблица 2

Сравнительная характеристика плазменных/сывороточных биомаркеров при СД и БА

Биомаркер	СД	БА
BNP	↑	*
Легкая цепь нейрофиламента (NF-L)	↑	*
Фибриноген	↑	*
Тромбомодулин	↑	*
Активированный VII фактор свертывания крови	↑	*
Активированный VIII фактор свертывания крови	↑	*
Астроцитарный белок S100β	—	↓
Ацилированный грелин	—	↑
Оксидаза D-аминокислот	↑	↑
GFAP	—	↑
PAI-1	—	↑
Гомоцистеин	↑	↑
TNF-α	—	↑

Примечание: * — референсные значения, — нет данных; ↑ — повышен; ↓ — понижен.

вод о том, что легкая цепь нейрофиламента может выступать в роли плазменного биомаркера сосудистой КД. Кроме того, уровень легкой цепи нейрофиламента повышается в плазме крови уже при умеренной КД.

Оксидаза D-аминокислот (DAO) — флавоэнзим, расщепляющий D-аминокислоты, в основном D-серин. [45]. В исследовании, проведенном Chen YC, et al. (2019), установлено, что уровни D-аминокислотной оксидазы в плазме крови были выше у пациентов с постинсультной деменцией, чем у лиц после инсульта без деменции и представителей контрольной группы [46]. Lin CH, et al. (2017) выявили, что оксидаза D-аминокислот в плазме крови значимо повышена у пациентов с УКД и БА по сравнению со здоровыми добровольцами [45]. Таким образом, оксидаза D-аминокислот не может быть диагностическим маркером СД, поскольку повышается в крови не только при постинсультной деменции (разновидности СД), но и при БА.

Астроцитарный белок S100β является потенциально полезным периферическим маркером проницаемости гематоэнцефалического барьера [13]. S100β высвобождается из поврежденных астроцитов и попадает во внеклеточное пространство и в кровотоки [13]. В исследовании, проведенном Wang F, et al. (2017), установлено, что уровень белка S100β у пациентов с болезнью мелких сосудов головного мозга и УКД значимо выше по сравнению с пациентами, страдающими этой болезнью, но имеющим нормальные когнитивные функции, и по сравнению с контрольной группой [47]. Chaves ML, et al. (2010) установили, что концентрация белка S100β в сыворотке крови значительно сниже-

Таблица 3

Сравнительная характеристика сывороточных генетических биомаркеров при СД и БА

Биомаркер	СД	БА
miR-31	↑	↓
miR-93	↑	↓
miR-146a	↑	↓

Примечание: ↑ — повышен; ↓ — понижен.

на у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [48]. Таким образом, белок S100β может быть диагностическим плазменным маркером сосудистой УКД.

Benussi A, et al. (2020) установили, что у пациентов с лобно-височной дегенерацией значительно повышен сывороточный уровень GFAP [49]. В исследовании, проведенном Oeckl P, et al. (2019), было установлено, что сывороточный уровень GFAP был значительно повышен у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [21]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования GFAP в плазме крови у пациентов с СД и УКД. В таблице 2 приведена сравнительная характеристика плазменных и сывороточных биомаркеров при СД и БА.

Потенциальные сывороточные генетические биомаркеры сосудистой КД

МикроРНК (miRNA) — класс некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), конечным продуктом которых является функциональная молекула РНК размером примерно 22 нуклеотида. Они осуществляют регуляцию генов-мишеней, связываясь с комплементарными областями транскриптов мессенджеров и репрессировав их трансляцию или регулируя деградацию. МикроРНК являются значимыми эпигенетическими регуляторами многих клеточных процессов. Кроме того, бесклеточная микроРНК стабильна в образцах крови [50]. Dong H, et al. (2015) установили, что микроРНК сыворотки miR-93 и miR-146a повышены у пациентов с УКД; miR-93, miR-146a и miR-31 значительно повышены у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой. У пациентов с БА уровни miR-31, miR-93 и miR-146a в сыворотке крови значительно снижены по сравнению с контролем [51]. Следовательно, miR-93, miR-146a и miR-31 можно отнести к биомаркерам сосудистой КД и использовать их для дифференциальной диагностики СД и БА (таблица 3). Кроме того, уровни miR-93, miR-146a повышаются в сыворотке крови уже на стадии умеренных когнитивных нарушений и могут выступать в роли биомаркеров УКД. Все изменения уровней биомаркеров при формировании УКД отражены в таблице 4.

Изменение уровней биомаркеров при формировании УКД

Ликворные биомаркеры	Плазменные биомаркеры	Генетические биомаркеры
↓ уровня липокалин-2	↑ уровня легкой цепи нейрофиламента	↑ miR-93
	↑ уровня астроцитарного белка S100β	↑ miR-146a
	↑ уровня ацилированного грелина	
	↑ TNF-α	
	↓ PAI-1a	

Примечание: ↑ — повышен; ↓ — понижен.

Заключение

Проблема когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях является темой многочисленных научных работ как в России, так и за рубежом. Наиболее важным представляется выявление сосудистой КД у пациентов на стадии УКД. Однако в настоящее время нет списка официальных диагностических плазменных, сывороточных и генетических биомаркеров, которые бы применялись для установления УКД, нет и перечня биомаркеров, позволяющих провести дифференциальную диагностику сосудистой КД и БА. Авторами статьи проанализированы исследования последних 15 лет (2006-2020гг), направленные на выявление потенциальных плазменных, сывороточных, ликворных и генетических биомаркеров УКД и СД, составлен перечень наиболее подходящих биомаркеров сосудистой КД и УКД.

Биомаркерами УКД можно считать:

- 1) ликворные: липокалин 2;
- 2) плазменные/сывороточные: легкая цепь нейрофиламента, белок s100β, ацилированный грелин, PAI-1, TNF-α;
- 3) генетические: miR-93, miR-146a.

Данные биомаркеры позволят на ранней стадии, т.е. на стадии УКД, диагностировать когнитивные нарушения и проводить лечебные и профи-

лактические мероприятия для предотвращения перехода этих когнитивных нарушений в деменцию.

Биомаркерами сосудистой КД можно считать:

- 1) ликворные биомаркеры: липокалин-2, основной белок миелина;
- 2) плазменные/сывороточные биомаркеры: BNP, легкая цепь нейрофиламента, фибриноген, тромбомодулин, активированные VII и VIII факторы свертывания крови, астроцитарный белок S100β, PAI-1;
- 3) генетические биомаркеры: miR-31, miR-93, miR-146a.

Эти биомаркеры дадут возможность проводить дифференциальную диагностику между сосудистой КД и БА, что позволит подобрать более эффективное лечение, направленное на этиологию и патогенетические звенья заболевания. Авторы настоящего обзора считают, что требуются дальнейшие исследования для поиска новых диагностических плазменных, сывороточных и генетических биомаркеров сосудистой УКД отдельно у группы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, отдельно у группы пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. Semiotics of cognitive disorders. In: Dementia: a guide for doctors. M.: Medpress-inform, 2011:8-27. (In Russ.) Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Семиотика когнитивных нарушений. В кн: Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011:8-27. ISBN: 978-5-98322-723-1.
2. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
3. Shishkova VN, Kapustina LA. The algorithm for the diagnosis of cognitive impairment and rational selection of therapy for a comorbid patient. Difficult Patient. 2018;16(11):28-34. (In Russ.) Шишкова В.Н., Капустина Л.А. Алгоритм диагностики когнитивных нарушений и рациональный подбор терапии для коморбидного пациента. Трудный пациент. 2018;16(11):28-34. doi:10.24411/2074-1995-2018-10027.
4. Nyberg L, Lovden M, Riklund K, et al. Memory Aging and Brain Maintenance. Trends Cogn Sci. 2012;16:292-305. doi:10.1016/j.tics.2012.04.005.
5. Eremina OV, Petrova MM, Prokopenko SV, et al. Cognitive dysfunction in patients with ischemic heart disease. Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13(6):48-56. (In Russ.) Ерёмина О.В., Петрова М.М., Прокопенко С.В. и др. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(6):48-56. doi:10.20538/1682-0363-2014-6-48-56.
6. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, et al. Coronary Heart Disease Is Associated with Non-amnesic Mild Cognitive

- Impairment. *Neurobiol Aging*. 2010;31(11):1894-902. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.018.
7. Bogolepova AN. Cognitive disorders in patients with cerebrovascular pathology. *Lechenie zabolovaniya nervnoi sistemy*. 2011;3(3):16-22. (In Russ.) Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения у больных цереброваскулярной патологией. Лечение заболевания нервной системы. 2011;3(3):16-22.
 8. Zakharov VV, Kabaeva AR. Non-cognitive cognitive impairment: subjective, mild and moderate. *The Journal of Nervous Diseases*. 2017;4:3-9. (In Russ.) Захаров В. В., Кабаева А. Р. Недементные когнитивные нарушения: субъективные, легкие и умеренные. Нервные болезни. 2017;4:3-9.
 9. Levin OS. Light and mild cognitive impairment as precursors of dementia. In: *Diagnostics and treatment of dementia in clinical practice*. M: Medpress-inform, 2014:29-42. (In Russ.) Левин О. С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения как предвестники деменции. В кн: *Диагностика и лечение деменции в клинической практике*. М.: МЕДпресс-информ, 2014:29-42. ISBN: 978-5-00030-137-1.
 10. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
 11. Sadvakas AS. Modern concepts of ideal biomarkers in medicine. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*. 2014;31(5):230-1. (In Russ.) Садвакас А. С. Современные концепции идеальных биомаркеров в медицине. Современная медицина: актуальные вопросы. 2014;31(5):230-1.
 12. Markelova EV, Zenina AA, Kadyrov RV. Neuropeptides as markers of brain damage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;5:206. (In Russ.) Маркелова Е. В., Зенина А. А., Кадиров Р. В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2018;5:206.
 13. Wallin A, Kapaki E, Boban M, et al. Biochemical Markers in Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small Vessel Disease — A Consensus Report. *BMC Neurol*. 2017;17:102. doi:10.1186/s12883-017-0877-3.
 14. Nielsen HM, Minthon L, Londo E, et al. Plasma and CSF serpins in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2007;69(16):1569-79. doi:10.1212/01.wnl.0000271077.82508.a0.
 15. Olsson B, Hertz J, Lautner R, et al. Microglial Markers Are Elevated in the Prodromal Phase of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(1):45-53. doi:10.3233/JAD-2012-120787.
 16. Brouns R, De Vil B, Cras P, et al. Neurobiochemical Markers of Brain Damage in Cerebrospinal Fluid of Acute Ischemic Stroke Patients. *Clin Chem*. 2010;56(3):451-8. doi:10.1373/clinchem.2009.134122.
 17. Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*. 2015;38(6):364-74. doi:10.1016/j.tins.2015.04.003.
 18. Sukhorukova EG, Korzhhevskii DE, Alekseeva OS. Glial fibrillary acidic protein: the component of intermediate filaments in the vertebrate brain astrocytes. *Journal of Evolutionary biochemistry and Physiology*. 2015;51(1):3-10. (In Russ.) Сухорукова Е. Г., Коржевский Д. Э., Алексеева О. С. Глиальный фибриллярный кислый белок — компонент промежуточных филаментов астроцитов мозга позвоночных. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2015;51(1):3-10.
 19. Shigetomi E, Saito K, Sano F, et al. Aberrant Calcium Signals in Reactive Astrocytes: A Key Process in Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):996. doi:10.3390/ijms20040996.
 20. Wilhelmsson U, Pozo-Rodríguez A, Kalm M. The role of GFAP and vimentin in learning and memory. *Biol Chem*. 2019;40(9):1147-56. doi:10.1515/hsz-2019-0199.
 21. Oeckl P, Halbgebauer S, Sarah Anderl-Straub S, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein in Serum is Increased in Alzheimer's Disease and Correlates with Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(2):481-8. doi:10.3233/JAD-180325.
 22. Jha MK, Lee S, Park DH, et al. Diverse functional roles of lipocalin-2 in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:135-56. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.12.006.
 23. Llorens F, Hermann P, Villar-Piqué A, et al. Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia. *Nat Commun*. 2020;11:619. doi:10.1038/s41467-020-14373-2.
 24. Naude PJW, Csaba N, Eiden LE, et al. Lipocalin 2: Novel component of proinflammatory signaling in Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2012;26(7):2811-23. doi:10.1096/fj.11-202457.
 25. Liguori C, Stefani A, Sancesario G, et al. CSF lactate levels, tau proteins, cognitive decline: a dynamic relationship in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(6):655-9. doi:10.1136/jnnp-2014-308577.
 26. Tang W, Huang Q, Yao YY, et al. Does CSF p-tau181 help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(12):1541-53. doi:10.1007/s00702-014-1226-y.
 27. Shen XN, Lu Y, Tan CTV, et al. Identification of Inflammatory and Vascular Markers Associated with Mild Cognitive Impairment. *Aging*. 2019;11(8):2403-19. doi:10.18632/aging.101924.
 28. Loures CMG, Duarte RCF, Silva MVF, et al. Hemostatic Abnormalities in Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(5):514-22. doi:10.1055/s-0039-1688444.
 29. Gezen-Ak D, Dursun E, Hanağası H. BDNF, TNF α , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(1):185-95. doi:10.3233/JAD-130497.
 30. Demirci S, Aynali A, Demirci K, et al. The Serum Levels of Resistin and Its Relationship with Other Proinflammatory Cytokines in Patients with Alzheimer's Disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(1):59-63. doi:10.9758/cpn.2017.15.1.59.
 31. Jang WJ, Kim H, Lee KJ. Plasma Fibrinogen and C-Reactive Protein Levels in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Korean Geriatr Psychiatry*. 2019;45-50. doi:10.1016/j.jalz.2018.06.1422.
 32. Oztürk C, Ozge A, Yalin OO, et al. The diagnostic role of serum inflammatory and soluble proteins on dementia subtypes: correlation with cognitive and functional decline. *Behav Neurol*. 2007;18(4):207-15. doi:10.1155/2007/432190.
 33. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol*. 2001;103(1):97-102. doi:10.1016/s0165-5728(99)00226-x.
 34. Kamchatnov PR, Damulin IV. Cognitive impairments in vitamin B12 and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia. *The Clinician*. 2015;1:18-23. (In Russ.) Камчатнов П. Р., Дамулин И. В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина B12, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. *Клиницист*. 2015;1:18-23. doi:10.17650/1818-8338-2015-1-18-23.
 35. Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, et al. Homocysteine, Hyperhomocysteinemia and Vascular Contributions to Cognitive

- Impairment and Dementia (VCID). *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):1008-17. doi:10.1016/j.bbdis.2015.11.015.
36. Jagtap A, Gawande S, Sharma S. Biomarkers in Vascular Dementia: A Recent Update. *Biomark Genom Med*. 2015;7(2):43-56. doi:10.1016/j.bgm.2014.11.001.
 37. Kim J, Park MH, Kim E, et al. Plasma Homocysteine Is Associated with the Risk of Mild Cognitive Impairment in an Elderly Korean Population. *J Nutr*. 2007;137(9):2093-7. doi:10.1093/jn/137.9.2093.
 38. Kondziella D, Gothlin M, Fu M, et al. B-type Natriuretic Peptide Plasma Levels Are Elevated in Subcortical Vascular Dementia. *Neuroreport*. 2009;20(9):825-7. doi:10.1097/WNR.0b013e328326f82f.
 39. Akalu Y, Molla MD, Dessie G, et al. Physiological Effect of Ghrelin on Body Systems. *Int J Endocrinol*. 2020;1385138. doi:10.1155/2020/1385138.
 40. Jiao Q, Du X, Li Y, et al. The neurological effects of ghrelin in brain diseases: Beyond metabolic functions. *Neurosci Biobehav. Rev*. 2017;73:98-111. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.010.
 41. Cao X, Zhu M, He Y, et al. Increased Serum Acylated Ghrelin Levels in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018; 61(2):545-52. doi:10.3233/JAD-170721.
 42. Akbarzadeh S, Yusefi F, Jafari SM, et al. Plasma concentration of acylated ghrelin in patients with Alzheimer's disease. *AFRICAN J Biotechnol*. 2013;7(1):8-12. doi:10.5897/AJBR12.093.
 43. Giovannoni G. Peripheral blood neurofilament light chain levels: the neurologist's C-reactive protein? *Brain*. 2018;141(8):2235-7. doi:10.1093/brain/awy200.
 44. Bjerke M, Andreasson U, Rolstad S, et al. Subcortical Vascular Dementia Biomarker Pattern in Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):348-56. doi:10.1159/000252773.
 45. Lin CH, Yang HT, Chiu CC, et al. Blood levels of D-amino acid oxidase vs. D-amino acids in reflecting cognitive aging. *Sci Rep*. 2017;7:14849. doi:10.1038/s41598-017-13951-7.
 46. Chen YC, Chou WH, Tsou HH. A Post-hoc Study of D-Amino Acid Oxidase in Blood as an Indicator of Post-stroke Dementia. *Front Neurol*. 2019;10:402. doi:10.3389/fneur.2019.00402.
 47. Wang F, Zou ZR, Yuan D, et al. Correlation between serum S100 β protein levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease: a case-control study. *Biosci Rep*. 2017;37(2):BSR20160446. doi:10.1042/BSR20160446.
 48. Chaves ML, Camozzato AL, Eduardo DF, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation*. 2010;7:6. doi:10.1186/1742-2094-7-6.
 49. Benussi A, Ashton NJ, Karikari TK, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Is a Marker of Disease Severity in Frontotemporal Lobar Degeneration. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(3):1129-1141. doi:10.3233/JAD-200608.
 50. Sheinerman KS, Tsivinsky VG, Crawford F, et al. Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY)*. 2012;4(9):590-605. doi:10.18632/aging.100486.
 51. Dong H, Li J, Huang L, et al. Serum MicroRNA Profiles Serve as Novel Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Dis Markers*. 2015;625659. doi:10.1155/2015/625659.