

Лекарственные препараты, применяемые в лечении болезни Альцгеймера: обзор современных клинических исследований и перспективных терапевтических мишеней

К.Н. Сорокина¹, Т.Г. Толстикова^{1, 2}, В.Ю. Усов³, А.А. Тулупов^{1, 4}

¹ Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

² Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

⁴ Институт «Международный томографический центр» СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

Резюме

Лекарственные препараты, применяемые при болезни Альцгеймера, в настоящее время направлены преимущественно на устранение симптомов заболевания, более современные препараты на основе моноклональных антител пока имеют ограниченное применение. В данной работе проведен анализ лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера, включая обзор клинических исследований и препаратов, применяющихся в клинической практике. **Результаты и их обсуждение.** Проанализированы основные подходы к терапии: препараты для базисной терапии (ингибиторы холинэстеразы, мемантин) и новые препараты на основе моноклональных антител (леканемаб, донанемаб), нацеленные на бета-амилоид, которые замедляют снижение когнитивных функций на ранних стадиях болезни, но при этом связаны с риском появления амилоид-связанных аномалий визуализации (ARIA). Также рассмотрены перспективные направления разработки препаратов: терапия, нацеленная на тау-белок, применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (семаглутид), модуляция нейровоспаления (интерлейкин-2) и генная терапия. Выявлено, что большинство клинических исследований (208 на I–III фазе) сфокусированы на антиамилоидных препаратах и снижении накопления тау-белков в головном мозге. **Заключение.** Разработка лекарственных препаратов смещается от симптоматической к патогенетической терапии. Несмотря на появление антиамилоидных антител, их применение ограничено рисками и высокой стоимостью. Перспективными направлениями терапии являются разработка биспецифических антител, комбинированной терапии, сочетающей несколько механизмов, а также генной терапией.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, моноклональные антитела, клинические исследования, лекарственные препараты, нейродегенерация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию и литературным базам данных.

Автор для переписки. Сорокина К.Н., e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Для цитирования. Сорокина К.Н., Толстикова Т.Г., Усов В.Ю., Тулупов А.А. Лекарственные препараты, применяемые в лечении болезни Альцгеймера: обзор современных клинических исследований и перспективных терапевтических мишеней. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(1):21–29. doi: 10.18699/SSMJ20260102

Drugs used in the treatment of Alzheimer's disease: a review of current clinical research and promising therapeutic targets

K.N. Sorokina¹, T.G. Tolstikova^{1,2}, V.Yu. Usov³, A.A. Tulupov^{1,4}

¹ Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

² N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentieva ave., 9

³ Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya st., 15

⁴ International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

Abstract

Medications used in Alzheimer's disease are currently aimed primarily at eliminating the symptoms of the disease, while more modern drugs based on monoclonal antibodies are still of limited use. In this work, an analysis of drugs for the treatment of Alzheimer's disease was carried out, including a review of clinical trials and drugs used in clinical practice. **Results and discussion.** The main approaches to therapy are analyzed: drugs for basic therapy (cholinesterase inhibitors, memantine) and new drugs based on monoclonal antibodies (lecanemab, donanemab) aimed at beta-amyloid, which demonstrate the ability to slow cognitive decline in the early stages of the disease, but are associated with the risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA). Promising areas are also considered: tau protein-targeted therapy, the use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (semaglutide), neuroinflammation modulation (interleukin-2), and gene therapy. It was revealed that the majority of clinical trials (208 in phase I–III) are focused on anti-amyloid drugs and reducing the accumulation of tau proteins in the brain. **Conclusions.** The development of drugs is shifting from symptomatic to pathogenetic therapy. Despite the appearance of anti-amyloid antibodies, their use is limited by risks and high cost. Promising areas of therapy are the development of bispecific antibodies, combination therapy connecting several mechanisms, as well as gene therapy.

Key words: Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, clinical studies, medicines, neurodegeneration.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. We thank the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for granting access to the equipment and literature databases.

Correspondence author. Sorokina K.N., e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru

Citation. Sorokina K.N., Tolstikova T.G., Usov V.Yu., Tulupov A.A. Drugs used in the treatment of Alzheimer's disease: a review of current clinical research and promising therapeutic targets. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(1):21–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260102

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) составляет почти 70 % случаев деменции и характеризуется гибелью нейронов, атрофией гиппокампа и коры головного мозга, приводящими к нарушениям когнитивных функций и снижению памяти. Болезни свойственна длительная доклиническая стадия, начиная с развития патологии головного мозга и заканчивая выявлением первых когнитивных нарушений. Выделяют семейную (FAD) и спорадическую (SAD) формы, причем на долю FAD приходится около 5 % случаев [1]. FAD связана с мутациями, включая изменения в генах пред-

шественника бета-амилоида и пресенилина. Напротив, SAD представляет собой мультифакториальное заболевание, свой вклад в которое вносят возрастные изменения, генетические факторы риска, а также сосудистые заболевания [2]. В основе патогенеза БА лежат несколько механизмов, включая отложение бета-амилоидных бляшек (A β) и нейрофибриллярных клубков, дисфункцию холинергической передачи и увеличение активности моноаминоксидазы.

Современная терапия БА носит патогенетический характер, препараты для базисной терапии включают ингибиторы холинэстеразы (до-

непезил, галантамин, ривастигмин), антагонист NMDA-рецепторов мемантин, а также комбинацию донепезила и мемантина. Однако эти лекарственные препараты не устраняют причину заболевания, лишь временно улучшают когнитивные функции [3]. За рубежом на ранней стадии БА также применяются моноклональные антитела против Аβ (леканемаб и донанемаб). Изучаются и другие элементы патогенеза, включая нейровоспаление, в частности, исследуется эффективность нестероидных противовоспалительных средств, метформина, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, применение которых может снизить риск развития БА [4]. При этом разнообразие молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза БА, привело к разработке большого количества перспективных препаратов, которые проходят в настоящее время разные фазы клинических испытаний.

Целью данной работы являлся анализ современного состояния в области клинической разработки препаратов для лечения БА, включая анализ клинических исследований и препаратов, применяющихся на практике. В работе рассмотрен патогенез БА, а также приведен обзор основных клинических исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения этого заболевания.

Материал и методы

Систематический обзор литературы по теме лекарственных препаратов, применяемых в лечении БА, выполнен с использованием информации баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также ресурсов по клиническим исследованиям <https://clinicaltrials.gov/>, «Alzheimer Research Forum» (<https://www.alzforum.org/>) с использованием поисковых запросов «препараты для лечения болезни Альцгеймера», «патогенез болезни Альцгеймера», «мишени болезни Альцгеймера», «клинические исследования препаратов для болезни Альцгеймера». Поиск в соответствии с чек-листом PRISMA охватывает рецензируемые статьи за период 2000–2025 гг., включая статьи по клиническим и доклиническим исследованиям препаратов для лечения БА, поиску новых мишеней и изучению механизмов патогенеза БА. В результате из 324 публикаций исключены работы без полнотекстового доступа, не имеющие отношения к объекту анализа, и с аннотациями, не соответствующими названию. В итоге из оставшихся публикаций отобрали 32, соответствующие тематике обзора.

Патогенез БА

Ведущий вклад в патогенез БА вносит механизм образования Аβ из белка-предшественника амилоида под действием β- и γ-секретазы. Получившиеся пептиды полимеризуются с образованием фибрилл и нерастворимых агрегатов, образуя нерастворимые бляшки во внеклеточном пространстве. Этот процесс запускает гиперфосфорилирование тау-белков, связанных с микротрубочками, в результате чего образуются внутриклеточные нейрофибриллярные клубки. Вследствие этого нарушается синаптическая передача, возникает локальное нейровоспаление, что в конечном итоге активирует процессы нейродегенерации [5]. Помимо образования Аβ происходит снижение функции холинергических нейронов и уровня ацетилхолина, при этом снижается уровень ацетилхолинэстеразы и повышается активность бутирилхолинэстеразы, что также нарушает передачу нервного импульса, а параллельная индукция агрегации Аβ усиливает эффект нейротоксичности [6]. Повышение уровня экспрессии моноаминоксидазы В и изменение содержания отдельных ионов металлов приводит к увеличению продукции активных форм кислорода в клетках, способствуя окислительному стрессу, что также влияет на образование Аβ. Свой вклад в патогенез БА также вносит эксайтотоксичность, опосредованная гиперактивацией NMDA-рецепторов под действием глутамата, что приводит к нарушению синаптической пластичности и нарушению функции нейронов [7]. Помимо этого ряд генетических факторов предрасполагает к развитию БА: носительство аллеля APOE ε4 [8], мутации в генах пресенилина-1, пресенилина-2 и предшественника бета-амилоида [9].

Таким образом, несмотря на высокую значимость БА как одного из ведущих нейродегенеративных заболеваний, ее патогенез недостаточно изучен, а множественность механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания, может служить основой для разработки новых подходов к его лечению.

Лекарственные препараты для базисной терапии БА

Донепезил является селективным ингибитором ацетилхолинэстеразы обратимого действия, повышает уровень ацетилхолина в синапсах. Применяется для лечения легкой, умеренной и тяжелой деменции, обладает длительным периодом полувыведения (~70 ч) и высоким связыванием с белками плазмы (96 %). Через гематоэнцефалический барьер проникает 15,7 % от общей дозы, что обуславливает его центральное действие [10].

Галантамин применяется при легкой и умеренной деменции при БА. Он оказывает двойное фармакологическое действие: обратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу, повышая концентрацию ацетилхолина, и осуществляет аллостерическую модуляцию никотиновых рецепторов в гиппокампе, коре и переднем мозге [11]. К частым нежелательным реакциям на препарат относятся тошнота, рвота, спазмы, а также системные реакции, характерные для ингибиторов ацетилхолинэстеразы: брадикардия, гипотензия, мышечная слабость, угнетение дыхания и судороги.

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов, предотвращает глутамат-индуцированную эксайтотоксичность [12]. Препарат в целом хорошо переносится; к частым нежелательным реакциям относятся головокружение, головная боль, запор, спутанность сознания, инфекции мочевыводящих путей. Метаанализ показал, что монотерапия мемантином обладает лишь незначительной клинической эффективностью при умеренно-тяжелой и отсутствует при легкой умеренной степени БА [13]. Один из последних препаратов для лечения БА представляет собой комбинацию донепезила и мемантина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением для однократного ежедневного приема и применяется для лечения умеренной и тяжелой деменции. Исследование DOMINO-1 [14] показало статистически значимое когнитивное и функциональное преимущество при приеме комбинации препаратов в течение 12 месяцев по сравнению с группой, получавшей только донепезил.

В целом недостатками препаратов для базисной терапии БА является недостаточная приверженность пациентов к терапии, снижение их эффективности при пероральном приеме, побочные реакции, что может способствовать рецидивам заболевания и снижать эффективность лечения [15]. Текущие исследования имеют целью не только создание инновационных препаратов, направленных на новые мишени, но и улучшение терапевтической эффективности уже имеющихся лекарственных средств путем оптимизации их фармакокинетического и фармакодинамического профиля, а также минимизации системных побочных эффектов.

Моноклональные антитела, применяемые при БА

Первыми патогенетическими препаратами для терапии БА стали моноклональные антитела адуканумаб, леканемаб и донанемаб, нацеленные на различные формы Аβ (олигомеры, фибриллы,

бляшки). Препараты применяются на ранней стадии БА (при легких когнитивных нарушениях), для начала терапии необходимо подтверждение наличия Аβ при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Антитела вводят внутривенно: адуканумаб и донанемаб – с периодичностью один раз в 4 недели, леканемаб – один раз в 2 недели. Ключевыми критериями эффективности терапии являются способность антител проникать через гематоэнцефалический барьер, доказанное снижение Аβ по данным ПЭТ, улучшение когнитивных функций и приемлемый профиль безопасности препарата.

Клиническая эффективность применяемых моноклональных антител против БА ограничена, а их назначение ассоциировано с риском развития амилоид-связанных аномалий визуализации (ARIA), выявляемых при МРТ-исследовании. ARIA-E проявляется как локальное воспаление вследствие активации глии, что приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, патогенез другого вида поражения, ARIA-H, ассоциирован с отложением амилоида в стенках сосудов, что приводит к деструкции эндотелия и повышает риск кровоизлияний [16]. Обе формы ARIA (геморрагическая и отечная) обычно носят бессимптомный характер, возможно возникновение неврологических реакций: головная боль, спутанность сознания, зрительные нарушения, тошнота, судороги, очень редко летальный исход; для снижения риска проявления ARIA при терапии моноклональными антителами рассматривается введение кортикостероидов [17].

Адуканумаб обладает высокой селективностью к агрегированным формам белка, предотвращая накопление Аβ во внеклеточном пространстве. При этом данные клинических исследований его эффективности показали противоречивые результаты. В клиническом исследовании EMERGE продемонстрировано улучшение у пациентов с БА по ряду когнитивных и функциональных шкал оценки, в отличие от исследования ENGAGE [18]. На основании сомнительной эффективности, риска серьезных побочных эффектов, высокой стоимости терапии из-за необходимости постоянного мониторинга адуканумаб был снят компанией Biogen с рынка в 2024 г.

Леканемаб, подобно адуканумабу, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывает растворимые амилоидные протофибриллы и способствующее клиренсу Аβ [19]. Перед назначением препарата необходимо провести подтверждение наличия Аβ в головном мозге (с помощью ПЭТ-сканирования или анализа

спинно-мозговой жидкости). В исследовании CLARITY AD с подтверждением наличия Аβ по ПЭТ терапия препаратом леканемаб показала значительное снижение амилоидной нагрузки, замедление снижения когнитивных функций на 27 % по шкале CDR-SB, на 37 % по шкале ADCS-MCI-ADL и на 26 % по шкале ADAS-Cog14 [20]. Для леканемаба чаще отмечались случаи ARIA-E/ARIA-H, особенно у носителей аллеля ApoE4 ε4 (гомозигот) [21].

Донанемаб – еще одно моноклональное антитело, разработанное компанией Eli Lilly. В 2024 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило донанемаб для применения у пациентов с легкими когнитивными нарушениями или с легкой формой БА. Исследование TRAILBLAZER-ALZ 2 проводилось у пациентов с ранней симптоматической БА, подтвержденной наличием амилоида и тау-белка по ПЭТ. У больных с ранними симптомами БА, наличием Аβ и тау-белков донанемаб значительно замедлил прогрессирование БА на 76-й неделе как в группе с низким/средним накоплением тау-белка в головном мозге, так и в комбинированной группе с низким/средним и высоким накоплением тау-белка [22].

Анализ современных клинических исследований лекарственных препаратов

Анализ текущих исследований в области препаратов для лечения болезни Альцгеймера по данным <https://clinicaltrials.gov/> выявил 208 исследований на I–III фазе КИ. Больше всего исследований направлено на Аβ, тау-белки и нейровоспаление (соответственно 55, 25 и 21), меньше работ посвящено изменению метаболизма митохондрий и влиянию на холинергическую систему.

Клинические исследования III фазы в основном сосредоточены на антиамилоидных препаратах на основе антител, применяемых на ранней стадии БА (бессимптомной) и при наличии маркеров этого заболевания (в крови или выявляемых на ПЭТ). На III фазе клинического исследования TRAILRUNNER-ALZ 3 проводится оценка эффективности применения ремтернетуга, применяемого при ранней стадии БА до появления ее симптомов и направленного на амилоид N3pG при наличии биомаркеров, что, как предполагается, может сделать его более эффективным и, возможно, безопасным. Ремтернетуг разработан на основе той же молекулы, что и донанемаб, но предназначен для подкожного введения. Для повышения терапевтической эф-

фективности антиамилоидной терапии применяются биспецифические антитела, такие как тронтинамаб (RO7126209) – инновационный препарат от Roche. Тронтинамаб содержит модуль Brain Shuttle, облегчающий его проникновение через гематоэнцефалический барьер, проходит клинические исследования III фазы у пациентов с легкими когнитивными нарушениями при БА (NCT07169578).

Следует отметить, что постепенно возрастает количество клинических исследований, связанных с применением подходов на основе генной терапии и персонализированной медицины, требующих оценки патологии на молекулярном уровне и соответствующей стратификации пациентов, что позволяет повысить эффективность терапии болезней, обусловленных генетическими причинами. I фаза исследования NCT06673069 призвана оценить безопасность и переносимость антисмыслового нуклеотида ION269 у взрослых с синдромом Дауна и признаками амилоидной ангиопатии головного мозга. Препарат уникален тем, что воздействует непосредственно на генетические факторы, связанные с БА у людей с синдромом Дауна, такие как избыточная экспрессия локализованного на 21-й хромосоме гена белка-предшественника амилоида, на которую не влияют стандартные методы терапии. В другом исследовании (NCT05400330) используется генотерапевтический препарат LX1001, доставляющий ген аполипопротеина E (*APOE2*) с использованием аденовирусной конструкции в головной мозг у гомозигот, являющихся носителями аллели *APOE4* (является генетическим фактором риска развития БА). Введение LX1001 приводило к дозозависимому увеличению экспрессии белка аполипопротеина E вместе с улучшением когнитивной функции при одновременном снижении уровня тау-белка. Препарат также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности без сообщений о микрокровоизлияниях, связанных с антиангиогенной терапией (ARIA).

Помимо воздействия на амилоид и его предшественники разрабатываются подходы для непосредственного влияния на гиперфосфорилированный тау-белок — ключевой маркер нейродегенерации при БА. Несмотря на интерес к тау-направленной терапии, ни один подход пока не разрешен для клинического применения. Моноклональные антитела (гозуранемаб, семоринемаб, тилавонемаб), нацеленные на N-концевой домен тау-белка, не показали значимой эффективности [23]. Клиническое исследование II фазы NCT06602258 нацелено на определение дозозависимого эффекта высокоаффинного гума-

низированного антитела E2814 [24], связывающегося с тау-243 в микротрубочко-связывающем регионе, при его одновременном применении с леканемабом в отношении изменения уровня спинно-мозговой жидкости при ранней стадии болезни Альцгеймера. В качестве альтернативы применению антител в настоящее время на I фазе клинических исследований находится препарат LY3954068 (производитель Eli Lilly), представляющий собой малую интерферирующую РНК, специфичную к ассоциированному с микротрубочками тау-белку и предназначенную для интра-текального введения.

Вместо прямого воздействия на амилоид или тау-белок ряд исследований нацелены на модуляцию иммунной системы при терапии ранней стадии БА. В исследованиях II фазы NCT06096090 и NCT05468073 оценивают влияние низких доз ИЛ-2 как регулятора локального иммунного ответа, направленного на стимулирование пролиферации и функций Т-клеток, которые участвуют в подавлении нейровоспаления, являющегося ключевым компонентом патогенеза БА. Иммуноterapia с использованием ИЛ-2 была безопасной и хорошо переносилась; ИЛ-2 q4wk увеличивал популяцию Treg, что приводило к изменению уровня медиаторов воспаления и A β 42 в ликворе [25].

Разработка комбинированных препаратов, которые не только обладают новыми механизмами действия, но и удобны для пациентов, повышая приверженность лечению, ведется в рамках ряда клинических исследований. Одним из перспективных направлений является воздействие на дофаминергическую систему, функциональная активность которой снижается при БА [26]. Исследование DOPAD-3 фазы III направлено на оценку эффективности применения дофаминомиметика ротиготина в комбинации стандартной терапии ривастигмином у больных легкой и умеренной БА в виде трансдермального пластыря.

В качестве альтернативных препаратов для терапии БА предлагается использовать противодиабетические средства. Установлена тесная патогенетическая связь между дефицитом инсулина, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2-го типа и БА. Инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа потенцирует накопление A β вследствие гликирования пептидов A β и ускорения их агрегации [27]. Агонисты рецепторов глюконоподобного пептида-1 способны замедлять прогрессию БА за счет влияния на гликирование и изменения метаболизма белков [28]. Для лечения БА в исследовании II фазы (NCT05891496) изучается способность семаглутида подавлять нейровоспаление и улучшать когнитивные функции при ранней БА. По данным

исследования Mendelian, применение метформина может уменьшать риск БА за счет улучшения функции митохондрий и снижения экспрессии гена *NDUFA2*, связанного с митохондриальным комплексом I в цепи переноса электронов [29].

Ингибиторы β -секретазы-1 активно разрабатывались с целью снижения уровня A β . Однако клинические исследования III фазы атабестата, ланабестата и верубестата у пациентов с легкой и умеренной БА были прекращены в связи с отсутствием эффективности и более выраженным снижением когнитивных функций, а также побочными реакциями [30]. Причиной отсутствия терапевтической эффективности препаратов является плеiotропность фермента [31], поэтому перспективные исследования нацелены на разработку ингибиторов γ -секретазы [32].

Заключение

Анализ современного состояния разработки и применения препаратов для лечения БА показывает, что в основном применяются препараты: 1) для компенсации холинергического дефицита – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин), для снижения глутаматной эксайтотоксичности – антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин), которые также используются в комбинации; 2) для таргетного воздействия – моноклональные антитела (леканемаб, донанемаб), направленные на снижение β -амилоида, однако их применение ограничено ранней стадией БА и сопряжено с риском развития ARIA. В качестве основных перспективных направлений разработки и применения лекарственных препаратов выделяют тау-направленную терапию (разработка антител и олигонуклеотидов, нацеленных на гиперфосфорилированный тау-белок); модуляцию локального нейровоспаления (иммунотерапевтические подходы, включая применение ИЛ-2); генную терапию (на основе внедрения APOE2 и доставки антисмысловых олигонуклеотидов); использование противодиабетических препаратов (агонисты рецепторов глюконоподобного пептида-1, метформин).

Анализ современного состояния разработки новых препаратов для лечения болезни Альцгеймера показывает, что постепенно расширяется спектр препаратов, обладающих действием на разные звенья патогенеза БА. Несмотря на то, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист NMDA-рецепторов мемантин остаются стандартом базисной терапии, разнообразие механизмов, лежащих в основе патогенеза БА, уже привело к появлению большого количества перспективных подходов для лечения этого заболевания, меха-

низм действия которых нацелен на тау-белки, нейровоспаление, инсулинорезистентность и митохондриальную дисфункцию.

Несмотря на появление возможности применения моноклональных антител (лечанемаб, до-нанемаб), нацеленных на бета-амилоид, и то, что клинические исследования подтвердили способность препаратов замедлять снижение когнитивных функций лишь на ранних стадиях БА, их применение сопряжено с нежелательными реакциями (ARIA), а высокая стоимость ограничивают широкое использование за рубежом. Таким образом, для разработки новых лекарственных препаратов для лечения БА необходимо всестороннее исследование ее патогенеза, которое может выявить новые перспективные фармакологические мишени для терапии этого заболевания, направленные на другие звенья патогенеза. Клинические исследования проходят новые лекарственные препараты на основе биспецифических антител, а также изучаются возможности использования генотерапевтических подходов, которые позволяют преодолеть недостатки препаратов, применяющихся на практике. Разработка более эффективных препаратов для терапии БА будет зависеть от изучения молекулярных механизмов болезни, внедрения персонализированных подходов к лечению путем стратификации пациентов, а также от результатов текущих клинических исследований в этой области.

Список литературы / References

1. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol. Clin.* 2007;25(3):611–667. doi: 10.1016/j.ncl.2007.03.009
2. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):87–105. doi: 10.5114/fn.2019.85929
3. Kabir M.T., Uddin M.S., Mamun A.A., Jendat P., Aleya L., Mansouri R.A., Ashraf G.M., Mathew B., Bin-Jumah M.N., Abdel-Daim M.M. Combination drug therapy for the management of Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(9):3272. doi: 10.3390/ijms21093272
4. Liu P.P., Xie Y., Meng X.Y., Kang J.S. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduct. Target Ther.* 2019;4:29. doi: 10.1038/s41392-019-0063-8
5. Tiwari S., Atluri V., Kaushik A., Yndart A., Nair M. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int. J. Nanomedicine.* 2019;14:5541–5554. doi: 10.2147/IJN.S200490
6. Sharma P., Srivastava P., Seth A., Tripathi P.N., Banerjee A.G., Shrivastava S.K. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Prog. Neurobiol.* 2019;174:53–89. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.006
7. Liu J., Chang L., Song Y., Li H., Wu Y. The role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2019;13:43. doi: 10.3389/fnins.2019.00043
8. Belaid A.A., Bush A.I., Ayton S. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: Molecular insights and therapeutic opportunities. *Mol. Neurodegener.* 2025;20(1):47. doi: 10.1186/s13024-025-00843-y
9. Andrade-Guerrero J., Santiago-Balmaseda A., Jeronimo-Aguilar P., Vargas-Rodríguez I., Cadena-Suarez A.R., Sanchez-Garibay C., Pozo-Molina G., Mendez-Catala C.F., Cardenas-Aguayo M.D., Diaz-Cintora S., Pacheco-Herrero M., Luna-Munoz J., Soto-Rojas L.O. Alzheimer's disease: An updated overview of its genetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3754. doi: 10.3390/ijms24043754
10. Asiri Y.A., Mostafa G.A. Donepezil. *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* 2010;35:117–150. doi: 10.1016/S1871-5125(10)35003-5
11. Lilienfeld S. Galantamine – a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev.* 2002;8(2):159–176. doi: 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00221.x
12. Kutzing M.K., Luo V., Firestein B.L. Protection from glutamate-induced excitotoxicity by memantine. *Ann. Biomed. Eng.* 2012;40(5):1170–1181. doi: 10.1007/s10439-011-0494-z
13. McShane R., Westby M.J., Roberts E., Minakaran N., Schneider L., Farrimond L.E., Maayan N., Ware J., Debarros J. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
14. Howard R., McShane R., Lindesay J., Ritchie C., Baldwin A., Barber R., Burns A., Denning T., Findlay D., Holmes C., Hughes A., Jacoby R., Jones R., McKeith I., Macharouthu A., O'Brien J., Passmore P., Sheehan B., Juszczak E., Katona C., Hills R., Knapp M., Ballard C., Brown R., Banerjee S., Onions C., Griffin M., Adams J., Gray R., Johnson T., Bentham P., Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(10):893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1106668
15. Peters J., Bromberg U., Schneider S., Brasen S., Menz M., Banaschewski T., Conrod P.J., Flor H., Gallinat J., Garavan H., Heinz A., Itterman B., Lathrop M., Martinot J.L., Paus T., Poline J.B., Robbins T.W., Rietschel M., Smolka M., Ströhle A., Struve M., Loth E., Schumann G., Büchel C.; IMA-GEN Consortium. Lower ventral striatal activation during reward anticipation in adolescent smokers. *Am. J. Psychiatry.* 2011;168(6):603–609. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10071024
16. Hampel H., Elhage A., Cho M., Apostolova L.G., Nicoll J.A.R., Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological

and clinical characteristics. *Brain*. 2023;146(11):4414–4424. doi: 10.1093/brain/awad188

17. Doran S.J., Sawyer R.P. Risk factors in developing amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) and clinical implications. *Front. Neurosci.* 2024;18:1326784. doi: 10.3389/fnins.2024.1326784

18. Budd Haeberlein S., Aisen P.S., Barkhof F., Chalkias S., Chen T., Cohen S., Dent G., Hansson O., Harrison K., von Hehn C., Iwatsubo T., Mallinckrodt C., Mummery C.J., Muralidharan K.K., Nestorov I., Nisenbaum L., Rajagovindan R., Skordos L., Tian Y., van Dyck C.H., Vellas B., Wu S., Zhu Y., Sandrock A. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197–210. doi: 10.14283/jpad.2022.30

19. Yoon C.H., Groff C., Criss O. Lecanemab: A second-in-class therapy for the management of early Alzheimer's disease. *Innov. Pharm.* 2024;15(1):5787. doi: 10.24926/iip.v15i1.5787

20. van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P., Bateman R.J., Chen C., Gee M., Kanekiyo M., Li D., Reyderman L., Cohen S., Froelich L., Katayama S., Sabbagh M., Vellas B., Watson D., Dhadda S., Iri-zarry M., Kramer L.D., Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948

21. Jönsson L., Wimo A., Handels R., Johansson G., Boada M., Engelborghs S., Frölich L., Jessen F., Kehoe P.G., Kramberger M., de Mendonça A., Ousset P.J., Scarmeas N., Visser P.J., Waldemar G., Winblad B. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: An EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023;29:100657. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100657

22. Sims J.R., Zimmer J.A., Evans C.D., Lu M., Ardayfio P., Sparks J., Wessels A.M., Shcherbinin S., Wang H., Monkul Nery E.S., Collins E.C., Solomon P., Salloway S., Apostolova L.G., Hansson O., Ritchie C., Brooks D.A., Mintun M., Skovronsky D.M., TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(6):512–527. doi: 10.1001/jama.2023.13239

23. Monteiro A.R., Barbosa D.J., Remião F., Silva R. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochem. Pharmacol.* 2023;211:115522. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115522

24. Roberts M., Sevastou I., Imaizumi Y., Mistry K., Talma S., Dey M., Gartlon J., Ochiai H., Zhou Z., Akasofu S., Tokuhara N., Ogo M., Aoyama M., Aoyagi H., Strand K., Sajedi E., Agarwala K.L.,

Spidel J., Albone E., Horie K., Staddon J.M., de Silva R. Preclinical characterization of E2814, a high-affinity antibody targeting the microtubule-binding repeat domain of tau for passive immunotherapy in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 2020;8(1):13. doi: 10.1186/s40478-020-0884-2

25. Faridar A., Gamez N., Li D., Wang Y., Boradia R., Thome A.D., Zhao W., Beers D.R., Thonhoff J.R., Nakawah M.O., Román G.C., Volpi J.J., Toledo J.B., George M., Davis C.S., Pascual B., Grundman M., Masdeu J.C., Appel S.H. Low-dose interleukin-2 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized clinical trial. *Alzheimer's Res. Ther.* 2025;17(1):146. doi: 10.1186/s13195-025-01791-x

26. Pan X., Kaminga A.C., Wen S.W., Wu X., Acheampong K., Liu A. Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:175. doi: 10.3389/fnagi.2019.00175

27. Haukedal H., Freude K.K. Implications of glycosylation in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2021;14:625348. doi: 10.3389/fnins.2020.625348

28. Nowell J., Blunt E., Gupta D., Edison P. Anti-diabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res. Rev.* 2023;89:101979. doi: 10.1016/j.arr.2023.101979

29. Zheng J., Xu M., Walker V., Yuan J., Korolougou-Linden R., Robinson J., Huang P., Burgess S., Au Yeung S.L., Luo S., Holmes M.V., Davey Smith G., Ning G., Wang W., Gaunt T.R., Bi Y. Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's disease risk in the general population: A mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2022;65(10):1664–1675. doi: 10.1007/s00125-022-05743-0

30. Novak G., Streffer J.R., Timmers M., Henley D., Brashear H.R., Bogert J., Russu A., Janssens L., Tesseur I., Tritsmans L., Van Nueten L., Engelborghs S. Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study. *Alz. Res. Therapy.* 2020;12(1):58. doi: 10.1186/s13195-020-00614-5

31. Bazzari F.H., Bazzari A.H. BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease: The past, present and any future? *Molecules.* 2022;27(24):8823. doi: 10.3390/molecules27248823

32. Wolfe M.S. γ -Secretase: Once and future drug target for Alzheimer's disease. *Expert. Opin. Drug. Discov.* 2023;19(1):5–8. doi: 10.1080/17460441.2023.2277350

Сведения об авторах:

Сорокина Ксения Николаевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Толстикова Татьяна Генриховна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-3750-2958, e-mail: t.tolstikova@g.nsu.ru
Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7978-5514, e-mail: ussov1962@yandex.ru
Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 000-0002-1277-4113,
e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Information about the authors:

Kseniya N. Sorokina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7382-1470, e-mail: k.sorokina@g.nsu.ru
Tatyana G. Tolstikova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3750-2958,
e-mail: t.tolstikova@g.nsu.ru
Vladimir Yu. Usov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7978-5514,
e-mail: ussov1962@yandex.ru
Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences corresponding member of RAS, ORCID: 000-0002-1277-4113,
e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Поступила в редакцию 22.09.2025
После доработки 05.11.2025
Принята к публикации 23.01.2026

Received 22.09.2025
Revision received 05.11.2025
Accepted 23.01.2026