

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616.894-085

Голоборщева В.В., Кохан В.С.

Современное состояние анти-амилоидной терапии и поиск новых векторов комплексного лечения болезни Альцгеймера

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

В условиях глобального старения населения болезнь Альцгеймера (БА) становится серьезным вызовом для здравоохранения вследствие отсутствия эффективной патогенетической терапии и ограниченных возможностей симптоматического лечения. В начале 2000-х годов была предложена перспективная болезнь-модифицирующая стратегия лечения БА, направленная на удаление патологических агрегатов β -амилоидного пептида (А β) посредством антиамилоидных моноклональных антител (anti-A β mAbs). Несмотря на сопутствующую симптоматическую терапию, ряд препаратов группы anti-A β mAbs продемонстрировал низкую эффективность, в то время как другие не преодолели III фазу клинических испытаний. Кроме того, существенным ограничением данной стратегии стала высокая частота нежелательных явлений, наиболее значимыми из которых являются амилоид-связанные аномалии визуализации (ARIA): вазогенный отек и микрокровоизлияния. Таким образом, мультитаргетный подход, сочетающий удаление А β , активацию микроглии и модуляцию нейромедиаторных систем, не продемонстрировал ожидаемой клинической пользы. Данные обстоятельства указывают на необходимость пересмотра текущих терапевтических стратегий и поиск новых фундаментальных подходов к лечению БА. В представленном обзоре не только критически оценивается эффективность терапии БА антиамилоидными антителами, но также предлагаются концептуальные основы для дальнейшего развития терапевтических подходов, направленных на комплексное патогенетическое лечение БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; терапевтические стратегии; антиамилоидные моноклональные антитела; нейровоспаление; бета-амилоидный пептид; тау-белок; сенесценция; нейрорепарация

Для цитирования: Голоборщева В.В., Кохан В.С. Современное состояние анти-амилоидной терапии и поиск новых векторов комплексного лечения болезни Альцгеймера. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 180-186.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.180-186

Участие авторов: концепция и написание разделов, редактирование, оформление и подготовка к печати – Голоборщева В.В., Кохан В.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Кохан Виктор Сергеевич, e-mail: viktor_kohan@hotmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-75-10036-П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2026

Принята к печати 07.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Goloborshcheva V.V., Kokhan V.S.

Current state of anti-amyloid therapy and the search for new vectors in combined treatment of Alzheimer's disease

FSBSI "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

With the global population aging, Alzheimer's disease (AD) poses a formidable challenge to healthcare systems, as disease-modifying therapies are currently lacking and the effectiveness of symptomatic treatments remains limited. In the early 2000s, a promising disease-modifying strategy emerged, focusing on the clearance of pathological beta-amyloid (A β) aggregates using anti-amyloid monoclonal antibodies (anti-A β mAbs). Despite adjunctive symptomatic treatment, several anti-A β mAbs have demonstrated modest efficacy at best, while others failed to complete Phase III clinical trials. Furthermore, a significant limitation of this strategy is the high incidence

of adverse events, most notably amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), including vasogenic edema and microhemorrhages. Consequently, multi-target approaches combining A β clearance, microglial activation, and modulation of neurotransmitter systems have yet to achieve the expected clinical benefits. These circumstances underscore the urgent need to revise current therapeutic strategies and seek new fundamental approaches to AD treatment. This review provides a critical evaluation of the efficacy of anti-amyloid antibody therapy and proposes conceptual frameworks for the further development of therapeutic strategies aimed at comprehensive pathogenetic treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; therapeutic strategies; anti-amyloid monoclonal antibodies; neuroinflammation; amyloid-beta peptide; tau protein; senescence; neuroreparation

For citation: Goloborshcheva V.V., Kokhan V.S. Current state of anti-amyloid therapy and the search for new vectors in combined treatment of Alzheimer's disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2026; 70(2): 180-186. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.180-186

Author's contribution: discussion, analysis, writing and editing – Goloborshcheva V.V., Kokhan V.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Viktor S. Kokhan**, PhD, Senior researcher, Laboratory of general pathology of nervous system, Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: viktor_kokhan@hotmail.com

Information about the authors:

Goloborshcheva V.V., <https://orcid.org/0000-0003-2540-4303>

Kokhan V.S., <https://orcid.org/0000-0002-5512-4356>

Financing. This work was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-75-10036-P.

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

Received 25.01.2026

Accepted 07.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) – группа гетерогенных расстройств центральной нервной системы (ЦНС), представляющая одну из ключевых медико-социальных и экономических проблем современности в условиях демографического старения. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой НДЗ и характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных функций. На поздних стадиях заболевания когнитивный дефицит ассоциируется с выраженными моторными и нейропсихиатрическими нарушениями, что неизбежно ведёт к глубокой инвалидизации пациентов и летальному исходу [1, 2]. Согласно оценкам на 2025 г., число верифицированных случаев БА в США среди лиц старше 65 лет достигает ~7,2 миллиона [2]. В то же время данные математического моделирования, полученные в рамках исследования *Global Burden of Disease* [3], свидетельствуют о том, что распространенность БА в Российской Федерации на 2025 год достигла 1,85 млн человек – это особенно значимо на фоне ограниченной доступности официальной статистики по данному заболеванию.

На сегодняшний день отсутствуют методы терапии, обеспечивающие полное патогенетическое излечение

БА. Как классические, так и экспериментальные подходы по-прежнему направлены на замедление темпов прогрессирования заболевания, стабилизацию когнитивного статуса и симптоматическую коррекцию, при этом их клинический эффект носит транзиторный характер [4, 5]. Несмотря на активное внедрение в клиническую практику в 2021–2025 годах болезнь-модифицирующих препаратов (disease-modifying drugs) на основе антиамилоидных моноклональных антител (anti-A β mAbs), их применение продемонстрировало лишь умеренную эффективность в замедлении нейродегенерации на ранних стадиях БА. Данные препараты не обеспечивают стагнацию или регресс патологического процесса, а также не позволяют достичь полного купирования нейропсихиатрических расстройств, индуцируя при этом серьезные побочные эффекты [6, 7]. Более того, ряд исследователей рассматривает использование anti-A β mAbs скорее как компонент расширенной симптоматической терапии, нежели как истинно болезнь-модифицирующую стратегию [8].

Ограниченная эффективность современных терапевтических подходов диктует необходимость пересмотра существующей парадигмы лечения, что обуславливает проведение анализа перспективных векторов расширения стратегий, нацеленных на достижение этиопатогенетической коррекции БА.

Ограниченный клинический успех и риски осложнений при терапии anti-A β mAbs

На протяжении более чем двух десятилетий амилоидная гипотеза являлась доминирующей парадигмой разработки терапевтических средств против БА, несмотря на отсутствие убедительных доказательств центрального постулата о первичной роли агрегатов A β в этиопатогенезе спорадических форм заболевания [9]. В ходе эволюции представлений о механизмах нейродегенерации на смену ей пришла новая A β -tau(τ)-каскадная гипотеза. Согласно данной концепции, патологическая агрегация A β формирует благоприятные условия для последующей инициации, распространения и реализации протеотоксического потенциала τ -белка – ключевого протеина, ассоциированного с микротрубочками.

Доклиническое исследование, продемонстрировавшее эффективность пассивной иммунизации против A β на животных моделях [10], заложило основу для разработки стратегий терапии БА на основе anti-A β mAbs. Одобрение адуканумаба (aducanumab) в 2021 году на основании суррогатной конечной точки (снижения нагрузки A β -бляшек в мозге) стало спорным прецедентом, вызвавшим широкую научную дискуссию. В начале 2024 года производитель добровольно прекратил его коммерческое распространение, что, по всей видимости, было обусловлено отсутствием убедительного подтверждения клинической эффективности [7]. Напротив, два других представителя anti-A β mAbs – леканемаб (lecanemab) и донанемаб (donanemab) – в рамках III фазы клинических исследований продемонстрировали статистически значимое, хотя и умеренное замедление прогрессирования когнитивной дисфункции у пациентов на ранней симптоматической стадии БА: на ~27–35% относительно группы плацебо в течение 18 месяцев наблюдения. По результатам позитронно-эмиссионной томографии данный эффект сопровождался выраженной элиминацией A β на 55–70 центилоидов для леканемаба или до уровня ниже порогового значения детекции для донанемаба [11–13]. Важно отметить, что терапевтическое окно этих препаратов было ограничено ранними стадиями развития БА: при высоком содержании τ -белка в мозге, соответствующем развернутой стадии БА, эффективность донанемаба практически нивелировалась [12, 13].

Несмотря на умеренно позитивные результаты, данные клинических испытаний леканемаба и донанемаба вызывают обоснованный скепсис в научном сообществе ввиду ряда методологических допущений. Так, в отчете авторы указывают, что статистический анализ результатов III фазы клинических испытаний донанемаба (TRAILBLAZER-ALZ 2) проводился без поправки на

множественные сравнения, что существенно повышает вероятность ложноположительных результатов (риск ошибки I рода) [12]. Кроме того, использование внешних контрольных групп вместо внутреннего плацебо-контроля может приводить к несопоставимости выборок и возникновению систематической ошибки отбора (selection bias), что в конечном итоге искажает итоговую оценку эффективности [14, 15]. При этом, несмотря на достижение статистической значимости, в ряде исследований размер клинического эффекта anti-A β mAbs оказался недостаточно большим, хотя и достигал минимально значимых клинических различий (MCID) [16]. Необходимо также подчеркнуть ярко выраженный гендерно-зависимый ответ на терапию леканемабом, показанный в ходе клинических испытаний (Clarity AD): согласно результатам байесовского анализа, у женщин вероятность отсутствия клинического эффекта была в ~6 раз выше, чем вероятность его наличия, несмотря на эквивалентную степень элиминации A β -бляшек у обоих полов [17, 18].

Введение anti-A β mAbs также сопровождалось развитием специфических побочных эффектов, классифицируемых как ARIA – амилоид-связанные аномалии визуализации. Данный спектр патологий включает ARIA-E (вазогенный отёк или выпот) и ARIA-H (церебральные микрокровоизлияния и поверхностный сидероз). В ходе клинических испытаний донанемаба и леканемаба были верифицированы единичные случаи летальных исходов, патогенетически детерминированных тяжелыми формами ARIA. Также примечательно, что риск развития осложнений, прямо связанных с ARIA, включая фатальные, наиболее высок у гомозиготных носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E (APOE- $\epsilon 4$) [16, 19, 20].

Ввиду выявленных угроз безопасности и ограниченного терапевтического эффекта, характеризующегося лишь умеренным замедлением когнитивного снижения на фоне прогрессирования основного заболевания, вопрос об оптимальном соотношении «польза/риск» при внедрении данных препаратов в широкую клиническую практику остается дискуссионным.

Анализ причин низкой клинической эффективности терапии anti-A β mAbs

Терапия anti-A β mAbs является частным вариантом стратегии модуляции микроглияльной активности [21, 22], предполагающим селективное удаление A β , включая наиболее токсичные промежуточные формы, посредством антителозависимого фагоцитоза. Несмотря на высокую специфичность моноклональных антител, их применение неизбежно индуцирует переход микроглии в провоспалительный фенотип (M1) и активацию системы комплемен-

та, что сопряжено с риском развития системного нейровоспаления и васкулита [23]. Отсутствие сильной положительной корреляции между степенью редукции Аβ-бляшек и клинической динамикой указывает на существование иных детерминант терапевтического эффекта anti-Aβ mAbs [11–13]. Частью этих механизмов может быть неспецифическая активность реактивной микроглии, направленная на элиминацию (хоть и в значительно меньшей степени) других патологических агрегатов (например, τ-белка), клеточного дебриса и сенесцентных клеток. Однако избыточная поляризация микроглии в провоспалительный фенотип M1, обеспечивающая этот эффект, связана с проявлением побочных эффектов ARIA [23]. Вместе с тем необходимо отметить, что функциональный ресурс микроглии может быть ограничен вследствие перегрузки лизосомального аппарата и энергетического истощения, обусловленных фагоцитозом Аβ [24]. Учитывая, что при БА накопление Аβ носит паннейрональный характер, а нейродегенеративный процесс – избирательный, поскольку существенно не затрагивает, *inter alia*, теменную кору и мозжечок [25, 26], вызванное anti-Aβ mAbs нейровоспаление способно спровоцировать патологические изменения в исходно интактных структурах головного мозга [27].

Другая причина низкой эффективности терапии anti-Aβ mAbs проистекает из первой и заключается в значительно менее выраженном (в сравнении с клиренсом Аβ) очищении ЦНС от патологических агрегатов τ-белка. Это предположение подтверждается отсутствием статистически значимого клинического эффекта на развернутой симптоматической и поздней стадиях БА, для которых характерно высокое содержание агрегированных форм τ-белка в тканях мозга [28]. Эта закономерность также подтверждается значительно меньшей вероятностью достижения клинического эффекта у женщин. Действительно, БА свойственен половой диморфизм с более агрессивным течением у женщин, что реализуется именно за счёт ускоренного накопления τ-белка в ЦНС [29, 30].

Еще одной значимой причиной низкой эффективности anti-Aβ mAbs является исключительно внеклеточная локализация их действия. Это препятствует прямой элиминации наиболее токсичных пулов растворимых агрегатов гиперфосфорилированного τ-белка, Аβ, а также ДНК-связывающего белка 43 (TDP-43) (при коморбидных патологиях), локализованных внутриклеточно. Клиренс этих субстратов путем фагоцитоза становится возможным только после гибели нейронов и клеток глии, что сопровождается высвобождением их содержимого в межклеточное пространство.

В конечном итоге, даже при успешной элиминации патологических белковых агрегатов (преимущественно

Аβ и, в значительно меньшей степени, τ), терапия anti-Aβ mAbs не обеспечивает физиологического восстановления нервной ткани и не обладает регенеративным потенциалом. В частности, в патогенезе БА наблюдается выраженный дисбаланс процессов торможения и возбуждения, разобщение функциональной интеграции гиппокампадно-неокортикального контура, сенесцентный статус глиальных клеток и дисфункция нейронов различного генеза – от митохондриальной дисфункции и метаболических нарушений до дестабилизации синапсов и редукции шипикового аппарата [31–34]. В свете этого важно отметить способность «больных» нейронов распространять патологический процесс на окружающие клетки (эффект свидетеля) и транссинаптически на функционально сопряженные нейрональные сети Аβ/τ-независимым путём [35].

Перспективные векторы развития патогенетического лечения БА

Анализ причин ограниченной эффективности терапии anti-Aβ mAbs может стать ключом к разработке принципиально новой стратегии патогенетического лечения БА. Учитывая, что применение данных препаратов на фоне стандартной симптоматической терапии не продемонстрировало синергического эффекта (т.е. значимый вклад последней в достигнутый клинический эффект отсутствовал) [11, 13], мы постулируем недостаточность простого мультитаргетного подхода. Новая перспективная стратегия лечения должна основываться на комплексном воздействии, охватывая все ключевые звенья патогенеза БА. Однако необходимо учитывать, что одновременное воздействие на некоторые мишени может быть контрпродуктивным ввиду их возможного антагонизма. Так, предлагаемая рядом исследователей стратегия растормаживания ЦНС, направленная на восстановление функциональной целостности кортико-лимбической системы [34, 36], может быть эффективна исключительно на стадии нейрорепарации после снижения Аβ/τ-нагрузки, но не на фоне терапии anti-Aβ mAbs, поскольку она будет способствовать распространению нейродегенерации [37]. Наряду с этим, терапия anti-Aβ mAbs потенциально несовместима с антиоксидантами и антиапоптотическими препаратами, применение которых будет способствовать выживанию сенесцентных клеток. Таким образом, новая стратегия патогенетического лечения БА должна быть каскадной и учитывать совместимость фармакологических и физиотерапевтических воздействий в зависимости от стадии лечения.

Анализ литературы позволяет выделить наиболее перспективные векторы патогенетической терапии болезни Альцгеймера (БА). Так, стимуляция систем кон-

троля протеома (убиквитин-протеасомная и аутофаго-лизосомальная системы) призвана обеспечить эффективную очистку нейронов от агрегатов Аβ, τ и TDP-43. Такой подход позволит воздействовать на внутриклеточные пулы патогенных белков, недоступные для терапии моноклональными антителами, и предотвратить транс-синаптическое распространение патологии. Дополнительный эффект может оказать модулирующее влияние на γ-секретазу, что снизит продукцию Аβ [7, 38]. Однако в случае глубокой дисфункции нейронов и накопления сенесцентных глиальных клеток целесообразно уничтожение патологических клеток (в том числе с помощью mAbs). Такая стратегия не только сделает патогенные белки доступными для фагоцитоза [32, 39], но и предотвратит распространение нейродегенерации Аβ/τ-независимым путём [35]. Поскольку при БА страдают практически все нейромедиаторные системы, коррекция их метаболизма несомненно принесёт клиническую пользу [33]. Кроме традиционных мишеней (глутамат-, ГАМК- и ацетилхолинергические системы), особого внимания среди оставшихся заслуживают методы восстановления адренергической иннервации. Действительно, норадреналин не только выполняет функции нейромодулятора, но и способен активировать аутофаго-лизосомальный путь, а также индуцирует синтез BDNF. Последнее обеспечивает нейротрофическую поддержку кортикальных пирамидных нейронов и холинергических нейронов ядра Мейнерта [40]. Примечательно, что именно голубое пятно (locus coeruleus) – основной источник норадреналина – вовлекается в τ-опосредованную нейродегенерацию на самых ранних стадиях [41]. Наконец, критически важными направлениями остаются стимуляция нейрогенеза, пролиферация покоящихся стволовых клеток и ремиелинизация [42, 43].

Заключение

На протяжении более чем двух десятилетий амилоидная гипотеза оставалась доминирующей парадигмой в изучении этиопатогенеза болезни Альцгеймера. Однако в связи с критическим пересмотром достоверности классических исследований патоморфологического материала и накоплением данных об отсутствии значимого клинического эффекта анти-Аβ-терапии на развернутых стадиях за-

болевания в научном сообществе назрела необходимость концептуальной смены подходов. Неудовлетворительные результаты применения моноклональных антител к Аβ диктуют потребность в поиске альтернативных мишеней и разработке более сложных патогенетических стратегий лечения. Предложенные нами пути воздействия на ключевые звенья патогенеза БА можно разделить на три каскада: 1) уничтожение сенесцентных клеток и «больных» нейронов; 2) очистка нервной ткани от патологических белковых агрегатов (включая Аβ, τ и TDP-43), стимулирование убиквитин-протеасомной и аутофаго-лизосомальной систем; 3) нейрорепарация, включающая в себя стимулирование нейрогенеза, пролиферацию покоящихся стволовых клеток, улучшение нейротрофического обеспечения и восстановление метаболизма нейромедиаторов.

Разработка эффективных средств для реализации комплексной каскадной стратегии патогенетического лечения БА является одной из основных задач современной нейробиологии и молекулярной медицины.

Список сокращений

БА – болезнь Альцгеймера;
ЦНС – центральная нервная система;
НДЗ – нейродегенеративные заболевания;
Аβ – β-амилоидный пептид (амилоид-бета);
anti-Aβ mAbs – анти-амилоидные моноклональные антитела (от англ. anti-amyloid beta monoclonal antibodies);
ARIA – амилоид-связанные аномалии визуализации (от англ. amyloid-related imaging abnormalities);
ARIA-E – амилоид-связанные аномалии визуализации, тип «отёк» (от англ. ARIA-edema);
ARIA-H – амилоид-связанные аномалии визуализации, тип «микровоизлияние/сидероз» (от англ. ARIA-hemorrhage);
APOE-ε4 – аллель ε4 гена аполипопротеина E (от англ. apolipoprotein E ε4 allele);
MCID – минимально значимо клинически важное отличие (от англ. Minimal Clinically Important Difference);
τ – тау-белок; протеин, ассоциированный с микротрубочками (от англ. tau protein);
TDP43 – ДНК-связывающий белок транскриптивного ответа 43 кДа (от англ. Transactive Response DNA Binding Protein 43 kDa).

Литература / References

1. Shaw J.S., Huang P.C., Rosenberg P.B., Peters M.E. Motor symptoms in autopsy-confirmed Alzheimer's disease increase the risk of progression to severe cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*. 2025; 21(3): e70039. <https://doi.org/10.1002/alz.70039>
2. 2025 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2025; 21(4): e70235. <https://doi.org/10.1002/alz.70235>
3. Nichols E., Steinmetz J.D., Vollset S.E. et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022; 7(2): e105–25. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00249-8)
4. Wu C.-K., Fuh J.-L. A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer's disease spectrum. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2025; 88(7): 495–502. <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000001252>
 5. Liu S., Zhao M., Liu Y. et al. Comparative efficacy and safety of symptomatic therapy and disease-modifying therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2025; 19: 1656906. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1656906>
 6. Hardy J. Alzheimer's Disease: Treatment Challenges for the Future. *Journal of Neurochemistry*. 2025; 169(8) e70176. <https://doi.org/10.1111/jnc.70176>
 7. Makin S. The future of Alzheimer's treatment. *Nature*. 2025; 640(8059): S4–6. <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01102-2>
 8. Vissel B. Anti-amyloid antibodies for Alzheimer's disease are not truly disease modifying. *BMJ*. 2026; 392: s28. <https://doi.org/10.1136/bmj.s28>
 9. Kepp K.P., Robakis N.K., Høilund-Carlsen P.F. et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain*. 2023; 146(10): 3969–90. <https://doi.org/10.1093/brain/awad159>
 10. Schenk D., Barbour R., Dunn W. et al. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999; 400(6740): 173–7. <https://doi.org/10.1038/22124>
 11. van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023; 388(1): 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
 12. Zimmer J.A., Sims J.R., Evans C.D. et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2026; 13(2): 100446. <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100446>
 13. Sims J.R., Zimmer J.A., Evans C.D. 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>
 14. Forlenza O.V., Barbosa B.J.A.P. What are the reasons for the repeated failures of clinical trials with anti-amyloid drugs for AD treatment? *Dementia & Neuropsychologia*. 2025; 19: e2025E001. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2025-e001>
 15. Bock C., Bergman H. Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: Not the Way Forward. *Canadian Geriatrics Journal*. 2025; 28(4): 400–2. <https://doi.org/10.5770/cgj.28.888>
 16. Avgerinos K.I., Manolopoulos A., Ferrucci L., Kapogiannis D. Critical assessment of anti-amyloid-beta monoclonal antibodies effects in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis highlighting target engagement and clinical meaningfulness. *Sci. Rep.* 2024; 14(1): 25741. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75204-8>
 17. Teipel S.J., Tang Y., Khachaturian A. Sex differences in treatment effects of lecanemab and donanemab: A Bayesian reanalysis of CLARITY-AD and TRAILBLAZER-ALZ2. *Alzheimer's Dement. (NY)*. 2025; 11(3): e70155. <https://doi.org/10.1002/trc2.70155>
 18. Andrews D., Ducharme S., Chertkow H. et al. The higher benefit of lecanemab in males compared to females in CLARITY AD is probably due to a real sex effect. *Alzheimer's & Dementia*. 2025; 21(1): e14467. <https://doi.org/10.1002/alz.14467>
 19. Honig L.S., Sabbagh M.N., van Dyck C.H. et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024; 16(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01441-8>
 20. De Strooper B., Haass C., Hardy J., Zetterberg H. The regulatory rollercoaster continues – EMA refuses donanemab. *The Lancet*. 2025; 405(10492): 1810–2. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00833-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00833-5)
 21. Li T., Lu L., Pember E. et al. New Insights into Neuroinflammation Involved in Pathogenic Mechanism of Alzheimer's Disease and Its Potential for Therapeutic Intervention. *Cells*. 2022; 11(12): 1925. <https://doi.org/10.3390/cells11121925>
 22. Andreasson K.I., Bachstetter A.D., Colonna M. et al. Targeting innate immunity for neurodegenerative disorders of the central nervous system. *J. Neurochem*. 2016; 138(5): 653–93. <https://doi.org/10.1111/jnc.13667>
 23. Bathini P., Schilling S., Lemere C.A. Anti-Amyloid Immunotherapy for AD: A Potential Link between ARIA and Complement. *Alzheimer's & Dementia*. 2024; 20(S1): e093183. <https://doi.org/10.1002/alz.093183>
 24. Millet A., Ledo J.H., Tavazoie S.F. An exhausted-like microglial population accumulates in aged and APOE4 genotype Alzheimer's brains. *Immunity*. 2024; 57(1): 153–170.e156. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.12.001>
 25. Christova P., James L.M., Georgopoulos A.P. Brain volumes discriminate clinical dementia rating scale categories. *Scientific Reports*. 2025; 15(1): 39852. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-23418-9>
 26. Sideris D.I., Danial J.S.H., Emin D. et al. Soluble amyloid beta-containing aggregates are present throughout the brain at early stages of Alzheimer's disease. *Brain Communications*. 2021; 3(3): fcab147. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab147>
 27. Cai L., Fan Q., Pang R. et al. Microglia programmed cell death in neurodegenerative diseases and CNS injury. *Apoptosis*. 2025; 30(1): 446–65. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-02041-5>
 28. Zheng Q., Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein & Cell*. 2025; 16(2): 83–120. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae026>
 29. Hoenig M.C., Dzialis V., Doering E. et al. Modifiable Factors Associated with the Longitudinal Increase and Spatial Extent of Tau Pathology in Alzheimer Disease. *J. Nucl. Med.* 2026; 67(2): 291–6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.125.270593>
 30. Do A.N., Song S., Ali M. et al. CSF proteomic profiling with amyloid and tau pathology identifies distinctive sex-specific alteration of multiple proteins involved in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2026; 22(1): e71063. <https://doi.org/10.1002/alz.71063>
 31. Moreira I.P., Vieira-Coelho M.A., Guimarães J. Dopamine System Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Psychogeriatrics*. 2025; 25(5): e70097. <https://doi.org/10.1111/psyg.70097>
 32. Kuźniar J., Kozubek P., Czaja M. et al. Connections Between Cellular Senescence and Alzheimer's Disease – A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(17): 8638. <https://doi.org/10.3390/ijms26178638>
 33. Akyuz E., Arulsamy A., Aslan F.S. et al. An Expanded Narrative Review of Neurotransmitters on Alzheimer's Disease: The Role of Therapeutic Interventions on Neurotransmission. *Molecular*

- Neurobiology*. 2025; 62(2): 1631–74. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04333-y>
34. Wei X., Campagna J.J., Jagodzinska B. et al. A therapeutic small molecule enhances γ -oscillations and improves cognition/memory in Alzheimer's disease model mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2024; 121(33): e2400420121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2400420121>
35. Filippatou A.G., Calabresi P.A., Saidha S., Murphy O.C. Spotlight on Trans-Synaptic Degeneration in the Visual Pathway in Multiple Sclerosis. *Eye and Brain*. 2023; 15: 153–60. <https://doi.org/10.2147/eb.S389632>
36. Manippa V., Palmisano A., Filardi M. et al. An update on the use of gamma (multi)sensory stimulation for Alzheimer's disease treatment. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022; 14: 1095081. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1095081>
37. Roemer-Cassiano S.N., Wagner F., Evangelista L. et al. Amyloid-associated hyperconnectivity drives tau spread across connected brain regions in Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2025; 17(782): eadp2564. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp2564>
38. Yin H., Wang Y., Ren Z. et al. TDP43 is a newly identified substrate for PS1, enhancing the expression of APP following cleavage. *Cell Death Discovery*. 2025; 11(1): 76. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02340-z>
39. Suda M., Shimizu I., Katsuumi G. et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nature Aging*. 2021; 1(12): 1117–26. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00151-2>
40. Shekari A., Fahnestock M. Retrograde Axonal Transport of Neurotrophins in Basal Forebrain Cholinergic Neurons. *Methods in Molecular Biology*. 2022; 2431: 249–70. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1990-2_13
41. Torok J., Maia P.D., Anand C., Raj A. Searching for the cellular underpinnings of the selective vulnerability to tauopathic insults in Alzheimer's disease. *Communications Biology*. 2025; 8(1): 195. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07575-1>
42. Dwamena A., Beragama-Arachchi R., Wang H. Boosting Neurogenesis as a Strategy in Treating Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(18): 8926. <https://doi.org/10.3390/ijms26188926>
43. Zota I., Chanoumidou K., Gravanis A., Charalampopoulos I. Stimulating myelin restoration with BDNF: a promising therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2024; 18: 1422130. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1422130>

Сведения об авторах:

Голоборцева Валерия Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП», educadobelleza@gmail.com

Кохан Виктор Сергеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП», viktor_kohan@hotmail.com