

БИОХИМИЯ

© БАЗАРНЫЙ В.В., СИДЕНКОВА А.П., 2024

Базарный В.В.^{1,2}, Сиденкова А.П.¹

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ САЛИВАРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 620028, Екатеринбург, Россия;

²ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

В современной научной литературе сформировано представление о значении лабораторных параметров крови и ликвора, к которым относят тау-белки и бета-амилоидные белки в диагностике болезни Альцгеймера. Не менее важны биомаркеры когнитивных функций на додементной стадии - при умеренных когнитивных нарушениях (УКН). Новые возможности в данном направлении открывает неинвазивная диагностика - исследование маркеров ротовой жидкости (РЖ).

Цель: решение вопроса - существуют ли потенциальные слюварные биомаркеры УКН? Для его решения в поисковой системе по биомедицинским исследованиям PubMed за 10 лет по ключевым словам «salivary biomarkers of mild cognitive impairment» найдено 47 публикаций. Из них, как соответствующих цели обзора, отобрано 28 статей, относящихся к предмету исследования. Они включали 7 описательных обзоров, 4 систематических обзора, 1 метаанализ, 16 оригинальных статей (в том числе, одну с результатами многоцентрового исследования). Среди проанализированных параметров - лёгкие цепи нейрофиламентов, глиальный фибриллярный кислый белок, каспаза-8, общий белок, гаптоглобин, матриксная металлопротеиназа 9, цистатин С, стратифин (белок 14.3.3), витамин B₁₂, фолиевая кислота, витамин D₃, холестерин и его фракции, триглицериды, С-реактивный белок, кортизол и некоторые другие. Особое внимание среди них привлекает лактоферрин (ЛФ), обладающий высокой диагностической эффективностью. Анализ концентрации слюварного ЛФ позволяет различать пациентов от когнитивно здоровых лиц с высокой долей достоверности. Уровень данного биомаркера в РЖ коррелировал с содержанием тау-белков в ликворе и низкими показателями шкалы MMSE, указывающими на наличие когнитивных расстройств. В прогнозировании снижения когнитивных функций важна оценка аллелей генов APOE, CR1, CLU, PICALM. Новые перспективы в развитии слювадиагностики когнитивных нарушений исследователи связывают с развитием протеомного анализа и исследованием внеклеточных везикул.

Ключевые слова: биомаркеры; умеренные когнитивные нарушения; ротовая жидкость; обзор.

Для цитирования: Базарный В.В., Сиденкова А.П. Потенциальные слюварные биомаркеры умеренных когнитивных нарушений (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (1): 5-10.

DOI: <https://doi.org/10.51620-0869-2084-2024-69-1-5-10>

Для корреспонденции: Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ЦНИЛ; e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 10.11.2023

Принята к печати 15.01.2024

Опубликовано 17.01.2024

Bazarny V.V.^{1,2}, Sidenkova A.P.¹

POTENTIAL SALIVARY BIOMARKERS OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (REVIEW OF LITERATURE)

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

Currently is known an idea of the importance of laboratory parameters, which include p tau- proteins and beta-amyloid proteins (in plasma and liquor) in the diagnosis of Alzheimer's disease. Biomarkers of cognitive impairment at the pre-segment stage are equally important. New opportunities in this direction are opened by noninvasive diagnostics - the study of salivary markers. The aim of this review was to solve the question - are there potential salivary biomarkers of moderate cognitive impairment? In the search engine for biomedical research PubMed for 10 years, 47 publications were found using the keywords "salivary biomarkers of mild cognitive impairment". Of these, 28 articles were selected as corresponding to the purpose of this review. They included 7 descriptive reviews, 4 systematic reviews, 1 meta-analysis, 16 original articles (including one with the results of a multicenter study). Among the analyzed parameters are light chains of neurofilaments, glial fibrillar acid protein, caspase-8, total protein, haptoglobin, matrix metalloproteinase 9, cystatin C, stratifin (protein 14.3.3), vitamin B₁₂, folic acid, vitamin D₃, cholesterol and its fractions, triglycerides, C-reactive protein, cortisol and others. Lactoferrin (LF) has a high diagnostic efficiency. Analysis of the salivary LF concentration

makes it possible to distinguish patients from cognitively healthy individuals with a high degree of confidence. The level of this biomarker in oral fluid correlated with the content of tau proteins in the cerebrospinal fluid and low MMSE scores indicating the presence of cognitive disorders. It is important to evaluate alleles of APOE, CR1, CLU, PICALM genes in predicting cognitive decline. We associate new prospects in the development of salivadiagnostics of cognitive disorders with the development of proteomic analysis and the study of extracellular vesicles.

Key words: biomarkers; mild cognitive impairment; oral fluid; review.

For citation: Bazarnyi V.V., Sidenkova A.P. Potential salivary biomarkers of mild cognitive impairment (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (1): 5-10. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-1-5-10>

For correspondence: *Bazarnyi Vladimir Viktorovich*, PhD, Professor, Chief Researcher of the Central Research Lab., e-mail: vlad-bazarnyi@yandex.ru

Information about authors:

Bazarnyi V.V., <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>;

Sidenkova A.P., <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgments. *The study had no sponsor support.*

Received 10.11.2023

Accepted 15.01.2024

Published 17.01.2024

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) - незначительное снижение познавательных функций: памяти, внимания, восприятия информации и способности к мыслительным операциям, установлению причинно-следственных связей. Стоит отметить, что терминологическая неопределённость в отношении категории додементных расстройств, к которым относится УКН, сохраняется до настоящего времени. В литературе синонимично упоминается синдром мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment - MCI) как неврологическое расстройство с когнитивными нарушениями, которые не являются достаточно значительными, чтобы мешать инструментальной деятельности в повседневной жизни. Значимость проблемы УКН детерминирована его высокой распространённостью, вероятностной конверсией в деменцию, большим удельным весом психопатологических некогнитивных симптомов (аффективных, психотических, поведенческих), существенно снижающих социальную активность и качество жизни больных. Нейробиологическими особенностями УКН являются гипоперфузия и гипометаболизм в височно-теменной коре, атрофия медиальной височной доли, структур обонятельного мозга. Встречаемость додементных когнитивных расстройств в старших возрастных группах экспоненциально возрастает с каждым пятилетием жизни, что актуально при современных демографических трендах. По мнению многих исследователей, УКН представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией, имеет повышенный риск перехода в деменцию в течение ближайших 3-5 лет, что определяет необходимость его раннего выявления. Диагностика этих состояний основывается на клинических (иногда - радиологических) признаках, объективных результатах когнитивного скрининга и нейропсихологической оценке согласно классификации DSM (<http://www.dsm5.org>) [1, 2]. Многие авторы отмечают, что существует определённая потребность в ряде случаев не только в стандартизированных когнитивных тестах, но и в лабораторных биомаркерах плазмы и ликвора, которые могут по-

высить чувствительность объективных методов ранней диагностики [1,3].

На основании авторитетных исследований установлен ряд параметров крови и спинномозговой жидкости, которые используют в лабораторной диагностике болезни Альцгеймера (БА). Это прежде всего повышенный уровень tau-белков (общего и фосфорилированного) и их соотношение, снижение содержания амилоидного белка Аβ-42 в спинномозговой жидкости. Эти лабораторные тесты оказываются информативными чаще всего при выраженной манифестации симптомов заболевания. В отношении лабораторных признаков УКН данные более скромны. Некоторые авторы считают информативными маркерами УКН, в частности - при сосудистой деменции, уровень лёгких цепей нейрофиламентов (Нф), белка S100, фактора некроза опухолей и некоторые другие. Определённое значение имеют современные генетические методы исследования - выявление носительства патологического гена *APOE4*, экспрессии микроРНК (mir-93, mir-146a) [4 - 7].

Не вызывает сомнения, что не менее важным, чем диагностика БА, является раннее выявление УКН и возможность прогнозирования их прогрессирования до БА. Двигаясь в этом направлении уже целый ряд лабораторий, включая и нашу, пытаются выявить ранние клеточные и молекулярные признаки деменции с помощью неинвазивной диагностики - исследования смешанной слюны (называемой часто ротовой жидкостью - РЖ) [8, 9]. Целесообразность такого подхода связана с малоинвазивностью получения биоматериала, обоснованность - многочисленными данными о корреляции концентрации плазменных и слюварных аналитов, в частности - цитокинов [10]. В ряде обзоров всё же представлена клиническая ценность маркеров, содержащихся в РЖ, при БА. Вопрос о слюварных биомаркерах УКН, когда клинические проявления не слишком отчётливо проявляются и диагностика их может быть затруднена, а поэтому отсрочено своевременное начало лечения, в литературе освещён недостаточно.

Цель: решение вопроса - существуют ли потенциальные слюварные биомаркеры УКН?

Для ответа на этот вопрос в поисковой системе по

биомедицинским исследованиям PubMed за 10 лет по ключевым словам «salivary biomarkers of mild cognitive impairment» найдено 47 публикаций. Из них, как соответствующих цели обзора, отобрано 28 статей, относящихся к предмету исследования - саливарным биомаркерам УКН. Они включали 7 описательных обзоров, 4 систематических обзора, 1 мета-анализ, 16 оригинальных статей (в том числе - одну с результатами многоцентрового исследования). Как следует из этих данных, количество работ, посвящённых данной проблеме невелико, их результаты порой противоречивы. Одни авторы находят повышенный уровень у пациентов tau-белков и Aβ42 [11, 12], другие исследователи отмечают, что концентрация в РЖ tau-белков при УКН незначительно отличалась (повышалась) от показателя у когнитивно здоровых лиц [13].

Более оптимистичные результаты получены при исследовании саливарного железосвязывающего белка лактоферрина (ЛФ) [14]. Его уровень в РЖ прогрессивно снижался у пациентов с УКН. Диагностическая чувствительность (ДЧ) и диагностическая специфичность (ДС) при содержании саливарного ЛФ менее 5,63 мкг/мл (cut-off) составили 87% и 93% соответственно, интегральный показатель клинической ценности - площадь под ROC кривой (AUC) = 0,93. При величине «cut-off» ЛФ менее 7,43 мкг/мл AUC возрастает до 1,0 (специфичность и чувствительность - 100%). То есть, определение уровня ЛФ в РЖ позволяет различать пациентов с УКН от когнитивно здоровых лиц с высокой долей достоверности [15]. Концентрация ЛФ в РЖ коррелировала с содержанием tau-белков в ликворе и низкими показателями «Краткой шкалы оценки психического статуса» (Mini-Mental State Examination, MMSE), указывающими на наличие когнитивных расстройств. Данные о ЛФ как о кандидате в биомаркеры важны, потому что почти у 20% пациентов с УКН и повышенным уровнем ЛФ содержание tau-белков в ликворе остаётся нормальным [16, 17].

В последние годы большое внимание уделяется клинико-диагностическому значению определения в крови и ликворе биомаркера аксонального повреждения - лёгких цепей нейрофиламентов (Нф). В одном из исследований их уровень измерен в РЖ у 47 пациентов с УКН и у 17 здоровых добровольцев. Разницы в содержании Нф в РЖ между группами не установлено, хотя в крови их уровень повышен у больных. Концентрация саливарных Нф не коррелировала с концентрациями Aβ42, tau-белками в ликворе. На этом основании сделано заключение о том, что Нф обнаруживаются в смешанной слюне, но они не отражают нейродегенерацию в головном мозге [18]. Это представляется вполне логичным, поскольку в патогенезе когнитивных расстройств в большей степени на ранних этапах страдают не аксональные, а нейрональные функции.

Следующий изучаемый маркер - глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein - GFAP) является основным компонентом цитоскелета астроцитов, избыточно экспрессируется при БА. GFAP и биомаркеры нейродегенерации, воспаления и апоптоза определены в РЖ у 20-ти пациентов с амнестическим (гиппокампальным) и однодоменным клиническими типами УКН и у когнитивно здоровых добровольцев. Обнаружено, что уровень саливарного GFAP значи-

тельно снижен у пациентов с УКН, он коррелировал с изученными биомаркерами Aβ42 и каспаза-8 [19]. Вероятно, это является отражением глиальной дисфункции при когнитивных расстройствах.

С целью расширения данных о возможностях саливадиагностики УКН разными группами авторов определены такие показатели как общий белок, гаптоглобин, матриксная металлопротеиназа 9, цистатин С, антагонист рецептора ИЛ-1 и стратифин (белок 14.3.3), витамин B₁₂, фолиевая кислота, витамин D₃, холестерин и его фракции, триглицериды, С-реактивный белок. Установлено заметное снижение в РЖ при УКН уровня стратифина, повышение уровня витаминов B₁₂ и D₃ [17, 20, 21].

При этом, включение в разработанные авторами «базовые» модели диагностики, учитывающие возраст, пол и статус аллеля APOE ε4, таких показателей как общий белок и стратифин, показали отличную чувствительность и специфичность (AUC=0,97) в выявлении пациентов с когнитивными нарушениями [17]. При этом мы понимаем, что стратифин, как и общий белок, является неспецифичным маркером когнитивных нарушений. В частности, повышение стратифина зарегистрировано при различных заболеваниях, прежде всего - онкологических [21].

Интересные данные получены о том, что в РЖ у пациентов с УКН повышалась активность амилазы [22]. В другом исследовании показано возрастание активности данного фермента при УКН у пациентов после комплекса интерактивных физических и когнитивных нагрузок (в том числе - видеоигры на планшете). Одновременно повышались и показатели когнитивных функций [23]. Существующее некоторое противоречие результатов этих двух работ может быть разрешено в результате последующих исследований на более представительных группах пациентов.

В ряде работ оценивали содержание гормонов в РЖ при УКН. Уровень дегидроэпиандростерона в слюне коррелировал когнитивными тестами. Заметных различий в его содержании у здоровых и при УКН нет [24]. Концентрация другого гормона - кортизола в РЖ при лёгких когнитивных расстройствах повышена [25].

Данные о саливарных маркерах УКН остаются ограниченными, но в некоторых публикациях сделана оценка клинической ценности этих показателей (см. таблицу).

Новые перспективы в поиске саливарных биомаркеров лёгких когнитивных расстройств открыл протеомный анализ. Он позволил среди 1459 белков РЖ (из которых 288 общих с ликворными), выявить разнообразные белки, относительно специфичные по отношению к УКН. Они относятся к различным биохимическим циклам и путям - свертывание крови, воспаление, сигнальные пути цитокинов и интегринов. Наибольший интерес среди них вызывает транстиретин (TTR) - белок, осуществляющий транспорт тироксина и ретинола в плазме и ликворе. Он участвует в клиренсе Aβ-42, гибели нейронов, способствует связыванию амилоидных белков, предотвращая их фибрилlogenез и агрегацию, т. е. участие в повреждении ткани мозга. Поэтому неудивительно его снижение при когнитивных расстройствах. Но различий по уровню саливарного TTR при БА и УКН не установлено [26].

Оценка диагностической эффективности потенциальных биомаркёров УКН

Параметры	Cut-off	AUC	ДЧ	ДС	Авторы
Лактоферрин, мкг/мл	5,63	0,95	87	93	Е. Карго и соавт. [15]
	7,43	1,00	100	100	
«Базовая модель» + общий белок и стратифин*	Не указано	0,97	Не указано	Не указано	К. McNicholas и соавт. [17]
Кортизол	Не указано	0,98	97	98	J. Wang и соавт. [25]

Примечание. * - Комментарий по поводу «базовой модели» см. в тексте.

Другим перспективным методом раннего выявления когнитивных расстройств и их прогрессирования может стать определение концентрации экзосом в РЖ с помощью анализа «нанотрекинга» и последующей валидацией ключевых экзосомных белков [27].

Значение лабораторных маркёров заключается не только в решении диагностических вопросов, но и в мониторинговании эффективности лечебно-реабилитационных технологий. В этом отношении представляют интерес исследования, в которых изучалось влияние различных программ обучения на 55 пожилых людях с УКН. Через 9 месяцев существенного различия между группами по уровню Аβ-42 в РЖ не было. Это позволило сделать заключение о незначительном влиянии вмешательства посредством когнитивной тренировки на периферический уровень Аβ-42. У участников исследования с более высоким уровнем образования и более высоким когнитивным резервом содержание Аβ-42 в РЖ значительно повысилось, что подчеркивает роль когнитивного резерва в ответе на лечение при УКН [28].

Поиск лабораторных биомаркёров УКН сохраняет свою актуальность в связи с острой потребностью их максимально раннего выявления и начала лечения. Имеются убедительные данные о том, что такие параметры, как повышенный уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкин-6), кортизола в плазме и ликворе, носительство аллелей генов *APOE (rs7412, rs429358)*, *CRI (rs6656401)*, *CLU (rs11136000)*; *PICALM (rs3851179)* позволяют прогнозировать снижение когнитивной функции при УКН и БА [29, 30]. Инвазивность проведения таких исследований (особенно ликвора) у сложной категории пациентов старших возрастных групп создает некоторые технические затруднения. В этом аспекте особое значение приобретают успехи «саливадиагностики». Сегодня бесспорным является значение слюварного ЛФ в диагностике УКН, в то время как для других белков-кандидатов на роль «когнитивных маркёров» требуется проведение дополнительных исследований и последующая оценка их клинической ценности. В частности, это видно из ограниченного количества данных, приведенных в таблице. В дальнейшем следует учитывать возможные поло-возрастные различия и другие факторы биологической вариации в содержании изучаемых аналитов, что может повлиять на их применение в клинической практике.

диагностики и лечения когнитивных нарушений (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023; 5 (1): 83-9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89.

- Anderson N.D. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr*. 2019; (1):78-87. DOI: 10.1017/S1092852918001347.
- Giau V.V., Bagyinszky E., An S.S.A. Potential fluid biomarkers for mild cognitive impairment. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(17):4149. DOI: 10.3390/ijms20174149.
- Зимницкая О.В., Можейко Е.Ю., Петрова М.М. Биомаркеры сосудистой когнитивной дисфункции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(3):114-21. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2677.
- Fan Z., Li Z., Zhao S., Chen Y., Su Y., Peng G. et al. Salivary Aβ1-42 may be a quick-tested biomarker for clinical use in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J. Neurol*. 2023; 270(4):1945-54. DOI: 10.1007/s00415-022-11509-w.
- Olsson B., Lautner R., Andreasson U., Öhrfelt A., Portelius E., Bjerke M. et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016; 15(7):673-84. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.
- Qu Y., Ma Y.H., Huang Y.Y., Ou Y.N., Shen X.N., Chen S.D. et al. Blood biomarkers for the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2021; 128:479-86. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.007.
- Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Селькина Е.О. и др. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. *Успехи геронтологии*. 2021; 34(4):550-7. DOI: 10.34922/AE.2021.34.4.007.
- Zürcher C., Humpel C. Saliva: a challenging human fluid to diagnose brain disorders with a focus on Alzheimer's disease. *Neural. Regen. Res*. 2023; 18(12):2606-10. DOI: 10.4103/1673-5374.373675.
- Parkin G.M., Kim S., Mikhail A., Malhas R., McMillan L., Hollearn M. et al. Associations between saliva and plasma cytokines in cognitively normal, older adults. *Aging Clin. Exp. Res*. 2023; 35(1):117-26. DOI: 10.1007/s40520-022-02292-9.
- Sabaei M., Rahimian S., Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush A., Rasoolijazi H., Zamani B., Hajiakhoundi F. et al. Salivary levels of disease-related biomarkers in the early stages of Parkinson's and Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *IBRO Neurosci. Rep*. 2023; 14:285-92. DOI: 10.1016/j.ibneur.2023.03.004.
- Sabbagh M.N., Shi J., Lee M., Arnold L., Al-Hasan Y., Heim J. et al. Salivary beta amyloid protein levels are detectable and differentiate patients with Alzheimer's disease dementia from normal controls: preliminary findings. *BMC Neurol*. 2018; 18(1):155. DOI: 10.1186/s12883-018-1160-y.
- Ashton N.J., Ide M., Schöll M., Blennow K., Lovestone S., Hye A. et al. No association of salivary total tau concentration with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2018; 70:125-7. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.014.
- Базарный В.В., Сиденкова А.П., Соснин Д.Ю. Лактоферрин ротовой жидкости в норме и при болезни Альцгеймера: лабораторно-диагностические аспекты (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(4):207-12. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-4-207-212.
- Carro E., Bartolomé F., Bermejo-Pareja F., Villarejo-Galende A., Molina J.A., Ortiz P. et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimer's Dement*. 2017; 8:131-8. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.04.002.

ЛИТЕРАТУРА

- Локшина А.Б., Захаров В.В., Вахнина Н.В. Современные аспекты

16. Bermejo-Pareja F., Del Ser T., Valentí M., de la Fuente M., Bartolome F., Carro E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain-immunity interactions. *Alzheimers Dement.* 2020; 16(8):1196-1204. DOI: 10.1002/alz.12107.
17. McNicholas K., François M., Liu J.W., Doecke J.D., Hecker J., Faunt J. Salivary inflammatory biomarkers are predictive of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a feasibility study. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14:1019296. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1019296.
18. Gleerup H.S., Sanna F., Høgh P., Simrén J., Blennow K., Zetterberg H. et al. Saliva neurofilament light chain is not a diagnostic biomarker for neurodegeneration in a mixed memory clinic population. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13:659898. DOI: 10.3389/fnagi.2021.659898.
19. Katsipis G., Tzekaki E. E., Tsolaki M., Pantazaki A. A. Salivary GFAP as a potential biomarker for diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease and its correlation with neuroinflammation and apoptosis. *J. Neuroimmunol.* 2021; 361:577744. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577744.
20. François M., Karpe A., Liu J.W., Beale D., Hor M., Hecker J. et al. Salivaomics as a potential tool for predicting Alzheimer's disease during the early stages of neurodegeneration. *J. Alzheimers Dis.* 2021; 82(3):1301-13. DOI: 10.3233/JAD-210283.
21. Zhao X., Wang E., Xu H., Zhang L. Stratifin promotes the growth and proliferation of hepatocellular carcinoma. *Tissue Cell.* 2023; 82:102080. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102080.
22. Yamane N., Ikeda A., Tomooka K., Saito I., Maruyama K., Eguchi E. et al. Salivary alpha-amylase activity and mild cognitive impairment among Japanese older adults: the toon health study. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2022; 9(4):752-7. DOI: 10.14283/jpad.2022.51.
23. Nath K., Ferguson I., Puleio A., Wall K., Stark J., Clark S. et al. Brain health indicators following acute neuro-exergaming: biomarker and cognition in mild cognitive impairment (MCI) after pedal-nplay (iPACES). *Brain. Sci.* 2023; 13(6):844. DOI: 10.3390/brainsci13060844.
24. Jang S., Choi S.W., Son S.J., Oh J., Ha J., Kim W.J. et al. Virtual reality-based monitoring test for MCI: a multicenter feasibility study. *Front Psychiatry.* 2023; 13:1057513. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1057513.
25. Wang J., Guan Q., Sheng Y., Yang Y., Guo L., Li W. et al. The potential predictive value of salivary cortisol on the occurrence of secondary cognitive impairment after ischemic stroke. *Neurosurg. Rev.* 2021; 44(2):1103-8. DOI: 10.1007/s10143-020-01256-9.
26. Eldem E., Barve A., Sallin O., Foucras S., Annoni J.M., Schmid A.W. et al. Salivary proteomics identifies transthyretin as a biomarker of early dementia conversion. *J. Alzheimers Dis. Rep.* 2022; 6(1):31-41. DOI: 10.3233/ADR-210056.
27. Rani K., Rastogi S., Vishwakarma P., Bharti P.S., Sharma V., Renu K. et al. A novel approach to correlate the salivary exosomes and their protein cargo in the progression of cognitive impairment into Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Methods.* 2021; 347:108980. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108980.
28. Ng T.K.S., Slowey P.D., Beltran D., Ho R.C.M., Kua E.H., Mahendran R. Effect of mindfulness intervention versus health education program on salivary A β -42 levels in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 2021; 136:619-25. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.038.
29. Basta M., Skourti E., Alexopoulou C., Zampetakis A., Ganiaris A., Aligizaki M. et al. Cretan aging cohort-phase III: methodology and descriptive characteristics of a long-term longitudinal study on predictors of cognitive decline in non-demented elderly from Crete, Greece. *Healthcare (Basel).* 2023; 11(5):703. DOI: 10.3390/healthcare11050703.
30. Sapkota S., Huan T., Tran T., Zheng J., Camicioli R., Li L. et al. Alzheimer's biomarkers from multiple modalities selectively discriminate clinical status: relative importance of salivary metabolomics panels, genetic, lifestyle, cognitive, functional health and demographic risk markers. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10:296. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00296.
2. Anderson N.D. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr.* 2019; (1):78-87. DOI: 10.1017/S1092852918001347.
3. Giau V.V., Bagyinszky E., An S.S.A. Potential fluid biomarkers for the diagnosis of mild cognitive impairment. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(17):4149. DOI: 10.3390/ijms20174149.
4. Zimnitskaya O.V., Mozheyko E.Yu., Petrova M.M. Biomarkers of vascular cognitive dysfunction. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2021; 20 (3):114-21. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2677. (in Russian)
5. Fan Z., Li Z., Zhao S., Chen Y., Su Y., Peng G. et al. Salivary A β 1-42 may be a quick-tested biomarker for clinical use in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J. Neurol.* 2023; 270(4): 1945- 54. DOI: 10.1007/s00415-022-11509-w.
6. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., Öhrfelt A., Portelius E., Bjerke M. et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(7):673-84. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.
7. Qu Y., Ma Y.H., Huang Y.Y., Ou Y.N., Shen X.N., Chen S.D. et al. Blood biomarkers for the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 128:479-86. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.007.
8. Bazarnyi V.V., Sidenkova A.P., Rezaykin A.V., Myakotnykh V.S., Borovkova T.A., Sel'kina E.O. et al. The possibility of using the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Uspekhi gerontologii.* 2021; 34(4):550-7. DOI: 10.34922/AE.2021.34.4.007. (in Russian)
9. Zürcher C., Humpel C. Saliva: a challenging human fluid to diagnose brain disorders with a focus on Alzheimer's disease. *Neural. Regen. Res.* 2023; 18(12):2606-10. DOI: 10.4103/1673-5374.373675.
10. Parkin G.M., Kim S., Mikhail A., Malhas R., McMillan L., Hollearn M. et al. Associations between saliva and plasma cytokines in cognitively normal, older adults. *Aging Clin. Exp. Res.* 2023; 35(1):117-26. DOI: 10.1007/s40520-022-02292-9.
11. Sabaei M., Rahimian S., Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush A, Rasoolijazi H, Zamani B, Hajiakhoundi F. et al. Salivary levels of disease-related biomarkers in the early stages of Parkinson's and Alzheimer's disease: A cross-sectional study. *IBRO Neurosci. Rep.* 2023; 14:285-92. DOI: 10.1016/j.ibneur.2023.03.004.
12. Sabbagh M.N., Shi J., Lee M., Arnold L., Al-Hasan Y., Heim J. et al. Salivary beta amyloid protein levels are detectable and differentiate patients with Alzheimer's disease dementia from normal controls: preliminary findings. *BMC Neurol.* 2018; 18(1):155. DOI: 10.1186/s12883-018-1160-y.
13. Ashton N.J., Ide M., Schöll M., Blennow K., Lovestone S., Hye A. et al. No association of salivary total tau concentration with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2018; 70:125-7. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.014.
14. Bazarnyi V.V., Sidenkova A.P., Sosnin D.Yu. Lactoferrin of oral fluid in normal and Alzheimer's disease: laboratory and diagnostic aspects (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2022; 67(4):207-12. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-4-207-212. (in Russian)
15. Carro E., Bartolomé F., Bermejo-Pareja F., Villarejo-Galende A., Molina J.A., Ortiz P. et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimers Dement.* 2017; 8:131-8. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.04.002.
16. Bermejo-Pareja F., Del Ser T., Valentí M., de la Fuente M., Bartolome F., Carro E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: brain-immunity interactions. *Alzheimers Dement.* 2020; 16(8):1196-1204. DOI: 10.1002/alz.12107.
17. McNicholas K., François M., Liu J.W., Doecke J.D., Hecker J., Faunt J. Salivary inflammatory biomarkers are predictive of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a feasibility study. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14:1019296. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1019296.
18. Gleerup H.S., Sanna F., Høgh P., Simrén J., Blennow K., Zetterberg H. et al. Saliva neurofilament light chain is not a diagnostic biomarker for neurodegeneration in a mixed memory clinic population. *Front. Aging Neurosci.* 2021; 13:659898. DOI: 10.3389/fnagi.2021.659898.
19. Katsipis G., Tzekaki E. E., Tsolaki M., Pantazaki A. A. Salivary GFAP as a potential biomarker for diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease and its correlation with neuroinflammation and apoptosis. *J. Neuroimmunol.* 2021; 361:577744. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577744.

REFERENCES

1. Lokshina A.B., Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Modern aspects of diagnosis and treatment of cognitive disorders (review of literature). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2023; 15 (1):83-9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-83-89. (in Russian)

- jneuroim.2021.577744.
20. François M., Karpe A., Liu J.W., Beale D., Hor M., Hecker J. et al. Salivaomics as a potential tool for predicting Alzheimer's disease during the early stages of neurodegeneration. *J. Alzheimers Dis.* 2021; 82(3):1301-13. DOI: 10.3233/JAD-210283.
 21. Zhao X., Wang E., Xu H., Zhang L. Stratifin promotes the growth and proliferation of hepatocellular carcinoma. *Tissue Cell.* 2023; 82:102080. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102080.
 22. Yamane N., Ikeda A., Tomooka K., Saito I., Maruyama K., Eguchi E. et al. Salivary alpha-amylase activity and mild cognitive impairment among Japanese older adults: the Toon Health Study. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2022; 9(4):752-7. DOI: 10.14283/jpad.2022.51.
 23. Nath K., Ferguson I., Puleio A., Wall K., Stark J., Clark S. et al. Brain health indicators following acute neuro-exergaming: biomarker and cognition in mild cognitive impairment (MCI) after pedal-n-play (iPACES). *Brain Sci.* 2023; 13(6):844. DOI: 10.3390/brainsci13060844.
 24. Jang S., Choi S.W., Son S.J., Oh J., Ha J., Kim W.J. et al. Virtual reality-based monitoring test for MCI: A multicenter feasibility study. *Front Psychiatry.* 2023; 13:1057513. DOI: 10.3389/fpsy.2022.1057513.
 25. Wang J., Guan Q., Sheng Y., Yang Y., Guo L., Li W. et al. The potential predictive value of salivary cortisol on the occurrence of secondary cognitive impairment after ischemic stroke. *Neurosurg. Rev.* 2021; 44(2):1103-8. DOI: 10.1007/s10143-020-01256-9.
 26. Eldem E., Barve A., Sallin O., Foucras S., Annoni J.M., Schmid A.W. et al. Salivary proteomics identifies transthyretin as a biomarker of early dementia conversion. *J. Alzheimers Dis. Rep.* 2022; 6(1):31-41. DOI: 10.3233/ADR-210056.
 27. Rani K., Rastogi S., Vishwakarma P., Bharti P.S., Sharma V., Renu K. et al. A novel approach to correlate the salivary exosomes and their protein cargo in the progression of cognitive impairment into Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Methods.* 2021; 347:108980. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108980.
 28. Ng T.K.S., Slowey P.D., Beltran D., Ho R.C.M., Kua E.H., Mahendran R. Effect of mindfulness intervention versus health education program on salivary A β -42 levels in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 2021; 136:619-25. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.038.
 29. Basta M., Skourti E., Alexopoulou C., Zampetakis A., Ganariis A., Aligizaki M. et al. Cretan aging cohort-phase III: methodology and descriptive characteristics of a long-term longitudinal study on predictors of cognitive decline in non-demented elderly from Crete, Greece. *Healthcare (Basel).* 2023; 11(5):703. DOI: 10.3390/healthcare11050703.
 30. Sapkota S., Huan T., Tran T., Zheng J., Camicioli R., Li L. et al. Alzheimer's biomarkers from multiple modalities selectively discriminate clinical status: relative importance of salivary metabolomics panels, genetic, lifestyle, cognitive, functional health and demographic risk markers. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10:296. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00296.