

НМИЦ им. В.А. Алмазова, ФТИ им. А.Ф. Иоффе,  
НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, РГПУ им. А.А. Герцена,  
группа компаний «Нитридные кристаллы»



## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОСЕНСОРОВ НА ОСНОВЕ ГРАФЕНА В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Воробьев С.В., Терновых И.К., Лебедев А.А.,  
Смирнов А.Н., Усиков А.С., Лебедев С.П., Плеханов А.Ю.

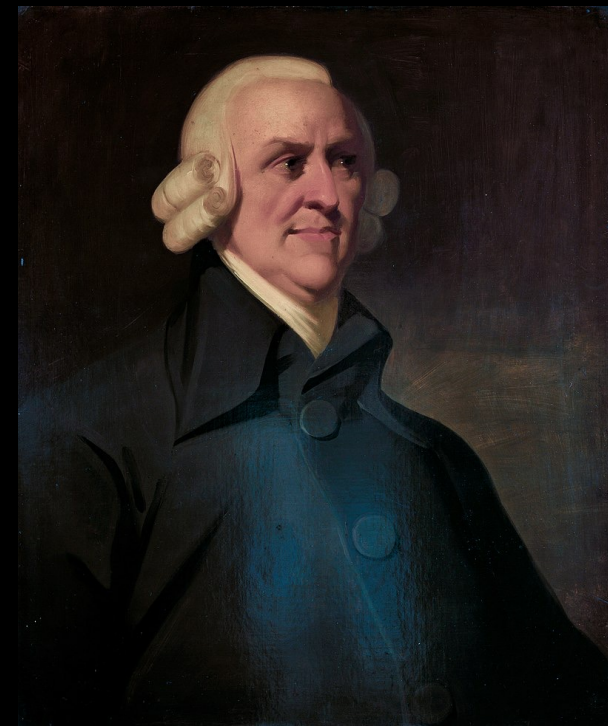
Доклад производится в рамках  
работы по гранту РФФ №22-12-  
00134.

Санкт-Петербург

2023

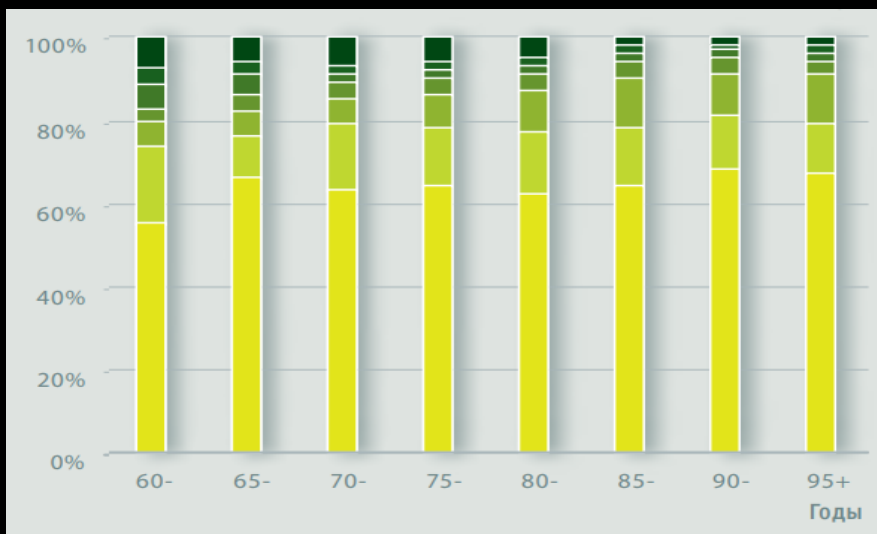
**Единственное сокровище человека —  
это его память. Лишь в ней его богатство  
или бедность.**

**(Адам Смит)**

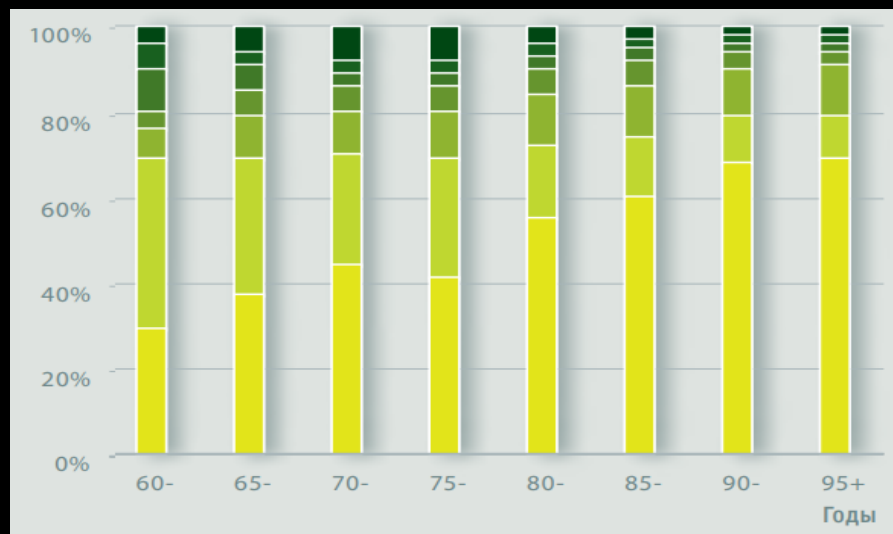


■ Болезнь Альцгеймера  
 ■ Сосудистая деменция  
 ■ Смешанные формы деменции  
 ■ Деменция с тельцами Леви  
■ Лобно-височная деменция  
 ■ Болезнь Паркинсона  
 ■ Другие

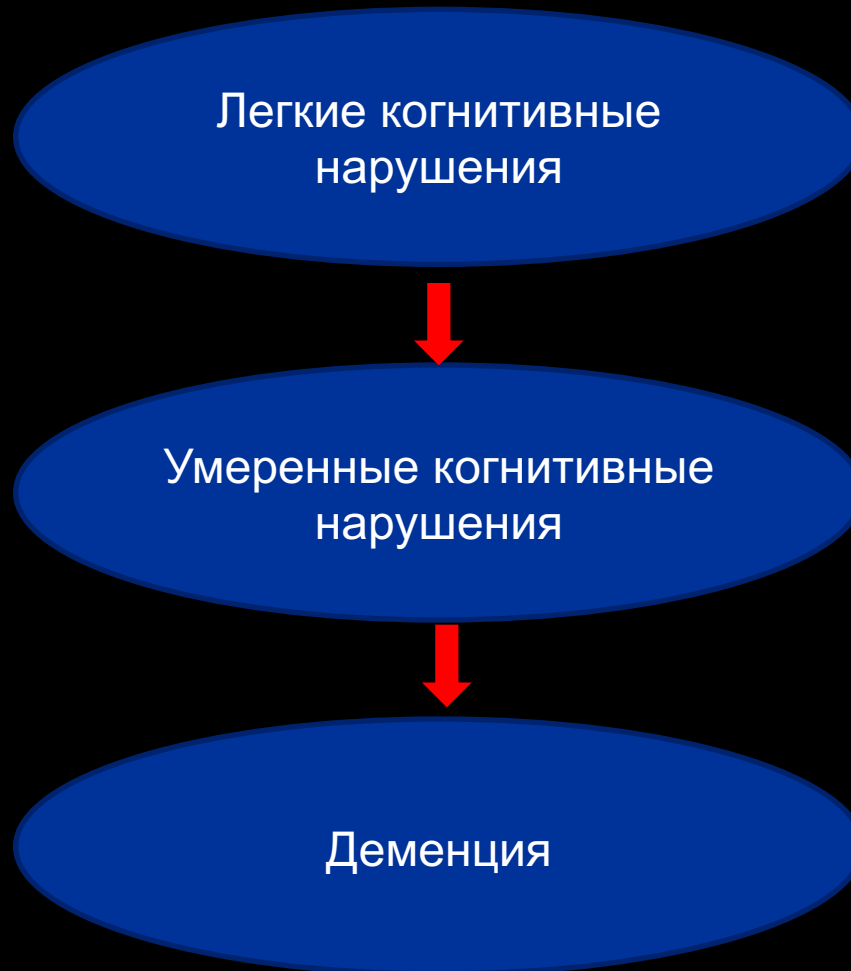
### ЖЕНЩИНЫ



### МУЖЧИНЫ



# Клинические стадии нарушений когнитивных функций



# критерии NINDS–ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Communicative Disorders and Stroke и Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association), 1984

- **Определенная болезнь Альцгеймера:** пациент соответствует критериям вероятной болезни Альцгеймера и имеет гистопатологические признаки БА при вскрытии или биопсии.
- **Вероятная болезнь Альцгеймера:** Деменция была установлена клиническим и нейропсихологическим обследованием. Когнитивные нарушения также должны быть прогрессирующими и присутствовать в двух или более областях познания. Начало дефицита приходится на возраст от 40 до 90 лет, и, наконец, должно быть отсутствие других заболеваний, способных вызвать синдром деменции.
- **Возможная болезнь Альцгеймера:** существует синдром деменции с нетипичным началом, проявлением или прогрессированием; и без известной этиологии; но считается, что в его основе не лежат сопутствующие заболевания, способные вызвать деменцию.
- **Маловероятная болезнь Альцгеймера:** у пациента наблюдается синдром деменции с внезапным началом, очаговыми неврологическими симптомами или судорогами или нарушением походки на ранних стадиях заболевания.



Чувствительность 81%

Специфичность 70%

# Критерии NIA-AA (National Institute of Aging/Alzheimer's Association)

-бессимптомная доклиническая

-преддементная

-деменция

Клинические критерии преддементной стадии БА

Признаки, подтверждающие наличие преддементной стадии БА

- Ухудшение когнитивных функций по сравнению с имевшимся уровнем (со слов пациента, его близких или по данным врачебного осмотра)

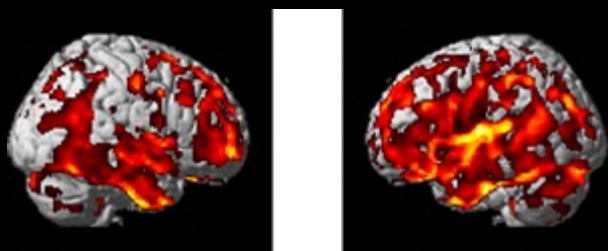
- Объективное подтверждение нарушения в одной или более когнитивных сферах, включая память

- Сохранение независимости в повседневной жизни

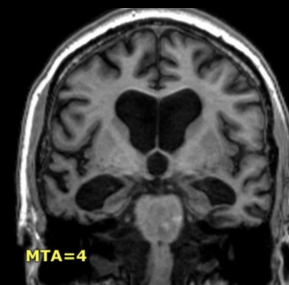
Критерии диагностики преддементной стадии БА с помощью биомаркеров

Вероятность преддементной стадии БА	Признаки
Высокая	Отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации
Средняя	Наличие маркеров бета-амилоида или нейродегенерации
Сомнительная	Результаты исследования маркеров бета-амилоида и нейродегенерации малоинформативны
Низкая	Отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации

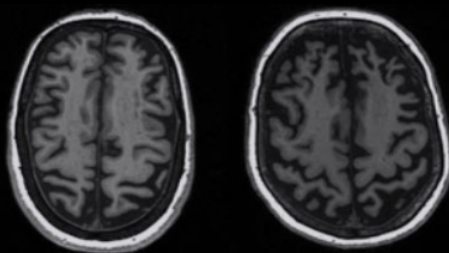
# Методы нейровизуализации



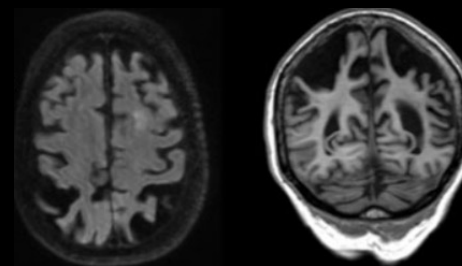
MP-морфометрия у пациентов с амнестическим вариантом УКН (SPM-постпроцессинг, собственное наблюдение)



шкала атрофии медиальной височной доли (Medial Temporallobe Atrophy, MTA) (с сайта <http://24radiology.ru>)

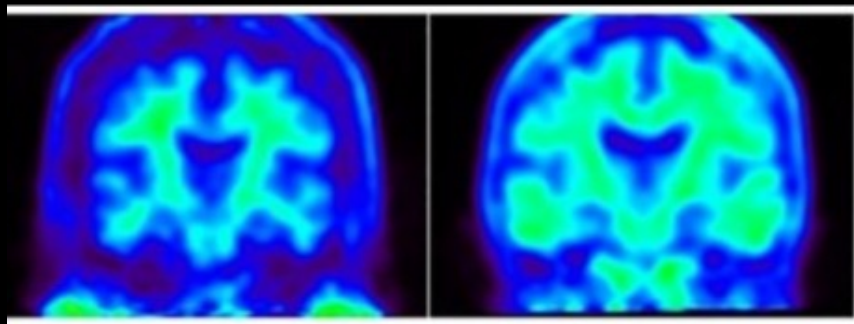


шкала глобальной церебральной атрофии (Global Cortical Atrophy, GCA или шкала Pasquier) (с сайта <http://24radiology.ru>)

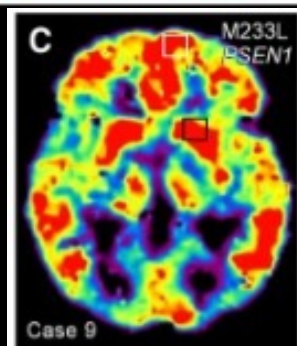


шкала атрофии теменной доли Koedam (с сайта <http://24radiology.ru>)

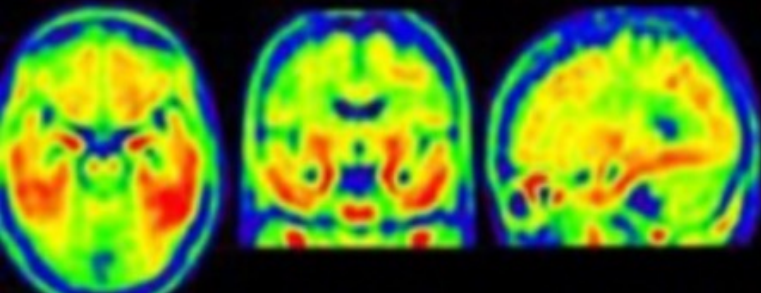
# Проблема исследования биомаркеров в диагностике болезни Альцгеймера



ПЭТ с фторбетапиром ( $^{18}\text{F}$ -AV-45) у пациентов с БА (Ozsahin I. et al., 2019)

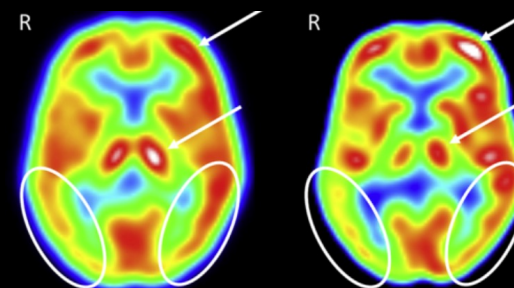


ПЭТ с PIB у пациента с БА (Abrahamson E.E. et al., 2022)



ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -AV1451 у пациента с БА (Zhao Q. et al., 2019)

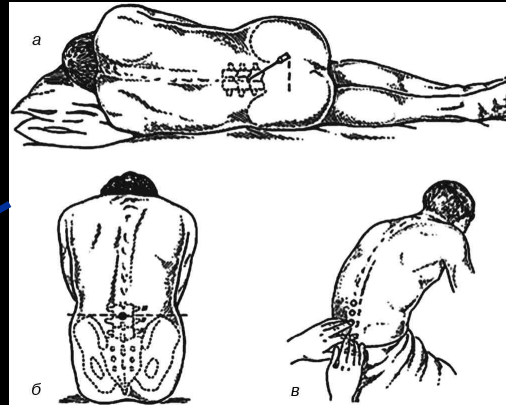
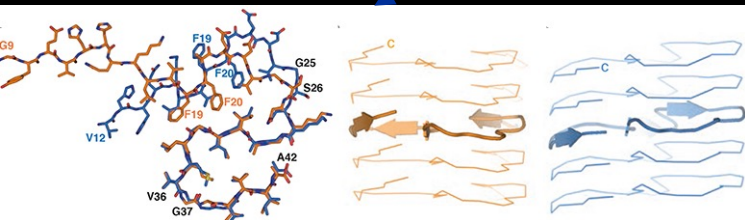
ПЭТ с  $\text{F}^{18}$ -дезоксиглюкозой у пациента с амнестическим вариантом УКН (Richter N. et al., 2019)



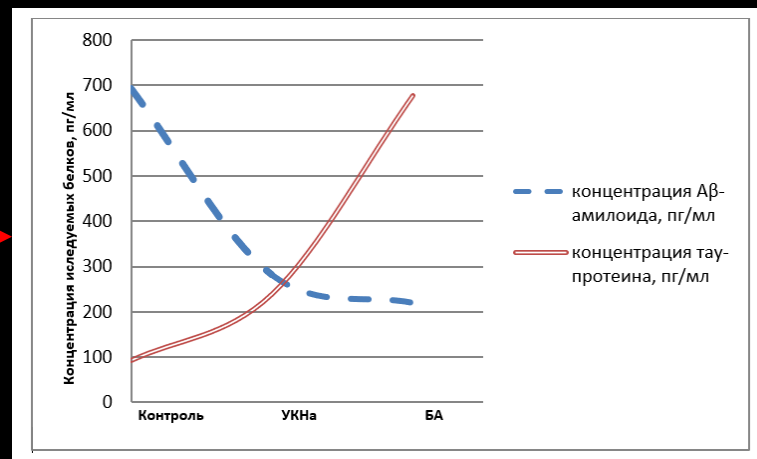
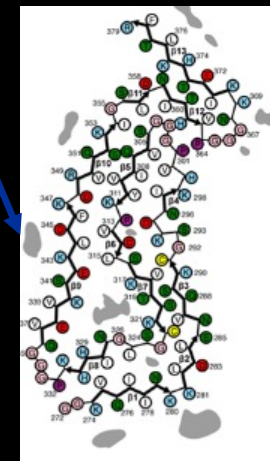


# Проведение люмбальной пункции

Бета-амилоид  
(Yang Y. et al., 2022)



Тау-протеин  
(Shi Y. et al., 2021)

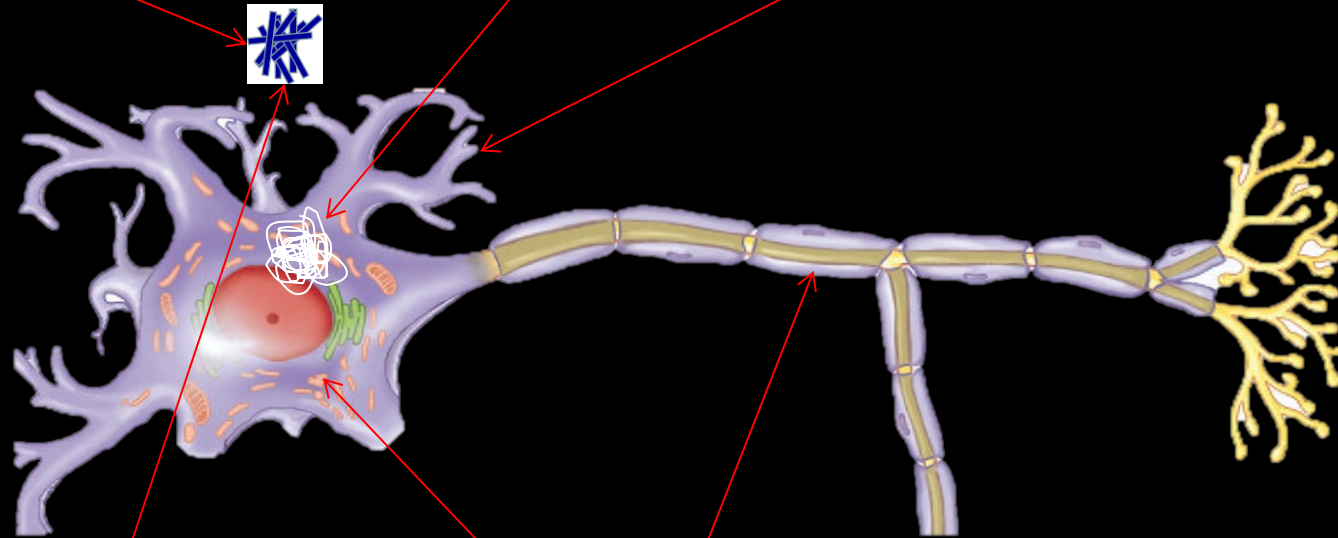


# Биомаркеры болезни Альцгеймера

$\beta$ -амилоид

нейрогранаина

$\tau$ -протеин



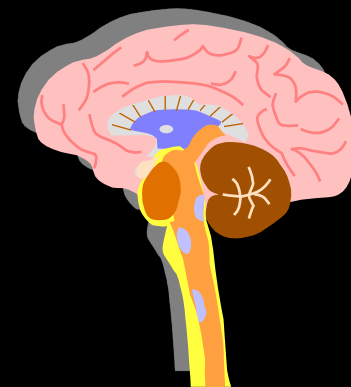
Neurofilament Light Chain, NfL

неприлизин

# Проблемы диагностики биомаркеров в крови при болезни Альцгеймера

чувствительность

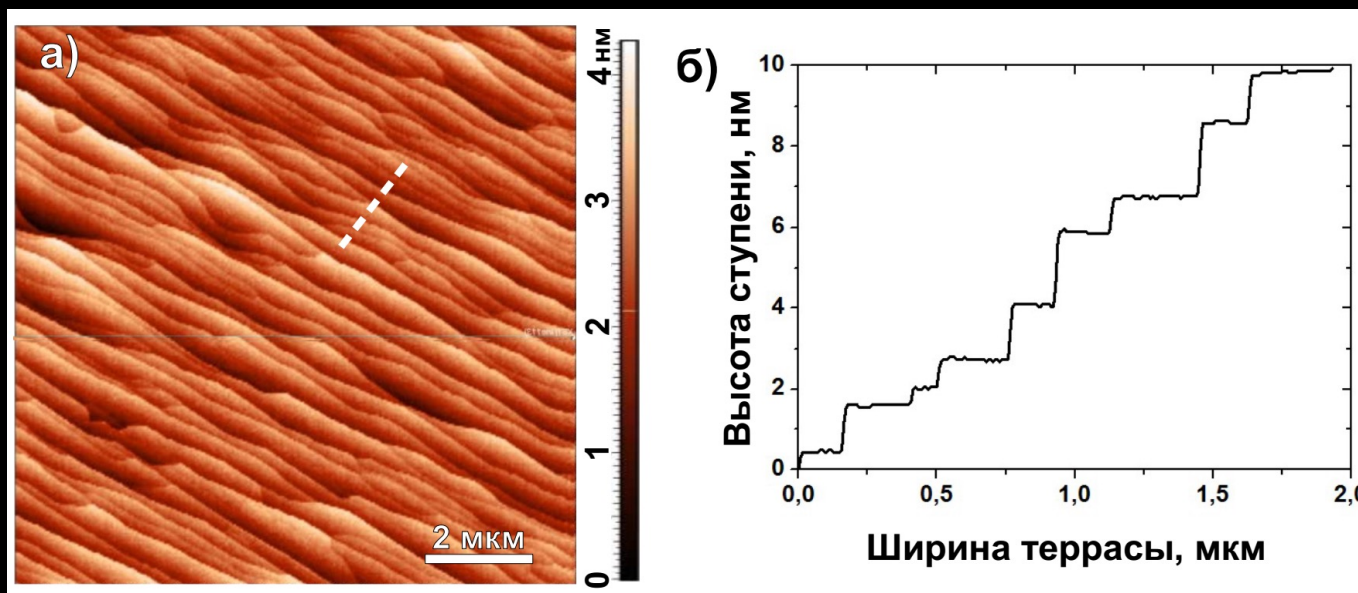
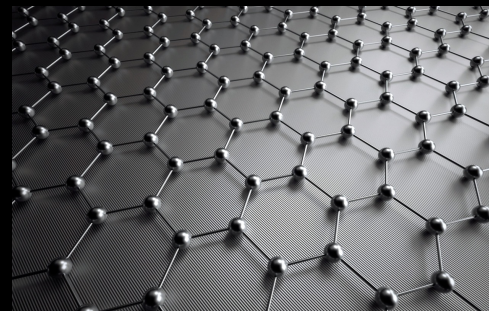
специфичность



# Решение проблемы чувствительности

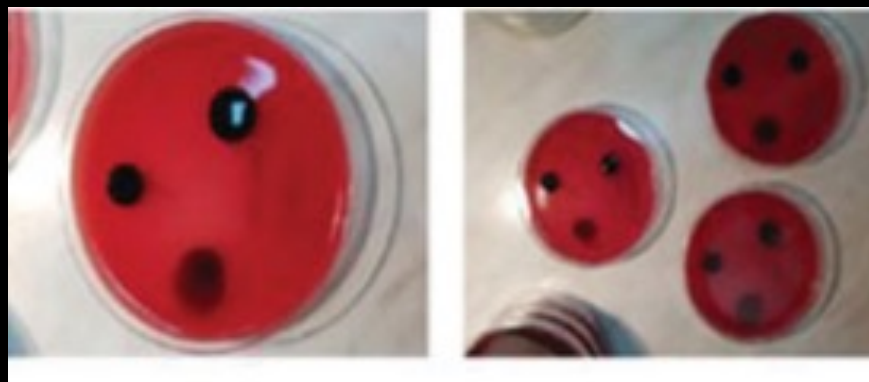
Использование достижений нанотехнологий

↓  
графен



(а) –карта рельефа поверхности подложки SiC после роста графена, полученная методом атомно-силовой микроскопии; (б) – профиль поверхности, полученный вдоль пунктирной линии.

# Биологическая совместимость графена



GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY  
2020, VOL. 36, NO. S1, S48–S52  
<https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1816717>



Taylor & Francis  
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

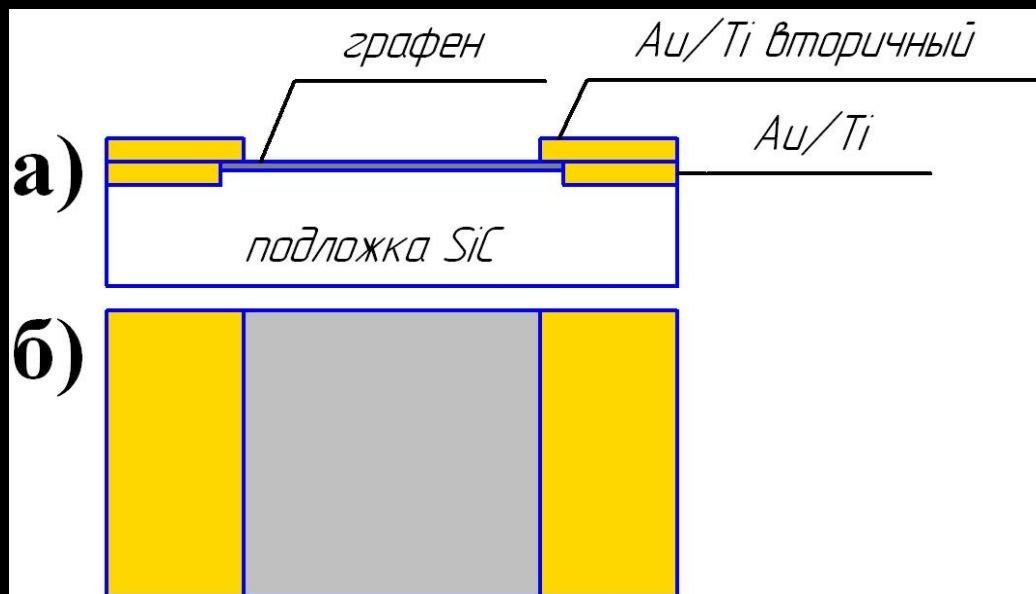
OPEN ACCESS

## Secure application of graphene in medicine

Alevtina Savicheva<sup>a,b</sup>, Natalya Tapiiskaya<sup>a,b</sup>, Elena Spasibova<sup>a,b</sup>, Alexander Gzgzan<sup>a</sup>, Igor Kogan<sup>a</sup>, Kira Shalepo<sup>a,b</sup>, Sergey Vorobiev<sup>b</sup>, Ruslan Kirichek<sup>c</sup>, Rustam Pirmagomedov<sup>c</sup>, Maxim Rybin<sup>d,e</sup> and Ruslan Glushakov<sup>a,b,f</sup>

<sup>a</sup>FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia; <sup>b</sup>FSBEI HE “St.Petersburg State Pediatric Medical University”, Saint Petersburg, Russia; <sup>c</sup>The Bonch-Bruевич Saint-Petersburg State University of Telecommunications, Saint Petersburg, Russia; <sup>d</sup>FSBSI “Prokhorov General Physics Institute”, Moscow, Russia; <sup>e</sup>LLC “Rusgraphene”, Moscow, Russia; <sup>f</sup>FSBMEI HE “Military medical academy n.a. S.M. Kirov”, Saint Petersburg, Russia

# Биологический сенсор на основе графена

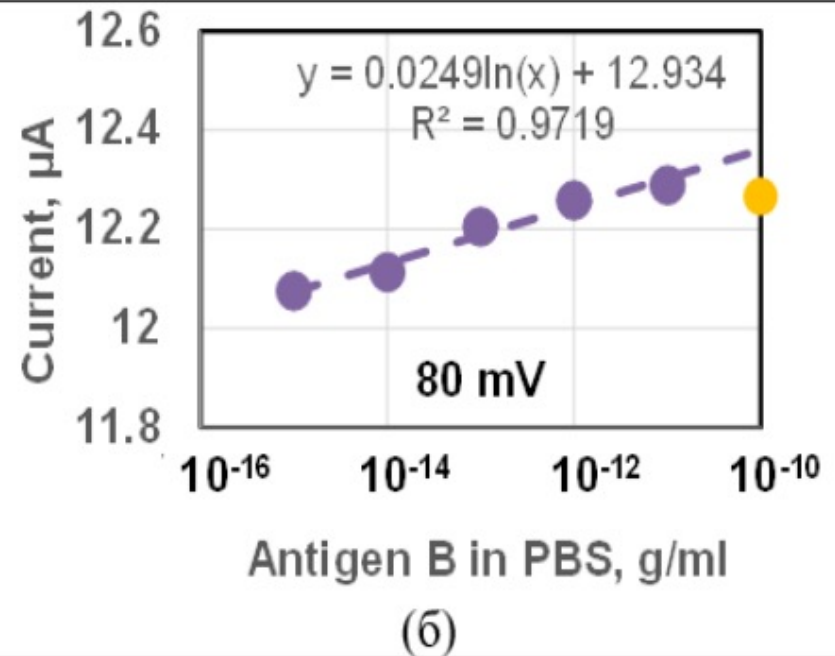
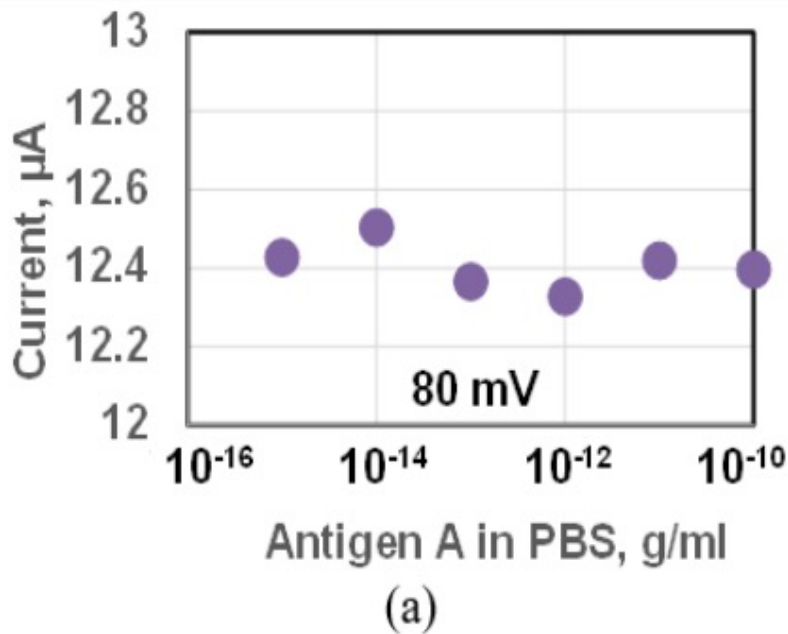


Схематическое изображение топологии сенсора на основе структуры графен/SiC, а) – вид сбоку, б) – вид сверху



Чувствительность сенсоров графена достигает 100 фемтограмм на 1 мл, что на несколько порядков выше, чем при ИФА (пикограммы на 1 мл)

# Предварительная апробация



Отклик чипа с иммобилизованным антителом вируса гриппа В в зависимости от концентрации антигена вируса А (а) или В (б) в растворе PBS. Пунктирная линия представляет аппроксимацию данных логарифмической функцией с параметром  $R^2=0,97$

# Текущие состояние работы

Грант РФФИ № 22-12-00134 «Влияние морфологии структуры графен/SiC на адсорбционные свойства поверхности графена»

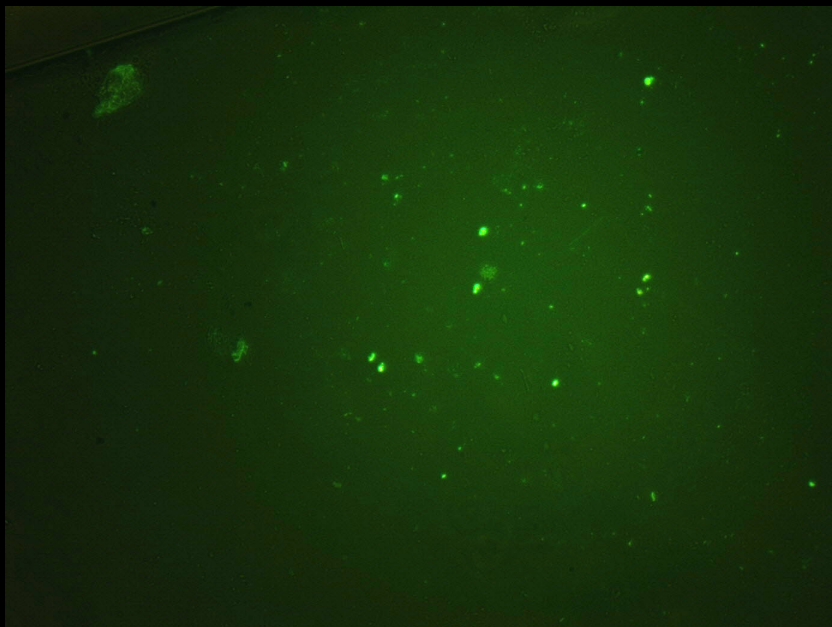
Освоен метод функционализации поверхности графена путем создания ковалентных связей во время осаждения нитрофенильных групп (нитробензол,  $C_6H_5NO_2$ ) и их последующего восстановления до фениламиновых групп (аминобензол  $C_6H_5NH_2$ ) с использованием двухэтапный процесс циклической вольтамперометрии (ЦВА)



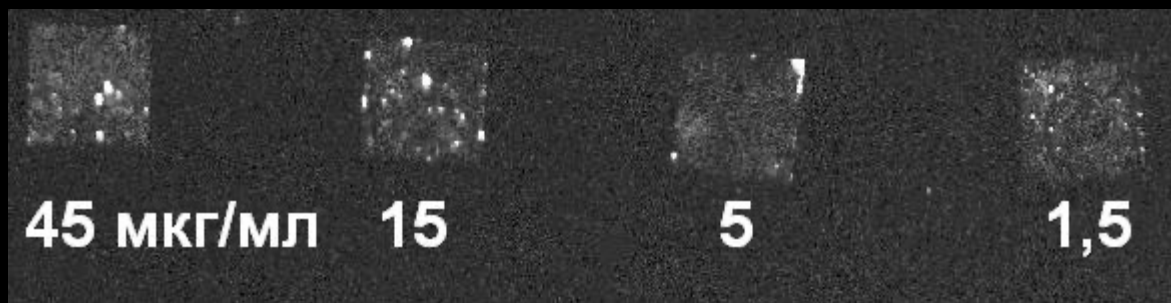
Антикроличы антитела, ChemiDoc,  
макрофотография, освещение 495 нм



## Текущие состояние работы



Люминесцентная микроскопия, Olympus VX51, микрофотография x10.  
Флуоресценция антител к бета-амилоиду на поверхности образца графена 5x5 мм (функционализация ПМА-глутаровый альдегид).



Результаты хемилюминисценции исследованных образцов с помощью аппарата Chemidoc. Указаны концентрации нанесенных антител к бета-амилоиду 1-42 при выдерживании графеновых подложек в базовом растворе: 45 мкг/мл, 15 мкг/мл, 5 мкг/мл, 1,5 мкг/мл.

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !



Nitride Crystals Group