

УДК 616.8-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111884>

Обзорная статья



Графен как основа биологических сенсоров для диагностики нейродегенеративной деменции

С.В. Воробьев^{1, 2, 3}, И.К. Терновых^{1, 2}, А.А. Лебедев², А.Н. Смирнов²,
А.С. Усиков^{2, 4}, С.П. Лебедев²

¹ Главный Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Физико-технический институт имени А.Ф. Иоффе, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ ООО «Нитридные кристаллы – Алюминий-Н», Санкт-Петербург, Россия

Когнитивные нарушения в настоящее время рассматриваются в рамках наиболее актуальных проблем современной клинической неврологии в частности и медицины в целом. Их значимость обусловлена существенным негативным влиянием, оказываемым как на здоровье и качество жизни пациентов, так и на состояние их ближайших родственников и общества в целом. Кроме того, широкое распространение нарушений высших корковых функций существенно влияет на финансово-экономические показатели отдельных групп лиц и государства. Эти положения предопределяют необходимость поиска новых высокоэффективных способов ведения таких пациентов. Решение данной задачи невозможно без внедрения эффективных методов диагностики, позволяющих быстро и качественно верифицировать патологический процесс, особенно на его ранних стадиях. С учетом того что основную роль в развитии деменции в пожилом возрасте играет болезнь Альцгеймера, именно на разработку методов ее диагностики направлены основные усилия исследователей. Применяющиеся в настоящее время диагностические алгоритмы, включающие в себя помимо нейропсихологического обследования такие методы, как исследование содержания β -амилоида и τ -белка в ликворе, позитронно-эмиссионная томография и ряд других, либо носят инвазивный характер, либо требуют наличия дорогостоящего специализированного оборудования. Это ведет к существенному ограничению их использования в повседневной клинической практике. При этом за последнее время достигнуты определенные успехи в области внедрения продуктов нанотехнологий в медицинскую науку. Именно с этой областью связывают дальнейшие перспективы развития диагностических и терапевтических стратегий. Одним из материалов, полученных в рамках этого направления, является графен, представляющий собой двухмерную аллотропную модификацию углерода, обладающую рядом специфических физических свойств. В настоящее время ведется разработка биологических сенсоров на основе графена, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью к биомаркерам и позволяющих определять их в крайне низких концентрациях. Работа в данном направлении может привести к созданию нового диагностического метода, позволяющего эффективно проводить диагностику болезни Альцгеймера на ранних стадиях, в том числе на уровне амбулаторно-поликлинического звена.

Ключевые слова: β -амилоид; биологический сенсор; биомаркер; болезнь Альцгеймера; графен; деменция; когнитивные нарушения; нейродегенерация.

Как цитировать:

Воробьев С.В., Терновых И.К., Лебедев А.А., Смирнов А.Н., Усиков А.С., Лебедев С.П. Графен как основа биологических сенсоров для диагностики нейродегенеративной деменции // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 4. С. 421–428. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111884>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111884>

Review Article

Graphene as the basis of biological sensors for the diagnosis of neurodegenerative dementia

Sergey V. Vorobev^{1, 2, 3}, Ivan K. Ternovyykh^{1, 2}, Aleksandr A. Lebedev², Aleksandr N. Smirnov², Aleksandr S. Usikov^{2, 4}, Sergey P. Lebedev²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² Ioffe Physico-Technical Institute, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Nitride Crystals Aluminum-N, Saint Petersburg, Russia

Cognitive disorders are currently being considered within the framework of the most pressing problems of modern clinical neurology in particular and medicine in general. Their significance is due to both the significant negative impact on the health and quality of life of patients, as well as the condition of their immediate relatives and society as a whole. In addition, widespread violations of higher cortical functions significantly affect the financial and economic indicators of individual groups of individuals and the state. These provisions determine the need to search for new highly effective ways of managing patients. The solution of this problem is impossible without the introduction of effective diagnostic methods that allow rapid and qualitative verification of the pathological process, especially at its early stages. Given the fact that Alzheimer's disease plays a major role in the development of dementia in old age, the development of its diagnostic methods is the interest area for the researchers. Currently used diagnostic algorithms, which include, in addition to neuropsychological examination, such methods as the study of the content of β -amyloid and τ -protein in the cerebrospinal fluid, positron emission tomography, a number of others are either invasive or require expensive specialized equipment and have a high financial cost. This leads to a significant limitation of their use in everyday clinical practice. At the same time, certain successes have been achieved recently in the field of the introduction of nanotechnology products into medical science. This is the direction for the further prospects for the development of diagnostic and therapeutic strategies. One of the materials obtained in this direction is graphene, which is a two-dimensional allotropic modification of carbon with a number of specific physical properties. Currently biological sensors based on graphene are being developed, which have high sensitivity and specificity to the biomarkers under study and allow them to be determined in extremely low concentrations. The research in this direction may lead to the creation of a new diagnostic method that allows for the effective diagnosis of Alzheimer's disease in the early stages, including at the outpatient level.

Keywords: Alzheimer's disease; beta-amyloid; biological sensor; biomarker; cognitive impairment; dementia; graphene; neurodegeneration.

To cite this article:

Vorobev SV, Ternovyykh IK, Lebedev AA, Smirnov AN, Usikov AS, Lebedev SP. Graphene as the basis of biological sensors for the diagnosis of neurodegenerative dementia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(4):421–428. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar111884>

Received: 12.10.2022

Accepted: 19.10.2022

Published: 17.11.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Все новые достижения прогресса находят применение как в терапевтических стратегиях, так и в диагностических алгоритмах. При этом существенную роль играют разработки в области нанотехнологий. Среди перспективных материалов, полученных в рамках работ, проводимых в данной области, рассматривается графен. Его весьма специфические физические свойства, такие как высокая электро- и теплопроводность, значительная механическая жесткость, существенная подвижность носителей заряда, максимальное отношение площади к объему, весьма низкий уровень шумов проводимых сигналов, а также достаточная химическая стабильность и совместимость с биологическими тканями, подтвержденная экспериментально, предопределяют попытки использования графена в медицинской науке. Например, разрабатывают на его основе биологические сенсоры, облегчающие диагностику заболеваний, сопровождающихся развитием когнитивной дисфункции. Необходимо отметить, что основной вклад в развитие деменций у пожилых лиц составляют нейродегенеративные процессы, в частности болезнь Альцгеймера. На ее долю приходится до 70 % от общего количества тяжелых когнитивных нарушений [1]. Согласно проведенным исследованиям, болезнью Альцгеймера страдает 3–4 % населения предпенсионного и пенсионного возраста [2]. При этом если в 2015 г. насчитывалось 47 млн человек с зарегистрированной деменцией, то к 2030 г. ожидается увеличение их количества до 75 млн а к 2050 г. — до 132 млн человек [3]. Однако до настоящего времени сохраняются достаточные сложности в верификации болезни Альцгеймера, особенно на ранних стадиях, ввиду несовершенства применяющихся методов. Именно это предопределяет потребность в разработке новых способов диагностики, к которым можно отнести биологические сенсоры на основе графена, позволяющие проводить детекцию биомаркеров в различных биологических средах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В настоящее время с целью диагностики болезни Альцгеймера широко применяются критерии NINDS–ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Communicative Disorders and Stroke и Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). В то же время необходимо отметить, что они позволяют верифицировать лишь вероятный или возможный диагноз заболевания, которое находится на развернутой стадии. Их чувствительность и специфичность также оставляют желать лучшего, достигая 81 и 70 % соответственно [4]. Установление достоверного диагноза возможно только после проведения патоморфологического исследования головного мозга, что резко снижает его ценность в качестве клинического диагностического инструмента. В 2011 г. научной группой

Национального института по проблемам старения и Ассоциации по изучению болезни Альцгеймера разработаны новые критерии диагностики, которые позволили отделить клинические признаки нейродегенерации и ее патоморфологические, а также патофизиологические проявления. На основании данных критериев выделены три стадии патологического процесса: бессимптомная доклиническая, преддементная (аналогичная стадии умеренных когнитивных нарушений — УКН), деменция [5]. При этом диагностику бессимптомной доклинической стадии предложено производить в первую очередь на основании изучения биомаркеров с учетом определенных трудностей обнаружения у пациентов нарушения высших корковых функций при нейропсихологическом обследовании [6]. В качестве таких веществ рассматриваются маркеры амилоидоза и нейродегенерации [7]. Для подтверждения стадии заболевания, а также исследования степени прогрессирования в 2018 г. эти же исследователи предложили рассматривать маркеры амилоидоза, таупатии и нейродегенерации [8, 9].

Необходимо отметить, что изучение биомаркеров в настоящее время проводится либо при оценке их содержания в ликворе, либо посредством визуализации в структурах головного мозга с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с соответствующими лигандами (например, с фторбетапиром (^{18}F -AV-45) или Питтсбургской субстанцией (PiB) для определения амилоида или ^{18}F -AV-1451 для определения белка тау) [10, 11]. Также дополнительно для верификации степени выраженности нейродегенерации используется ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Однако такой подход, безусловно повысивший качество диагностики болезни Альцгеймера, оказался крайне недостаточным, зачастую не позволяя эффективно проводить дифференциальную диагностику и выявлять патологию на ранних стадиях. Кроме того, технологическая сложность используемого в этих целях оборудования, особенности получения лигандов, высокая цена, а также особенности накопления изучаемых белков на разных этапах заболевания затрудняют диагностику болезни Альцгеймера [12–14]. Таким образом, на сегодняшний день крайне важно разработать принципиально новый метод диагностики, который можно применять как в амбулаторно-поликлиническом звене, так и в стационаре. Данный метод должен обладать несколькими качествами, а именно незначительной инвазивностью, технически простой при проведении и анализе результатов, позволяющих применять его в рамках имеющихся лабораторий, проявлять достаточную чувствительность и специфичность, а также иметь приемлемую цену.

Именно такие вопросы можно попытаться решить при использовании графена, за открытие которого К. Новоселову и А. Гейму в 2010 г. была присуждена Нобелевская премия. Сочетание его свойств обеспечивает значимое изменение электропроводимости графена при осаждении на нем даже незначительных, исчезающе

малых концентраций посторонних веществ [15, 16]. Это определяет попытки разработки биосенсоров на основе графена для диагностики различных заболеваний, в том числе и болезни Альцгеймера. Также изучается возможность использования графена в системах адресной доставки лекарственных препаратов как элемента фототермической терапии. Рядом проведенных исследований продемонстрировано, что графен может выступать в качестве эффективного средства усиления дифференцировки стволовых клеток [17–22]. В то же время возможность детекции крайне низких количеств веществ делают наиболее перспективным именно создание на его основе биосенсоров для исследования содержания отдельных биомаркеров не только в ликворе, но и в плазме крови в рамках диагностического поиска при болезни Альцгеймера.

В качестве маркеров, предложенных для исследования сыворотки крови с учетом классических современных представлений о патогенезе болезни Альцгеймера, предлагается использовать как τ -протеин, так и β -амилоид. Однако оказалось, что исследования этих двух белков не позволяют диагностировать нейродегенеративную деменцию с достаточной чувствительностью и специфичностью. При этом полученные данные зачастую носят противоречивый характер [13, 14, 23]. Для повышения эффективности диагностического поиска предлагается совместно с определением τ -протеина и β -амилоида осуществлять детекцию других веществ, таких как неприлизин, никастрин, рецепторы конечных продуктов гликозилирования, нейрогранин, бета-секретаза, легкие цепи нейрофиламентов, синаптофизин, отражающих патогенетические особенности развития заболевания.

В Физико-техническом институте им А.Ф. Иоффе освоен метод получения графена посредством термодеструкции поверхности монокристаллических подложек SiC. Дополнительно разработана и внедрена в практику методика преростового отжига кремниевых подложек, что, в свою очередь, позволило резко повысить качество вырабатываемого графена. Кроме того, для целей контроля производства графеновых пленок применяется ряд высокотехнологичных методик, таких как спектроскопия комбинационного рассеяния света, Кельвин-зондовая силовая и атомно-силовая микроскопия.

Полученные графеновые пленки используются для создания биологических сенсоров, способных определять биомолекулы в концентрациях, недоступных для методов, применяющихся в стандартной лабораторной практике (иммуноферментный анализ, иммунопреципитация, флуориметрический метод). Физическую основу работы графенового сенсора составляет способность последнего значимо менять показатели электрического сопротивления при осаждении на нем молекул любых веществ. Технически сенсор состоит из полоски графена, размещенной на изолирующей кремниевой подложке SiC и обладающей двумя омическими контактами.

Данные контакты предназначены для создания электрического соединения между графеном и контактными выводами измерительного оборудования, позволяющего оценить электрическое сопротивление.

Однако с учетом отсутствия у исходной пленки графена способности по направленному определению тех или иных биологических молекул для практического применения необходимо придание ей селективных свойств. Для этого выполняют вторичную обработку ее поверхности, получившую название функционализации. В ходе нее создаются дополнительные ковалентные связи с последующей иммобилизацией специфических антител. За счет этого становится возможной детекция строго определенных биологических веществ (антигенов), прикрепляемых к комплементарным антителам посредством сайтов связывания. Таким образом, в основе работы графенового биосенсора лежит фундаментальная реакция иммунной системы, реализующая принцип взаимодействия соответствующих друг другу антител и антигенов с формированием комплекса по принципу ключ–замок (key-lock) [24]. На фоне данной реакции наблюдается резкое изменение электрического сопротивления графена, что и фиксируется электронным оборудованием. Данная концепция носит универсальный характер и может использоваться для определения различных белковых соединений в зависимости от наличия в сенсоре соответствующего антитела. Предварительная калибровка биологического сенсора с заранее известными концентрациями искомого биомаркера позволяет выполнять не только качественный, но и количественный анализ в представленном биологическом образце [25].

В настоящее время в литературных источниках имеются сведения, указывающие на принципиальную возможность применения графеновых биосенсоров при диагностике болезни Альцгеймера. В частности, в эксперименте показана возможность определения в растворах как β -амилоида, так и τ -белка. При этом установлена высокая селективность данного метода, составляющая 98 %. Нижний порог определяемых веществ находился на уровне 100 фемтограмм на мл, что практически в 1 млн раз ниже, чем при использовании иммуноферментного анализа, для которого чувствительность не превышала 150 нанограмм на мл [18]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, где было установлено, что чувствительность метода позволяет определять концентрации β -амилоида, значительно уступающие его содержанию в плазме крови. Также был определен характер ответа сенсоров в виде изменения сопротивления на различные концентрации белка, который показал линейную корреляцию с концентрацией растворенного амилоида [26]. В других исследованиях предпринимались успешные попытки определения с помощью графеновых биосенсоров иных веществ, играющих важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. В частности, проводилось определение ряда нейротрансмиттеров, биохимических показателей оксидантного стресса и др. [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо констатировать, что, несмотря на видимые успехи, до настоящего времени не разработаны доступные методы, позволяющие проводить диагностику болезни Альцгеймера на приемлемом уровне. Для исследования содержания β-амилоида и τ-белка в ликворе необходима госпитализация пациента с целью проведения инвазивного вмешательства в виде люмбальной пункции. ПЭТ стоит весьма дорого и может быть проведена только в специализированных центрах. Другие методы, в частности магнитно-резонансная морфометрия, носят зачастую исследовательский характер. Кроме того, с учетом особенностей клинической картины заболевания эти методы применяются практически исключительно на стадии деменции, в то же время пациенты с амнестическим вариантом УКН остаются зачастую за рамками диагностического поиска. Внедрение методик, позволяющих качественно повысить верификацию болезни Альцгеймера на ранних стадиях, в том числе на уровне амбулаторно-поликлинического звена, даст возможность поднять диагностику на качественно новый уровень. Именно таким потенциалом обладают биосенсоры на основе графена,

с помощью которых можно определять маркеры заболевания в плазме крови. С учетом этого аспекта, а также проявляемой потенциально высокой чувствительности и специфичности графеновых сенсоров разработка концепции их использования, решение технических вопросов, связанных с их применением в клинической практике, позволят, с одной стороны, детально изучить биохимические процессы, протекающие в клетках в рамках патогенеза болезни Альцгеймера, а с другой — значимо улучшить диагностику заболевания, в том числе на ранних стадиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РФФИ № 22-12-00134.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Статья носит обзорный характер.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurol.* 2011. Vol. 7, No. 3. P. 137–152. DOI: 10.1038/nrneuro.2011.2
2. Tahami Monfared A.A., Byrnes M.J., White L.A., Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression // *Neurol. Ther.* 2022. Vol. 11, No. 2. P. 553–569. DOI: 10.1007/s40120-022-00338-8
3. Elonheimo H.M., Andersen H.R., Katsonouri A., Tolonen H. Environmental Substances Associated with Alzheimer's Disease—A Scoping Review // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, No. 22. P. 11839. DOI: 10.3390/ijerph182211839
4. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheim. Dement.* 2011. Vol. 7, No. 3. P. 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
5. Jack C.R., Albert M.S., Knopman D.S., et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheim. Dement.* 2011. Vol. 7, No. 3. P. 257–262. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
6. Sperling R.A., Aisen P.S., Beckett L.A., et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheim. Dement.* 2011. Vol. 7, No. 3. P. 280–292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
7. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheim. Dement.* 2011. Vol. 7, No. 3. P. 270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
8. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М.: Т 8 Издательские Технологии, 2019. 416 с.
9. d'Abramo C., D'Adamio L., Giliberto L. Significance of Blood and Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Sensitivity, Specificity and Potential for Clinical Use // *J. Pers. Med.* 2020. Vol. 10, No. 3. P. 116. DOI: 10.3390/jpm10030116
10. Harada R., Okamura N., Furumoto S., et al. Characteristics of Tau and Its Ligands in PET Imaging // *Biomolecules.* 2016. Vol. 6, No. 1. P. 7. DOI: 10.3390/biom6010007
11. Camus V., Payoux P., Barré L., et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012. Vol. 39, No. 4. P. 621–631. DOI: 10.1007/s00259-011-2021-8
12. Mielke M.M., Hagen C.E., Wennberg A.M.V., et al. Association of plasma total tau level with cognitive decline and risk of mild cognitive impairment or dementia in the mayo clinic study on aging // *JAMA Neurol.* 2017. Vol. 74. P. 1073–1080. DOI: 10.1001/jamaneuro.2017.1359
13. Hanon O., Vidal J.S., Lehmann S., et al. Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers // *Alzheimers Dement.* 2018. Vol. 14. P. 858–868. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.01.004
14. Jia L., Qiu Q., Zhang H., et al. Concordance between the assessment of Aβ42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid // *Alzheimers Dement.* 2019. Vol. 15. P. 1071–1080. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.05.002
15. Лебедев А.А., Давыдов В.Ю., Новиков С.Н., и др. Биосенсоры на основе графена // *Письма в Журнал технической физики.* 2016. Т. 42, № 14. С. 28–35. DOI: journals.ioffe.ru/articles/viewPDF/43411

16. Chauhan N., Maekawa T., Kumar D.N.S. Graphene based biosensors-Accelerating medical diagnostics to new-dimensions // *J. Mater. Res.* 2017. Vol. 32, No. 15. P. 2860–2882. DOI: 10.1557/jmr.2017.91
17. Li M., Yang X., Ren J., et al. Using graphene oxide high near-infrared absorbance for photothermal treatment of Alzheimer's disease // *Adv. Mater.* 2012. Vol. 24, No. 13. P. 1722–1728. DOI: 10.1002/adma.201104864
18. Demeritte T., Nellore B.P., Kanchanapally R., et al. Hybrid Graphene Oxide Based Plasmonic-Magnetic Multifunctional Nanoplat-form for Selective Separation and Label-Free Identification of Alzheimer's Disease Biomarkers // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015. Vol. 7, No. 24. P. 13693–13700. DOI: 10.1021/acsami.5b03619
19. Chae M.S., Kim J., Jeong D., et al. Enhancing surface functionality of reduced graphene oxide biosensors by oxygen plasma treatment for Alzheimer's disease diagnosis // *Biosens Bioelectron.* 2017. Vol. 92. P. 610–617. DOI: 10.1016/j.bios.2016.10.049
20. Leszek J., Md Ashraf G., Tse W.H., et al. Nanotechnology for Alzheimer Disease // *Curr. Alzheimer Res.* 2017. Vol. 14, No. 11. P. 1182–1189. DOI: 10.2174/1567205014666170203125008
21. Speranza G. Carbon Nanomaterials: Synthesis, Functionalization and Sensing Applications // *Nanomaterials (Basel).* 2021. Vol. 11, No. 4. P. 967. DOI: 10.3390/nano11040967
22. Sainz-Urruela C., Vera-López S., San Andrés M.P., Díez-Pascual A.M. Graphene-Based Sensors for the Detection of Bioactive Compounds: A Review // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 7. P. 3316. DOI: 10.3390/ijms22073316
23. Rembach A., Faux N.G., Watt A.D., et al. Changes in plasma amyloid beta in a longitudinal study of aging and Alzheimer's disease // *Alzheimer's Dement.* 2014. Vol. 10. P. 53–61. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.12.006
24. Davies D.R., Sheriff S., Padlan E.A. Antibody-Antigen Complexes // *J. Biological Chemistry.* 1988. Vol. 263, No. 22. P. 10541–10544. DOI: 10.1146/annurev.biochem.59.1.439
25. Усииков А.С., Лебедев С.П., Роенков А.Д., и др. Исследование чувствительной способности графена для применений в качестве биосенсоров // *Письма в журнал технической физики.* 2020. Т. 46, № 10. С. 3–6.
26. Sun L., Zhong Y., Gui J., et al. A hydrogel biosensor for high selective and sensitive detection of amyloid-beta oligomers // *Int. J. Nanomedicine.* 2018. Vol. 13. P. 843–856. DOI: 10.2147/IJN.S152163
27. Toyos-Rodríguez C., García-Alonso F.J., de la Escosura-Muñiz A. Electrochemical Biosensors Based on Nanomaterials for Early Detection of Alzheimer's Disease // *Sensors (Basel).* 2020. Vol. 20, No. 17. P. 4748. DOI: 10.3390/s20174748

REFERENCES

1. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(3):137–152. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.2
2. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther.* 2022;11(2):553–569. DOI: 10.1007/s40120-022-00338-8
3. Elonheimo HM, Andersen HR, Katsonouri A, Tolonen H. Environmental Substances Associated with Alzheimer's Disease-A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(22):11839. DOI: 10.3390/ijerph182211839
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement.* 2011;7(3):263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
5. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement.* 2011;7(3):257–262. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
6. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement.* 2011;7(3):280–292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
7. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim Dement.* 2011;7(3):270–279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
8. Emelin AYu, Lobzin VYu, Vorob'ev SV. Cognitive disorders: a guide for doctors. Moscow: T8 Izdatel'skiye Tekhnologii Publishing House; 2019. 416 p. (In Russ.)
9. d'Abramo C, D'Adamio L, Giliberto L. Significance of Blood and Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Sensitivity, Specificity and Potential for Clinical Use. *J Pers Med.* 2020;10(3):116. DOI: 10.3390/jpm10030116
10. Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. Characteristics of Tau and Its Ligands in PET Imaging. *Biomolecules.* 2016;6(1):7. DOI: 10.3390/biom6010007
11. Camus V, Payoux P, Barré L, et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(4):621–631. DOI: 10.1007/s00259-011-2021-8
12. Mielke MM, Hagen CE, Wennberg AMV, et al. Association of plasma total tau level with cognitive decline and risk of mild cognitive impairment or dementia in the mayo clinic study on aging. *JAMA Neurol.* 2017;74:1073–1080. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1359
13. Hanon O, Vidal JS, Lehmann S, et al. Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers. *Alzheimers Dement.* 2018;14:858–868. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.01.004
14. Jia L, Qiu Q, Zhang H, et al. Concordance between the assessment of Aβ42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid. *Alzheimers Dement.* 2019;15:1071–1080. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.05.002
15. Lebedev AA, Davydov VYu, Novikov SN, et al. Graphene-based biosensors. *Technical Physics Letters.* 2016;42(14):28–35. (In Russ.) DOI: journals.ioffe.ru/articles/viewPDF/43411
16. Chauhan N, Maekawa T, Kumar DNS. Graphene based biosensors-Accelerating medical diagnostics to new-dimensions. *J Mater Res.* 2017;32(15):2860–2882. DOI: 10.1557/jmr.2017.91
17. Li M, Yang X, Ren J, et al. Using graphene oxide high near-infrared absorbance for photothermal treatment of Alzheimer's disease. *Adv Mater.* 2012;24(13):1722–1728. DOI: 10.1002/adma.201104864
18. Demeritte T, Nellore BP, Kanchanapally R, et al. Hybrid Graphene Oxide Based Plasmonic-Magnetic Multifunctional Nanoplat-form for Selective Separation and Label-Free Identification of Alzheimer's Disease Biomarkers. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015;7(24):13693–13700. DOI: 10.1021/acsami.5b03619
19. Chae MS, Kim J, Jeong D, et al. Enhancing surface functionality of reduced graphene oxide biosensors by oxygen plasma treatment

for Alzheimer's disease diagnosis. *Biosens Bioelectron.* 2017;92: 610–617. DOI: 10.1016/j.bios.2016.10.049

20. Leszek J, Md Ashraf G, Tse WH, et al. Nanotechnology for Alzheimer Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(11):1182–1189. DOI: 10.2174/1567205014666170203125008

21. Speranza G. Carbon Nanomaterials: Synthesis, Functionalization and Sensing Applications. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(4):967. DOI: 10.3390/nano11040967

22. Sainz-Urruela C, Vera-López S, San Andrés MP, Díez-Pascual AM. Graphene-Based Sensors for the Detection of Bioactive Compounds: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3316. DOI: 10.3390/ijms22073316

23. Rembach A, Faux NG, Watt AD, et al. Changes in plasma amyloid beta in a longitudinal study of aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10:53–61. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.12.006

24. Davies DR, Sheriff S, Padlan EA. Antibody-Antigen Complexes. *J Biological Chemistry.* 1988.263(22):10541–10544. DOI: 10.1146/annurev.biochem.59.1.439

25. Usikov AS, Lebedev SP, Roenkov AD, et al. Investigation of the sensitivity of graphene for use as biosensors. *Technical Physics Letters.* 2020; 46(10): 3–6. (In Russ.) DOI: 10.21883/PJTF.2020.10.49421.18250

26. Sun L, Zhong Y, Gui J, et al. A hydrogel biosensor for high selective and sensitive detection of amyloid-beta oligomers. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:843–856. DOI: 10.2147/IJN.S152163

27. Toyos-Rodríguez C, García-Alonso FJ, de la Escosura-Muñiz A. Electrochemical Biosensors Based on Nanomaterials for Early Detection of Alzheimer's Disease. *Sensors (Basel).* 2020;20(17):4748. DOI: 10.3390/s20174748

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Владимирович Воробьев**, докт. мед. наук, главный научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации НМИЦ им. В.А. Алмазова, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики СПбГПМУ; адрес: Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; Scopus Author ID: 37066664500; eLibrary SPIN: 3426-6511; Author ID: 710328; ResearcherId: I-4445-2016; e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

Иван Константинович Терновых, ассистент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ИМО НМИЦ им. В.А. Алмазова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>; eLibrary SPIN: 8208-9241; Author ID: 1042431; e-mail: rik.2006@mail.ru

Александр Александрович Лебедев, докт. физ.-мат. наук, профессор, руководитель отделения твердотельной электроники Физико-технического института имени А.Ф. Иоффе; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-5053>; eLibrary SPIN: 9912-3526; Author ID: 817884; e-mail: shura.lebe@mail.ioffe.ru

Александр Николаевич Смирнов, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Физико-технического института имени А.Ф. Иоффе; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9709-5138>; eLibrary SPIN: 2035-7935; Author ID: 37401; e-mail: alex.smirnov@mail.ioffe.ru

AUTHORS' INFO

***Sergey V. Vorobev**, M.D., D.Sc. (Medicine), Chief researcher of the Neurology and Neurorehabilitation Research Laboratory at the Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Clinical Laboratory Diagnostics Department Saint Petersburg State Pediatric Medical University; address: 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; Scopus Author ID: 37066664500; eLibrary SPIN: 3426-6511; Author ID: 710328; ResearcherId: I-4445-2016; e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

Ivan K. Ternovykh, M.D., Assistant of the Neurology and Psychiatry Department with the clinic of IMO Almazov National Medical Research Centre; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>; eLibrary SPIN: 8208-9241; Author ID: 1042431; e-mail: rik.2006@mail.ru

Aleksandr A. Lebedev, D.Sc. (Physical and Mathematical), Professor, the Head of the Solid-state Electronics Department at the Ioffe Physico-Technical Institute; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-5053>; eLibrary SPIN: 9912-3526; Author ID: 817884; e-mail: shura.lebe@mail.ioffe.ru

Aleksandr N. Smirnov, Ph.D. (Physical and Mathematical), Senior Researcher at the Ioffe Physico-Technical Institute; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9709-5138>; eLibrary SPIN: 2035-7935; Author ID: 37401; e-mail: alex.smirnov@mail.ioffe.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Александр Сергеевич Усиков, канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник Физико-технического института имени А.Ф. Иоффе;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5320-3632>;
Author ID: 37302; e-mail: alexander.usikov@nitride-crystals.com

Сергей Павлович Лебедев, канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник Физико-технического института имени А.Ф. Иоффе;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5078-1322>;
eLibrary SPIN: 2308-7971; Author ID: 244907;
e-mail: lebedev.sergey@mail.ru

AUTHORS' INFO

Aleksandr S. Usikov, Ph.D. (Physical and Mathematical), Leading researcher at the Ioffe Physico-Technical Institute;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5320-3632>;
Author ID: 37302;
e-mail: alexander.usikov@nitride-crystals.com

Sergey P. Lebedev, Ph.D. (Physical and Mathematical), Researcher at the Ioffe Physico-Technical Institute;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5078-1322>;
eLibrary SPIN: 2308-7971;
Author ID: 244907;
e-mail: lebedev.sergey@mail.ru