

# ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

УДК 616.892.32:616.5-006.25:616.89-008.46:616-079.3(048.8)

Для цитирования: Сиденкова А.П., Важенина Н.Ю. Связь между болезнью Альцгеймера и кожными заболеваниями (исследование и анализ литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2026. № 1 (130). С. 116-130. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1\(130\)-116-130](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1(130)-116-130)

## Связь между болезнью Альцгеймера и кожными заболеваниями (исследование и анализ литературы)

Сиденкова А.П.<sup>1</sup>, Важенина Н.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 620028, Екатеринбург, ул.Репина, 3

<sup>2</sup> Центр косметологии и пластической медицины им. С.В. Нудельмана  
Россия, 620014, Екатеринбург, ул. Московская, 19

### РЕЗЮМЕ

Рост удельной доли лиц старших возрастных групп в населении ведет к увеличению распространенности возраст-ассоциированных заболеваний, среди которых одно из лидирующих мест занимает болезнь Альцгеймера (БА). Частая коморбидность БА с поражением кожными заболеваниями, единое эмбриотическое происхождение эпидермального слоя кожи и головного мозга позволяют предположить участие эпидермиса в наличие общих патогенетических звеньев в их формировании. **Цель:** на основе анализа научных публикаций установить связь между кожными заболеваниями эпидермальной локализации и возникновением БА для дальнейшей разработки её неинвазивной диагностики. **Материал и методы.** Материалом исследования послужили научные публикации зарубежных и отечественных авторов по теме работы. Применен общенаучный метод: объективный анализ современных научных источников по проблеме исследования, обобщение, сравнение, систематизация теоретических данных о когнитивном континууме. Информационный поиск проводился по ключевым словам. Изменения в эпидермальном слое кожи у пациентов с БА отличаются от нормальных возраст-ассоциированных изменений, происходящих в эпидермисе. Периферические ткани единой эмбриональной закладки с головным мозгом (щечный и буккальный эпителий, эпидермальный слой кожи) являются потенциальными неинвазивными биомаркерами БА.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, деменция, когнитивное расстройство, кожа, эпидермальный слой кожи, эпидермис, буккальный эпителий, эктодерма.

### ВВЕДЕНИЕ

Доля пожилых людей в общемировой структуре населения неуклонно растет. Согласно ожиданиям экспертов и расчетным статистическим моделям, за период с 2015 г. по 2050 г. доля населения мира в возрасте старше 60 лет увеличится с 12% до 22% [1]. По данным Росстата, на начало 2021 г. доля людей в возрасте 65 лет и старше в России составляла 15,8% от общего населения, прогнозируется, что к 2035 г. этот показатель достигнет 24% [2]. В связи с неуклонным ростом доли пожилых людей вопросы, связанные с состоянием их здоровья, являются всё более актуальными. Бесспорными фаворитами по распространенности и социально-медицинскому значению являются когнитивные расстройства, наиболее часто встречаемая из них – болезнь Альцгеймера (БА), представленная тяжелыми нейрокогнитивными расстройствами примерно в 6-8% населения стар-

шего возраста и в 12-25% более легкими нейрокогнитивными додементными расстройствами [3].

Согласно современным представлениям, БА – наиболее распространенный тип протеинопатии центральной нервной системы [4]. Результаты исследований показывают, что это заболевание является результатом аномальной агрегации белков в ЦНС, таких как амилоидные бляшки  $\beta$  (А $\beta$ ) и таулин-ассоциированные единицы (тау) при БА, что приводит к постепенным структурным повреждениям синапсов и функций нейронов [5, 6]. Очевидно, что старение вызывает определенные патоморфологические и функциональные изменения во всех органах – нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах, в том числе в системе покрова – коже. Инволюционные процессы в коже у пожилых людей не только являются эстетической проблемой, но и способствуют развитию возраст-ассоциированных заболеваний.

С ростом численности населения старше трудоспособного возраста наблюдается увеличение общей и первичной заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки [7]. Среди населения старше трудоспособного возраста показатели общей и первичной заболеваемости кожными болезнями в 2020 г. составили 4% и 8%, обнаружен рост пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом (на 20% и 15%) [8]. Результаты зарубежных исследований указывают на то, что доля пожилых в возрасте от 65 до 74 лет, имеющих как минимум одно достаточно серьезное кожное заболевание, требующее обращения за помощью к врачу, составляет 40% [9]. По другим данным, у лиц старше 74 лет выявлялась ещё большая встречаемость тяжелых дерматозов. Теории клеточного старения, укорочения теломер и снижения пролиферативной способности, единичных мутаций митохондриальной ДНК, воспалительная теория и теория свободных радикалов пытаются объяснить биологическую основу глобального процесса старения [10]. Риск развития некоторых кожных заболеваний у пациентов с БА превышает популяционный риск распространенности этих болезней более чем в 2 раза [11]. Встречаемость буллезного пемфигоида у пациентов с БА превышает данный показатель в общей популяции в 2,6 раза. Ряд неврологических заболеваний, в частности рассеянный склероз, вызывающих воспаление или дегенерацию ЦНС, связан с биполярным расстройством [12].

Ряд авторов указывает на высокую встречаемость БА среди пациентов с псориазом. Легкие когнитивные нарушения выявлены у 44% пациентов с псориазом, более низкие баллы в тестах на отсроченное воспроизведение слухового вербального обучения ( $p=0,04$ ), запоминание последовательности цифр в обратном порядке ( $p=0,002$ ), сортировки ( $p=0,01$ ) [13]. Риск манифестации псориаза при БА выше общепопуляционного; отмечаются нарушения во многих когнитивных областях (рабочая и долговременная вербальная память, исполнительные функции, внимание, зрительно-пространственная область). В зависимости от методов оценки когнитивных дисфункций и характеристик пациентов с псориазом в разных исследованиях имеются различия в частоте когнитивных нарушений – от 0 до 91,9% [14]. Встречаемость инволюционных дерматозов при БА по данным исследований превышает аналогичный популяционный показатель; предлагается корректировать инволютивное изменение кожи с применением коллагеновых ламп в диапазоне красного света [15]. Высокая коморбидность кожных заболеваний и БА позволяет предположить наличие общих патогенетических звеньев в их формировании. Это актуализирует интерес к старению кожи, в частности к её эпидермальному слою, имеющему общее

эмбриогенетическое происхождение с мозгом, как потенциальному биомаркеру ускоренного старения и нейродегенерации.

### **ЦЕЛЬ**

На основе анализа научных публикаций установить связь между кожными заболеваниями эпидермальной локализации и возникновением БА для дальнейшей разработки её неинвазивной диагностики.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Материалом исследования послужили 104 научных публикации по теме работы. Применен общенаучный метод: анализ современной научной отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования, обобщение, сравнение, систематизация теоретических данных о когнитивном континууме. Информационный поиск проводился по ключевым словам: дифференциальная диагностика, болезнь Альцгеймера (нарушение памяти, дезориентация во времени и пространстве, агнозия, моторная афазия, апатия), деменция, когнитивное расстройство, кожа, эпидермальный слой кожи, эпидермис, буллезный эпителий, эктодерма.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В процессе старения кожа претерпевает структурные (толщина эпидермального слоя кожи, содержание, обновление коллагена, размер клеток) и функциональные (эластичность, растяжимость при кручении, нейроперцепция, трансэпидермальная потеря воды и скорость пролиферации) изменения [16, 17, 18]. Кожа является сложным органом, поскольку состоит из нескольких слоев: эпидерма, дерма, гиподерма. Будучи единым органом, слои кожи развиваются из различных зародышевых листков [19]. Эпидермальный слой имеет эктодермальное эмбриогенетическое происхождение, а соединительно-тканые слои дермы формируются из мезодермального (мезенхиального) зародышевого листка [20]. Акцент в настоящей работе сделан на связи старения эпидермального слоя кожи и головного мозга – как органов, имеющих единый эмбриогенетический сценарий.

### **Структурные и функциональные изменения эпидермального слоя кожи при старении**

Обобщенный анализ результатов научных публикаций по теме работы выявил основные возраст-ассоциированные изменения эпидермального слоя кожи, в частности уменьшение толщины эпидермиса с увеличением скорости истончения эпидермального слоя примерно на 6,4% за десятилетие [21, 22, 23]. Стратификация эпителиального пласта не нарушается, а снижение объема эпидермиса вызвано редукцией эпидермальных гребешков. В эпидермисе уменьшается объем пролиферативного компартмента, подавляются процессы клеточного деления [24].

Отмечаются и другие структурные и функциональные изменения, такие как снижение пролиферации и изменение формы кератиноцитов, которые становятся короче и толще [25]; усиление апоптоза кератиноцитов, интенсивная экспрессия рецептора CD95 – белковой молекулы, расположенной на клеточной мембране, участвующей в контроле жизненного клеточного цикла, иммунной регуляции и удалении старых или поврежденных клеток эпидермиса, обеспечивающей обновление кожи [26, 27, 28]; уменьшение количества ферментативно активных меланоцитов со скоростью от 8% до 20% за десятилетие приводит к неравномерной пигментации кожи в пожилом возрасте [29].

Кроме того, обсуждаются данные по снижению объема выработки кожного сала на 60% каждое десятилетие после 60 лет, изменение состава кожного сала способствует сдвигу кислотно-щелочного баланса кожи и повышению её pH [30, 31]; по уменьшению количества структурных белков филагрина, лорикрина в эпидермальных клетках, снижению содержания кальция в зернистом слое кожи, в связи увеличением показателя трансэпидермальной потери воды формируется дефект гомеостаза проницаемости эпидермального барьера [32, 33, 34]; нарушение барьера проницаемости эпидермиса и увеличение уровня экспрессии кожных цитокинов усиливает воспалительную инфильтрацию в коже [35].

#### **Состояние эпидермиса у пациентов с болезнью Альцгеймера**

Обобщенный анализ научных публикаций о состоянии эпидермального слоя кожи у пациентов с диагностированной БА выявил следующие особенности: 1) снижение антиоксидантной защиты в клетках эпидермального слоя кожи у пациентов с семейным типом БА по сравнению с когнитивно здоровым контролем [36]; 2) в сравнительном исследовании биопсийного материала кожи обнаружена положительная иммунореактивность белка A $\beta$  и 4G8-Fab (антигенсвязывающий фрагмент IgG 4G8, реагирующий только с амилоидными бляшками) в эпидермис-дермальном соединении, базальной мембране эпидермиса и кровеносных сосудах кожи у 90% пациентов с БА и в 37% случаев в контрольной группе (без БА) [37]. При БА A $\beta$  связан с базальной мембраной кожи, где он присутствует в аморфной, нефибриллярной форме в виде растворимого A $\beta$  [38]; 3) более нейтральные значения pH и более высокие значения гидратации кожи при БА в сравнении с контрольной группой указывают на нарушенную естественную регуляцию pH или потенциальное воспаление в эпидермисе [39, 40]; 4) средние значения эластичности поверхностного слоя кожи в группе пациентов с БА снижены по сравнению с когнитивно здоровым контролем [41].

Показано, что исходный коэффициент извитости микрососудов кожи у пациентов с БА отрицательно коррелировал с баллами по тесту когнитивных функций MMSE [42]. Наличие воспалительных медиаторов (тимозин  $\beta$ -4, псориазин) в эпидермисе кожи пациентов с БА может нарушать естественную функцию регуляции pH кожи, на что указывают результаты масс-спектрометрической визуализации срезов кожной ткани (MALDI-MSI) [43]. Выявлено наличие тау-белка и A $\beta$  в эпидермальном слое образцов ушной раковины у пациентов с БА, что установлено иммуногистохимическим исследованием и масс-спектрометрическим анализом тканей [44].

#### **Ось «кожа-мозг». Участие эпидермального слоя кожи в оси «кожа-мозг»**

Изучая механизмы здорового и патологического старения, исследователи обращают внимание на многофакторность динамического взаимодействия органов и органовых систем в процессе жизнедеятельности. Сформулированы концепции коммуникационных «осей», примером которой является ось «микробиом-кишечник-мозг», указывающая на многообразие механизмов регуляции метаболических, иммунных, эндокринных и нервных системных процессов. Это позволяет рассматривать функциональные «оси» как мишени профилактических и терапевтических вмешательств.

По данным экспериментальных исследований и клинической практики выявлено, что изменения кожи вследствие старения, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях, прямо или косвенно влияют на функциональное состояние мозговых структур. Эти наблюдения легли в основу концепции оси «кожа-мозг», которая отражает динамические взаимодействия между этими органами [45]. Кожа, в частности её эпидермальный слой, и мозг имеют одинаковое эктодермальное эмбриональное происхождение, что, по мнению ряда ученых, допускает наличие общих молекулярных путей, участвующих в нормальном и патологическом геронтогенезе [46]. С одной стороны, кожа может являться неинвазивным «окном» для наблюдения и понимания нейродегенеративных заболеваний, с другой стороны, происходящие в коже процессы могут оказывать влияние на функционирование структур головного мозга [47]. На примере собственных исследований авторами представлено, как повышенный уровень системных провоспалительных цитокинов из-за травмы или кожных заболеваний влияет на регуляцию проницаемости гематоэнцефалического барьера и иммуномодуляцию в мозге, а также как вызванные повреждением кожи иммунологические изменения способствуют нейротрансмиссивным изменениям с дальнейшим появлением нейропсихиатрических и поведенческих симптомов при БА [48].

Хронические мозговые дисфункции, представленные нарушением регуляции лимбико-ретикулярной формации, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси вследствие неспецифических причин – от хронического стресса, затяжного аффективного эпизода до органического поражения головного мозга как последствие нейроинфекции (COVID-19) или легкой ЧМТ – способствуют модулированию иммунного профиля кожи и возникновению или обострению уже имеющегося кожного заболевания (например, псориаза) [49]. В ряде исследований обнаружено присутствие белков, маркирующих нейродегенерацию (Аβ, синуклеин, тау-протеин), в периферических тканях, например в буккальном эпителии и коже [50, 51, 52].

Таким образом, имеются данные, свидетельствующие о связи мозга и кожи, их взаимном участии в поддержании гомеостаза посредством сложных взаимодействий на протяжении всей жизни, в том числе при старении, что обуславливает актуальность исследования функциональной «оси кожа-мозг» в нескольких направлениях: 1) патологические изменения в функциональной диаде «кожа-мозг» при БА, 2) диагностическое значение «оси кожа-мозг» при БА, 3) перспективы для разработки новых терапевтических стратегий БА с позиций концепции «ось кожа-мозг».

#### **Патологические изменения в функциональной диаде «кожа-мозг» при болезни Альцгеймера**

Результаты многочисленных работ указывают на потенциальную связь между БА и некоторыми кожными заболеваниями, такими как псориаз, буллезный пемфигоид и инфекционные заболевания.

#### **Болезнь Альцгеймера и псориаз**

Эпидемиологические исследования разновозрастных когорт пациентов с псориазом указывают на высокую встречаемость легких когнитивных нарушений (Mild Cognitive Impairment, MCI) среди больных псориазом. Додементные когнитивные расстройства у пациентов с псориазом формируются в прединволюционном возрасте, обуславливая тем самым неблагоприятный прогноз по риску их трансформации в деменцию. У пациентов с вероятными амнестическими нарушениями памяти риск перехода в деменцию был в 8,5 раза выше, чем у пациентов с возможными неамнестическими нарушениями и самой медленной скоростью перехода в деменцию. У пациентов с псориазом может наблюдаться преждевременное нарушение долговременной вербальной памяти, исполнительных функций и внимания [53, 54]. Психические расстройства и ранние когнитивные нарушения связаны с одинаковым риском развития деменции, наиболее высокий риск деменции при болезни Альцгеймера ассоциирован с поздним лёгким когнитивным нарушением, что позволило трактовать псориаз как фактор риска БА [55].

Нейровизуализационные исследования указывают на уменьшение толщины коры в парагиппокампальной извилине, верхней височной извилине и верхней лобной извилине, что является биомаркерным доказательством высокого риска конверсии MCI в деменцию [56]. Геномное ассоциативное исследование (GWAS) для выявления генетических связей между БА и псориазом обнаружило общие генетические факторы при обоих заболеваниях, это послужило для авторов основанием предположить, что псориаз как заболевание, ассоциированное с хроническим воспалением, влияет на нейровоспаление и увеличивает риск БА [57].

Пациенты доинволюционного возраста, принимающие адекватную по дозам противовоспалительную терапию псориаза реже, чем контрольная группа без псориаза, сопоставимая по возрасту, демонстрируют клинически значимое когнитивное снижение [58]. Многочисленные исследования подтверждают, что системное введение противовоспалительных препаратов с целью коррекции псориаза может снизить развитие БА за счет снижения нейровоспаления, а также системного воспаления. Таким образом, учитывая, что пациенты с псориазом имеют большую склонность к развитию MCI и демонстрируют патологии, связанные с БА, такие как уменьшение толщины коры в определенных областях мозга, псориаз и его патологические формы, можно считать потенциальным фактором риска, провоцирующим развитие БА, в то же время своевременная противовоспалительная терапия псориаза снижает риски БА.

#### **Болезнь Альцгеймера и буллезный пемфигоид**

Буллезный пемфигоид – аутоиммунное заболевание, вызывающее образование больших и плотных волдырей на коже у пожилых людей, коморбидно с церебральными заболеваниями, включая БА, инсульт и болезнь Паркинсона [59]. У пациентов с буллезным пемфигоидом общий суммарный балл при заполнении скрининговых когнитивных шкал (MMSE, MoCa) значительно ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы, что дало возможность авторам предложить включить этих пациентов в группу риска по развитию когнитивных расстройств [60]. Иммуногистохимическое исследование показало, что аутоантигены буллезного пемфигоида экспрессируются не только в коже, но и в мозге [61]. С другой стороны, установлено, что у пациентов с БА отмечается более высокая встречаемость аутоантител к буллезному пемфигоиду, чем у здоровых лиц контрольной группы [62]. Учитывая повышенный риск развития буллезного пемфигоида у пациентов с БА, считается, что буллезный пемфигоид вносит вклад в патофизиологию, связанную с БА, посредством аутоантител, действующих на кожу и мозг [63].

### Болезнь Альцгеймера и кожные инфекционные заболевания

Некоторые авторы предполагают, что инфекционные заболевания, вызывающие поражения кожи, также могут быть связаны с БА. Представлены доказательства, подтверждающие «гипотезу инфекции», согласно которой заражение бактериями, вирусами и грибами способствует патогенезу и прогрессированию БА. Длительная субклиническая вирусная, бактериальная, грибковая или паразитарная инфекция может стать причиной развития нейродегенерации [64]. Механизмы участия грибковых инфекций кожи в формировании альцгеймеровской патологии полностью не изучены, однако имеются отдельные указания на то, что грибковые инфекции кожи могут способствовать прогрессированию БА и снижению когнитивных способностей. В некоторых исследованиях для выявления грибов в тканях ЦНС использовали секвенирование ДНК у пациентов с БА [65]. Например, инфекция *Malassezia* spp. поражает поверхностные слои кожи – верхний слой эпидермиса и волосяные фолликулы, вызывает воспаление и снижает целостность кожного барьера, что способствует проникновению компонентов кожного микробиома в системный кровоток и мозг [66]. В мозге пациентов с БА чаще, чем у здоровых, встречаются грибы родов *Alternaria*, *Botrytis*, *Candida*, *Malassezia*. Исследования посмертного секвенирования мозга пациентов с БА подтверждают влияние грибов, вызывающих заболевания кожи, на патогенез БА [67]. Постмортальная диагностика выявила, что *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta* распространены в мозге пациентов с БА [67]. *Malassezia* spp. повышают уровни интерлейкина ИЛ-17 и ИЛ-23, а также экспрессию Toll-подобного рецептора, активируют клетки Т-хелперов (Th)1/Th17 и вызывают микроглиальную фагоцитарную дисфункцию за счет усиления экспрессии каспаз [68]. Таким образом, кожные инфекции, вызванные *Malassezia* spp., могут содействовать отложению А $\beta$ , нейровоспалению и когнитивным нарушениям. Кожные инфекции, вызванные *Cladosporium* spp., способствуют формированию болезненных паттернов альцгеймеровской патологии, усиливая нейровоспаление в мозге при старении [69]. Некоторые вирусы, например, *Herpes viridae*, вызывающие преимущественно поражения эпидермального слоя кожи, также могут предрасполагать к патологии БА и когнитивным нарушениям. Однако в настоящее время вопрос о том, способствует ли непосредственно *Herpes viridae* развитию и обострению БА или ускоряет её остается спорным [70, 71]. Некоторые исследователи предполагают, что инфекция *Herpes viridae* может быть потенциальным фактором риска развития БА [72, 73].

Десятилетиями «спящий» в организме вирус в пожилом возрасте при ослаблении иммунитета может активироваться в мозге. Повторные вспышки приводят к воспалению и повреждению нейронов, что постепенно вызывает когнитивные нарушения. В качестве факторов риска прогрессирования патологии БА рассматривают вирус ветряной оспы и вирус простого герпеса типа (HSV)-1, вызывающие ветряную оспу и оральный герпес соответственно [73]. Обсуждается возможное участие фермента, расщепляющего инсулин, в патогенезе БА за счет связывания с гликопротеином Е вируса ветряной оспы, что повышает инфекционность и распространение вируса от клетки к клетке [74]. Суперинфекция VZV на покоящихся человеческих нейрональных стволовых клетках, инфицированных HSV-1, реактивирует HSV-1, способствуя развитию патологии А $\beta$  и тау. По данным экспериментов с культурами нервных стволовых клеток человека, заражёнными HSV-1 и/или VZV, определяли наличие характерных для БА признаков, таких как накопление амилоида- $\beta$  (А $\beta$ ) и Р-tau, нейровоспаление и глиоз [75]. Инфекция VZV и пептид gB VZV повышают продукцию и самоагрегацию А $\beta$  в первичных астроцитах человека и способствуют прогрессированию заболеваний, связанных с амилоидом [76]. Подобно HSV-1, HSV-2 в свою очередь также может ухудшать патологию А $\beta$  посредством изменения процессинга APP; инфекция герпесвируса может напрямую изменять обработку трансмембранного белка, который тесно связан с этиологией БА [77]. Важно, что VZV и HSV не только инфицируют эпителиальные клетки и вызывают поражения кожи, но также могут инфицировать нейроны и способствовать нейрпатологии, связанной с БА.

### Диагностическое значение оси «кожа-мозг» при болезни Альцгеймера

Результаты исследований нейродегенеративных заболеваний (БА, БП, болезнь телец Леви) указывают, что состояние кожи отражает патологическое прогрессирование нейродегенеративного процесса. Предложено использовать биопсию кожи в качестве метода диагностики БП, БТЛ и БА. На исходном этапе при БА процент извилистых капилляров отрицательно коррелировал с показателями MMSE, однако у пациентов с атопическим дерматитом, носителей аллеля ApoE E4, имеющих большое количество извилистых капилляров, лучшие результаты лечения наблюдаются через 6 месяцев [42]. Анализ RT-QuIC активности агрегации  $\alpha$ -синуклеина в образцах кожи живота у умерших пациентов БП показал чувствительность 94% и специфичность 98%; для тканей биопсии кожи задней части шеи и ног чувствительность и специфичность RT-QuIC составили 95% и 100% соответственно [78].

Измерения фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина, отложенного на вегетативных нервных волокнах кожи, позволили дифференцировать пациентов с БТЛ от пациентов с несинуклеинопатической деменцией, а также здоровых лиц контрольной группы [79]. Т.е. в ряде работ показано, что связанные с белками изменения в коже являются потенциальными диагностическими маркерами нейродегенеративных заболеваний.

Транскриптомный анализ кожи пациентов с БА обнаружил, что некоторые гены в кератиноцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках дифференциально экспрессируются при БА [42]. Частые транскрипционные изменения наблюдались в генах, кодирующих рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), интерферон-стимулированный ген 15 (ISG15), галактин-3-связывающий белок (GAL3BP) и копин 1 (CPNE1) в клетках кожи пациентов с БА [80]. Известно, что LDLR, участвующий в липидном и энергетическом обмене, изменяется в мозге при БА. LDLR был предложен как важный фактор, способствующий прогрессированию патологии  $A\beta$  и тау путем взаимодействия с аполипопротеином E [81]. ISG15, как ключевой регулятор иммунитета, связанного с интерфероном, демонстрирует разные уровни экспрессии в парагиппокампулярной извилине пациентов с MCI и БА по сравнению со здоровым контролем [82]. GAL3BP участвует в модуляции альцгеймерской патологии, блокируя  $\beta$ -расщепление APP и подавляя активность галактина-3, который аномально регулируется при БА [83]. Уровень Galectin-3 выше у больных и сильнее коррелирует с тау ( $p$ -Tau181 и  $t$ -tau) и synaptic markers (GAP-43 и нейрогранин), чем с амилоидом- $\beta$ . Galectin-3 в CSF связан с другими нейровоспалительными маркерами (sTREM-2, GFAP, YKL-40) и может быть потенциальным биомаркером БА [84]. Слизистая оболочка полости рта также может служить перспективным биомаркером для диагностики БА, поскольку она происходит из эктодермальных тканей, аналогичных тканям кожи и мозга [85]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что буккальные клетки и фибробласты у пациентов с БА демонстрируют специфические изменения, которые могут быть ценными в диагностике БА. Изменения в цитоме буккальных клеток могут быть полезны как потенциальные биомаркеры для выявления лиц с повышенным риском развития лёгких когнитивных нарушений; спектроскопический анализ буккальных клеток способен обнаруживать БА с высокой диагностической точностью, предлагая неинвазивную и экономически эффективную альтернативу текущим инвазивным процедурам [86]. Анализ буккального цитомы на слизистой оболочке щеки пациентов с БА свидетельствует об измененной кинетике ткани по сравнению с контролем [87].

По результатам изучения теломер в буккальных клетках методом трехмерной визуализации выявлены различия в морфологии теломер между буккальными клетками, полученными от лиц соответствующего возраста, и клетками, полученными от пациентов с БА, а также значительные изменения в архитектуре теломер буккальных клеток в зависимости от стадии прогрессирования БА [88].

#### **Перспективы для разработки новых терапевтических стратегий болезни Альцгеймера с позиций концепции ось «кожа-мозг»**

Анализ научных публикаций по теме настоящей работы позволил выделить несколько терапевтических направлений, потенциально включающих ось «кожа-мозг»: противовоспалительная стратегия, трансдермальная система доставки лекарств.

#### **Противовоспалительная стратегия**

Достаточно большое количество исследований доказывают обоснованность этой стратегии. Подтверждена эффективность воздействия дерматологических препаратов на прогрессивность БА за счет модуляции воспалительных и инфекционных реакций, снижения накопления  $A\beta$ , тау и ингибирования нейродегенерации. В последние годы псориаз стал объектом интенсивных исследований, что привело к улучшению понимания иммунопатогенеза и разработке новых целенаправленных биологических препаратов; у пациентов с псориазом, получавших лечение иммуносупрессорами, наблюдался сниженный риск БА [89]. Иммуносупрессоры эффективны при лечении псориаза, при котором Т-клетки и дендритные клетки, активированные фактором некроза опухоли (ФНО), накапливаются и продуцируют цитокины, такие как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-23.

По данным люминесцентного гомогенного иммуноанализа в сочетании с традиционными иммуноанализами, соотношение  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  в СМЖ повышает дифференциацию БА от БПД и ДТЛ по сравнению с каждым из двух биомаркеров  $A\beta$  по отдельности [90]. TNF- $\alpha$  является ключевым провоспалительным фактором, участвующим в патогенезе БА и усугубляющим патологию  $A\beta$  и тау. Метод морфометрического изображения на культивированных кожных фибробластах как биомаркер с точностью 100% позволяет отличить БА от других форм деменции, даже при наличии сопутствующих патологий [91]. Выявлено, что внутрижелудочковая инъекция иммуносупрессора лабораторным мышам APP/PS1 снижает уровни TNF- $\alpha$ , накопление  $A\beta$  и фосфорилирование тау-протеина в мозге [92]. Аналогичным образом, мыши ICR, которым вводили олигомер  $A\beta$ , продемонстрировали восстановление когнитивных функций при внутрижелудочковом введении иммуносупрессора [93].

Результаты клинических исследований I и II фаз иммуносупрессора подтвердили его эффективность на прогрессивность БА за счет замедления темпа когнитивного снижения и улучшения инструментальной повседневной активности пациентов с БА [94]. Обнаружено, что иммуносупрессор способствует снижению микроглиоза, фосфорилирования тау и потери нейронов в мозге трансгенных мышей PS19, модели тауопатии. При этом он подавляет нейровоспаление и нейродегенерацию, связанные с тау, не проникая через ГЭБ [95]. Это позволяет предположить, что иммуносупрессор облегчает альцгеймеровскую патологию посредством снижения системных уровней ФНО- $\alpha$ , а не путем прямого воздействия на глиальные клетки в мозге [96]. Эти результаты свидетельствуют о том, что иммуносупрессоры – ингибиторы ФНО- $\alpha$ , независимо от проницаемости ГЭБ, могут облегчить патофизиологию БА, уменьшая системное воспаление и кожные инфекции.

#### **Трансдермальная система доставки лекарств**

Установленная связь между кожей и мозгом открывает возможности для исследования доставки медикаментозных препаратов через кожу как безопасного подхода к лечению БА. Разработаны лекарственные формы доставки антихолинэстеразных препаратов в форме дермальных пластырей с использованием трансдермальных систем доставки лекарств, что способствует постепенному высвобождению лекарственного средства и облегчает фармакокинетический процесс всасывания и попадания в системный кровоток [97].

#### **Обсуждение и перспективы дальнейших исследований связи состояния эпидермиса и болезни Альцгеймера**

Интерес к обсуждению связи изменений кожи при БА для авторов данного обзора обусловлен несколькими причинами. Во-первых, БА является сложным заболеванием, характеризующимся множественной патологией, поэтому важно выявить любые патогенетические связи для более полного понимания её природы. Будучи тяжелым возраст-ассоциированным заболеванием, БА часто коморбидна с неврологическими и соматическими расстройствами, среди которых встречаются и кожные болезни, что обусловлено процессом старения, являющимся универсальным механизмом накопления в процессе жизнедеятельности изменений на различных уровнях живого, а также с возможным влиянием альцгеймеровской патологии или общими универсальными патогенетическими звеньями патологического старения. Во-вторых, изменения в эпидермальном слое кожи с замедлением обновления клеток отличаются от нормальных возраст-ассоциированных изменений, происходящих в эпидермисе, что позволяет предполагать включенность в патологические процессы БА.

При патологическом старении вследствие прогрессирующей иммунологической дисрегуляции, повышенного истончения эпидермального барьера и гликозилирования белков внеклеточного матрикса дермы кожа действует как «окно» для возрастных патофизиологических изменений во внутренних органах, в том числе головном мозге [98].

В-третьих, современный научный тренд на поиск малоинвазивных биомаркеров старения и нейродегенерации привлекает внимание исследователей к периферическим тканям единой эмбриональной закладки с головным мозгом. Примерами таких тканей являются щечный эпителий и эпидермальный слой кожи. Для прояснения сложных взаимосвязей между БА и различными кожными заболеваниями необходимы крупномасштабные проспективные исследования с длительными периодами наблюдения с учетом эбриогенетической гетерогенности кожи, что позволяет рассматривать иные ткани экзодермального происхождения, например буккальный эпителий, в качестве потенциальных неинвазивных биомаркеров БА. Выявлено снижение соотношения базальных, кариорексигенных и конденсированных хроматиновых клеток в слизистой оболочке щек у пациентов с БА.

Показано участие эпидермального слоя кожи в системе регуляции проницаемости ГЭБ и иммуномодуляции в мозге за счет накопления системных провоспалительных цитокинов из-за повреждения его целостности вследствие травмы или кожных заболеваний. Иммунологические изменения, вызванные повреждением поверхностных слоев кожи, способствуют изменениям в нейротрансмиссии, поведенческом реагировании и возникновению нейропсихиатрических симптомов [48]. Вместе с тем в литературе встречаются указания, что нейрогуморальная дисрегуляция, опосредованная активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вследствие хронического стресса и тяжелого депрессивного расстройства модулирует иммунный профиль кожи и усугубляет кожные заболевания, например, псориаз, как заболевание, поражающее эпидермис [49].

У авторов настоящего обзора имеется понимание того, что кожа посредством функциональной оси «кожа-мозг» вовлечена в патологический процесс БА не только эпидермальным слоем, но и дермой, и базальным эпидермально-дермальным слоем. Отложение бляшек А $\beta$  в мозге и повреждение нейрональных клеток являются отличительными признаками БА. В ряде работ указано, что накопление А $\beta$  также происходит в коже, особенно в фибробластах [99]. Недавние исследования показали, что антиоксидантная защита ниже в фибробластах кожи у пациентов с семейной предрасположенностью к БА, чем в группе контроля.

Кроме того, фибробласты кожи у пациентов с БА демонстрируют различные дисфункции, такие как аномально активированная сигнализация рецепторов брадикинина, измененный метаболизм эфиров холестерина, нарушенный гомеостаз кальция и нарушенная функция митохондрий [100]. Более того, накопленный Аβ изменяет функцию кровеносных сосудов в коже, аналогично изменениям, которые наблюдаются в мозге пациентов с БА [101]. Вместе с тем снижение экспрессии пресенилина-1, который участвует в деградации белка-предшественника амилоида, было связано с себорейным кератозом и воспалительными заболеваниями кожи у пациентов с БА [102]. Исследователи сообщают, что Аβ и тау также накапливаются в тучных клетках кожи. Накопленные Аβ и тау провоцируют воспалительный процесс, вызванный эпидермальной кератинизацией, изменения рН и трансэпидермальную потерю воды у пациентов с БА [103]. Данные исследования указывают на важность понимания многокомпонентности оси «кожа-мозг», поскольку изменения, связанные с Аβ и тау-белком в коже, могут объясняться патологическими особенностями (морфологическими, биохимическими) мозга при БА.

Патогенетическая сложность оси «кожа-мозг» обусловлена не только двунаправленной связью между состоянием кожи и психическим состоянием в целом, но и вовлеченностью в эту связь нейроэндокринных, иммунных механизмов регуляции стресса как фактора риска обострения дерматологических заболеваний и психических расстройств, а также участием кожного и кишечного микробиомов как дополнительных модуляторных факторов, опосредующих взаимодействие кожи и мозга [104].

Для создания надежных биомаркеров болезни Альцгеймера необходимы более детальные исследования механизмов проявления специфических изменений в клетках кожи.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ научных публикаций подтвердил, что изменения кожи могут служить индикаторами изменений мозга, которые отражают начало и прогрессирование БА и наоборот. Исследования вмешательств, направленных на взаимосвязь между кожей и мозгом, перспективны для разработки новых терапевтических и диагностических подходов к БА. Междисциплинарное сотрудничество имеет решающее значение для обеспечения всестороннего и системного подхода к пониманию патологической, диагностической и терапевтической роли взаимосвязей кожи и мозга при БА.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России.

#### **СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

Выполненное исследование носит обзорный характер. Клиническое исследование/испытание, связанное с людьми в качестве объектов, не проводилось, в связи с чем одобрение локальным этическим комитетом не требуется.

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Старение и здоровье. Доклад ВОЗ, 2025. Ageing and health. WHO report, 2025. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Демография. Demographics. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>
3. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2020 Mar 10. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>. Epub ahead of print. PMID: 32157811.
4. Zhang H, Chen K, Wang N, Zhang D, Yang Q, Zhang Q, Liu P, Wan M, Gong C, Hong X, Qiu W, Qian X, Chen Y, Ma C. Analysis of brain donors' demographic and medical characteristics to facilitate the construction of a Human Brain Bank in China. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(3):1245-1254. <https://doi.org/10.3233/JAD-180779>. PMID: 30412500.
5. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chélat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4). Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667416; PMCID: PMC8354300.
6. Akerman SC, Hossain S, Shobo A, Zhong Y, Jourdain R, Hancock MA, George K, Breton L, Multhaup G. Neurodegenerative Disease-Related Proteins within the Epidermal Layer of the Human Skin. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(2):463-478. <https://doi.org/10.3233/JAD-181191>. PMID: 31006686.
7. Чигрина В.П., Ходакова О.В., Тюфилин Д.С., Артамонов В.А., Медведев В.А., Кобякова О.С., Деев И.А. Анализ динамики заболеваемости населения Российской Федерации с учётом факторов, влияющих на доступность первичной медико-санитарной помощи. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2023. Т. 67, № 4. С. 275-283. Chigrina VP, Khodakova OV, Tyufilin DS, Artamonov GA, Medvedev VA, Kobyakova OS, Deev IA. Analysis of the trend in the morbidity of the population of the Russian Federation considering the factors affecting the availability of general medical services. *Health Care of the Russian Federation.* 2023;67(4):275-283. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-4-275-283> (in Russian).
8. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология болезней кожи и подкожной клетчатки и оказание специализированной медицинской помощи в трех возрастных группах населения в 2010-2020 гг. в Российской Федерации. *Национальное здравоохранение.* 2022. Т. 3, № 1. С. 15-24. Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of diseases of the skin and subcutaneous tissue and specialized medical care provided in three age

- groups of the population in 2010-2020 in the Russian Federation. *National Health Care (Russia)*. 2022;3(1):15-24. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2022.3.1.15-24> (in Russian).
9. Kligman AM, Koblenzer C. Demographics and psychological implications for the aging population. *Dermatol Clin*. 1997 Oct;15(4):549-53. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(05\)70464-2](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70464-2). PMID: 9348455.
  10. Nikolakis G, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin mirrors human aging. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2013 Dec;16(1):13-28. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0018>. PMID: 25436743.
  11. Trushina E. Alzheimer's disease mechanisms in peripheral cells: Promises and challenges. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019 Oct 23;5:652-660. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.06.008>. PMID: 31720366; PMCID: PMC6838468.
  12. Försti AK, Jokelainen J, Ansakorpi H, Seppänen A, Majamaa K, Timonen M, Tasanen K. Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid – a nationwide Finnish Care Register study. *Sci Rep*. 2016 Nov 15;6:37125. <https://doi.org/10.1038/srep37125>. PMID: 27845416; PMCID: PMC5109264. (2025).
  13. Gisondi P, Sala F, Alessandrini F, Avesani V, Zoccatelli G, Beltramello A, Moretto G, Gambina G, Girolomoni G. Mild cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Dermatology*. 2014;228(1):78-85. <https://doi.org/10.1159/000357220>. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24434720.
  14. Pankowski D, Wytrychiewicz-Pankowska K, Owczarek W. Cognitive impairment in psoriasis patients: a systematic review of case-control studies. *J Neurol*. 2022 Dec;269(12):6269-6278. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11317-2>. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35945395; PMCID: PMC9618480.
  15. Владимиров В.В., Карагадян А.Д., Санчес Е.А. Коррекция возрастных изменений кожи лица методом воздействия электромагнитного излучения полихроматического красного света в диапазоне 618-633 Нм (промежуточные результаты). *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. Т. 14, № 3. С. 22-28. Vladimirov VV, Karagadyan AD, Sanchez EA. Correction of age-related changes in the facial skin by electromagnetic radiation of polychromatic red light in the range of 618-633 nm (intermediate outcomes). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2015;14(3):22-28. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514322-28> (in Russian).
  16. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the Aging Skin. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013 Feb;2(1):5-10. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0356>. PMID: 24527317; PMCID: PMC3840548.
  17. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, Krutmann J. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *J Invest Dermatol*. 2010 Dec;130(12):2719-26. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.204>. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20664556.
  18. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):73-86. <https://doi.org/10.2165/00128071-200910020-00001>. PMID: 19222248.
  19. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol*. 2014 Jan-Feb;32(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>. PMID: 24314373.
  20. Verheyden JM, Sun X. Embryology meets molecular biology: Deciphering the apical ectodermal ridge. *Dev Biol*. 2017 Sep 15;429(2):387-390. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2017.01.017>. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28131856; PMCID: PMC5526742.
  21. Grove GL. Physiologic changes in older skin. *Clin Geriatr Med*. 1989 Feb;5(1):115-25. PMID: 2645991.
  22. Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol*. 2005 Nov;11(4):221-35. <https://doi.org/10.1111/j.0909-725X.2005.00151.x>. PMID: 16221138.
  23. Oriba HA, Bucks DA, Maibach HI. Percutaneous absorption of hydrocortisone and testosterone on the vulva and forearm: effect of the menopause and site. *Br J Dermatol*. 1996 Feb;134(2):229-33. PMID: 8746334.
  24. Chin T, Lee XE, Ng PY, Lee Y, Dreesen O. The role of cellular senescence in skin aging and age-related skin pathologies. *Front Physiol*. 2023 Nov 22;14:1297637. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1297637>. PMID: 38074322; PMCID: PMC10703490.
  25. Costello L, Dicolandrea T, Tasseff R, Isfort R, Bascom C, von Zglinicki T, Przyborski S. Tissue engineering strategies to bioengineer the ageing skin phenotype in vitro. *Aging Cell*. 2022 Feb;21(2):e13550. <https://doi.org/10.1111/accel.13550>. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35037366; PMCID: PMC8844123.
  26. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol*. 2006 Feb;126(2):243-57. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700008>. PMID: 16418733; PMCID: PMC2291295
  27. Gilhar A, Ullmann Y, Karry R, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS. Aging of human epidermis: reversal of aging changes correlates with reversal of keratinocyte fas expression and apoptosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 May;59(5):411-5. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.5.b411>. PMID: 15123749
  28. Gilhar A, Ullmann Y, Karry R, Shalaginov R, Assy B, Serafimovich S, Kalish RS. Ageing of human epidermis: the role of apoptosis, Fas and telomerase. *Br J Dermatol*. 2004 Jan;150(1):56-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05715.x>. PMID: 14746617.
  29. Ortonne JP. Pigmentary changes of the ageing skin. *Br J Dermatol*. 1990 Apr;122 Suppl 35:21-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1990.tb16121.x>. PMID: 2186781.
  30. Farage MA, Miller KW, Maibach HI. Degenerative changes in aging skin. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI (editors). *Textbook of Aging Skin*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010:25-35.

31. Dobrev H. Clinical and instrumental study of the efficacy of a new sebum control cream. *J Cosmet Dermatol*. 2007 Jun;6(2):113-8. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00306.x>. PMID: 17524128.
32. Hooper JK, Eggink LL. The Discovery and Function of Filaggrin. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 27;23(3):1455. <https://doi.org/10.3390/ijms23031455>. PMID: 35163390; PMCID: PMC8835998.
33. Lee HJ, Lee SH. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Jul;6(4):276-87. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.4.276>. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24991450; PMCID: PMC4077953.
34. Quan T. Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol. *Biomolecules*. 2023 Nov 4;13(11):1614. <https://doi.org/10.3390/biom13111614>. PMID: 38002296; PMCID: PMC10669284.
35. Ghadially R, Brown BE, Hanley K, Reed JT, Feingold KR, Elias PM. Decreased epidermal lipid synthesis accounts for altered barrier function in aged mice. *J Invest Dermatol*. 1996 May;106(5):1064-9. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12338692>. PMID: 8618040.
36. Cecchi C, Fiorillo C, Sorbi S, Latorraca S, Nacmias B, Bagnoli S, Nassi P, Liguri G. Oxidative stress and reduced antioxidant defenses in peripheral cells from familial Alzheimer's patients. *Free Radic Biol Med*. 2002 Nov 15;33(10):1372-9. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)01049-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)01049-3). PMID: 12419469.
37. Hatami A, Monjazeb S, Glabe C. The anti-amyloid- $\beta$  monoclonal antibody 4G8 recognizes a generic sequence-independent epitope associated with  $\alpha$ -synuclein and islet amyloid polypeptide amyloid fibrils. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(2):517-25. <https://doi.org/10.3233/JAD-150696>. PMID: 26682688.
38. Paliwal S, Hwang BH, Tsai KY, Mitragotri S. Diagnostic opportunities based on skin biomarkers. *Eur J Pharm Sci*. 2013 Dec 18;50(5):546-56. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.10.009>. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23159445.
39. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage*. 2006 Sep;52(9):24-35; quiz 36-7. PMID: 16980727.
40. Zhang H, Zhang D, Tang K, Sun Q. The relationship between Alzheimer's disease and skin diseases: A review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Oct 24; 14:1551-1560. <https://doi.org/10.2147/CCID.S322530>. PMID: 34729018; PMCID: PMC8554316.
41. Clos AL, Kaye R, Lasagna-Reeves CA. Association of skin with the pathogenesis and treatment of neurodegenerative amyloidosis. *Front Neurol*. 2012 Jan 20;3:5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00005>. PMID: 22319507; PMCID: PMC3262151.
42. Wu CY, Ho CY, Yang YH. Developing biomarkers for the skin: biomarkers for the diagnosis and prediction of treatment outcomes of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2023 May 9;24(10):8478. <https://doi.org/10.3390/ijms24108478>. PMID: 37239825; PMCID: PMC10218562.
43. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, Park KC. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 29;20(9):2126. <https://doi.org/10.3390/ijms20092126>. PMID: 31036793; PMCID: PMC6540032.
44. Gulisano W, Maugeri D, Baltrons MA, Fà M, Amato A, Palmeri A, D'Adamio L, Grassi C, Devanand DP, Honig LS, Puzzo D, Arancio O. Role of amyloid- $\beta$  and tau proteins in Alzheimer's disease: Confuting the amyloid cascade. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S611-S631. <https://doi.org/10.3233/JAD-179935>. Erratum in: *J Alzheimers Dis*. 2019;68(1):415. <https://doi.org/10.3233/JAD-189015>. PMID: 29865055; PMCID: PMC8371153.
45. Eiser AR, Fulop T. Alzheimer's disease is a multi-organ disorder: It may already be preventable. *J Alzheimers Dis*. 2023;91(4):1277-1281. <https://doi.org/10.3233/JAD-221078>. PMID: 36617785.
46. Jameson C, Boulton KA, Silove N, Nanan R, Guastella AJ. Ectodermal origins of the skin-brain axis: a novel model for the developing brain, inflammation, and neurodevelopmental conditions. *Mol Psychiatry*. 2023 Jan;28(1):108-117. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01829-8>. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36284159; PMCID: PMC9812765.
47. Zouboulis CC, Makrantonaki E, Hossini AM. Skin mirrors brain: A chance for Alzheimer's disease research. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1339:371-380. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-78787-5\\_45](https://doi.org/10.1007/978-3-030-78787-5_45). PMID: 35023127.
48. Hadian Y, Fregoso D, Nguyen C, Bagoood MD, Dahle SE, Gareau MG, Isseroff RR. Microbiome-skin-brain axis: A novel paradigm for cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 2020 May;28(3):282-292. <https://doi.org/10.1111/wrr.12800>. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32034844.
49. Weiglein A, Gaffal E, Albrecht A. Probing the skin-brain axis: New vistas using mouse models. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 5;23(13):7484. <https://doi.org/10.3390/ijms23137484>. PMID: 35806489; PMCID: PMC9267936.
50. Базарный В.В., Мандра Ю.В., Сиденкова А.П., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Семенцова Е.А., Светлакова Е.Н., Насретдинова Н.Ю., Котикова А.Ю. Возрастные особенности буккального эпителия практически здоровых людей. Клиническая лабораторная диагностика. 2022. Т. 67, № 6. С. 345-349. Bazarnyi VV, Mandra YV, Sidenkova AP, Polushina LG, Maksimova AY, Sementsova EA, Svetlakova EN, Nasretdinova NY, Kotikova AY. Age features of buccal epithelium in practically healthy people. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022 Jun 20;67(6):345-349. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349> (in Russian).
51. 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. Т. 67, № 4. С. 207-212. Bazarnyi VV, Sidenkova AP, Sosnin DY. Lactoferrin of oral fluid is healthy and in Alzheimer's disease: laboratory and diagnostic aspects (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022 Apr 17;67(4):207-212. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-4-207-212> (in Russian).

52. Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкина А.В., Мякотных В.С., Боровкова Т.А., Селькина Е.О., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Ванькова Е.Ф. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике. Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 4. С. 550-557. Bazarnyi VV, Sidenkova AP, Rezaikin AV, Myakotnykh VS, Borovkova TA, Selkina EO, Polushina LG, Maksimova AY, Vankova EA. The possibility of using the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Advances in Gerontology*. 2021;34(4):550-557. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007> (in Russian).
53. Espinosa A, Alegret M, Valero S, Vinyes-Junqué G, Hernández I, Mauleón A, Rosende-Roca M, Ruiz A, López O, Tàrraga L, Boada M. A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(3):769-80. <https://doi.org/10.3233/JAD-122002>. Erratum in: *J Alzheimers Dis*. 2015;43(1):335. <https://doi.org/10.3233/JAD-159000>. PMID: 23271318.
54. Gisondi P, Sala F, Alessandrini F, Avesani V, Zoccatelli G, Beltramello A, Moretto G, Gambina G, Girolomoni G. Mild cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Dermatology*. 2014;228(1):78-85. <https://doi.org/10.1159/000357220>. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24434720.
55. Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Luck T, Fuchs A, Weyerer S, Werle J, van den Bussche H, Scherer M, Maier W, Wagner M; German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement*. 2014 Jan;10(1):76-83. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.017>. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23375567.
56. Almkvist O, Axelman K, Basun H, Jensen M, Viitanen M, Wahlund LO, Lannfelt L. Clinical findings in nondemented mutation carriers predisposed to Alzheimer's disease: a model of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:77-82. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.107.s179.11.x>. PMID: 12603253.
57. Yokoyama JS, Wang Y, Schork AJ, Thompson WK, Karch CM, Cruchaga C, McEvoy LK, Witoelar A, Chen CH, Holland D, Brewer JB, Franke A, Dillon WP, Wilson DM, Mukherjee P, Hess CP, Miller Z, Bonham LW, Shen J, Rabinovici GD, Rosen HJ, Miller BL, Hyman BT, Schellenberg GD, Karlson TH, Andreassen OA, Dale AM, Desikan RS; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association between genetic traits for immune-mediated diseases and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2016 Jun 1;73(6):691-7. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0150>. PMID: 27088644; PMCID: PMC4905783.
58. Kim M, Park HE, Lee SH, Han K, Lee JH. Increased risk of Alzheimer's disease in patients with psoriasis: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2020 Apr 15;10(1):6454. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63550-2>. PMID: 32296117; PMCID: PMC7160134.
59. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2010 Nov;146(11):1251-4. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.322>. PMID: 21079062.
60. Försti AK, Jokelainen J, Ansakorpi H, Seppänen A, Majamaa K, Timonen M, Tasanen K. Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid – a nationwide Finnish Care Register study. *Sci Rep*. 2016 Nov 15;6:37125. <https://doi.org/10.1038/srep37125>. PMID: 27845416; PMCID: PMC5109264.
61. Akbarialiabad H, Schmidt E, Patsatsi A, Lim YL, Mosam A, Tasanen K, Yamagami J, Daneshpazhooch M, De D, Cardones ARG, Joly P, Murrell DF. Bullous pemphigoid. *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Feb 20;11(1):12. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00595-5>. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Mar 3;11(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00605-6>. PMID: 39979318.
62. Emtenani S, Linnemann BE, Recke A, von Georg A, Goletz S, Schmidt E, van Beek N. Anti-BP230 IgE autoantibodies in bullous pemphigoid intraindividually correlate with disease activity. *J Dermatol Sci*. 2024 May; 114(2):64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2024.03.009>. Epub 2024 Mar 23. PMID: 38582700.
63. Yang L, Wang Y, Zuo Y. Associated factors related to production of autoantibodies and dermo-epidermal separation in bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2025 Jan 24;317(1):303. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03760-0>. PMID: 39853516.
64. Seaks CE, Wilcock DM. Infectious hypothesis of Alzheimer disease. *PLoS Pathog*. 2020 Nov 12;16(11):e1008596. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008596>. PMID: 33180879; PMCID: PMC7660461.
65. Phuna ZX, Madhavan P. A closer look at the mycobiome in Alzheimer's disease: Fungal species, pathogenesis and transmission. *Eur J Neurosci*. 2022 Mar; 55(5):1291-1321. <https://doi.org/10.1111/ejn.15599>. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35048439.
66. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F, Kirchner FR, Mertens S, Prinz I, Joller N, Buch T, Glatz M, Sallusto F, LeibundGut-Landmann S. The skin commensal yeast *Malassezia* triggers a type 17 response that coordinates anti-fungal immunity and exacerbates skin inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019 Mar 13;25(3):389-403.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.02.002>. PMID: 30870621.
67. Alonso R, Pisa D, Fernández-Fernández AM, Carrasco L. Infection of fungi and bacteria in brain tissue from elderly persons and patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2018 May 24;10:159. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00159>. PMID: 29881346; PMCID: PMC5976758.
68. Jia Q, Hu J, Wang X, Deng Y, Zhang J, Li H. *Malassezia globosa* induces differentiation of pathogenic Th17 cells by inducing il-23 secretion by keratinocytes.

- Mycopathologia. 2024 Sep 16;189(5):85. <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00890-x>. PMID: 39283337.
69. Batra N, Kaur H, Mohindra S, Singh S, Shamanth AS, Rudramurthy SM. Cladosporium sphaerospermum causing brain abscess, a saprophyte turning pathogen: Case and review of published reports. *J Mycol Med.* 2019 Jun;29(2):180-184. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.04.005>. Epub 2019 May 2. PMID: 31056403.
70. Bocharova OV, Fisher A, Pandit NP, Molesworth K, Mychko O, Scott AJ, Makarava N, Ritzel R, Baskakov IV. A $\beta$  plaques do not protect against HSV-1 infection in a mouse model of familial Alzheimer's disease, and HSV-1 does not induce A $\beta$  pathology in a model of late onset Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2023 Jan;33(1):e13116. <https://doi.org/10.1111/bpa.13116>. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36064300; PMCID: PMC9836376.
71. Murphy MJ, Fani L, Ikram MK, Ghanbari M, Ikram MA. Herpes simplex virus 1 and the risk of dementia: a population-based study. *Sci Rep.* 2021 Apr 22;11(1):8691. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87963-9>. PMID: 33888766; PMCID: PMC8062537.
72. Wainberg M, Luquez T, Koelle DM, Readhead B, Johnston C, Darvas M, Funk CC. The viral hypothesis: how herpes viruses may contribute to Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2021 Oct;26(10):5476-5480. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01138-6>. Epub 2021 May 10. PMID: 33972690; PMCID: PMC8758477.
73. Protto V, Marcocci ME, Miteva MT, Piacentini R, Li Puma DD, Grassi C, Palamara AT, De Chiara G. Role of HSV-1 in Alzheimer's disease pathogenesis: A challenge for novel preventive/therapeutic strategies. *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Apr;63:102200. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102200>. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35276497.
74. Bernstein HG, Keilhoff G, Dobrowolny H, Steiner J. Binding varicella zoster virus: an underestimated facet of insulin-degrading enzyme's implication for Alzheimer's disease pathology? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Jun;270(4):495-496. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00995-1>. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30806771.
75. Cairns DM, Itzhaki RF, Kaplan DL. Potential involvement of varicella zoster virus in Alzheimer's Disease via reactivation of quiescent herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(3):1189-1200. <https://doi.org/10.3233/JAD-220287>. PMID: 35754275.
76. Bubak AN, Como CN, Coughlan CM, Johnson NR, Hassell JE, Mescher T, Niemeyer CS, Mahalingam R, Cohrs RJ, Boyd TD, Potter H, Russ HA, Nagel MA. Varicella-zoster virus infection of primary human spinal astrocytes produces intracellular amylin, amyloid- $\beta$ , and an amyloidogenic extracellular environment. *J Infect Dis.* 2020 Mar 16;221(7):1088-1097. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz560>. PMID: 31665341; PMCID: PMC7075411.
77. Shipley SJ, Parkin ET, Itzhaki RF, Dobson CB. Herpes simplex virus interferes with amyloid precursor protein processing. *BMC Microbiol.* 2005 Aug 18;5:48. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-5-48>. PMID: 16109164; PMCID: PMC1198230.
78. Wang Z, Becker K, Donadio V, Siedlak S, Yuan J, Rezaee M, Incensi A, Kuzkina A, Orrú CD, Tatsuoka C, Liguori R, Gunzler SA, Caughey B, Jimenez-Capdeville ME, Zhu X, Doppler K, Cui L, Chen SG, Ma J, Zou WQ. Skin  $\alpha$ -synuclein aggregation seeding activity as a novel biomarker for Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2020 Sep 28;78(1):1-11. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3311>. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2021 Jan 1; 78(1):120. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4087>. PMID: 32986090; PMCID: PMC7522783.
79. Donadio V, Incensi A, Rizzo G, Capellari S, Pantieri R, Stanzani Maserati M, Devigili G, Eleopra R, Defazio G, Montini F, Baruzzi A, Liguori R. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits. *Neurology.* 2017 Jul 25;89(4):318-326. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004146>. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28667178.
80. Mukhamedyarov MA, Rizvanov AA, Yakupov EZ, Zefirov AL, Kiyasov AP, Reis HJ, Teixeira AL, Vieira LB, Lima LM, Salafutdinov II, Petukhova EO, Khaiboullina SF, Schlauch KA, Lombardi VC, Palotás A. Transcriptional analysis of blood lymphocytes and skin fibroblasts, keratinocytes, and endothelial cells as a potential biomarker for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2016 Oct 18;54(4):1373-1383. <https://doi.org/10.3233/JAD-160457>. PMID: 27589530; PMCID: PMC5260811.
81. Lee J, Choi J, Wong GW, Wolfgang MJ. Neurometabolic roles of ApoE and Ldl-R in mouse brain. *J Bioenerg Biomembr.* 2016 Feb;48(1):13-21. <https://doi.org/10.1007/s10863-015-9636-6>. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26686234; PMCID: PMC4733629.
82. Roy ER, Wang B, Wan YW, Chiu G, Cole A, Yin Z, Propson NE, Xu Y, Jankowsky JL, Liu Z, Lee VM, Trojanowski JQ, Ginsberg SD, Butovsky O, Zheng H, Cao W. Type I interferon response drives neuroinflammation and synapse loss in Alzheimer disease. *J Clin Invest.* 2020 Apr 1;130(4):1912-1930. <https://doi.org/10.1172/JCI133737>. PMID: 31917687; PMCID: PMC7108898.
83. Seki T, Kanagawa M, Kobayashi K, Kowa H, Yahata N, Maruyama K, Iwata N, Inoue H, Toda T. Galectin 3-binding protein suppresses amyloid- $\beta$  production by modulating  $\beta$ -cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem.* 2020 Mar 13;295(11):3678-3691. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008703>. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31996371; PMCID: PMC7076203.
84. Boza-Serrano A, Vrillon A, Minta K, Paulus A, Campubri-Ferrer L, Garcia M, Andreasson U, Antonell A, Wennström M, Gouras G, Dumurgier J, Cognat E, Molina-Porcel L, Balasa M, Vitorica J, Sánchez-Valle R, Paquet C, Venero JL, Blennow K, Deierborg T. Galectin-3 is elevated in CSF and is associated with A $\beta$  deposits and tau aggregates in brain tissue in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2022 Nov;144(5):843-859. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02469-6>. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35895141; PMCID: PMC9547798.
85. Мельник А.А., Базарный В.В., Дик К.П., Сиденкова А.П. Значение онтогенетической общности и морфофункционального сходства гиппокампа

- и буккального эпителия для разработки малоинвазивных методов диагностики болезни Альцгеймера (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 109-118. Melnik AA, Bazarnyi VV, Dik KP, Sidenkova AP. The importance of ontogenetic community and morphological-functional similarity of the hippocampus and buccal epithelium for the development of minimally invasive methods for diagnosing Alzheimer's disease (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 2 (127): 109-118. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-109-118](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-109-118) (in Russian).
86. François M, Leifert W, Martins R, Thomas P, Fenech M. Biomarkers of Alzheimer's disease risk in peripheral tissues; focus on buccal cells. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(6):519-31. <https://doi.org/10.2174/1567205011666140618103827>. PMID: 24938500; PMCID: PMC4166904.
  87. Paraskevaidi M, Allsop D, Karim S, Martin FL, Crean S. Diagnostic Biomarkers for Alzheimer's Disease Using Non-Invasive Specimens. *J Clin Med*. 2020 Jun 1;9(6):1673. <https://doi.org/10.3390/jcm9061673>. PMID: 32492907; PMCID: PMC7356561.
  88. Mathur S, Glogowska A, McAvoy E, Righolt C, Rutherford J, Willing C, Banik U, Ruthirakuhan M, Mai S, Garcia A. Three-dimensional quantitative imaging of telomeres in buccal cells identifies mild, moderate, and severe Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(1):35-48. <https://doi.org/10.3233/JAD-130866>. PMID: 24121960.
  89. MacDonald A, Burden AD. Psoriasis: advances in pathophysiology and management. *Postgrad Med J*. 2007 Nov;83(985):690-7. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.061473>. PMID: 17989268; PMCID: PMC2659962.
  90. Nutu M, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Nägga K, Blennow K, Hansson O, Ohrfelt A. Evaluation of the cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$ 1-42/amyloid- $\beta$ 1-40 ratio measured by alpha-LISA to distinguish Alzheimer's disease from other dementia disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(1-2):99-110. <https://doi.org/10.1159/000353442>. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23860354.
  91. Chirila FV, Xu G, Fontaine D, Kern G, Khan TK, Brandt J, Konishi Y, Nebe-von-Caron G, White CL 3rd, Alkon DL. Morphometric imaging biomarker identifies Alzheimer's disease even among mixed dementia patients. *Sci Rep*. 2022 Nov 1;12(1):17675. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21796-y>. PMID: 36319674; PMCID: PMC9626495
  92. Li Y, Fan H, Ni M, Zhang W, Fang F, Sun J, Lyu P, Ma P. Etanercept reduces neuron injury and neuroinflammation via inactivating c-Jun N-terminal kinase and nuclear factor- $\kappa$ B pathways in Alzheimer's disease: An in vitro and in vivo investigation. *Neuroscience*. 2022 Feb 21;484:140-150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.11.001>. Epub 2021 Dec 22. PMID: 35058089.
  93. Ou W, Yang J, Simanaukaite J, Choi M, Castellanos DM, Chang R, Sun J, Jagadeesan N, Parfitt KD, Cribbs DH, Sumbria RK. Biologic TNF- $\alpha$  inhibitors reduce microgliosis, neuronal loss, and tau phosphorylation in a transgenic mouse model of tauopathy. *J Neuroinflammation*. 2021 Dec 31;18(1):312. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02332-7>. PMID: 34972522; PMCID: PMC8719395.
  94. Detrait ER, Danis B, Lamberty Y, Foerch P. Peripheral administration of an anti-TNF- $\alpha$  receptor fusion protein counteracts the amyloid induced elevation of hippocampal TNF- $\alpha$  levels and memory deficits in mice. *Neurochem Int*. 2014 Jun;72:10-3. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.04.001>. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24726770.
  95. Caccamo A, Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid-beta, and Tau: effects on cognitive impairments. *J Biol Chem*. 2010 Apr 23;285(17):13107-20. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.100420>. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20178983; PMCID: PMC2857107.
  96. Zhang YR, Yang L, Wang HF, Wu BS, Huang SY, Cheng W, Feng JF, Yu JT. Immune-mediated diseases are associated with a higher incidence of dementia: a prospective cohort study of 375,894 individuals. *Alzheimers Res Ther*. 2022 Sep 13;14(1):130. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01072-x>. PMID: 36100869; PMCID: PMC9472428.
  97. Chang CC, Chan L, Chou HH, Yang YW, Chen TF, Chen TB, Chen CI, Yang A, Hu CJ. Effectiveness of the 10 cm<sup>2</sup> rivastigmine patch in Taiwanese patients with mild-to-moderate Alzheimer's dementia: A 48-week real-world observational study. *Adv Ther*. 2021 Oct;38(10):5286-5301. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01893-6>. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34506009; PMCID: PMC8478746.
  98. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Кравченко Е.С., Боровкова Т.А., Хромцова О.М., Мещанинов В.Н. Соматическая патология у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера и деменцией альцгеймеровского типа. *Успехи геронтологии*. 2023. Т. 36, № 2. С. 256-264. Myakotnykh VS, Sidenkova AP, Kravchenko ES, Borovkova TA, Khromtsova OM, Meshchaninov VN. Somatic pathology in elderly and senile persons suffering from Alzheimer's disease and Alzheimer's type dementia. *Advances in Gerontology*. 2023;36(2):256-264. <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.2.015> (in Russian).
  99. Iannuzzi F, Frisardi V, Annunziato L, Matrone C. might fibroblasts from patients with Alzheimer's disease reflect the brain pathology? A focus on the increased phosphorylation of amyloid precursor protein Tyr682 residue. *Brain Sci*. 2021 Jan 14;11(1):103. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010103>. Erratum in: *Brain Sci*. 2023 Nov 13;13(11):1588. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111588>. PMID: 33466666; PMCID: PMC7828817.
  100. Olesen MA, Villavicencio-Tejo F, Quintanilla RA. The use of fibroblasts as a valuable strategy for studying mitochondrial impairment in neurological disorders. *Transl Neurodegener*. 2022 Jul 4;11(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00308-y>. PMID: 35787292; PMCID: PMC9251940.
  101. Martins AH, Zayas-Santiago A, Ferrer-Acosta Y, Martinez-Jimenez SM, Zueva L, Diaz-Garcia A, In-

- yushin M. Accumulation of amyloid beta (A $\beta$ ) peptide on blood vessel walls in the damaged brain after transient middle cerebral artery occlusion. *Biomolecules*. 2019 Aug 8;9(8):350. <https://doi.org/10.3390/biom9080350>. PMID: 31398804; PMCID: PMC6723874.
102. Tournoy J, Bossuyt X, Snellinx A, Regent M, Garmyn M, Serneels L, Saftig P, Craessaerts K, De Strooper B, Hartmann D. Partial loss of presenilins causes seborrheic keratosis and autoimmune disease in mice. *Hum Mol Genet*. 2004 Jul 1;13(13):1321-31. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh151>. Epub 2004 May 5. PMID: 15128703.
103. Kempuraj D, Selvakumar GP, Thangavel R, Ahmed ME, Zaheer S, Raikwar SP, Iyer SS, Bhagavan SM, Beladakere-Ramaswamy S, Zaheer A. Mast cell activation in brain injury, stress, and post-traumatic stress disorder and Alzheimer's disease pathogenesis. *Front Neurosci*. 2017 Dec 12;11:703. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00703>. PMID: 29302258; PMCID: PMC5733004.
104. Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:55-64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00004-7>. PMID: 33008543.

Поступила в редакцию 28.11.2025

Утверждена к печати 02.03.2026

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID ААН-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-код РИНЦ 3451-5677. AuthorID РИНЦ 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.

Важенина Надежда Юрьевна, заведующая отделением восстановительного лечения, врач-косметолог, реабилитолог, физиотерапевт, Центр косметологии и пластической медицины им. С.В. Нудельмана.

✉ Сиденкова Алёна Петровна, [sidenkovs@mail.ru](mailto:sidenkovs@mail.ru)

UDC 616.892.32:616.5-006.25:616.89-008.46:616-079.3(048.8)

For citation: Sidenkova A.P., Vazhenina N.Yu. The relationship between Alzheimer's disease and skin diseases (research and analysis of literature). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2026, 1 (130): 116-130. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1\(130\)-116-130](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1(130)-116-130)

## The relationship between Alzheimer's disease and skin diseases (research and analysis of literature)

Sidenkova A.P.<sup>1</sup>, Vazhenina N.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Repin Street 3, 620128, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> S.V. Nudelman Center for Cosmetology and Plastic Medicine  
Moscowskaya Street 19, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Due to the growing proportion of elderly people in the population, prevalence of age-associated diseases is increasing, with Alzheimer's disease (AD) occupying a leading place. The frequent comorbidity of AD with skin diseases, as well as the shared embryonic origin of the epidermal layer of the skin and the brain, suggests the involvement of the epidermis in common pathogenetic mechanisms underlying their development. **Objective:** to analyze scientific publications investigating the relationship between skin diseases localized to the epidermis and the occurrence of AD, and to explore the potential for developing non-invasive diagnostic methods for AD. **Material and Methods.** The study materials included scientific publications by Russian and foreign authors on the topic of the paper. General scientific methods were used: an objective analysis of modern scientific literature on the research problem, as well as generalization, comparison, and systematization of theoretical data on the cognitive continuum. Information search was conducted using keywords. Changes in the epidermal layer of the skin in patients with AD differ from normal age-associated changes occurring in the epidermis. Peripheral tissues originating from the same embryonic layer as the brain (such as the buccal epithelium and epidermal layer of the skin) represent potential non-invasive biomarkers of AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease, dementia, cognitive impairment, skin, epidermal layer of the skin, epidermis, buccal epithelium, ectoderm.

Received November 28, 2025

Accepted March 02, 2026

Sidenkova Alena P., D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Addictology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation. ResearcherID AAH-7439-2020. Author ID Scopus 56468015100. SPIN-code RSCI 3451-5677. AuthorID RSCI 434738. ORCID iD 0000-0001-5142-3992.

Vazhenina Nadezhda Yu., Head of the Department of Rehabilitation, cosmetologist, rehabilitation specialist, physiotherapist, S.V. Nudelman Center for Cosmetology and Plastic Medicine, Yekaterinburg, Russian Federation.

✉ Sidenkova Alena P., sidenkovs@mail.ru