© Андросова Л.В. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
УДК 616.89-02-085;616-002.2
https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15

Прогнозирование динамики мягкого когнитивного снижения по иммунологическим показателям

Л.В. Андросова, Е.В. Пономарёва, А.Н. Симонов, С.И. Гаврилова, Т.П. Клюшник
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия
Автор для корреспонденции: Любовь Васильевна Андросова, androsL@mail.ru

Резюме

Обоснование: важным звеном патогенеза додементного когнитивного снижения и развития деменции при болезни Альцгеймера является нейровоспаление. **Цель исследования:** определение прогностического значения воспалительных маркеров (энзиматической активности ЛЭ и α1-протеиназного ингибитора) на этапе мягкого когнитивного снижения. **Пациенты и методы:** обследованы 103 пациента с амнестическим типом мягкого когнитивного снижения (аМКС) в возрасте от 50 до 89 лет (средний возраст 68,1 ± 9,4 года). Состояние пациентов оценивали клиническим методом и психометрическим методом с использованием шкал и тестов. После трех лет катамнестического наблюдения пациенты были разделены на две группы в зависимости от динамики когнитивного статуса: 1-ю группу составили 49 пациентов с прогрессированием когнитивного снижения до степени деменции; во 2-ю группу вошли 54 пациента со стабильным состоянием когнитивных функций. Контрольная группа включала 61 человека соответствующего пациентам возраста и пола. В плазме крови определяли энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ). Для выделения иммунотипов использовали кластерный анализ. **Результаты:** функциональная активность α1-ПИ в начальной точке исследования у пациентов обеих катамнестических групп превышала контрольные значения ($p = 0{,}000001$, $p = 0{,}000006$ соответственно). Катамнестические группы различались по активности ЛЭ на начальном этапе. У пациентов 1-й группы — с нарастанием когнитивного снижения — активность ЛЭ не отличалась от контрольных значений ($p = 0{,}144651$). 2-я группа пациентов — со стабильными когнитивными функциями — характеризовалась значимо более высокой активностью ЛЭ по сравнению с контролем ($p = 0{,}000000$). Кластерный анализ позволил выделить два иммунотипа, отличающихся по активности ЛЭ. В 1-м кластере активность ЛЭ находилась в пределах контрольного диапазона и ниже, в него вошли преимущественно пациенты 1-й катамнестической группы (68,3%). Во 2-м кластере активность ЛЭ превышала контрольные показатели, этот кластер составили преимущественно пациенты 2-й катамнестической группы (85,0%) ($\chi^2 = 27{,}82$, $p = 0{,}0000$). **Заключение:** выявленные достоверные различия в распределении катамнестических групп по иммунологическим кластерам свидетельствуют о возможности использования показателей активности ЛЭ и α1-ПИ для диагностики и прогнозирования динамики мягкого когнитивного снижения.

Ключевые слова: синдром мягкого когнитивного снижения, маркеры воспаления, лейкоцитарная эластаза, α1-протеиназный ингибитор

Для цитирования: Андросова Л.В., Пономарёва Е.В., Симонов А.Н., Гаврилова С.И., Клюшник Т.П. Прогнозирование динамики мягкого когнитивного снижения по иммунологическим показателям. *Психиатрия*. 2023;21(4):6–15. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15

RESEARCH
UDC 616.89-02-085; 616-002.2
https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15

Predicting the Dynamics of Mild Cognitive Impairment According to Immunological Parameters

L.V. Androsova, Ye.V. Ponomaryova, A.N. Simonov, S.I. Gavrilova, T.P. Klyushnik
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia
Corresponding author: Lyubov' V. Androsova, androsL@mail.ru

Summary

Background: neuroinflammation is an important link in the pathogenesis of pre-dementia cognitive impairment and the development of dementia in Alzheimer's disease. **The aim of the study** was to determine the prognostic value of inflammatory markers (enzymatic activity of LE and its inhibitor alpha1-PI) at the stage of mild cognitive impairment for subsequent follow-up evaluation. **Patients and methods:** a total of 103 patients with an amnesic type of mild cognitive impairment

(aMCI) aged 50 to 89 years (mean age 68.1 ± 9.4 years) were examined. Mental status of the patients was assessed clinically and by psychometric scales and tests. After 3 years of observation, the patients were divided into two groups depending on the dynamics of cognitive status: the 1st group consisted of 49 patients with progression of cognitive decline to the degree of dementia; the 2nd group included 54 patients with a stable state of cognitive functions. The control group included 61 subjects of the same age and gender. The enzymatic activity of leukocyte elastase (LE) and the functional activity of the α1-proteinase inhibitor (α1-PI) were determined in blood plasma. Cluster analysis was used to isolate immunotypes. **Results:** the functional activity of α1-PI at the starting point of the study in patients of both follow-up groups exceeded the control values (p = 0.000001, p = 0.000006, respectively). Follow-up groups differed in LE activity at the initial stage. In patients of the 1st group (with an increase in cognitive impairment) LE activity did not differ from the control values (p = 0.144651). Group 2 (with stable cognitive functions) was characterized by a significantly higher LE activity compared to the controls (p = 0.000000). Cluster analysis made it possible to identify two immunotypes that differed in LE activity. In the 1st cluster, LE activity was within the control range and below, it mainly included patients of the 1st follow-up group (68.3%). In the 2nd cluster LE activity exceeded the control values, this cluster mainly consisted of patients of the 2nd follow-up group (85.0%) (χ^2 = 27.82, p = 0.0000). **Conclusion:** the revealed reliable differences in the distribution of follow-up groups for immunological clusters indicate the possibility of using indicators of LE and α1-PI activity for diagnosing and predicting the dynamics of mild cognitive decline.

Keywords: mild cognitive impairment syndrome, inflammation markers, leukocyte elastase, α1-proteinase inhibitor

For citation: Androsova L.V., Ponomaryova Ye.V., Simonov A.N., Gavrilova S.I., Klyushnik T.P. Predicting the Dynamics of Mild Cognitive Impairment According to Immunological Parameters. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):6–15. (In Russ.). https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15

ВВЕДЕНИЕ

Синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) рассматривают как промежуточное состояние между возрастными изменениями когнитивных функций и доклинической стадией деменции. Связанное с поздним возрастом когнитивное снижение приводит к ухудшению запоминания новых стимулов, сокращению объема психической деятельности и уменьшению нейродинамических параметров психической активности. Однако эти возрастные особенности не приводят к ограничению адаптационных возможностей стареющего человека.

Когнитивные нарушения при синдроме МКС выходят за рамки возрастной нормы, но не вызывают социальной дезадаптации, тем не менее их прогрессирование может стать причиной развития деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера (БА).

Частота встречаемости мягкого когнитивного снижения в возрасте до 75 лет составляет 19%, после 85 лет увеличивается до 29%. Ежегодно около 10–12% из них получают диагноз болезни Альцгеймера [1]. Показатели частоты болезни Альцгеймера неуклонно растут по мере увеличения продолжительности жизни и численности популяции пожилого и особенно старческого возраста [2].

Проблема прогнозирования динамики когнитивного снижения, тесно связанная с риском развития состояния деменции, чрезвычайно важна в связи с выбором оптимальной тактики лечения.

По современным представлениям важнейшим патогенетическим звеном когнитивного снижения, а также развития деменции при болезни Альцгеймера признано нейровоспаление, ассоциированное с системным воспалением [3]. В качестве иммунных маркеров воспаления в периферической крови рассматриваются показатели медиаторных (цитокины) и острофазных молекул (С-реактивный белок, сывороточный амилоид А и амилоидный Р-компонент, факторы свертывания крови, металл-связывающие белки и др.), увеличение уровня которых выявляется в крови пациентов с когнитивной дисфункцией и деменцией различной природы, включая БА [4–7].

В наших предыдущих клинико-биологических исследованиях у пациентов с БА также было выявлено увеличение уровня провоспалительного цитокина IL-6, острофазных белков СРБ и α1-ПИ, что согласуется с результатами других авторов [4, 5]. Вместе с тем наблюдалась особенность спектра иммунных маркеров, связанная с низкой активностью в крови лейкоцитарной эластазы, отрицательно коррелирующей с тяжестью БА [7, 8].

Лейкоцитарная эластаза — сериновая протеаза азурофильных гранул нейтрофилов — секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа. Попадающая в кровь ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д. [9, 10]. Будучи звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, при хроническом воспалении этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в случае патологического процесса в мозге — эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера, способствуя вторичным метаболическим повреждениям мозга [11, 12].

У пациентов с мягким когнитивным снижением был установлен широкий диапазон активности ЛЭ — от высоких значений, соответствующих уровню других определяемых в крови воспалительных маркеров, до значений, находящихся в контрольном диапазоне или выходящих за пределы его нижней границы [13], что характерно для пациентов с БА. В связи с этим было выдвинуто предположение, что сниженная активность ЛЭ, ассоциированная с высоким уровнем других маркеров воспаления, может служить

предиктором дальнейшего когнитивного снижения и развития БА в группе пациентов с мягким когнитивным снижением.

Цель исследования: определение связи между воспалительными маркерами (энзиматической активностью ЛЭ и ее α1-протеиназного ингибитора) на начальном этапе исследования пациентов с мягким когнитивным снижением и клиническими данными трехлетнего катамнестического наблюдения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в лаборатории нейроиммунологии (зав. лабораторией проф. Т.П. Клюшник) совместно с сотрудниками отдела гериатрической психиатрии (зав. отделом проф. С.И. Гаврилова) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор проф. Т.П. Клюшник).

В исследование были включены пациенты с амнестическим типом мягкого когнитивного снижения (аМКС), наблюдавшиеся с 2017 по 2020 г. в амбулаторно-поликлиническом отделении научного отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ.

Критерии включения в исследование:

- возраст на момент обследования 50 лет и старше;
- клинические признаки синдрома мягкого когнитивного снижения.

Критерии невключения:

- клинические и/или лабораторные признаки инфекционной или аутоиммунной патологии в течение двух месяцев до иммунологического обследования.

Этические аспекты

Все обследуемые давали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 194 от 23.03.2014).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol #194 from 23.03.2014).

В исследование включены 103 пациента с мягким когнитивным снижением амнестического типа (аМКС), среди них 45 мужчин и 58 женщин (43,7 и 56,3% соответственно) в возрасте от 50 до 89 лет (средний возраст 68,1 ± 9,4 года). Синдром аМКС диагностировали в соответствии с критериями R.S. Petersen и соавт. [1].

У 67 из 103 пациентов (65,0%) был выявлен амнестический полифункциональный (АПФ) тип аМКС, который характеризуется одновременным нарушением нескольких когнитивных функций, включая память. В остальных 36 случаях (35,0%) состояние пациентов определялось амнестическим монофункциональным (АМФ) типом МКС с изолированным нарушением памяти при сохранности других высших психических функций.

Оценка психического состояния пациентов и их когнитивного функционирования проводилась клинически с использованием психометрических шкал: мини-теста психического состояния (Mini mental state examination, MMSE) [14], Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); теста рисования часов (Clock Drawing Test, CDT); теста запоминания 5 геометрических фигур (Geom Memorization Test). Психометрическая оценка проведена дважды — во время первого визита в клинику, т.е. на момент включения в исследование (0 день) и по истечении трехлетнего периода амбулаторного наблюдения пациентов в клинике Научного центра психического здоровья. Все пациенты находились на схожей медикаментозной нейропротективной терапии, включающей актовегин, мексидол, цитиколин, холина альфосцерат.

Контрольную группу составил 61 психически здоровый человек, среди них 25 мужчин и 36 женщин (41 и 59% соответственно) в возрасте от 42 до 92 лет (средний возраст 66,3 ± 9,1 года). По полу и возрасту контрольная группа не отличалась от группы пациентов (p = 0,306231).

Иммунологические методы исследования

Для определения иммунологических показателей была использована плазма крови, которую получали стандартным методом, используя вакутейнеры с напылением ЭДТА (К3Е, $К_3$EDTA).

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутокси-карбонил-аланин-β-нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) и оценивали в нмоль/мин × мл (чувствительность метода 40 нмоль/мин × мл) [9].

Функциональную активность α1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл) (чувствительность метода 5 ИЕ/мл) [15].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистических программ Statistica-7 (для Windows, StatSoft., Inc, США). Для кластерного анализа применяли метод иерархического кластерного анализа по методу Уорда. Использовали уровень достоверности: $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После трехлетнего периода катамнестического наблюдения все пациенты с аМКС были разделены на две группы в зависимости от изменения их когнитивного статуса по сравнению с начальным этапом исследования. Первую группу — с неблагоприятным течением — составили 49 пациентов (47,6% общей выборки) в возрасте 69,3 ± 10,6 года. У этих больных

Таблица 1. Сравнительная оценка динамики когнитивного функционирования в двух катамнестических группах (медиана суммарного балла [25-й; 75-й перцентиль]), минимум-максимум
Table 1 Comparative evaluation of the cognitive functioning of two follow-up groups'of patients (median [25; 75 percentile]), min-max

Шкалы, суммарный балл/Scale, scores	1-я группа/1st group (*n* = 49)	1-я группа через 3 года/1st group (3 years after) (*n* = 49)	2-я группа/2nd group (*n* = 54)	2-я группа через 3 года/2nd group (3 years after) (*n* = 54)
MMSE	28 [27; 29] 26–30	26 [25; 27] 22–29 1–1 (3) *p* = 0,000000	28 [27; 29] 24–30	29 [28; 30] 24–30 2–2 (3) *p* = 0,002346
MoCA	27 [26; 27] 22–29	24[22;25] 16–27 1–1 (3) *p* = 0,000000	26 [25; 27] 2–29	27 [26; 28] 23–30 2–2 (3) *p* = 0,000022
Тест рисования часов/ Clock Drawing Test	10 [9; 10] 5–10	9 [7; 10] 4–10 1–1 (3)– *p* = 0,000001	10 [10; 10] 7–10	10 [10; 10] 7–10
Тест запоминания 5 фигур/Geom Memorization Test	5 [4; 5] 3–5	3 [3; 4] 2–5 1–1 (3)– *p* = 0,000000	5 [4; 5] 3–5	5 [5; 5] 3–5 2–2 (3)– *p* = 0,004427

Таблица 2. Иммунные показатели у пациентов с аМКС (медиана [25-й; 75-й перцентиль]), минимум-максимум
Table 2 Immune parameters in patients with aMCI (median [25; 75 percentile]), min-max

Показатели/Parameters	1-я группа/1st group (*n* = 49)	2-я группа/2nd group (*n* = 54)	Контроль/Control (*n* = 61)
Активность ЛЭ/activity of LE нмоль/мин × мл/nmol/min × ml	204,1 [185,8; 216,0] 151,2–288,4 *p* = 0,144651	230,6** [218,2; 251,6] 168,5–324,0 *p* = 0,00000	209,5 [196,6; 218,2] 181,0–258,1
Функциональная активность α1-ПИ/ Functional activity of α1-PI ИЕ/мл/UI/ml	47* [39,7; 50,9] 32,8–59,8 *p* = 0,000001	45,35* [39,7; 48,6] 18,7–65,9 *p* = 0,000006	39,2 [34,9; 43,5] 24–58,1

Примечание: $p < 0{,}00000$; * — по отношению к контролю; * — значимость различий при межгрупповом сравнении.
Note: $p < 0.00000$; * — relative to the control; * — significant intergroup difference.

наблюдалось уменьшение суммарного балла теста MoCA, соответствующее ухудшению их когнитивного функционирования или развитию деменции. Деменция при БА была диагностирована у 14 пациентов (13,6% от общей группы). Средний возраст этих больных составлял 67,5 ± 9,3 года и не отличался от среднего возраста остальных пациентов. Вторую группу — с благоприятным течением — составили 54 пациента (52,4% общей выборки) в возрасте 66,9 ± 8,2 года. У этих пациентов когнитивное функционирование оставалось на прежнем уровне или наблюдалось небольшое его улучшение. Таким образом, несмотря на то что все пациенты находились на схожей нейропротективной терапии, катамнестические данные могут свидетельствовать о ее различной эффективности.

Выделенные две группы пациентов не различались по среднему возрасту (69,3 ± 10,6 и 66,9 ± 8,2 соответственно; $p > 0{,}05$), а также по соотношению мужчин и женщин (46,9 и 53,1%; 40,7 и 59,3% соответственно; $p > 0{,}05$). Вместе с тем в 1-й катамнестической группе преобладали пациенты с амнестическим полифункциональным типом (АПФ) МКС — 37 человек из 49 (75,5%), а остальные 24,5% составили пациенты с амнестическим монофункциональным типом (АМФ) МКС. Во 2-й группе доли пациентов с АПФ и АМФ были примерно равными (30 и 24 человека) и составляли 55,6 и 44,4% соответственно. Таким образом, доля пациентов с АПФ в 1-й группе была достоверно выше ($\chi^2 = 4{,}5$, $p = 0{,}0339$).

В табл. 1 приведены результаты оценки когнитивного функционирования пациентов выделенных катамнестических групп по психометрическим шкалам на начальном этапе исследования и по истечении трех лет катамнеза. Как видно из таблицы, на начальном этапе исследования не наблюдалось достоверных различий в когнитивном функционировании пациентов этих групп по суммарным баллам MoCA, MMSE, а также по тестам рисования часов и запоминания 5 фигур. По истечении трех лет у пациентов 1-й группы отмечено достоверное снижение показателей когнитивного функционирования по отношению к исходному по всем использованным психометрическим шкалам, в то время как у пациентов 2-й группы — небольшое, но достоверное увеличение этих показателей по всем

психометрическим шкалам, за исключением теста рисования часов.

Для выделенных катамнестических групп пациентов были оценены иммунологические показатели крови (активность ЛЭ и функциональная активность α1-ПИ), измеренные на начальном этапе обследования. Эти данные приведены в табл. 2.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что 1-ю катамнестическую группу пациентов (с неблагоприятным течением) в начальной точке исследования характеризовали показатели энзиматической активности ЛЭ, не отличающиеся от контрольных значений ($p = 0,14$). Во 2-й группе активность ЛЭ достоверно превышала контрольные значения ($p = 0,00000$). По активности ЛЭ 1-я катамнестическая группа достоверно отличались от 2-й ($p = 0,00000$). Вместе с тем не выявлено различий в показателях функциональной активности α1-ПИ в начальной точке исследования, в обеих катамнестических группах они значимо превышали контрольные значения ($p = 0,000001$, $p = 0,000006$ соответственно).

Для решения одной из задач исследования общая группа пациентов была разделена по иммунологическим показателям с помощью кластерного анализа. На рис. 1 представлена дендрограмма (метод Уорда), которая показывает степень близости отдельных объектов (пациенты) и кластеров, а также демонстрирует в графическом виде последовательность их объединения (снизу вверх). Количество уровней дендрограммы соответствует числу шагов слияния кластеров. В нижней части рисунка расположены объединяемые объекты. Дендрограмма показывает все кластеры, созданные в процессе работы алгоритма кластеризации, а также их вложенность относительно друг друга. Анализ дендрограммы на рис. 1 позволяет выделить два кластера. Для каждого кластера была определена доля пациентов катамнестических групп, различающихся различной динамикой когнитивных нарушений.

В табл. 3 приведены характеристики кластеров по иммунологическим показателям.

Как видно из табл. 3, полученные кластеры не отличаются по показателям активности α1-ПИ, которые значимо превышают соответствующее контрольное значение. Вместе с тем достоверные различия кластеров связаны с различной активностью ЛЭ. В 1-м кластере показатели активности ЛЭ находятся в пределах контрольного диапазона и ниже, во 2-м — превышают контрольные значения, что соответствует картине воспалительного процесса, связанного с увеличением уровня как ЛЭ, так и α1-ПИ.

Результаты распределения пациентов катамнестических групп по выделенным иммунологическим кластерам приведены в табл. 4 и на рис. 2.

В 1-й иммунологический кластер вошли 63 из 103 пациентов (61,2%), 43 из которых (68,3%) относятся к 1-й катамнестической группе (неблагоприятный тип течения) и 20 пациентов (31,7%) — ко 2-й катамнестической группе (благоприятный тип течения).

Во 2-й иммунологический кластер вошли 40 из 103 человек (38,8%), из них большинство — 34 пациента (85,0%) — относятся ко 2-й катамнестической группе (благоприятный тип течения) и только 6 человек (15,0%) к 1-й катамнестической группе (неблагоприятной).

Соотношение пациентов катамнестических групп с разной динамикой когнитивного функционирования

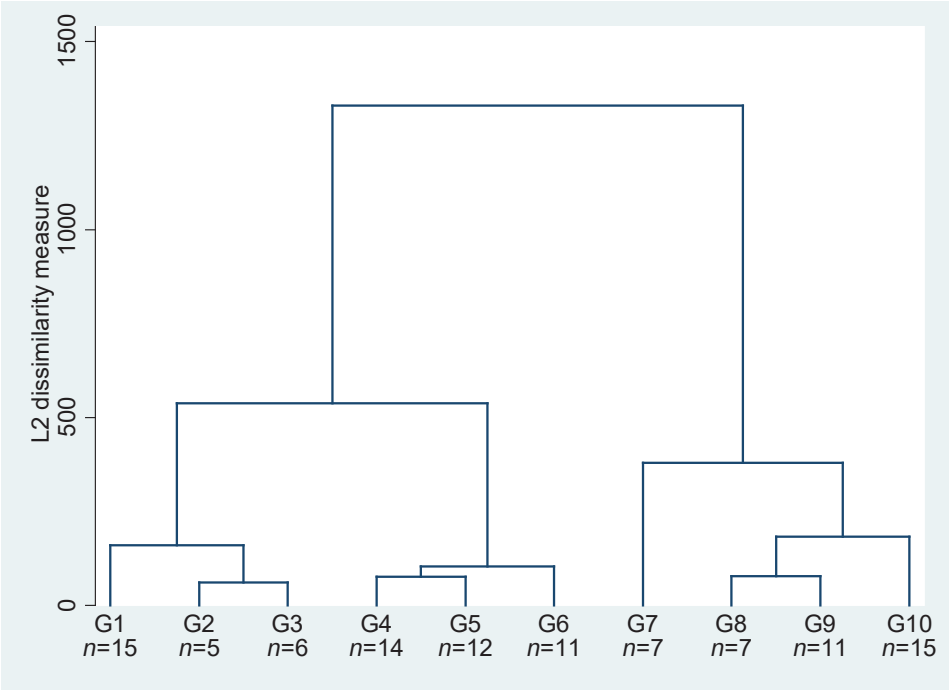

Рис. 1. Дендрограмма кластеризации показателей ЛЭ и α1-ПИ
Fig. 1 Dendrogram of clustering of LE and α1-PI indicators

Таблица 3. Основные характеристики кластеров по иммунологическим показателям
Table 3 Main characteristics of clusters by immunological parameters

Показатели/Parameters / Значения/Indices	Активность ЛЭ/Activity of LE нмоль/мин × мл/nmol/min ml	Функциональнаяактивность α1-ПИ/ Functional activity of α1-PI ИЕ/мл/UI/ml
1-й кластер		
Среднее/Mean	200,29	44,9*
Медиана/Median	206,3	45,4
Стандартное отклонение/Standard deviation	17,8	6,98
Минимум/Minimum	151,2	28,7
Максимум/Maximum	222,9	59,8
Число больных/Number of patients	63	63
2-й кластер		
Среднее/Mean	250,83*	45,5*
Медиана/Median	246,8	46,5
Стандартное отклонение/Standard deviation	22,6	8,21
Минимум/Minimum	226,8	18,7
Максимум/Maximum	324	65,9
Число больных/Number of patients	40	40
p	0,000000	0,673722

Примечание: **p* < 0,0001 — статистически значимое отличие от контроля.
Note: **p* < 0.0001 — significant difference from control.

Таблица 4. Распределения пациентов катамнестических групп по выделенным иммунологическим кластерам
Table 4 Distribution of patients in follow-up groups according to selected immunological clusters

Катамнестические группы/Follow-up groups	1-й иммунологический кластер/ 1st immunological cluster (*n* = 63)	2-й иммунологический кластер/ 2nd immunological cluster (*n* = 40)
1-я катамнестическая группа (неблагоприятный тип течения)/1st follow-up group (unfavorable type) (*n* = 49)	43 пациента (68,3%)/43 patients (68,3%)	6 пациентов (15%)/6 patients (15%)
2-я катамнестическая группа (благоприятный тип течения)/2nd follow-up group (favorable type) (*n* = 54)	20 пациентов (31,7%)/20 patients (31,7%)	34 пациента (85%)/34 patients (85%)

достоверно различается в иммунологических кластерах ($\chi^2 = 27,82$, $p = 0,0000$).

Таким образом, выявленные достоверные различия в распределении катамнестических групп по иммунологическим кластерам свидетельствуют о том, что показатели активности ЛЭ и α1-ПИ могут использоваться для прогнозирования дальнейшей динамики когнитивного функционирования пациентов с аМКС. Неблагоприятному течению с низкой эффективностью терапии и дальнейшим ухудшением когнитивных функций соответствуют значения ЛЭ, находящиеся в пределах контрольных значений, ассоциированные с умеренным повышением активности α1-ПИ. Благоприятному течению, ассоциированному с хорошим терапевтическим ответом, способствующим поддержанию когнитивных функций, соответствует умеренное повышение активности как ЛЭ, так и α1-ПИ.

Для уточнения природы низкой активности ЛЭ при хроническом воспалении у пациентов с мягким когнитивным снижением, определяющей неблагоприятный прогноз, необходимо проведение дополнительных исследований. Однако, предположительно,

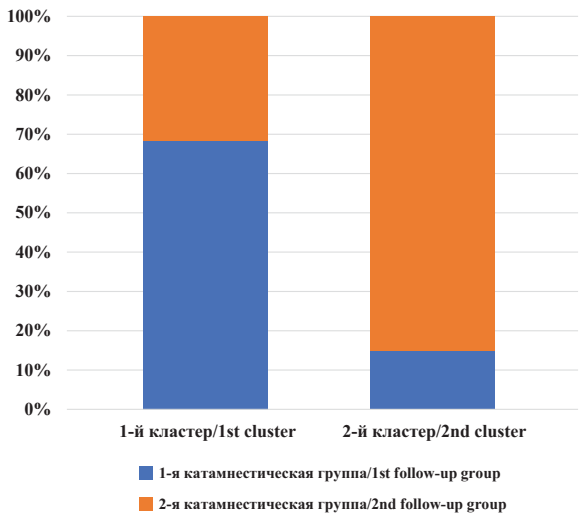

Рис. 2. Распределение пациентов катамнестических групп в иммунологических кластерах
Fig. 2 Distribution of patients in follow-up groups depending on clusters

эта особенность может отражать этап хронического воспаления, связанный с трансмиграцией лейкоцитов, в том числе нейтрофилов из крови в мозг, вследствие критического увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Косвенным подтверждением этого предположения могут служить данные исследований, приводящие документированные свидетельства проникновения нейтрофилов в мозг, полученные на постмортальных образцах мозга пациентов с БА, а также на экспериментальных моделях [16, 17].

Показано, что мигрирующие из периферической крови моноциты окружают Аβ-бляшки. Факторами, способствующими трансмиграции моноцитов в мозг, являются воспалительные молекулы — интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM–CSF), IL-12, IL-23, фактор некроза опухоли (TNF), экспрессируемые микроглией при связывании растворимых олигомеров Аβ с рецепторами этих клеток [18]. На мышиных моделях также показано, что блокада рецепторов нейтрофилов предотвращала избыточное проникновение этих клеток в паренхиму мозга, что сопровождалось снижением количества бета-амилоидных бляшек, а также улучшением долговременной памяти у экспериментальных животных [19–22].

Другим возможным объяснением низкой активности ЛЭ может быть сниженная функциональная активность нейтрофилов вследствие длительно текущего воспалительного процесса и/или детерминированная генетически. Так, в работе A. Le Page и соавт. методом проточной флуориметрии был проведен функциональный анализ нейтрофилов крови пациентов с БА, пациентов с мягким когнитивным снижением и здоровых людей. В результате выявлено снижение фагоцитоза опсонизированных бактерий нейтрофилами пациентов с БА и МКС по сравнению с контролем. Снижение фагоцитарной активности было ассоциировано со снижением экспрессии рецептора CD33 и рецептора комплемента C5A на нейтрофилах пациентов с МКС, а также снижением экспрессии CD14 (паттерн-распознающий рецептор), CD15 (рецептор адгезии) и CD16 (FcγRIII) на нейтрофилах пациентов с мягкой деменцией при болезни Альцгеймера [23].

Таким образом, в результате проведенного клинико-иммунологического исследования было показано, что активность воспалительных маркеров (ЛЭ и α1-ПИ) плазмы крови тесно связана с динамикой нарушений когнитивного функционирования у пациентов с мягким когнитивным снижением. Активность ЛЭ в пределах контрольных значений на фоне умеренного повышения активности α1-ПИ является предиктором ухудшения когнитивных функций за трехлетний период катамнестического наблюдения. Напротив, умеренное повышение активности как ЛЭ, так и α1-ПИ может быть ассоциировано с хорошим терапевтическим ответом, способствующим поддержанию когнитивных функций, определяя благоприятный тип течения МКС.

Предположительно, низкий уровень активности ЛЭ, не соответствующий уровню функциональной активности α1-ПИ, отражающему активацию иммунной системы при развитии воспаления, связан с критическим нарушением проницаемости ГЭБ и трансмиграцией нейтрофилов из крови в мозг, что способствует дальнейшему ухудшению когнитивных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование не только подтвердило вовлеченность иммунных механизмов, и в первую очередь воспаления, в формирование когнитивной дисфункции, но также позволило выявить взаимосвязи между динамикой нарушения когнитивного функционирования в трехлетний период наблюдения и активностью ЛЭ и α1-ПИ у пациентов с мягким когнитивным снижением. Известно, что воспалительная реакция сопровождается повышением уровня/активности различных маркеров воспаления, таких как провоспалительные цитокины, острофазные белки, протеазы и др. Однако результаты настоящего исследования свидетельствуют, что повышение активности ЛЭ — сериновой протеазы при ее вбросе в кровь при дегрануляции активированных нейтрофилов при развитии воспаления характерно не для всех пациентов с мягким когнитивным снижением. Умеренное повышение активности ЛЭ, соответствующее активности острофазного белка и ее ингибитора, индуктором синтеза которого является провоспалительный цитокин IL-6, обнаружено лишь у пациентов, когнитивное функционирование которых оставалось через три года катамнеза на прежнем уровне или наблюдалось небольшое его улучшение в связи с проводимой терапией. Для пациентов с дальнейшим ухудшением когнитивных функций активность ЛЭ на начальном этапе исследования находилась в пределах контрольных значений, что не соответствовало наблюдаемому уровню активации иммунной системы. Установленные закономерности позволяют предположить, что хроническое воспаление способно определять критическое нарушение проницаемости ГЭБ и/или функциональное снижение нейтрофилов, что может рассматриваться в качестве неблагоприятного фактора, определяющего усугубление когнитивной дисфункции у пациентов с мягким когнитивным снижением, несмотря на проводимую терапию.

Фундаментальный аспект этой проблемы требует дополнительных исследований, однако полученные в настоящей работе катамнестические данные в совокупности с результатами наших предыдущих изысканий позволяют использовать показатели активности ЛЭ и α1-ПИ в качестве предикторов динамики когнитивной дисфункции у пациентов с мягким когнитивным снижением, оптимизировать терапию, а также обсуждать новые терапевтические подходы, направленные на снижение уровня воспаления с целью снижения риска развития деменции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303–308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303 Erratum in: *Arch Neurol* 1999;56(6):760. PMID: 10190820.
2. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Фёдорова ЯБ, Калын ЯБ, Селезнёва НД, Самородов АВ, Мясоедов СН, Бокша ИС. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013;113(3):45–53.
   Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Fedorova IaB, Kalyn IaB, Selezneva ND, Samorodov AV, Miasoedov SN, Boksha IS. Prognosis of cognitive deficit progression in aged patients with mild cognitive impairment under prolonged therapy (a three year observation). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(3):45–53. (In Russ.). PMID: 23612410.
3. Dionisio-Santos DA, Olschowka JA, O'Banion MK. Exploiting microglial and peripheral immune cell crosstalk to treat Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):74. doi: 10.1186/s12974-019-1453-0 PMID: 30953557; PMCID: PMC6449993.
4. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM, Westendorp RG. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):708–716. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x PMID: 17493190.
5. Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Penttilä IM, Helkala EL, Gylling H, Nissinen A, Rauramaa R. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age Ageing*. 2007;36(4):443–448. doi: 10.1093/ageing/afm051 Epub 2007 May 30. PMID: 17537742.
6. Клюшник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Соколов АВ, Костевич ВА, Захарова ЕТ, Васильев ВБ. Потенциальные маркеры болезни Альцгеймера, ассоциированные с воспалением. *Психиатрия*. 2014;61(01):26–32.
   Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM, Sokolov AV, Kostevich VA, Zakharova ET, Vasiliev VB. Potential markers of Alzheimer's disease associated with inflammation. *Psychiatry* (*Moscow*) (*Psikhiatriya*). 2014;61(01):26–32. (In Russ.).
7. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Клюшник ТП. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. *Российский психиатрический журнал*. 2017;4:61–66. doi: 10.24411/1560-957X-2017-1%25x
   Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Immunobiochemical markers of inflammation in development of age-associated dementia. *Russian psychiatric journal*. 2017;4:61–66. (In Russ.). doi: 10.24411/1560-957X-2017-1%25x
8. Kliushnik TP, Androsova LV, Mikhaylova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic Inflammatory Markers in Age-Associated Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(3):352–356. doi: 10.1007/s11055-019-00739-7
9. Яровая ГА, Доценко ВЛ, Нешкова ЕА. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека. *Информационный бюллетень*. 1995;1:16–18.
   Yarovaya GA, Dotsenko VL, Neshkova EA. Pathogenetic role of leukocyte elastase. A new spectrophotometric method for its determination in human blood plasma. *Newsletter*. 1995;1:161–168. (In Russ.).
10. Raptis SZ, Pham CT. Neutrophil-derived serine proteases in immune complex-mediated diseases. *Immunol Res*. 2005;32(1–3):211–215. doi: 10.1385/IR:32:1-3:211 PMID: 16106072.
11. Shimakura A, Kamanaka Y, Ikeda Y, Kondo K, Suzuki Y, Umemura K. Neutrophil elastase inhibition reduces cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*. 2000;858(1):55–60. doi: 10.1016/s0006-8993(99)02431-2 PMID: 10700596.
12. Ushakumari CJ, Zhou QL, Wang YH, Na S, Rigor MC, Zhou CY, Kroll MK, Lin BD, Jiang ZY. Neutrophil Elastase increases vascular permeability and leukocyte transmigration in cultured endothelial cells and obese mice. *Cells*. 2022;11(15):2288. doi: 10.3390/cells11152288 PMID: 35892585; PMCID: PMC9332277.
13. Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhaylova NM. Quantitative Evaluation of Links between Inflammatory Markers and Alzheimers's Disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(7):910–915. doi: 10.1007/s11055-019-00818-9
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6 PMID: 1202204.
15. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). *Вопр. мед. хим*. 1979;25(4):494–499. Nartikova VF, Paskhina TS. Unifitsirovannyi metod opredeleniia aktivnosti al'fa 1-antitripsina i al'fa 2-makroglobulina v syvorotke (plazme) krovi cheloveka. *Vopr Med Khim*. 1979;25(4):494–499. (In Russ.). PMID: 89758.
16. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B, Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in

the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):38. doi: 10.1186/s40478-022-01347-2 PMID: 35331340; PMCID: PMC8944147.
17. Stalder AK, Ermini F, Bondolfi L, Krenger W, Burbach GJ, Deller T, Coomaraswamy J, Staufenbiel M, Landmann R, Jucker M. Invasion of hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci*. 2005;25(48):11125–11132. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005 PMID: 16319312; PMCID: PMC6725647.
18. Kara SP, Altunan B, Unal A. Investigation of the peripheral inflammation (neutrophil-lymphocyte ratio) in two neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Neurol Sci*. 2022;43(3):1799–1807. doi: 10.1007/s10072-021-05507-5 Epub 2021 Jul 31. PMID: 34331157; PMCID: PMC8324446.
19. Baik SH, Cha MY, Hyun YM, Cho H, Hamza B, Kim DK, Han SH, Choi H, Kim KH, Moon M, Lee J, Kim M, Irimia D, Mook-Jung I. Migration of neutrophils targeting amyloid plaques in Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging*. 2014;35(6):1286–1292. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.003 Epub 2014 Jan 8. PMID: 24485508; PMCID: PMC4248665.
20. Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, Piacentino G, Marongiu L, Budui S, Turano E, Rossi B, Angiari S, Dusi S, Montresor A, Carlucci T, Nanì S, Tosadori G, Calciano L, Catalucci D, Berton G, Bonetti B, Constantin G. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nat Med*. 2015;21(8):880–886. doi: 10.1038/nm.3913 Epub 2015 Jul 27. PMID: 26214837.
21. Kasus-Jacobi A, Washburn JL, Land CA, Pereira HA. Neutrophil Granule Proteins Inhibit Amyloid Beta Aggregation and Neurotoxicity. *Curr Alzheimer Res*. 2021;18(5):414–427. doi: 10.2174/1567205018666210823095044 PMID: 34429047; PMCID: PMC9791948.
22. Vázquez-Villaseñor I, Smith CI, Thang YJR, Heath PR, Wharton SB, Blackburn DJ, Ridger VC, Simpson JE. RNA-Seq Profiling of Neutrophil-Derived Microvesicles in Alzheimer's Disease Patients Identifies a miRNA Signature That May Impact Blood-Brain Barrier Integrity. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5913. doi: 10.3390/ijms23115913 PMID: 35682592; PMCID: PMC9180128.
23. Le Page A, Lamoureux J, Bourgade K, Frost EH, Pawelec G, Witkowski JM, Larbi A, Dupuis G, Fülöp T. Polymorphonuclear Neutrophil Functions are Differentially Altered in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease Patients. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(1):23–42. doi: 10.3233/JAD-170124 PMID: 28777750.

Сведения об авторах

Любовь Васильевна Андросова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2433-8810

androsL@mail.ru

Елена Валерьевна Пономарёва, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-2835-5706

elena-pon@hotmail.com

Анатолий Никифорович Симонов, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, лаборатория доказательной медицины и биостатистики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0003-0564-932X

simonov1951@rambler.ru

Светлана Ивановна Гаврилова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-6683-0240

sigavrilova@yandex.ru

Татьяна Павловна Клюшник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0001-5148-3864

klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Lubov V. Androsova, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2433-8810

androsL@mail.ru

Yelena V. Ponomaryova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-2835-5706

elena-pon@hotmail.com

Anatoly N. Simonov, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory, Laboratory of Evidence-Based Medicine and Biostatistics, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0003-0564-932X
simonov1951@rambler.ru
Svetlana I. Gavrilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-6683-0240
sigavrilova@yandex.ru
Tatyana P. Klyushnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0001-5148-3864
klushnik2004@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 09.03.2023 Received 09.03.2023	Дата рецензии 02.05.2023 Revised 02.05.2023	Дата принятия 20.07.2023 Accepted for publication 20.07.2023