

© Андросова Л.В. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 571.27

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-3-14-23>

## Сравнительные характеристики маркеров воспаления при болезни Альцгеймера у мужчин и женщин

Л.В. Андросова, Н.М. Михайлова, С.А. Зозуля, А.Г. Алексеева, Т.П. Ключник  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Любовь Васильевна Андросова, androsL@mail.ru

### Резюме

**Обоснование:** роль фактора пола в различиях проявлений нормы и патологии не ограничивается феноменом полового диморфизма. Известна различная распространенность отдельных заболеваний у мужчин и женщин, в частности кратное превышение частоты деменции при болезни Альцгеймера (БА) у женщин в сравнении с мужчинами. С учетом роли нейровоспаления в патогенезе нейродегенеративных заболеваний есть основание предполагать половые различия в показателях воспаления на разных стадиях деменции при БА. **Цель исследования:** сравнительный анализ показателей системы воспаления в плазме крови мужчин и женщин на разных стадиях БА. **Пациенты, группа контроля и методы исследования:** в исследование включены 210 пациентов с БА (101 мужчин и 109 женщин) от 49 до 94 лет (средний возраст  $72,3 \pm 8,2$  года) с разной степенью тяжести деменции: мягкой, умеренной, тяжелой. В плазме периферической крови спектрофотометрическим методом определяли энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ), иммуноферментным методом (ELISA) определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Контрольную группу составили 52 психически здоровых человека, которые по возрасту и полу не отличались от больных.

**Результаты и обсуждение:** в крови пациентов с различной тяжестью деменции при БА наблюдалось статистически значимое увеличение активности  $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с контролем ( $p < 0,0001$ ), независимо от пола. Для всех подгрупп пациентов с БА показатели энзиматической активности ЛЭ находились в пределах контрольного диапазона или выходили за пределы его нижней границы. Низкая активность ЛЭ наблюдалась у мужчин по сравнению с женщинами как в общей группе, так и при умеренной деменции ( $p = 0,005105$ ,  $p = 0,028672$  соответственно). При тяжелой деменции достоверное снижение активности ЛЭ по сравнению с контролем не зависело от пола. Низкая активность ЛЭ в крови пациентов с БА наряду с повышенным уровнем других маркеров воспаления может быть отражением критического нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и/или функциональной истощенности нейтрофилов вследствие длительно текущего воспалительного процесса. У мужчин по сравнению с женщинами обнаружено повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в общей группе и при умеренной деменцией ( $p = 0,021238$ ,  $p = 0,027894$  соответственно). Высоко достоверное повышение уровня СРБ выявлялось только у мужчин в подгруппах с различной тяжестью деменции. Показатели СРБ у мужчин достоверно выше, чем у женщин, на стадии умеренной и тяжелой деменции ( $p = 0,000906$ ,  $p = 0,000049$  соответственно). **Заключение:** найдены отличительные особенности спектра воспалительных маркеров, зависящие от пола и тяжести деменции при БА. Эти результаты могут быть использованы для разработки профилактических или терапевтических стратегий с учетом пола пациентов с мягким когнитивным снижением с целью определения риска и устойчивости к развитию деменции.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, маркеры воспаления, лейкоцитарная эластаза, интерлейкин-6, острофазные белки, половые различия

**Для цитирования:** Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Алексеева А.Г., Ключник Т.П. Сравнительные характеристики маркеров воспаления при болезни Альцгеймера у мужчин и женщин. *Психиатрия*. 2024;22(3):14–23. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-3-14-23>

RESEARCH

UDC 616.89; 571.27

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-3-14-23>

## Comparative Characteristics of Inflammatory Markers in Alzheimer's Disease in Males and Females

L.V. Androsova, N.M. Mikhaylova, S.A. Zozulya, A.G. Alekseeva, T.P. Klyushnik  
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Lubov V. Androsova, androsL@mail.ru

## Summary

**Background:** the role of the sex factor in the differences between the manifestations of normality and pathology is not limited to the phenomenon of sexual dimorphism. It is known that the prevalence of certain diseases in males and females is different, in particular, there is a multiple increase in the incidence of dementia in females compared to males in Alzheimer's disease (AD). Taking into account the role of neuroinflammation in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, there is reason to assume gender differences in inflammation indicators at different stages of dementia in AD. **The aim of the study** was to conduct comparative analysis of indicators of the inflammatory system in the blood plasma of males and females at different stages of Alzheimer's disease. **Patients, control group and methods:** a total of 210 patients with AD (101 males and 109 females) aged 49 to 94 years (average age  $72.3 \pm 8.2$ ) with varying degrees of dementia severity, i.e. mild, moderate, severe, were examined. In peripheral blood plasma, the enzymatic activity of leukocyte elastase (LE) and the functional activity of  $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ( $\alpha 1$ -PI) were determined by the spectrophotometric method, and the level of C-reactive protein (CRP) and IL-6 were determined by the enzyme-linked immunosorbent method (ELISA). The control group consisted of 52 healthy people, who did not differ from the patients in age and gender. **Results and discussion:** in the blood of patients with varying severity of dementia in AD, a statistically significant increase in  $\alpha 1$ -PI activity was observed compared to controls ( $p < 0.0001$ ), regardless of gender. For all subgroups of patients with AD, the indicators of LE enzymatic activity were within the control range or beyond its lower limit. Low LE activity was observed in males compared to females both in the general group and in moderate dementia ( $p = 0.005105$ ,  $p = 0.028672$ , respectively). In severe dementia, a significant decrease in LE activity compared to the controls did not depend on gender. Low LE activity in the blood of patients with AD, along with elevated levels of other inflammatory markers, may reflect a critical violation of the permeability of the blood-brain barrier and/or functional exhaustion of neutrophils due to a long-term inflammatory process. In males, compared with females, an increase in the level of the pro-inflammatory cytokine IL-6 was detected in the general group and in moderate dementia ( $p = 0.021238$ ,  $p = 0.027894$ , respectively). A highly significant increase in CRP levels was only detected in males in subgroups with different severity of dementia. CRP levels in males were significantly higher than in females at the stage of moderate and severe dementia ( $p = 0.000906$ ,  $p = 0.000049$ , respectively). **Conclusion:** distinctive features of inflammatory markers spectrum were identified, depending on gender and severity of dementia in AD. These results can be used to develop sex-specific preventive or therapeutic strategies for patients with mild cognitive impairment to determine risk and resistance to developing dementia.

**Keywords:** Alzheimer's disease, inflammatory markers, leukocyte elastase, interleukin-6, acute phase proteins, gender differences

**For citation:** Androsova L.V., Mikhaylova N.M., Zozulya S.A., Alekseeva A.G., Klyushnik T.P. Comparative Characteristics of Inflammatory Markers in Alzheimer's Disease in Males and Females. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(3):14–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-3-14-23>

## ВВЕДЕНИЕ

Более 2000 лет назад Гиппократ в соответствии с взглядами на природу человека рассматривал пол, как и другие индивидуальные особенности человека (возраст, наследственность, образ жизни, недостаток или избыток физических упражнений и др.), в качестве факторов, влияющих на течение заболеваний. Роль фактора пола в различиях проявлений нормы и патологии не ограничивается феноменом полового диморфизма. Клинический опыт и эпидемиологические исследования свидетельствуют о различной распространенности отдельных заболеваний у мужчин и женщин. Современные исследователи в разных областях медицины, сравнивая группы мужчин и женщин, регистрируют специфические для пола биологические особенности, влияющие на распространенность заболевания, его клинические проявления и течение, а также ответ на терапию. В кардиологии отмечены половые различия в факторах риска, проявлений симптомов, реакции на лечение и показателях смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Констатация этих различий привела к дифференциации тактики и стратегии терапии этих расстройств у мужчин и женщин [1].

Изучение половых различий при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (БА), не проводилось столь широко по сравнению с другими областями медицины. Вместе с тем это направление в психиатрии и неврологии имеет значительную

фундаментальную основу, поскольку центральная нервная система (ЦНС) представляется одной из наиболее важных не репродуктивных мишеней для женских половых гормонов. Специфические рецепторы к этим гормонам локализованы в миндалине, гиппокампе, коре, базальных ганглиях переднего мозга, мозжечке, ядрах шва продолговатого мозга, в области голубого пятна, глиальных клетках и многих других структурах головного мозга, подтверждая участие половых стероидов в контроле общего психофизического благополучия и когнитивных функций, в том числе памяти. Эстрогены, связываясь с соответствующими рецепторами в мозге, влияют на синтез, накопление, секрецию и метаболизм важнейших нейротрансмиттеров и нейропептидов, а также экспрессию их рецепторов. В свою очередь нейротрансмиттеры, такие как норадреналин, дофамин, серотонин, а также эндогенные опиоиды участвуют в функционировании важнейших нейроэндокринных центров: терморегуляции, пищевого поведения, аппетита, сосудистой регуляции (контроль АД) и др. [2–4].

Главным фактором риска развития БА является поздний возраст, однако исследования свидетельствуют о том, что различия в распространенности, клинических характеристиках, течении болезни и прогнозе ассоциированы с половой принадлежностью [5–9].

Хорошо известно, что среди пациентов в возрасте 65 лет и старше с деменцией при БА около двух третей составляют женщины. Предполагается, что это может

быть связано с большей продолжительностью жизни женщин и/или с развитием деменции в постменопаузе на фоне прогрессирующего снижения уровня эстрогенов, выполняющих нейропротективную функцию [10, 11].

У мужчин уровень эстрогенов с возрастом снижается значительно медленнее и значимо не связан с риском БА. Однако у них дополнительным фактором риска развития БА становится возрастное снижение уровня тестостерона [3, 12].

Сообщается о различиях в терапевтическом ответе пациентов с мягким когнитивным снижением или с развившейся БА в зависимости от пола. Показано, что мужчины и женщины по-разному реагировали на интраназальное лечение инсулином в зависимости от генотипа, в частности от наличия или отсутствия ApoE  $\epsilon$ 4 [13]. Влияние генотипа ApoE  $\epsilon$ 4 у мужчин и женщины в отношении ответа на терапию ингибиторами холинэстеразы также было неоднозначным [14].

В недавней работе X. Wang и соавт. описаны ассоциированные с полом генетические варианты, связанные с отложением тау-агрегатов, оцениваемым с помощью ПЭТ [15].

Значительный интерес представляют исследования влияния пола на различия в иммунном ответе, поскольку в настоящее время воспаление рассматривается в качестве важнейшего патогенетического звена развития и прогрессирования БА [16, 17].

Многочисленные исследования свидетельствуют о различиях между мужчинами и женщинами как во врожденных иммунных реакциях, так и в адаптивных [18, 19]. По сравнению с мужчинами женщины быстрее выздоравливают от некоторых бактериальных и вирусных инфекций [19–22].

Показано, что женщины демонстрируют более сильную иммуногенную реакцию на определенные прививки [23] и имеют повышенный риск аутоиммунных заболеваний [18].

Выявлены половые различия в микроглии — основных иммунных клетках ЦНС — как во время развития мозга, так и в ответ на колебания половых стероидов на протяжении всей жизни [6, 24]. Микроглия играет решающую роль в возникновении и модуляции воспаления. Таким образом, половые различия в функции микроглии могут объяснить, по крайней мере частично, разную восприимчивость и исходы неврологических расстройств у мужчин и женщин.

Известно кратное превышение частоты деменции при БА у женщин в сравнении с мужчинами. С этим фактом ассоциированы различия в показателях смертности у мужчин и женщин, в частности более раннего наступления смерти у мужчин с деменцией альцгеймеровского типа, что косвенно свидетельствует о более быстром прогрессировании заболевания у мужчин. Показано, что на ранней стадии БА микроглия способна эффективно восстанавливать и останавливать дальнейшую дегенерацию, однако она бессильна на более поздних стадиях болезни [25]. По мнению авторов, это

может быть связано с длительным воздействием цитокинов, вызывающих воспаление, и неадекватным накоплением внеклеточного бета-амилоида (A $\beta$ ) и внутринейронального гиперфосфорилированного тау-белка. Эти белки могут стимулировать непрерывную активацию микроглии, что может привести к нейровоспалению, окислительному стрессу, перегрузке железом и нейротоксичности.

Наибольшая неопределенность касается ассоциации скорости прогрессирования деменции с полом, несмотря на то что принадлежность к женскому полу всегда связывали с большей частотой деменции при БА [7, 26]. В некоторых исследованиях не получено различий в характеристиках траектории и темпа прогрессирования альцгеймеровской деменции в зависимости от пола больных [27, 28].

**Цель настоящего исследования** — сравнительный анализ показателей системы воспаления в плазме периферической крови на разных стадиях БА у женщин и мужчин.

**Гипотеза исследования:** с учетом роли нейровоспаления в патогенезе нейродегенеративных заболеваний есть основания для поиска различий в показателях воспаления при БА у мужчин и женщин. Предполагается, что: 1) показатели иммунных маркеров воспаления при БА различаются у мужчин и женщин; 2) для разных показателей воспаления возможен спектр различий у мужчин и женщин (т.е. эти маркеры в разной степени ассоциированы с полом больных); 3) половые различия иммунных маркеров воспаления по-разному выражены на разных стадиях заболевания, т.е. при разной степени тяжести деменции; 4) разнообразие иммунного ответа может отражать сходство и различия в патогенезе течения заболевания, включая отличия в скорости прогрессирования деменции, и быть одним из факторов риска (наряду с другими) более быстрого истощения компенсаторных ресурсов и наступления летального исхода. В соответствии с выдвинутыми гипотезами формулировались основные задачи исследования.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в лаборатории нейробиологии (зав. лабораторией профессор Т.П. Ключник) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор проф. Т.П. Ключник). Выборку составили пациенты с диагнозом БА, амбулаторно обследованные в 2014–2022 гг. в отделении болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств или поступавшие в клинические подразделения отдела гериатрической психиатрии НЦПЗ (зав. отделом профессор С.И. Гаврилова).

#### Этические аспекты

Все обследуемые давали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям

**Таблица 1.** Сравнительная оценка пациентов с БА по возрасту, полу, показателю когнитивного функционирования (MMSE), длительности заболевания (медиана [25; 75 перцентиль]), минимум-максимум) в зависимости от тяжести деменции

**Table 1** Comparative assessment of patients with AD by age, gender, assessment of cognitive functioning (MMSE score), disease duration (median [25; 75 percentile], minimum-maximum) depending on dementia severity

Группы исследуемых/Study groups	Возраст, лет/Age, years	Показатель когнитивного функционирования (MMSE)/ Cognitive functioning on the MMSE score	Длительность заболевания, годы/ Duration of the disease, years
Мягкая деменция/Mild dementia (n = 67) мужчины/males (n = 27) женщины/females (n = 40)	71 [66; 75] 53–84 74,5 [68; 79] 52–84	22 [20; 24] 16–30 23 [21; 25] 14–30	3 [2; 5] 2–10 3 [2; 4,5] 0–12
Умеренная деменция/Moderate dementia (n = 97) мужчины/males (n = 39) женщины/females (n = 58)	75 [70; 80] 56–94 71 [65; 77] 49–87 <i>p</i> = 0,029494	16 [14; 18] 6–23 15,5 [14; 18] 8–26	6 [4; 9] 2–19 5 [3; 8] 2–19
Тяжелая деменция/Severe dementia (n = 46) мужчины/males (n = 35) женщины/females (n = 11)	74 [68; 81] 55–90 69 [60; 72] 58–80 <i>p</i> = 0,023511	8 [3; 10] 0–15 6 [3; 9] 0–10	6 [3; 8] 3–13 7 [5; 8] 3–10

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 of FSBSI “Mental Health Research Centre” (protocol # 194 from March 23, 2014).

**ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА**

В исследование были включены 210 пациентов (101 мужчина и 109 женщин) в возрасте от 49 до 94 лет (средний возраст 72,3 ± 8,2 года) с установленным диагнозом БА. Деменция при БА с ранним началом диагностирована у 41 мужчины и 47 женщин, БА с поздним началом — у 60 мужчин и 62 женщин. Среди обследованных оказалось 67 пациентов (27 мужчин и 40 женщин) с мягкой деменцией; 97 пациентов (39 мужчин и 58 женщин) с умеренной деменцией и 46 больных (35 мужчин и 11 женщин) с тяжелой деменцией.

Диагноз болезни Альцгеймера был установлен согласно критериям ICD-10 и NINCDS-ADRDA [29]. Степень тяжести деменции — мягкую, умеренную и тяжелую — определяли по клиническим признакам с использованием шкалы CDR (Clinical Dementia Rating) [30] и суммарного балла мини-теста психического состояния (MMSE) [31].

*Критерии включения:* поздний возраст, наличие деменции при БА.

*Критерии не включения:* клинические и/или лабораторные признаки инфекционной или аутоиммунной патологии в течение 2 мес. до обследования.

Контрольную группу составили 52 человека (16 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 62 до 84 лет

(средний возраст 71,8 ± 4,8 года), прошедших диспансерное обследование и не обнаруживших признаков психических расстройств/заболеваний, обострения соматических заболеваний или симптомов острой инфекции. Мужчины и женщины при БА не отличались по возрасту (*p* = 0,189909), возраст пациентов не отличался от возраста лиц из контрольной группы (*p* = 0,408410).

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Взятие образца крови для иммунологического исследования проводилось при поступлении пациентов в стационар или при амбулаторном обследовании. В плазме периферической крови определяли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ), уровень ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ).

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутоксикарбонил-аланин-β-нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) и оценивали в нмоль/мин × мл (чувствительность метода 40 нмоль/мин × мл) [32].

Функциональную активность α1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл) (чувствительность метода 5 ИЕ/мл) [33].

Концентрацию ИЛ-6 (пг/мл) и уровень СРБ (мг/л) измеряли с помощью ИФА (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия), чувствительность метода — 0,5 пг/мл и 1 мг/л соответственно.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием непараметрического статистического программного обеспечения Statistica-7 (StatSoft., Inc, США). U-критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых групп. Корреляционный анализ проводился на основании коэффициента

корреляции Spearman. Данные представлены как медиана [Q1; Q3] (медиана [25-й, 75-й перцентиль]). Статистическая значимость различий достигалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты с БА были разделены по степени тяжести деменции в соответствии со шкалой CDR (Clinical Dementia Rating) на три группы — с мягкой, умеренной и тяжелой деменцией.

Как видно из табл. 1, в подгруппе больных с мягкой деменцией в количественном отношении преобладают женщины (59,7%), и по возрасту они не отличаются от мужчин. Аналогичное соотношение по полу наблюдается также в подгруппе пациентов с умеренной деменцией (59,8% женщин и 40,2% мужчин), возраст мужчин этой подгруппы значимо больше возраста женщин ( $p = 0,029494$ ). При тяжелой деменции преобладают мужчины (76,1%), их возраст значимо выше по сравнению с женщинами ( $p = 0,023511$ ). По когнитивному функционированию (MMSE) и длительности заболевания статистически значимых различий между мужчинами и женщинами в соответствующих подгруппах не выявлено.

Таким образом, преобладание женщин среди пациентов с БА с легкой и умеренной тяжестью деменции и относительно большая в сравнении с женщинами доля мужчин с тяжелой деменцией соответствуют данным обзоров [6, 7] и, вероятно, отражают более быстрое прогрессирование деменции у пациентов мужского пола.

Результаты определения воспалительных маркеров в крови больных БА в зависимости от пола и тяжести деменции представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в контрольной группе не выявлено значимых различий анализируемых иммунных показателей между мужчинами и женщинами.

В крови больных БА с различной тяжестью деменции наблюдалось статистически значимое увеличение активности  $\alpha$ 1-ПИ по сравнению с контролем ( $p < 0,0001$ ), независимо от пола.

Показано, что у мужчин по сравнению с женщинами найдено повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в общей группе ( $p = 0,021238$ ) и в подгруппе с умеренной деменцией ( $p = 0,027894$ ).

Высоко значимое повышение уровня другого острофазного белка (СРБ) обнаружено только у мужчин как в общей группе пациентов ( $p < 0,0001$ ), так и в подгруппах с различной тяжестью деменции. Показатели СРБ у мужчин значимо выше, чем у женщин, на стадии умеренной и тяжелой деменции ( $p = 0,000906$ ,  $p = 0,000049$  соответственно).

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что для всех подгрупп пациентов с БА показатели энзиматической активности ЛЭ находятся в пределах контрольного диапазона или выходят за пределы его нижней границы. Ранее нами было показано, что

такой профиль анализируемых воспалительных маркеров крови, а именно низкая активность ЛЭ, не соответствующая общему уровню воспаления, отражением которого являются повышенные по сравнению с контролем уровни острофазных белков (СРБ,  $\alpha$ 1-ПИ), и провоспалительного интерлейкина ИЛ-6, характерен для пациентов с БА [34].

Как видно из табл. 2, низкая активность ЛЭ, не соответствующая уровню других маркеров воспаления, наблюдается у мужчин уже при умеренной деменции (различия мужчины vs женщины при  $p = 0,028672$ ). При тяжелой деменции статистически значимое снижение активности ЛЭ наблюдается как у мужчин, так и у женщин по сравнению с контролем и разницы между группами не выявлено. Это подтверждает представление о том, что в патогенезе тяжелой деменции первостепенную значимость, по-видимому, имеет апоптоз нейронов и состояние глии [35].

Известно, что ЛЭ содержится в высокой концентрации в нейтрофильном лейкоците и локализована главным образом в азурофильных гранулах. Показано, что на последних этапах развития воспалительного ответа лизосомные азурофильные гранулы подвергаются дегрануляции, и во внеклеточной среде оказываются мощные деструктурированные протеазы, в том числе эластаза. Это происходит при многих соматических заболеваниях, связанных с воспалением — нефротическом синдроме, артритах различной этиологии, остром панкреатите, перитонитах, сепсисе, заболеваниях легких, лейкозах и др. ЛЭ гидролизует эластин и коллаген сосудистой стенки, способствуя увеличению ее проницаемости. При заболеваниях мозга дегрануляция нейтрофилов происходит непосредственно в эндотелии капилляров гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Протеолитическая активность ЛЭ находится под контролем протеиназного ингибитора плазмы —  $\alpha$ 1-ПИ, острофазного белка, индуктором синтеза которого в печени является провоспалительный цитокин ИЛ-6. Признается, что хроническое системное воспаление, ассоциированное с нейровоспалением при заболеваниях мозга, способствует нарушению проницаемости ГЭБ, а также последующей трансмиграции нейтрофилов в паренхиму мозга [36, 37].

Опубликованные в литературе результаты постморальных исследований мозга экспериментальных животных свидетельствуют, что нейтрофилы и макрофаги появляются в мозговой ткани мозга при травмах, нарушении мозгового кровообращения, тяжелых формах заболеваний мозга, включая болезнь Альцгеймера [38]. И хотя в настоящее время вопрос о степени участия проникших в мозг нейтрофилов в прогрессировании патологических процессов в ЦНС недостаточно изучен, обнаруженная в наших ранних исследованиях и в настоящей работе низкая активность ЛЭ в крови пациентов БА на фоне повышенного уровня других маркеров воспаления может быть отражением этого процесса. Вероятно, активность ЛЭ в плазме крови пациентов с заболеваниями, ассоциированными с воспалением,

**Таблица 2.** Иммунные показатели у пациентов с разной степенью тяжести деменции при БА в зависимости от пола (медиана [25; 75 перцентиль]), минимум-максимум  
**Table 2** Immune parameters in patients with varying severity of dementia in AD depending on gender (median [25; 75 percentile]), minimum-maximum

Группы исследуемых/Study groups	Показатели/Immune indicators			
	ЛЭ/LE нмоль/мин × мл/ nmol/min × ml	α1-ПИ/α1-PI ЕИ/мл/UI/ml	ИЛ-6/IL-6 пг/мл/pg/ml	СРБ/CRP мг/л/mg/l
Контроль/Control (n = 52) мужчины/males (n = 16)	211,2 [200,4; 230,1] 184,7–264,2	39,4 [37,9; 44,6] 31,8–47,4	4,2 [4,0; 5,95] 0–6,7	2,4 [0,72; 6,3] 0,32–13,6
женщины/females (n = 36)	213,9 [193,8; 246,2] 172,8–278,6	41,9 [36,5; 46,2] 27,8–51,6	3,72 [3,01; 4,24] 2,79–14,6	2,1 [1,39; 4,74] 0,3–11,8
Пациенты с БА/AD patients (n = 210) мужчины/males (n = 101)	192,2 [166,3; 224,2]* 103,7–287,3	48,6 [44,4; 54,5] <sup>4*</sup> 22,2–69	4,6 [3,7; 6,1] 0,0–70,8	10,04 [2,9; 14,9] <sup>2*</sup> 0,2–27,7
женщины/females (n = 109)	211,7 [190; 231,1] 106–268,9 <b>p = 0,005105</b>	49,7 [44,1; 53,4] <sup>4*</sup> 28,4–68	3,8 [2,62; 5,55] 0,0–93,5 <b>p = 0,021238</b>	2,7 [0,70; 8,4] 0,14–18,15 <b>p = 0,000000</b>
Мягкая деменция/Mild dementia (n = 67) мужчины/males (n = 27)	208,4 [190; 236,5] 113,9–275,4	47,9 [42,4; 57,1] <sup>2*</sup> 31–68	4,4 [3,2; 6,1] 0–14,86	8,25 [1,1; 15,2] 0,42–27,7
женщины/females (n = 40)	209,6 [190,6; 234,9] 140,4–263,5	50,7 [44,0; 53,9] <sup>4*</sup> 28,4–68	4,42 [3,3; 6,23] 0,0–19,82	5,2 [2,1; 10,7] 0,15–16,36
Умеренная деменция/Moderate dementia (n = 97) мужчины/males (n = 39)	194,0 [170,6; 224,6] 103,7–273,2	46,5 [43,4; 52] <sup>3*</sup> 22,2–62,6	4,7 [3,73; 5,6] 0–70,8	8,35 [2; 12,25] 0,2–18,6
женщины/females (n = 58)	213,8 [190; 235,4] 106–268,9 <b>p = 0,028672</b>	48,2 [43,4; 53,4] <sup>4*</sup> 33,8–67,0	3,37 [2,49; 4,72] 0,0–93,5 <b>p = 0,027894</b>	1,4 [0,5; 5,52] 0,14–18,2 <b>p = 0,000906</b>
Тяжелая деменция/Severe dementia (n = 46) мужчины/males (n = 35)	173,0 [156; 209,3] <sup>3*</sup> 127–287,3	51,7 [47; 59,8] <sup>4*</sup> 32,7–69	5,2 [3,93; 6,5] 0,0–21,2	12,7 [7,36; 16,4] <sup>3*</sup> 0,6–20
женщины/females (n = 11)	194,4 [170,2; 216,0]* 127,4–231,1	51,7 [45,7; 54,7] <sup>3*</sup> 38,1–67,7	4,1 [2,55; 5,4] 0,0–12,0	1,65 [1,0; 2,9] 0,20–11,4 <b>p = 0,000049</b>

Примечание: \* — p < 0,05, 2\* — p < 0,01, 3\* — p < 0,001, 4\* — p < 0,0001 по сравнению с контролем того же пола.  
 Notes: \* — p < 0.05, 2\* — p < 0.01, 3\* — p < 0.001, 4\* — p < 0.0001 compared to controls of the same sex.

может служить маркером степени нарушения проницаемости ГЭБ [34]. Вместе с тем нельзя также исключить функциональное истощение нейтрофилов вследствие длительно текущего воспалительного процесса. При наличии нейродегенеративного (БА), воспалительного (инсульт) или инфекционного (сепсис, вирусная инфекция) поражения ЦНС резидентные клетки, такие как астроциты и НК-клетки, выделяют различные хемотаксические вещества, главным образом хемокины, которые позволяют нейтрофилам преодолевать ГЭБ и продуцировать большое количество вредных медиаторов для нейронов, таких как активные формы кислорода и азота (АФК и РНС), нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) и цитокины. Кроме того, эти медиаторы вызывают активацию микроглии, разрывы ГЭБ, а также демиелинизацию и потерю аксонов [38].

#### Клинико-иммунологические связи

Как показано выше (табл. 2), в крови пациентов с БА с различной тяжестью деменции наблюдалось статистически значимое увеличение активности α1-ПИ по сравнению с контролем независимо от пола. Низкая активность ЛЭ отмечена у мужчин уже при умеренной деменции. При тяжелой деменции достоверное

снижение активности ЛЭ обнаружено как у мужчин, так и у женщин, но значимой разницы между ними не выявлено. У мужчин по сравнению с женщинами выявлено повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в подгруппе с умеренной деменцией. Изменения в показателях маркеров воспаления сопровождаются статистически значимым повышением уровня другого острофазного белка воспаления — СРБ — у мужчин по сравнению с женщинами на стадии умеренной и тяжелой деменции.

Клиническая оценка степени выраженности деменции дополнялась психометрическим определением когнитивного снижения по шкале MMSE.

При исследовании клинико-биологических взаимосвязей обнаружено, что у мужчин активность ЛЭ положительно коррелировала с более низким показателем суммарного балла по шкале MMSE и отрицательно — с возрастом ( $r = +0,265978$ ,  $r = -0,249038$ ,  $p < 0,05$  соответственно), т.е., чем ниже уровень когнитивного функционирования и больше возраст мужчин, тем ниже активность ЛЭ. У женщин значимых корреляций между активностью ЛЭ и показателем MMSE, а также возрастом не получено.

Выявлена корреляционная связь разной направленности между уровнем когнитивного функционирования (по шкале MMSE) и уровнем СРБ: отрицательная у мужчин ( $r = -0,250973$ ,  $p < 0,05$ ) и положительная — у женщин ( $r = + 0,364516$ ,  $p < 0,05$ ). Иными словами, чем ниже уровень когнитивного функционирования, а следовательно, и более тяжелая степень деменции, тем выше СРБ у мужчин и ниже у женщин.

Таким образом, в данном исследовании нашла свое подтверждение гипотеза о различиях в уровне воспалительных маркеров в зависимости от половой принадлежности пациентов с деменцией при БА.

Выявлены ассоциированные с полом особенности спектра воспалительных маркеров, связанные с различной активностью ЛЭ, разным уровнем ИЛ-6 и СРБ. Протеолитическая активность ЛЭ находится под контролем протеиназного ингибитора плазмы —  $\alpha$ 1-ПИ, острофазного белка, индуктором синтеза которого в печени является провоспалительный цитокин ИЛ-6. Хроническое системное воспаление, ассоциированное с нейровоспалением при заболеваниях мозга, способствует нарушению проницаемости ГЭБ, а также последующей трансмиграции нейтрофилов в паренхиму мозга. У мужчин с БА получены значимые корреляции умеренной силы между активностью ЛЭ и возрастом, а также выраженностью когнитивного снижения, у женщин эти различия оказались статистически незначимыми.

Данные исследования о снижении активности ЛЭ у мужчин на более ранних этапах заболевания по сравнению с женщинами, а также большая представленность мужчин среди больных с тяжелой деменцией предположительно могут свидетельствовать о более быстром прогрессировании деменции у пациентов мужского пола.

Высокий уровень СРБ более характерен для мужчин по сравнению с женщинами, особенно при умеренной и тяжелой стадии деменции. Уровень ИЛ-6 у мужчин был повышен по сравнению с женщинами. Эти различия достигали статистической значимости.

Ограничением проведенного исследования следует признать слабую степень связи между величинами, что объясняется многокомпонентностью опосредующих эту связь механизмов (патофизиологических процессов), а также неизвестным характером структуры вариации изучаемых переменных (и соответственно вносящих вклад в эту вариацию прочих, еще не изученных факторов). В контексте нашего исследования одна из задач заключалась именно в поиске связей, скрывающихся за погрешностью измерения, влиянием возможных конфаундеров, каких-либо еще неизвестных факторов, случайной остаточной ошибкой и т.д.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при болезни Альцгеймера обнаружены ассоциированные с полом особенности спектра воспалительных маркеров, которые в то же время

зависят от степени тяжести деменции. Эти результаты могут быть использованы для разработки терапевтических стратегий с учетом пола пациентов, а также поиска профилактических мер для пациентов с мягким когнитивным снижением с целью определения риска или устойчивости к развитию деменции.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Сагайдак ОВ, Ощепкова ЕВ, Чазова ИЕ. Гендерные различия в оказании медицинской помощи при остром коронарном синдроме. Анализ данных Федерального регистра острого коронарного синдрома за 2016–2019 гг. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):797–802. doi: [10.26442/00403660.2022.07.201732](https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201732)
- Sagaydak OV, Oschepkova EV, Chazova IE. Sex differences in treatment of acute coronary syndrome patients. Data from federal registry of acute coronary syndrome 2016–2019. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(7):797–802. (In Russ.). doi: [10.26442/00403660.2022.07.201732](https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201732)
- Иванова ГП, Горобец ЛН, Литвинов АВ, Буланов ВС, Василенко ЛМ. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(5):129–137. doi: [10.17116/jnevro201811851129](https://doi.org/10.17116/jnevro201811851129)
- Ivanova GP, Gorobets LN, Litvinov AV, Bulanov VS, Vasilenko LM. A role of progesterone and its metabolites in regulation functions of the brain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5):129–137. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811851129](https://doi.org/10.17116/jnevro201811851129)
- Булгакова СВ, Романчук НП. Участие гормонов в процессах когнитивного и социально-эмоционального старения. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 6(8):97–129. doi: [10.33619/2414-2948/57/09](https://doi.org/10.33619/2414-2948/57/09)
- Bulgakova S, Romanchuk N. The Participation of Hormones in the Processes of Cognitive and Socio-Emotional aging. *Bulletin of Science and Practice*. 2020;6(8):97–129. (In Russ.). doi: [10.33619/2414-2948/57/09](https://doi.org/10.33619/2414-2948/57/09)
- Gegenhuber B, Wu MV, Bronstein R, Tollkuhn J. Gene regulation by gonadal hormone receptors underlies brain sex differences. *Nature*. 2022;606(7912):153–159. doi: [10.1038/s41586-022-04686-1](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04686-1) Epub 2022 May 4. PMID: 35508660; PMCID: PMC9159952.
- Kim S, Kim MJ, Kim S, Kang HS, Lim SW, Myung W, Lee Y, Hong CH, Choi SH, Na DL, Seo SW, Ku BD, Kim SY, Kim SY, Jeong JH, Park SA, Carroll BJ, Kim DK. Gender differences in risk factors for transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A CREDOS study. *Compr Psychiatry*. 2015;62:114–122. doi: [10.1016/j.comppsy.2015.07.002](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.07.002) Epub 2015 Jul 9. PMID: 26343475.
- Podcasy JL, Epperson CN. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues*

- Clin Neurosci.* 2016;18(4):437–446. doi: [10.31887/DCNS.2016.18.4/cepperson](https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/cepperson) PMID: 28179815; PMCID: PMC5286729.
7. Михайлова НМ. Деменции позднего возраста: факторы, ассоциированные со скоростью прогрессирования деменции. Ч. 2. *Психиатрия.* 2020;18(4):93–113. doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-4-93-113](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-93-113) Mikhaylova NM. Old Age Dementias: Factors Associated with Dementia Progression Rate. Part 2. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2020;18(4):93–113. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-4-93-113](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-93-113)
  8. Aggarwal NT, Mielke MM. Sex Differences in Alzheimer’s Disease. *Neurol Clin.* 2023;41(2):343–358. doi: [10.1016/j.ncl.2023.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2023.01.001) PMID: 37030962; PMCID: PMC10321561.
  9. Zhang G, Devo P, O’Leary VB, Ovsepian SV. Ageing perspective on cognitive outcomes from reproductive hormone adjustments. *Heliyon.* 2023;9(8):e19050. doi: [10.1016/j.heliyon.2023.08.19050](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.08.19050) PMID: 37664737; PMCID: PMC10470197.
  10. Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer’s disease. *J Neurosci Res.* 2017; 95(1–2):671–680. doi: [10.1002/jnr.23827](https://doi.org/10.1002/jnr.23827) PMID: 27870425; PMCID: PMC5120614.
  11. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, Jang G, Jahan E, Clancy K, Hristov H, Pahlajani S, Niotis K, Loeb-Zeitlin S, Havryliuk Y, Isaacson R, Brinton RD, Mosconi L. Endogenous and Exogenous Estrogen Exposures: How Women’s Reproductive Health Can Drive Brain Aging and Inform Alzheimer’s Prevention. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:831807. doi: [10.3389/fnagi.2022.831807](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.831807) PMID: 35356299; PMCID: PMC8959926.
  12. Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer’s disease. *Horm Behav.* 2013;63(2):301–307. doi: [10.1016/j.yhbeh.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.04.006) Epub 2012 Apr 19. PMID: 22554955; PMCID: PMC3413783.
  13. Claxton A, Baker LD, Wilkinson CW, Trittschuh EH, Chapman D, Watson GS, Cholerton B, Plymate SR, Arbuckle M, Craft S. Sex and ApoE genotype differences in treatment response to two doses of intranasal insulin in adults with mild cognitive impairment or Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(4):789–797. doi: [10.3233/JAD-122308](https://doi.org/10.3233/JAD-122308) PMID: 23507773; PMCID: PMC4144993.
  14. Haywood WM, Mukaetova-Ladinska EB. Sex influences on cholinesterase inhibitor treatment in elderly individuals with Alzheimer’s disease. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006;4(3):273–286. doi: [10.1016/j.amjopharm.2006.09.009](https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2006.09.009) PMID: 17062329.
  15. Wang X, Broce I, Deters KD, Fan CC, Banks SJ. Identification of Sex-Specific Genetic Variants Associated with Tau PET. *Neurol Genet.* 2022;8(6):e200043. doi: [10.1212/NXG.000000000200043](https://doi.org/10.1212/NXG.000000000200043) PMID: 36530928; PMCID: PMC9756308.
  16. Hall JR, Wiechmann AR, Johnson LA, Edwards M, Barber RC, Winter AS, Singh M, O’Bryant SE. Biomarkers of vascular risk, systemic inflammation, and microvascular pathology and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(2):363–371. doi: [10.3233/JAD-122359](https://doi.org/10.3233/JAD-122359) PMID: 23403534; PMCID: PMC3631280.
  17. Hanamsagar R, Bilbo SD. Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: Focus on microglial function and neuroinflammation during development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;160:127–133. doi: [10.1016/j.jsbmb.2015.09.039](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.039) Epub 2015 Oct 23. PMID: 26435451; PMCID: PMC4829467.
  18. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–638. doi: [10.1038/nri.2016.90](https://doi.org/10.1038/nri.2016.90) Epub 2016 Aug 22. PMID: 27546235.
  19. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):308–321. doi: [10.1007/s12016-017-8648-x](https://doi.org/10.1007/s12016-017-8648-x) PMID: 28963611.
  20. Wang SH, Yeh SH, Lin WH, Wang HY, Chen DS, Chen PJ. Identification of androgen response elements in the enhancer I of hepatitis B virus: a mechanism for sex disparity in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009;50(5):1392–1402. doi: [10.1002/hep.23163](https://doi.org/10.1002/hep.23163) PMID: 19670412.
  21. Hertz D, Schneider B. Sex differences in tuberculosis. *Semin Immunopathol.* 2019;41(2):225–237. doi: [10.1007/s00281-018-0725-6](https://doi.org/10.1007/s00281-018-0725-6) Epub 2018 Oct 25. PMID: 30361803.
  22. Scully EP, Schumock G, Fu M, Massaccesi G, Muschelli J, Betz J, Klein EY, West NE, Robinson M, Garibaldi BT, Bandeen-Roche K, Zeger S, Klein SL, Gupta A. Sex and Gender Differences in Testing, Hospital Admission, Clinical Presentation, and Drivers of Severe Outcomes From COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(9):ofab448. doi: [10.1093/ofid/ofab448](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab448) PMID: 34584899; PMCID: PMC8465334.
  23. Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, Klein SL, Kollmann TR, Lynn DJ, Shann F. The non-specific and sex-differential effects of vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):464–470. doi: [10.1038/s41577-020-0338-x](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0338-x) Epub 2020 May 27. PMID: 32461674; PMCID: PMC7252419.
  24. Bilbo SD. Sex differences in microglial appetites during development: Inferences and implications. *Brain Behav Immun.* 2017;64:9–10. doi: [10.1016/j.bbi.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.05.010) Epub 2017 May 12. PMID: 28506692; PMCID: PMC7444090.
  25. Merighi S, Nigro M, Travagli A, Gessi S. Microglia and Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):12990. doi: [10.3390/ijms232112990](https://doi.org/10.3390/ijms232112990) PMID: 36361780; PMCID: PMC9657945.
  26. Yoon B, Shim YS, Park HK, Park SA, Choi SH, Yang DW. Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;49(1):85–91. doi: [10.3233/JAD-150462](https://doi.org/10.3233/JAD-150462) PMID: 26444786.
  27. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L,

- Davis KL. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry*. 1994;151(3):390–396. doi: [10.1176/ajp.151.3.390](https://doi.org/10.1176/ajp.151.3.390) PMID: 8109647.
28. Handels RL, Xu W, Rizzuto D, Caracciolo B, Wang R, Winblad B, Verhey FR, Severens JL, Fratiglioni L, Joore MA, Wimo A. Natural progression model of cognition and physical functioning among people with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(2):357–365. doi: [10.3233/JAD-130296](https://doi.org/10.3233/JAD-130296) PMID: 23948894.
  29. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939–944. doi: [10.1212/wnl.34.7.939](https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939) PMID: 6610841.
  30. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566–572. doi: [10.1192/bjp.140.6.566](https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566) PMID: 7104545.
  31. Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res*. 1975;12:189–198. doi: [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
  32. Доценко ВЛ, Нешкова ЕА, Яровая ГА. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным  $\alpha$ 1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопр. Мед. Хим*. 1994;40(3):20–25. PMID: 8079434.  
Dotsenko VL, Neshkova EA, Iarovaia GA. Vyivlenie leukotsitarnoi élastazy cheloveka iz kompleksa s plazmennym  $\alpha$ 1-proteinaznym ingibitorom po ee énzimaticheskoi aktivnosti s sinteticheskim substratom [Detection of human leukocyte elastase from a plasma alpha-1-proteinase inhibitor complex by its enzymatic activity with a synthetic substrate]. *Vopr Med Khim*. 1994;40(3):20–25. (In Russ.). PMID: 8079434.
  33. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности  $\alpha$ 1-антитрипсина и  $\alpha$ 2-макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). *Вопр. Мед. Хим*. 1979;25(4):494–99. PMID: 89758.
  - Nartikova VF, Paskhina TS. Unifitsirovannyi metod opredeleniia aktivnosti  $\alpha$ 1-antitripsina i  $\alpha$ 2-makroglobulina v syvorotke (plazme) krovi cheloveka [Uniform method for determining the alpha 1-antitrypsin and alpha 2-macroglobulin activity in human blood serum (plasma)]. *Vopr Med Khim*. 1979 Jul-Aug;25(4):494–499. (In Russ.). PMID: 89758.
  34. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Ключник ТП. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. *Российский психиатрический журнал*. 2017;4:61–66.  
Androsova LV, Mikhailova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP, Immunobiokhimicheskie markery vospaleniya pri dementsiyakh, assotsiirovannykh s vozrastom. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*, 2017;4:61–66. (In Russ.). [Immunobiochemical markers of inflammation in development of age-associated dementia. *Russian psychiatric journal*. 2017;4:61–66. (In Russ.).]
  35. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):40. doi: [10.1186/s13024-020-00391-7](https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7) PMID: 32677986; PMCID: PMC7364557.
  36. 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](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02431-2) PMID: 10700596.
  37. 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](https://doi.org/10.3390/cells11152288) PMID: 35892585; PMCID: PMC9332277.
  38. Kanashiro A, Hiroki CH, da Fonseca DM, Birbrair A, Ferreira RG, Bassi GS, Fonseca MD, Kusuda R, Cebinelli GCM, da Silva KP, Wanderley CW, Menezes GB, Alves-Fiho JC, Oliveira AG, Cunha TM, Pupo AS, Ulloa L, Cunha FQ. The role of neutrophils in neuro-immune modulation. *Pharmacol Res*. 2020;151:104580. doi: [10.1016/j.phrs.2019.104580](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104580) Epub 2019 Nov 28. PMID: 31786317; PMCID: PMC7023896.

**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](mailto:androsL@mail.ru)

*Наталья Михайловна Михайлова*, доктор медицинских наук, главный специалист, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

[MikhaylovaNM@yandex.ru](mailto:MikhaylovaNM@yandex.ru)

*Светлана Александровна Зозуля*, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

[s.ermakova@mail.ru](mailto:s.ermakova@mail.ru)

*Анна Григорьевна Алексеева*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, группа по изучению особых форм психической патологии отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

[agalaxeeva@yandex.ru](mailto:agalaxeeva@yandex.ru)

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

[klushnik2004@mail.ru](mailto: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](mailto:androsL@mail.ru)

*Nataliya M. Mikhaylova*, Dr. of Sci. (Med.), Chief Specialist, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>

[MikhaylovaNM@yandex.ru](mailto:MikhaylovaNM@yandex.ru)

*Svetlana A. Zozulya*, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

[s.ermakova@mail.ru](mailto:s.ermakova@mail.ru)

*Anna G. Alekseeva*, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of youth psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

[agalaxeeva@yandex.ru](mailto:agalaxeeva@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](mailto:klushnik2004@mail.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The author declares no conflict of interest.*

Дата поступления 18.03.2024 Received 18.03.2024	Дата рецензирования 22.04.2024 Revised 22.04.2024	Дата принятия 14.05.2024 Accepted for publication 14.05.2024
--	--	---