

© Пономарева Е.В., 2025; © Гаврилова С.И., 2025;
 © Андросова Л.В., 2025; © Крынский С.А., 2025;
 © Сенько О.В., 2025; © Кузнецова А.В., 2025;
 © Чайка Ю.А., 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
 УДК/UDC 616.89-02-085;616-002.2
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-4-36-47>

Клинико-биологическая значимость показателей нейровоспаления для прогноза течения синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа

Пономарева Е.В.¹, Гаврилова С.И.¹, Андросова Л.В.¹, Крынский С.А.², Сенько О.В.³, Кузнецова А.В.⁴, Чайка Ю.А.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

³ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

⁴ ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Валерьевна Пономарева, elena-pon@hotmail.com

Резюме

Обоснование: нейровоспаление, протекающее как длительная латентная активация системного воспаления в центральной нервной системе (ЦНС), рассматривается в настоящее время как один из главных патогенетических механизмов прогрессирования нейродегенерации головного мозга при болезни Альцгеймера. **Цель и задачи:** изучить прогностическую значимость клинических и ряда иммунологических показателей, определяемых в сыворотке крови пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа (аМКС) и сформировать нейроиммунологический профиль, определяющий прогрессирование синдрома. **Пациенты и методы:** клинико-катамнестическим методом обследован 261 пациент с аМКС, наблюдавшийся амбулаторно в ФГБНУ НЦПЗ в период с 2014 по 2023 г. Участники исследования проходили общеклиническое обследование и оценку когнитивных функций с использованием батареи психометрических тестов и шкал (MMSE, MoCA, тест рисования часов, тесты произвольного запоминания 10 слов и 5 геометрических фигур, шкала Хачинского). У всех пациентов определяли исходный уровень цитокинов (TNF α , IL-1, IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Спектрофотометрическим методом изучены уровни энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) в крови с определением протеазно-ингибиторного индекса (ПИИ). **Заключение:** набор цитокинов и показатель иммунного ответа организма, разграничительные уровни TNF α , IL-6, IL-1 β и ЛЭ позволяют прогнозировать различные варианты трехлетней динамики синдрома аМКС, в том числе конверсию аМКС в деменцию.

Ключевые слова: синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа, деменция, цитокины, нейровоспаление, прогноз

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской финансовой поддержки.

Для цитирования: Пономарева Е.В., Гаврилова С.И., Андросова Л.В., Крынский С.А., Сенько О.В., Кузнецова А.В., Чайка Ю.А. Клинико-биологическая значимость показателей нейровоспаления для прогноза течения синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Психиатрия*. 2025;23(4):36-47. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-4-36-47>

RESEARCH

UDC 616.89-02-085;616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-4-36-47>

Clinical and Biological Significance of Neuroinflammation Indicators to Predict the Course of Amnestic Mild Cognitive Impairment

Elena V. Ponomareva¹, Svetlana I. Gavrilova¹, Lubov V. Androsova¹, Sergey A. Krinsky², Oleg V. Senko³, Anna V. Kuznetsova⁴, Yulia A. Chaika¹

¹ FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

² National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

³ Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴ N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena V. Ponomareva, elena-pon@hotmail.com

Summary

Background: neuroinflammation which occurs as a long-term latent activation of systemic inflammation in the central nervous system is currently considered as one of the main pathogenetic mechanisms of the neurodegeneration progression in the brain of patients with Alzheimer's disease. **The aim of study** is to research the prognostic significance of clinical and immunological parameters determined in the blood serum of patients with amnestic Mild Cognitive Impairment (aMCI) and to form an immunological profile that determines the further dynamics of the syndrome. **Patients and Methods:** 261 outpatient with aMCI were followed up at the FSBSI “Mental Health Research Centre” in the period from 2014 to 2023. The study participants underwent a general clinical examination and assessment of cognitive functions using a battery of psychometric tests and scales

(MMSE, MoCA, CDT, tests of 10 words and 5 geometric shapes memorization, the Hachinski ischemic scale). In addition, patients underwent an initial level of cytokines study (TNF α , IL-1, IL-1b, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) in blood serum by enzyme immunoassay (ELISA); the levels of leukocyte elastase enzymatic activity (LE) and α 1-proteinase inhibitor functional activity were determined in blood plasma by the spectrophotometric method. The protease inhibitory index was calculated. **Conclusion:** the cytokines set and immune response indicators have been identified. The distinguishing levels of TNF α , IL-6, IL-1b, LE predict various variants of three year course of aMCI including the conversion to dementia.

Keywords: amnestic type Mild Cognitive Impairment, dementia, cytokines, neuroinflammation, prognosis

Funding: the study was performed without sponsor financial support.

For citation: Ponomareva E.V., Gavrilova S.I., Androsova L.V., Krinsky S.A., Senko O.V., Kuznetsova A.V., Chaika Yu.A. Clinical and Biological Significance of Neuroinflammation Indicators to Predict the Course of Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2025;23(4):36–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-4-36-47>

ВВЕДЕНИЕ

Изучение додементной стадии развития нейродегенеративных заболеваний в целом и болезни Альцгеймера (БА) в частности является одним из приоритетных направлений в области гериатрической психиатрии и неврологии. Особое внимание уделяется разработке способов ранней диагностики заболевания и прогнозированию развития деменции у лиц с легкими когнитивными расстройствами, а также разработке методов профилактики деменции у пациентов из групп высокого риска по БА, наибольшую часть которых составляют пожилые люди с синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС; англ. *Mild Cognitive Impairment* — MCI). Когнитивные нарушения при этом состоянии выходят за рамки естественной возрастной нормы, но не достигают уровня деменции [1, 2]. Установлено, что нейропсихологическая и психопатологическая структура синдрома МКС определяет его разную динамику: у значительной части пациентов с амнестическим типом МКС (аMКС) через 3–5 лет устанавливают диагноз деменции, чаще всего обусловленной болезнью Альцгеймера (БА) [3, 4]. У относительно небольшой части пациентов с аMКС за тот же период времени может наблюдаться стабилизация состояния или восстановление свойственного ранее уровня когнитивного функционирования [5]. Различия в характеристиках синдрома МКС требуют разработки более точных методов прогнозирования его динамики. Основанная на объективных показателях дифференциация пациентов в зависимости от позитивного и негативного варианта прогноза и разного риска развития деменции может быть положена в основу разработки персонифицированных программ превентивной терапии деменции.

Нейровоспаление в настоящее время рассматривается как один из основных и наиболее ранних патогенетических механизмов БА [6, 7]. В клинико-биологических исследованиях установлена корреляционная связь между повышением уровня маркеров воспаления (СРБ, IL6), снижением энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и тяжестью когнитивных расстройств у пациентов с БА, а также с прогрессированием когнитивного дефицита у пожилых людей с легкими когнитивными нарушениями [4, 8]. Однако долгосрочных исследований прогностической значимости конкретных показателей нейровоспаления для прогноза течения синдрома МКС ранее не проводилось.

Цель исследования: на основе оценки прогностической значимости ряда исходных клинических показателей и иммунологических индексов, определяемых в плазме периферической крови пациентов с синдромом аMКС, оценить иммунологический профиль пациентов, определяющий трехлетнюю динамику когнитивного функционирования пациентов.

В задачи исследования входило путем невыборочного амбулаторного клинико-катамнестического наблюдения получить данные о динамике течения аMКС в течение 3 лет у пациентов отделения когнитивных расстройств и деменции отдела геронтологической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ. Для выявления факторов риска анализировали социально-биологические факторы (возраст, пол, образование, наследственная отягощенность), оценивали клинические характеристики синдрома, влияющие на течение аMКС, и их прогностическую значимость. На начальном этапе наблюдения у пациентов с аMКС определяли нейроиммунологические показатели (TNF α , IL-1, IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, энзиматическую активность ЛЭ, функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ), протеазно-ингибиторный индекс (ПИИ)) для формирования иммунологического профиля пациентов. Катамнестически оценивали значимость изученных показателей для трехлетней динамики когнитивного функционирования пациентов, включая вероятность конверсии аMКС в состояние деменции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу исследования был включен 261 пациент с аMКС из находившихся на амбулаторном наблюдении в ФГБНУ НЦПЗ в течение трех лет с 2014 по 2023 г. и давших согласие на участие в программе.

Критерии включения в исследование: возраст на момент обследования 50 лет и старше; клинические признаки синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. **Критерии невключения:** клинические и/или лабораторные признаки инфекционной или аутоиммунной патологии в течение двух месяцев до иммунологического обследования.

Этические аспекты

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной

в 1975–2024 гг. и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 194 от 23.03.2014).

Ethical 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 1975–2024. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of FSBSI "Mental Health Research Centre" (protocol № 194 from 23.03.2014).

В начале исследования у пациентов проводилось иммунологическое исследование цитокинового профиля в сыворотке крови (TNF α , IL-1, IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) методом ИФА с использованием диагностических наборов производства ООО «Цитокин». Определение полного набора этих показателей (за исключением IL-6) по разным (в основном техническим) причинам удалось осуществить не у всех пациентов, включенных в когорту проспективного наблюдения (уровень IL-1 определили у 51 пациента, IL-1 β — у 92 пациентов, IL-1ra — у 22 пациентов, IL-2 — у 76 пациентов, IL-4 — у 60 пациентов, IL-8 — у 65 пациентов, IL-10 — у 73 пациентов, TNF α — у 83 пациентов).

В иммунологическом исследовании участвовали сотрудники лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ и лаборатории иммунологии НИЦ «Курчатовский институт». В плазме крови 103 пациентов изучаемой группы определяли энзиматическую активность ЛЭ, функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) и вычисляли протеазно-ингибиторный индекс (ПИИ). Энзиматическую активность ЛЭ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в нмоль/мин \times мл, функциональную активность α 1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл). Протеазно-ингибиторный индекс (ПИИ) рассчитывали как отношение ЛЭ к α 1-ПИ (лаб. нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ) [9].

Среди обследованных пациентов с аМКС было 160 женщин и 101 мужчина (61,3% и 38,7% соответственно) в возрасте от 50 до 90 лет (средний возраст $69,3 \pm 9,7$ лет). Бóльшую часть группы составили пациенты с высшим образованием — 163 пациента (62,5%), 82 пациента (31,4%) имели среднее профессиональное образование, пациенты с общим средним образованием встречались лишь в 6,1% случаев, 59 пациентов из когорты наблюдения продолжали профессиональную деятельность к началу исследования (22,6%).

К началу исследования состояние большинства пациентов (179 человека, 68,6%) соответствовало амнестическому полифункциональному варианту синдрома (АПФ). Его клинические проявления сочетали нарушения памяти и одной или нескольких высших корковых функций (речи, праксиса, гносики, оптико-пространственной и аналитико-синтетической деятельности).

У остальных пациентов (82 человека, 31,4%) был диагностирован амнестическийmonoфункциональный вариант аМКС (АМФ), который характеризовался только миестическими нарушениями.

Психометрический оценочный комплекс включал следующие шкалы и тесты: Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE; *Mini-Mental State Examination* M. Folstein и соавт., 1975 г.); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA; *Montreal Cognitive Assessment*); тест произвольного запоминания 10 слов (А.Р. Лурия, 1963 г.); тест рисования часов (CDT; *Clock Drawing Test*); тест запоминания 5 геометрических фигур (Е.Д. Хомская, 2007 г.); шкала Хачинского (V.C. Hachinski, 1975 г.).

Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ *Statistica* 10 фирмы StatSoftInk. Группы сравнивали с использованием непараметрических критериев U-критерия Манна–Уитни для сравнения показателей между двумя независимыми группами и критерия Вилкоксона для связанных групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Кроме того, использовали метод оптимальных достоверных разбиений (ОДР), позволяющий выделить области значений потенциальных прогностических факторов, соответствующих различным тенденциям, для прогнозируемого бинарного целевого показателя (этот статистический фрагмент выполнен в ФИЦ центре «Информатика и управление» РАН). В настоящей работе в качестве такого целевого показателя выступает динамика когнитивного статуса.

При проведении ОДР анализа формируются две группы с благоприятной и неблагоприятной динамикой. В методе ОДР используются одномерные и двумерные модели области значений потенциальных прогностических факторов, соответствующие преобладанию одной из указанных групп. При использовании одномерных моделей оценка информативности фактора производится через поиск порогового значения, позволяющего наилучшим образом разделить группы. При этом интервал значений потенциального порогового показателя разбивается на две подобласти. Оптимальные разбиения графически представляются двумерными диаграммами рассеяния: вдоль оси абсцисс откладываются значения прогностического фактора, а вдоль оси ординат — произвольный многозначный показатель [4]. Целью дополнительного использования оси ординат является удобное визуальное представление обнаруживаемого с помощью одномерной модели эффекта. На двумерной диаграмме пороговое значение отображено в граничной линии, параллельной оси ординат. Статистическая значимость эффекта оценивалась с помощью непараметрического перестановочного теста. Примеры использования одномерных моделей представлены на рис. 1–3, демонстрирующих разбиение совместной области значений двух факторов на четыре области с помощью границ, параллельных координатных осей.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу, уровню образования и типу аМКС в катамнестических группах ($n = 261$)**Table 1** Distribution of patients by age, gender, level of education and type of aMCI in catamnestic groups ($n = 261$)

Показатели/ Parameters	1-я группа/1st group (n = 48) среднее/mean ± std	2-я группа/2nd group (n = 213) среднее/mean ± std	Значение p/p-value
Возраст/Age	69,06 ± 10,31 (50-86 лет)	69,39 ± 9,57 (50-90 лет)	0,988179
Пол/Sex			
– мужской/male ($n = 101$)	23 (47,9%)	78 (36,6%)	
– женский/female ($n = 160$)	25 (52,1%)	135 (63,4%)	0,221991
Всего/total ($n = 261$)	48 (100%)	213 (100%)	
Тип аМКС/aMCI type			
– АМФ/AMF ($n = 82$)	7 (14,6%)	75 (35,2%)	
– АПФ/APF ($n = 179$)	41 (85,4%)	138 (64,8%)	0,025692
Всего/total ($n = 261$)	48 (100%)	213 (100%)	

Таблица 2. Оценка по психометрическим шкалам исходного уровня когнитивного функционирования пациентов в сравниваемых катамнестических группах**Table 2** Comparative assessment of the cognitive functioning initial level according to psychometric scales in compared follow-up groups of patients

Шкалы, суммарный балл/ Scale, score	1-я группа/1st group (n = 48) среднее/mean ± std	2-я группа/2nd group (n = 213) среднее/mean ± std	Значение p/ p-value
MMSE	27,29 ± 1,30	28,29 ± 1,25	0,000001
MoCA	24,65 ± 2,19	25,83 ± 1,62	0,000027
Тест рисования часов/Clock drawing test	8,52 ± 1,37	9,40 ± 1,03	0,000001
Тест запоминания 10 слов/test of 10 words memorization	6,50 ± 1,32	7,19 ± 1,26	0,000783
Тест запоминания 5 фигур/test of 5 geometric shapes memorization	3,39 ± 0,71	4,07 ± 0,95	0,000007
Шкала Хачински/Hachinski ischemic scale	0,29 ± 0,77	0,31 ± 0,76	0,912011

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через три года после включения в когорту наблюдения все пациенты были обследованы клинико-катамнестическим методом с оценкой когнитивного статуса. В зависимости от результатов обследования пациентов разделили на 2 группы. В первую группу вошли 48 пациентов с неблагоприятной динамикой (18,4% от общего числа обследованных) — у них установлено прогрессирование когнитивного дефицита. В 23 случаях (47,9%) констатировано развитие деменции, у 25 пациентов (52,1%) — выраженное ухудшение когнитивных функций (уменьшение общего балла по шкале MoCA на ≥ 3 балла).

Вторую группу составили 213 пациентов с благоприятным течением (81,6%), из них у 60 пациентов (28,2%) установлено минимальное ухудшение когнитивных функций (по шкале MoCA на ≤ 2 балла). Когнитивное функционирование 104 пациентов (48,8%) осталось стабильным (по шкале MoCA без динамики), у 49 пациентов (23,0%) наблюдалось минимальное улучшение когнитивных функций (по шкале MoCA на ≤ 2 балла).

Пациенты в катамнестических группах значимо не различались по среднему возрасту ($p = 0,988179$) и по распределению по полу ($p = 0,221991$) (табл. 1). Распределение пациентов в катамнестических группах

в зависимости от клинического варианта аМКС показало значимое преобладание пациентов с АПФ в обеих катамнестических группах ($p = 0,025692$), но в первой группе преобладали пациенты с АПФ (85,4 и 64,8% соответственно), а во второй выявлено более чем двукратное преобладание пациентов с АМФ (соответственно 35,2 и 14,6%) (табл. 1).

Оценка когнитивного функционирования пациентов по психометрическим шкалам к началу исследования

По данным сравнения исходных психометрических показателей оказалось, что в первой катамнестической группе исходная когнитивная оценка по всем когнитивным показателям оказалась значимо более низкой по сравнению со второй группой. Оценка по шкале Хачинского не показала значимых различий между изучаемыми группами ($0,29 \pm 0,77$ для первой группы и $0,31 \pm 0,76$ для второй группы, $p = 0,912012$) (табл. 2).

Исходная оценка иммунологических показателей в катамнестических группах

Оценка уровня цитокинов и показателя иммунного ответа ЛЭ у пациентов с МКС проводилась на момент включения пациентов в исследование (табл. 3). Всего иммунологическим методом обследовано 100 пациентов: 20 из них вошли в первую катамнестическую группу и 80 пациентов — во вторую.

Таблица 3. Уровень цитокинов и маркеров воспаления в крови в начале исследования в сравниваемых катамнестических группах (медиана [25-й; 75-й перцентиль]), минимум–максимум**Table 3** The level of cytokines and inflammatory markers in the blood of patients at the beginning of the study in compared follow-up groups (median [25; 75 percentile]), min–max

Показатели/ Parameters	1-я группа/ 1st group	2-я группа/ 2nd group	Значение p/ p-value
IL-1 (пг/мл / pg/mL) n = 51	12,2 [3,0; 17,9] 0,1–32,7 (n = 27)	2,19 [0,6; 8,25] 0,09–45,68 (n = 24)	0,150143
IL-1 β (пг/мл / pg/mL) n = 92	3,88 [3,64; 4,22] 1,21–5,2 (n = 36)	1,1 [0,78; 2,3] 0,12–4,54 (n = 56)	0,000000
IL-1RA (пг/мл / pg/mL) n = 22	261,0 [259,9; 261,1] 259,8–261,3 (n = 3)	276,0 [150,0; 341,0] 0,85–1625 (n = 19)	0,781136
IL-2 (пг/мл / pg/mL) n = 76	5,85 [4,8; 6,8] 3,7–7,8 (n = 30)	2,75 [1,9; 4,8] 0,8–6,4 (n = 46)	0,000000
IL-4 (пг/мл / pg/mL) n = 60	1,94 [0,7; 2,32] 0,1–53,2 (n = 32)	1,11 [0,5; 2,45] 0,1–9,8 (n = 28)	0,353233
IL-6 (пг/мл / pg/mL) n = 261	8,6 [5,69; 10,8] 0,1–19,5 (n = 48)	4,20 [3,20; 5,40] 0,1–6,56 (n = 213)	0,000028
IL-8 (пг/мл / pg/mL) n = 65	10,85 [9,14; 15,7] 5,3–48,0 (n = 34)	10,33 [8,30; 14,57] 3,0–23,38 (n = 31)	0,133773
IL-10 (пг/мл / pg/mL) n = 73	2,4 [1,25; 6,05] 0,3–29,4 (n = 33)	13,55 [4,75; 32,55] 0,01–56,0 (n = 40)	0,314020
TNF α (пг/мл / pg/mL) n = 83	5,31 [1,2; 9,78] 0,1–25,86 (n = 36)	1,0 [0,2; 2,9] 0,1–14,92 (n = 47)	0,04253
Активность ЛЭ / Activity of LE (нмоль/мин \times мл / nmol/min \times ml) n = 103	196,55 [179,5; 216,55] 169,5–263,5 (n = 20)	218,2 [198,7; 239,0] 129,6–298,1 (n = 83)	0,026862
Функциональная активность α 1-ПИ/ Functional activity of α 1-PI IE/ml/UI/ml (n = 103)	46,8 [43,80; 50,65] 32,8–55,4 (n = 20)	45,6 [39,7; 51,0] 18,7–75,0 (n = 83)	0,440595
ПИИ / PII n = 103	4,55 [3,91; 4,83] 3,24–5,53 (n = 20)	4,84 [4,06; 5,76] 2,26–13,72 (n = 83)	0,068505

Примечание: значимые различия выделены полужирным.

Notes: significant are bold.

Анализ иммунограммы у пациентов в катамнестических группах показал значимо более высокий показатель медианы IL-1 β у пациентов первой катамнестической группы: он в 2,7 раза превышал аналогичный показатель у пациентов второй группы ($3,88 \pm 0,80$ и $1,46 \pm 1,06$ соответственно). Показатель медианы IL-1 у пациентов первой группы также в 1,6 раза был больше аналогичного показателя у пациентов второй группы ($11,57 \pm 9,03$ и $7,25 \pm 12,02$ соответственно), однако различия между группами не достигли достоверности. Повышение уровня провоспалительного цитокина IL1 в сыворотке пациентов первой группы сопровождалось значимым и существенно более высоким увеличением содержания его фракции IL-1 β . В то же время у пациентов второй группы наблюдалось увеличение в 1,4 раза уровня IL-1ra (антагониста IL-1 β) по сравнению с пациентами первой группы ($375,66 \pm 396,26$ и $261,0 \pm 0,1$ соответственно). Однако это различие не достигало статистической значимости (табл. 3).

Обнаружено, что у пациентов первой катамнестической группы уровень IL-2 значимо превышал аналогичный показатель во второй группе: $5,81 \pm 1,22$ и $3,24 \pm 1,6$ соответственно.

Исходный уровень сывороточных цитокинов IL-4 и IL-8 в катамнестических группах не достигал значимых

различий, однако средне-групповой показатель был выше у пациентов первой группы по сравнению со второй ($170,77 \pm 952,77$ и $2,08 \pm 2,48$, $37,60 \pm 94,46$ и $11,78 \pm 5,01$ соответственно) (табл. 3).

Не было выявлено значимых различий и в уровне противовоспалительного цитокина IL-10, однако его содержание во второй группе вдвое превышало соответствующий показатель у пациентов первой катамнестической группы (соответственно $33,74 \pm 87,86$ и $16,12 \pm 52,04$) (табл.3).

Анализ исходных иммунологических показателей выявил высоко значимое увеличение медиатора иммунной системы, координирующего ответ острой фазы и активацию иммунокомпетентной глии в головном мозге — IL-6 — в первой катамнестической группе по сравнению с аналогичным показателем у пациентов второй группы ($8,41 \pm 4,41$ и $4,86 \pm 5,63$ соответственно). Установлено также трехкратное превышение уровня IL-8 у пациентов первой катамнестической группы по сравнению со второй ($37,60 \pm 94,46$ и $11,78 \pm 5,01$ соответственно), хотя статистической значимости эти различия не достигли.

Кроме того, в исследованных образцах крови пациентов первой катамнестической группы было выявлено значимое превышение исходного уровня

TNF α — многофункционального провоспалительного цитокина — по сравнению со второй группой (соответственно $10,29 \pm 16,5$ и $2,96 \pm 3,89$) (табл. 3).

У пациентов первой группы исходный показатель активности ЛЭ в плазме крови оказался достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем у пациентов второй группы. Анализ исходной функциональной активности α 1-ПИ и ПИИ не выявил достоверных различий между исследованными катамнестическими группами.

Углубленный статистический анализ с использованием метода ОДР позволил определить разграничительные уровни цитокинов, дифференцирующие благоприятный и неблагоприятный прогноз трехлетней динамики синдрома аМКС. На рис. 1–4 через значки « \times » и « \circ » соответственно приведен разброс показателей относительно разграничительных уровней трех цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6) и ЛЭ у пациентов первой катамнестической группы (т.е. с неблагоприятным течением) по сравнению со второй группой (с благоприятным течением).

Проведенный статистический анализ показал сильную связь неблагоприятного варианта динамики синдрома аМКС с исходным уровнем IL-6. Выявлены значимые различия между двумя катамнестическими группами: в первой катамнестической группе уровень IL-6 превышал разграничительный уровень в 8,4 пг/мл в 57,4% наблюдений, а во второй группе, то есть с благоприятной динамикой — лишь в 4,0%. Таким образом, можно полагать, что с показателем IL-6 менее 8,4 пг/мл

коррелирует благоприятный трехлетний прогноз динамики синдрома аМКС, а при исходном показателе IL-6 выше этого уровня ассоциирован неблагоприятный прогноз (значимость различий оценена как $p < 0,0005$) (рис. 1).

Сильная связь неблагоприятного течения синдрома МКС установлена также для исходного уровня IL-1 β с разграничительным показателем 2,84 пг/мл: превышение этого уровня наблюдалось у 93,9% пациентов первой группы и лишь у 15,3% пациентов второй группы. Показатель IL-1 β ниже 2,84 пг/мл установлен у 84,7% пациентов с благоприятной динамикой (вторая группа) и только в 6,1% случаев с неблагоприятным течением (первая группа) (рис. 2). Значимость межгрупповых различий достигала уровня $p < 0,0005$ (рис. 2).

Исходный уровень IL-2 превышал разграничительный уровень в 5,4 пг/мл у 75% пациентов с неблагоприятным течением синдрома аМКС (1-я катамнестическая группа) и только у 12,5% пациентов с благоприятным течением (2-я катамнестическая группа). Напротив, у 87,5% пациентов второй группы уровень IL2 оказался ниже уровня 5,4 пг/мл и у 25% пациентов первой группы. Значимость межгрупповых различий по этому показателю оценена на уровне $p < 0,0005$ (рис. 3).

Одномерный статистический анализ уровня энзиматической активности ЛЭ в плазме крови методом оптимальных достоверных разбиений выявил значимые различия между катамнестическими группами пациентов. Большая часть пациентов (70,6%) первой группы имели показатель активности ЛЭ ниже

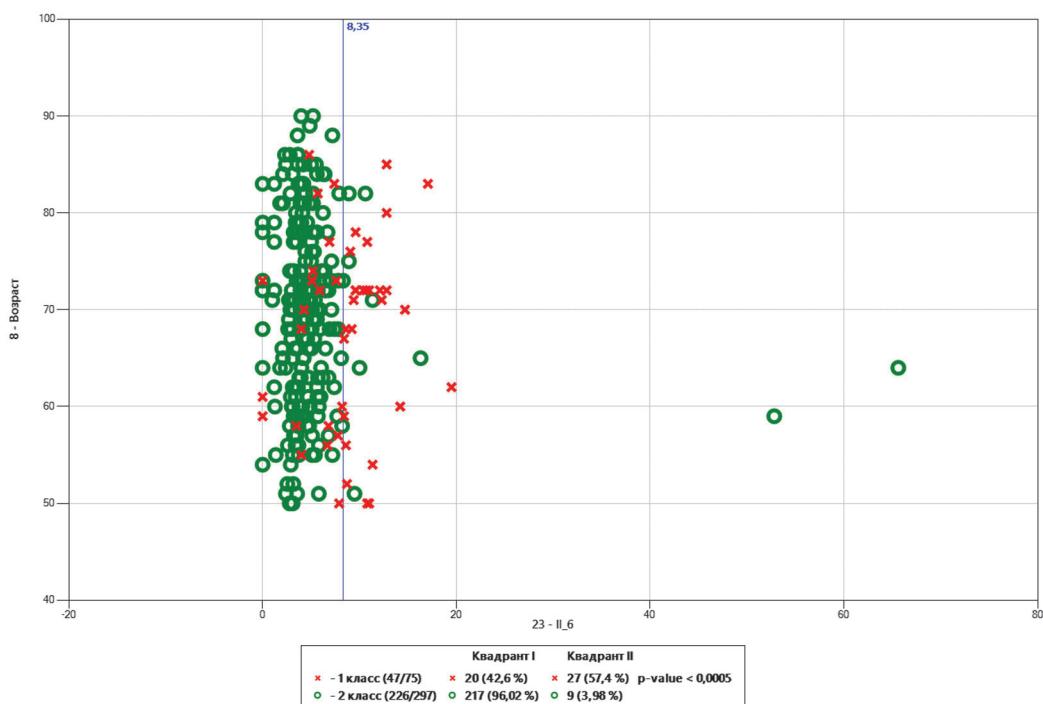


Рис. 1. Распределение пациентов относительно разграничительного уровня в сравниваемых катамнестических группах в зависимости от исходного показателя IL-6

Fig. 1 Distribution of patients relative to the differentiation level depending on the baseline IL-6 in compared follow-up groups

203,55 нмоль/мин × мл, по сравнению с пациентами второй группы (25,6% пациентов). Соответственно с показателем ЛЭ выше уровня 203,55 нмоль/мин × мл коррелировало благоприятное течение синдрома аМКС (74,4% пациентов второй группы и 29,4% пациентов

первой группы). Значимость межгрупповых различий была на уровне $p < 0,02$ (рис.4).

Проведенный одномерный статистический анализ не обнаружил какой-либо закономерности в распределении пациентов в катамнестических группах

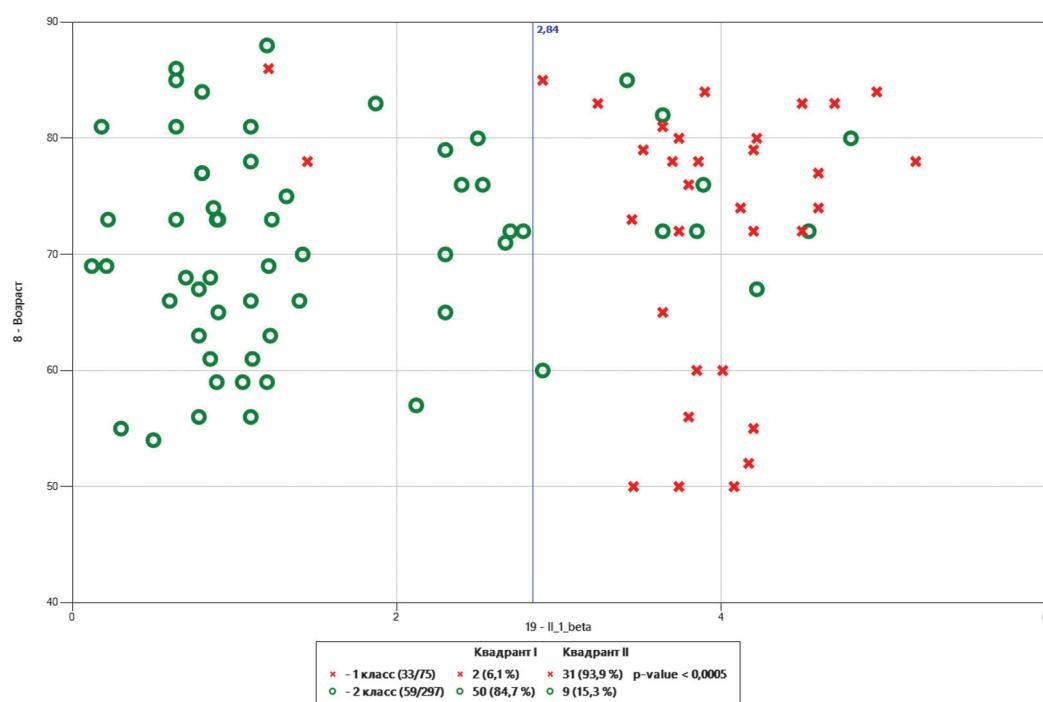


Рис. 2. Распределение пациентов относительно разграничительного уровня в катамнестических группах в зависимости от исходного уровня IL-1 β

Fig. 2 Distribution of patients relative to the differentiation level depending on the baseline IL-1 β in follow-up groups

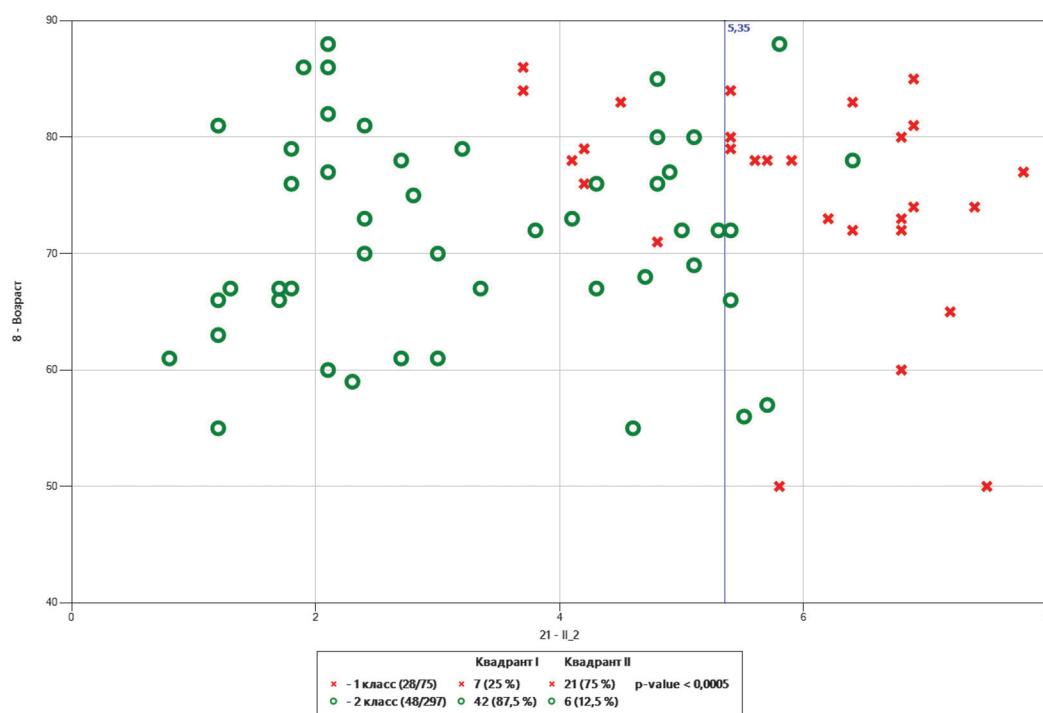


Рис. 3. Распределение пациентов относительно разграничительного уровня в катамнестических группах в зависимости от исходного уровня IL-2

Fig. 3 Distribution of patients relative to the differentiation level depending on the baseline IL-2 in follow-up groups

в зависимости от исходного уровня $\text{TNF}\alpha$, что, по-видимому, связано с большим разбросом его исходных значений, а также с недостаточной численностью обследованных пациентов.

Таким образом, показатели иммунограммы установили статистически значимую связь увеличения исходных уровней $\text{IL1}\beta$, IL2 , IL6 , $\text{TNF}\alpha$ и снижения энзиматической активности ЛЭ в сыворотке крови у пациентов с неблагоприятным течением синдрома (первая катамнестическая группа). Более углубленный статистический анализ с использованием метода оптимальных достоверных разбиений позволил, кроме того, установить пороговые значения для трех интерлейкинов и ЛЭ, разграничающий благоприятный и неблагоприятный варианты динамики: превышение порогового уровня $\text{IL1}\beta > 2,84 \text{ пг/мл}$, $\text{IL2} > 5,35 \text{ пг/мл}$, $\text{IL6} > 8,35 \text{ пг/мл}$ в сочетании со снижением порогового уровня ЛЭ $< 203,55 \text{ нмоль/мин} \times \text{мл}$ значимо коррелирует с неблагоприятным течением аМКС. Не обнаружено статистически значимых межгрупповых различий в исходных показателях функциональной активности α -ПИ, ПИИ и других исследованных цитокинов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Амнестический тип МКС рассматривается как наиболее характерный для додементной стадии БА [10, 11]. Катамнестическое наблюдение 261 пациента с аМКС в течение трех лет показало, что в 81,6% отмечалась благоприятная динамика, в то время как 18,4% продемонстрировали выраженное ухудшение когнитивного

функционирования, в части случаев — конверсию в деменцию.

Пациенты с неблагоприятным прогнозом имели значительно более низкие исходные когнитивные показатели, хотя разница в абсолютных среднегрупповых показателях была небольшой. Отсутствие значимых различий по шкале Хачинского свидетельствует о том, что прогрессирование синдрома аМКС в обследованной корпорте пациентов не зависело от сосудистых факторов риска.

Нейровоспаление признано одним из ключевых механизмов прогрессирования БА. В недавних исследованиях было показано, что наличие хронического системного воспаления повышает риск развития БА в 1,5–1,8 раза [12–14]. Провоспалительные цитокины оказывают влияние на нейродегенеративный процесс, активируя микроглию и способствуя накоплению бета-амилоида [15–17]. В данном исследовании установлено, что повышенные исходные уровни цитокинов $\text{IL1}\beta$, IL2 , IL6 и $\text{TNF}\alpha$ значимо коррелируют с неблагоприятным течением аМКС. Кроме того, снижение энзиматической активности ЛЭ также оказалось значимым предиктором негативной динамики. Этот факт подтверждает гипотезу о том, что изменения в иммунном профиле могут предшествовать клиническим симптомам деменции и прогнозировать конверсию недементных когнитивных нарушений в рамках синдрома аМКС в деменцию.

Ранее установлено, что $\text{IL1}\beta$ является медиатором воспалительных процессов, его уровень повышен у пациентов с БА. Этот цитокин играет важную роль

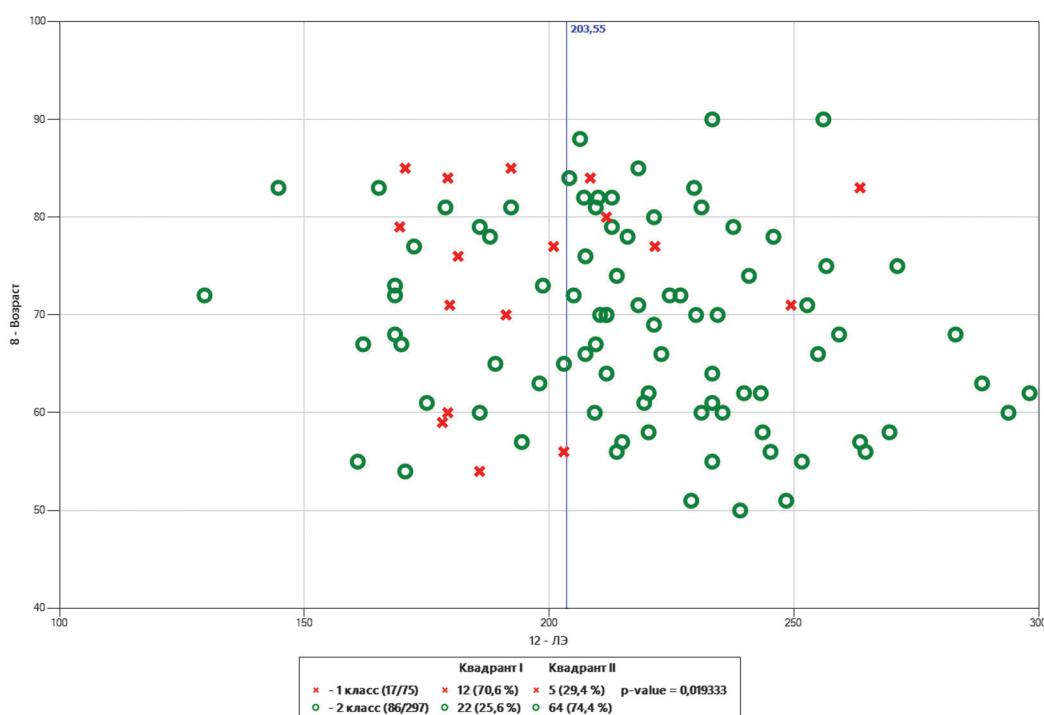


Рис. 4. Распределение пациентов относительно разграничительного уровня в катамнестических группах в зависимости от активности ЛЭ

Fig. 4 Distribution of patients relative to the differentiation level depending on the baseline LE in follow-up groups

в формировании нейрофибриллярных клубков и активных амилоидных бляшек, что подтверждает его вовлеченность в патогенез заболевания [18, 19]. IL-2, в зависимости от концентрации, может либо проявлять нейропротективный эффект, активируя Treg-клетки, либо способствовать воспалению [19, 20]. IL-6, известный своим провоспалительным действием, способствует прогрессированию когнитивного снижения за счет нарушения гематоэнцефалического барьера и активации микроглии [21–25]. TNF α стимулирует воспалительные реакции, способствует гиперфосфорилированию тау-белка и накоплению бета-амилоида, что делает его важной терапевтической целью [22, 24]. Нейровоспаление сопровождается выработкой специфических энзимов, одним из которых является ЛЭ. ЛЭ — протеолитический фермент из семейства сериновых протеаз, который при воспалении выделяется в кровь в результате дегрануляционной активности нейтрофилов. Протеолитическая активность ЛЭ повышает проницаемость сосудов и оказывает цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки. При развитии нейровоспаления повышенная активность ЛЭ может рассматриваться в качестве патогенетического звена, связанного с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в этом случае она становится мощным аутодеструктивным фактором. Проведенные ранее исследования показали, что снижение уровня ЛЭ у пациентов с аМКС является неблагоприятным прогностическим фактором [14, 22, 25].

Полученные в настоящем исследовании результаты в целом совпадают с полученными ранее данными, показывающими значимую роль нейровоспаления в прогрессировании когнитивного дефицита и развитии деменции, связанной с БА [24, 26, 27].

В исследовании впервые получены данные о конкретных разграничительных уровнях трех цитокинов и показателя ферментативной активности лейкоцитов — ЛЭ, которые значимо коррелируют с прогнозом динамики синдрома аМКС. Применение дополнительного статистического метода оптимальных достоверных разбиений позволило установить конкретные пороговые значения указанных выше биологических показателей (цитокины IL-1 β > 2,84 пг/мл, IL-2 > 5,35 пг/мл, IL-6 > 8,35 пг/мл и ЛЭ < 203,55 нмоль/мин \times мл), которые статистически значимо дифференцируют разные варианты динамики аМКС. Ограничением выполненной работы является относительно небольшой срок катамнеза, а также невозможность выполнения иммунологического обследования всех больных, включенных в когорту клинического наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленный в настоящем исследовании комплекс прогностических клинико-иммунологических факторов, значимо коррелирующих с разными вариантами динамики синдрома аМКС, может быть положен в основу разработки персонифицированных

лечебно-реабилитационных программ, направленных на профилактику прогрессирования когнитивного дефицита и конверсии синдрома аМКС в деменцию.

Примененный в работе метод математического анализа впервые позволил определить пороговые значения уровней прогностически значимых цитокинов в сочетании с пороговым значением ЛЭ, которые разграничивают негативную или позитивную трехлетнюю динамику синдрома аМКС. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в этой области, в частности, о необходимости создания алгоритма индивидуального прогнозирования течения легких (недементных) когнитивных нарушений, в том числе, характерных для додементной стадии БА, с использованием установленных иммунных показателей, генотипа ApoE4, клинической типологии синдрома и комплекса имеющихся у пациентов факторов риска и антириска по БА.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ /REFERENCES

1. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Thomas SD, Getchius MG, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126–135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
2. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: «МЕДпрессинформ», 2010:255. Levin OS. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: «MEDpressinform», 2010:255. (In Russ.).
3. Pioggiosi PP, Berardi D, Ferrari B, Quartesan R, De Ronchi D. Occurrence of cognitive impairment after age 90: MCI and other broadly used concepts. *Brain Res Bull.* 2006;68(4):227–232. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.06.039
4. Андросова ЛВ, Симонов АН, Сенько ОВ, Михайлова НМ, Кузнецова АВ, Клюшник ТП. Диагностика и оценка тяжести болезни Альцгеймера: алгоритмы машинного обучения на основе маркеров воспаления. *Психиатрия*. 2024;22(1):6–14. doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-1-6-14
Androsova LV, Simonov AN, Senko OV, Mikhaylova NM, Kuznetsova AV, Klyushnik TP. Diagnostics and Assessment of the Severity of Alzheimer's Disease: Machine Learning Algorithms Based on Markers of Inflammation. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya)*. 2024;22(1):6–14. (In Russ.) doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-1-6-14
5. Apostolo J, Holland C, O'Connell MD, Feeney J, Tabares-Seisdedos R, Tadros G, Campos E, Santos N, Robertson DA, Marcucci M, Varela-Nieto I, Crespo-Facorro B,

- Vieta E, Navarro-Pardo E, Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Cano A. Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAHA). *Maturitas*. 2016;83:83–93. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.10.008 Epub 2015 Oct 22. PMID: 26520249.
6. Heneka MT, O'Banion MK: Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J. Neuroimmunol.* 2007;184(1-2):69–91. doi:10.1016/j.jneuroim.2006.11.017
 7. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med.* 2006;12(9):1005–1015. doi: 10.1038/nm1484
 8. Griffin WS, Sheng JG, Royston MC, Gentleman SM, McKenzie JE, Graham DI, Roberts GW, Mrak RE. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression. *Brain Pathol.* 1998;8(1):65–72. doi: 10.1111/j.1750-3639.1998.tb00136.x
 9. Доценко ВЛ, Нешкова ЕА, Яровая ГА. Выявление лейкоцитарной эластазы из комплекса с плазменным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии.* 1994;40(3):20–25.
 - Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Vyyavlenie leikotsitarnoi elastazy iz kompleksa s plazmennym ingibitorom po ee enzimaticeskoi aktivnosti s sinteticheskim substratom *Voprosy meditsinskoi khimii.* 1994;40(3):20-25. (In Russ.).
 10. Kobayashi Y, Takahashi Y, Seki T, Kaneta T, Amarume K, Kasai M, Meguro K. Decreased physical activity associated with executive dysfunction correlates with cognitive impairment among older adults in the community: a retrospective analysis from the Kurihara project. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* 2016;6(2):350–360. doi: 10.1159/000448027
 11. Cunnane SC, Trushina E, Morland C, Prigione A, Casadesus G, Andrews ZB, Beal MF, Bergersen LH, Brinton RD, Monte S, Eckert A, Harvey J, Jeggo R, Jhamandas JH, Kann O, Mannoury la Cour C, Martin WF, Mithieux G, Moreira PI, Murphy MP, Nave KA, Nuriel T, Oliet SHR, Saudou F, Mattson MP, Swerdlow RH, Millan MJ. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19(9):609–633. doi: 10.1038/s41573-020-0072-x
 12. Breitner JC, Gau BA, Welsh KA, Plassman BL, McDonald WM, Helms MJ, Anthony JC. Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a cotwin control study. *Neurology.* 1994; 44(2):227–232. doi: 10.1212/wnl.44.2.227
 13. TranChi VL, Maes M, Nantachai G, Hemrungroj S, Solmi M, Stoyanov D, Stoyanova K, Tunvirachaisakul C. Cytokine dysregulation in amnestic mild cognitive impairment. *Sci Rep.* 2024;14(1):22486. doi: 10.1038/s41598-024-73099-z
 14. Андросова ЛВ, Пономарева ЕВ, Симонов АН, Гаврилова СИ, Клюшник ТП Прогнозирование динамики мягкого когнитивного снижения по иммунологическим показателям. *Психиатрия.* 2023;21(4):6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15
 15. Androsova LV, Ponomaryova YeV, Simonov AN, Gavrilova SI, Klyushnik TP. Predicting the Dynamics of Mild Cognitive Impairment According to Immunological Parameters. *Psychiatry (Moscow) (Psichiatriya).* 2023;21(4):6–15. (In Russ.) doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-4-6-15
 16. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL 3rd, Araoz C: Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(19):7611–7615. doi: 10.1073/pnas.86.19.7611
 17. Quinn J, Montine T, Morrow J, Woodward WR, Kulhanek D, Eckenstein F. Inflammation and cerebral amyloidosis are disconnected in an animal model of Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol.* 2003;137(1-2):32–41. doi: 10.1016/s0165-5728(03)00037-7
 18. Herber DL, Roth LM, Wilson D, Wilson N, Mason JE, Morgan D, Gordon MN. Time-dependent reduction in Abeta levels after intracranial LPS administration in APP transgenic mice. *Exp Neurol.* 2004;190(1):245–253. doi: 10.1016/j.expneurol.2003.09.041
 19. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007;211:144–156. doi: 10.1002/path.2104
 20. Alves NL, Hooibrink B, Arosa FA, van Lier RA. IL-15 induces antigen-independent expansion and differentiation of human naive CD8 + T cells in vitro. *Blood.* 2003;102(7):2541–2546. doi: 10.1182/blood-2003-01-0183
 21. Churlaud G, Jimenez V, Ruberte J, Zin MA, Fourcade G, Gottrand G, Casana E, Lambrecht B, Bellier B, Piaggio E, Bosch F, Klatzmann D. Sustained stimulation and expansion of Tregs by IL2 control autoimmunity without impairing immune responses to infection, vaccination and cancer. *Clin Immunol.* 2014;151:114–126 doi: 10.1016/j.clim.2014.02.003
 22. Barrientos RM, Kitt MM, Watkins LR, Maier SF. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. *Neuroscience.* 2015;309:84–99. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.03.007
 23. Metkalf RD, Putochki TL, Griffin MDV. Structural Understanding of Interleukin 6 Family Cytokine Signaling and Targeted Therapies: Focus on Interleukin 11. *Front Immunol.* 2020;11:1424. (In Russ.). doi: 10.3389/fimmu.2020.01424
 24. Paganelli R, Di Iorio A, Patricelli L, Ripani F, Sparvieri E, Faricelli R, Iarlori C, Porreca E, Di Gioacchino M, Abate G. Proinflammatory cytokines in sera of elderly patients with dementia: levels in vascular injury are higher than those of mild-moderate Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol.* 2002;37:257–263. doi: 10.1016/S0531-5565(01)00191-7
 25. Пономарева ЕВ, Крынский СА, Гаврилова СИ. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения

- амнестического типа: клинико-иммунологические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(10-2):16–22. doi: 10.17116/jnevro202112110216
- Ponomareva EV, Krynskiy SA, Gavrilova SI. Prognosis of amnestic mild cognitive impairment: clinical and immunological correlations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10-2):16-22. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112110216
25. Колыхалов ИВ, Андросова ЛВ, Гаврилова СИ. Клинико-иммунологические эффекты холина альфосциерата при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2022;122(11-2):59–66. doi: 10.17116/jnevro202212211259
- Kolykhalov IV, Androsova LV, Gavrilova SI. Clinical and immunological effects of choline alfoscerate in the treatment of amnestic type Mild Cognitive Impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11-2):59–66. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202212211259
26. 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
27. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Culliford D, Perry VH. Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77(3):212–218. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225ae07

Сведения об авторах

Елена Валерьевна Пономарева, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

elen Pon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

Светлана Ивановна Гаврилова, профессор, доктор медицинских наук, руководитель группы по изучению когнитивных расстройств и деменции, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

sigavrilova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

Любовь Васильевна Андросова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатории нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

androsL@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

Сергей Андреевич Крынский, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

srgkr002@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4328-865X>

Олег Валентинович Сенко, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, ФИЦ «Информатика и управление», Российской академия наук, Москва, Россия

senkoov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5586-3503>

Анна Викторовна Кузнецова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория математической биофизики, ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

azforus@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0297-7013>

Юлия Александровна Чайка, доктор медицинских наук, и.о. директора, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

director@ncpz.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7182-2472>

Information about the authors

Elena V. Ponomareva, Cand. Sci. (Med.), senior researcher, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

elen Pon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2835-5706>

Svetlana I. Gavrilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cognitive Disorders and Dementia unit, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

sigavrilova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

Lubov V. Androsova, Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

androsL@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>

Sergey A. Krynskiy, Cand. Sci. (Med.), researcher, NRC “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

srgkr002@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4328-865X>

Oleg V. Senko, Dr. Sci. (Physics and Math.), Leading Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

senkoov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5586-3503>

Anna V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Mathematical Biophysics, N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics (IBCP) Organization, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
 azforus@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0297-7013>
 Yulia A. Chaika, Dr. Sci. (Med.), Acting Head FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia
 director@ncpz.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7182-2472>

Вклад авторов

Пономарева Е.В. — проведение исследования, проведение клинического обследования пациентов, сбор данных и доказательств, предоставление доступа к необходимым для исследования пациентам, участникам, расходным материалам, приборам, формальный анализ, применение статистических, математических или других формальных методов для анализа или синтеза данных исследования, написание — первоначальный проект, визуализация, представление данных;

Гавrilova С.И. — концептуализация, формулирование исследовательских целей и задач; методология, разработка или проектирование методологии исследования; создание модели, валидация, проверка воспроизводимости экспериментов и результатов, администрирование проекта, контроль данных, написание — обзор и редактирование;

Андросова Л.В. — проведение иммунологического исследования, сбор данных и доказательств;

Крынский С.А. — проведение иммунологического исследования, сбор данных и доказательств;

Сенько О.В. — программное обеспечение, разработка программного обеспечения; реализация компьютерного кода и вспомогательных алгоритмов, формальный анализ, применение статистических, математических или других формальных методов для анализа или синтеза данных исследования;

Кузнецова А.В. — программное обеспечение, разработка программного обеспечения; реализация компьютерного кода и вспомогательных алгоритмов;

Чайка Ю.А. — концептуализация, формулирование идеи; формулирование исследовательских целей и задач, администрирование проекта.

Authors' contribution

Elena V. Ponomareva — investigation, resources, formal analysis, writing — original draft, visualization;

Svetlana I. Gavrilova — conceptualization, methodology, validation, project administration, data curation, writing — review and editing;

Lubov V. Androsova — investigation;

Sergey A. Krynskiy — investigation;

Oleg V. Senko — software, formal analysis;

Anna V. Kuznetsova — software;

Yulia A. Chaika — conceptualization, project administration.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 14.03.2025 Received 14.03.2025	Дата рецензирования 20.04.2025 Revised 20.04.2025	Дата принятия к публикации 02.06.2025 Accepted for publication 02.06.2025
--	--	--