

Маркеры системного воспаления в оценке эффективности нейрокогнитивной реабилитации у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением

Марат Витальевич Курмышев¹, Светлана Александровна Зозуля², Наталья Вячеславовна Захарова¹, Александра Николаевна Бархатова², Ирина Юрьевна Никифорова², Татьяна Павловна Клюшник²

¹ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», Москва, Россия

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Светлана Александровна Зозуля, s.ermakova@mail.ru

Резюме

Обоснование: результаты предыдущих исследований свидетельствуют о том, что уровень активации воспалительных реакций на периферии коррелирует с тяжестью когнитивных расстройств у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и может служить индикатором активности текущего патологического процесса в мозге. Предполагается возможность влияния эпигенетических факторов на регуляцию (нейро)воспаления и восстановление когнитивных функций у пациентов позднего возраста, что открывает широкий спектр терапевтических стратегий для лечения возраст-ассоциированных заболеваний с когнитивным снижением. **Цель** — оценка возможного влияния комплексной программы нейрокогнитивной реабилитации на когнитивное функционирование и иммунологические показатели крови пациентов пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС). **Пациенты и методы:** 507 участников реабилитационной программы «Клиники памяти» с признаками МКС (F06.7, F06.78 по МКБ-10) обследованы до начала нейрокогнитивного тренинга и после его окончания (через 6 нед.). Часть пациентов (11,6%) наблюдалась клинически спустя год после включения в программу. Оценка когнитивного статуса проводилась с использованием модифицированной шкалы ишемии Хачински, краткой шкалы оценки психического состояния, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций и теста рисования часов. В крови пациентов определяли энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и уровень антител к S-100B и основному белку миелина (ОБМ). В качестве контроля использовали показатели здоровых доноров. **Результаты:** иммунологическое обследование пациентов до начала реабилитационной программы выявило повышение активности ЛЭ и α_1 -ПИ в общей группе по сравнению с контролем ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). С помощью разработанной ранее регрессионной модели выявления группы высокого риска развития болезни Альцгеймера (БА) среди пациентов с МКС все обследованные были разделены на две группы (cut-off value $p = 0,65$). 1-я группа (с низким риском БА; $n = 330$) характеризовалась повышением активности ЛЭ и α_1 -ПИ ($p < 0,001$), 2-я группа (с высоким риском БА; $n = 177$) отличалась снижением активности ЛЭ ($p < 0,001$) на фоне высокой активности α_1 -ПИ ($p < 0,001$). После когнитивного тренинга в каждой группе выделены разнонаправленные варианты динамики иммунологических показателей, ассоциированные с тяжестью когнитивных нарушений пациентов по психометрическим шкалам. Для большинства обследованных (61,3%) проведенный тренинг оказался эффективным, что подтверждалось положительной динамикой психометрических показателей и относительной нормализацией воспалительных маркеров крови ($p < 0,05$). Наибольший эффект реабилитационной программы был характерен для пациентов, не входящих в группу высокого риска развития БА ($p < 0,001$). Катамнестическое обследование выявило стабилизацию когнитивного функционирования у 93,2% обследованных, большинство из которых составили пациенты с исходно низким риском развития заболевания ($p < 0,01$). **Заключение:** нейрокогнитивная реабилитация пациентов с МКС, проведенная в условиях «Клиники памяти», может рассматриваться в качестве социального эпигенетического фактора, модулирующего текущий патологический процесс у пациентов с когнитивными нарушениями, что косвенно подтверждается результатами определения иммунологических маркеров.

Ключевые слова: мягкое когнитивное снижение, болезнь Альцгеймера, регрессионная модель, воспаление, нейтрофилы

Для цитирования: Курмышев М.В., Зозуля С.А., Захарова Н.В., Бархатова А.Н., Никифорова И.Ю., Клюшник Т.П. Маркеры системного воспаления в оценке эффективности нейрокогнитивной реабилитации у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением. *Психиатрия*. 2022;20(3):47–56. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56>

Markers of Systemic Inflammation in Assessing the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation in Aged Patients with Mild Cognitive Impairment

Marat V. Kurmyshev¹, Svetlana A. Zozulya², Natalya V. Zakharova¹, Alexandra N. Barkhatova², Irina Yu. Nikiforova², Tatyana P. Klyushnik²

¹ "N.A. Alexeev psychiatric hospital #1, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia

² FSBSI "Mental Health Research Centre" Moscow, Russia

Corresponding author: Svetlana A. Zozulya, s.ermakova@mail.ru

Summary

Background: the results of previous studies suggest that the level of activation of inflammatory responses in the periphery correlates with the severity of cognitive impairment in patients with neurodegenerative diseases and can serve as an indicator of the activity of the current pathological process in the brain. Epigenetic factors are suggested to influence the regulation of (neuro)inflammation and cognitive recovery in elderly patients, which opens up a wide spectrum of therapeutic strategies for the treatment of age-associated diseases. **Objective:** to evaluate the possible effects of a comprehensive neurocognitive rehabilitation program on cognitive functioning and blood immunological parameters of elderly patients with mild cognitive impairment (MCI). **Patients and methods:** 507 participants of the "Memory Clinic" rehabilitation program with signs of MCI (F06.7, F06.78 according to ICD-10) were examined before the start of neurocognitive training and after its completion (after six weeks). Some patients (11.6%) were observed clinically one year after their inclusion in the program. Cognitive status was assessed using the Modified Hachinski Ischemic Scale, the Mini-Mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, and the Clock Drawing Test. Enzymatic activity of leukocyte elastase (LE), functional activity of α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI), and levels of antibodies to S-100B and myelin basic protein were determined in patients' blood. The parameters of healthy donors were used as controls. **Results:** immunological examination of patients before the rehabilitation program revealed increased LE and α_1 -PI activity in the overall group compared to controls ($p < 0.001$ and $p < 0.05$). Using a previously developed regression model to identify a high-risk group for Alzheimer's disease (AD) among patients with MCI, all subjects were divided into two groups (cut-off value $p = 0.65$). Group 1 (low-risk of AD, $n = 330$) was characterized by increased LE activity and α_1 -PI ($p < 0.001$), Group 2 (high-risk of AD, $n = 177$) was distinguished by decreased LE activity ($p < 0.001$) accompanied by high α_1 -PI activity ($p < 0.001$). After neurocognitive training, differently directed variants of the dynamics of immunological parameters associated with the severity of patients' cognitive impairment on psychometric scales were identified in each group. For the most of the examined patients (61.3%) the training program turned out to be effective, which was confirmed by the positive dynamics of the psychometric scores and relative normalization of the blood inflammatory markers ($p < 0.05$). The highest effect of the rehabilitation program was typical for patients not included in the high-risk group for AD ($p < 0.001$). Follow-up examination revealed stabilization of cognitive functioning in 93.2% of those examined, most of whom were patients with an initially low risk of developing the disease ($p < 0.01$). **Conclusion:** neurocognitive rehabilitation of patients with MCI carried out in the "Memory Clinic" conditions can be considered as a social epigenetic factor modulating the current pathological process in patients with cognitive disorders, which is confirmed by objective immunological markers.

Keywords: mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, regression model, inflammation, neutrophils

For citation: Kurmyshev M.V., Zozulya S.A., Zakharova N.V., Barkhatova A.N., Nikiforova I.Yu., Klyushnik T.P. Markers of Systemic Inflammation in Assessing the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation in Aged Patients with Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):47–56. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56>

ВВЕДЕНИЕ

Представления о нередком прогрессировании возраст-ассоциированных когнитивных нарушений от мягкого когнитивного снижения (МКС) до деменции на сегодняшний день подлежат пересмотру в силу некоторых свидетельств о возможности относительной компенсации сниженных и/или утраченных функций. Установлена гетерогенность исходов МКС — с благоприятной и неблагоприятной траекторией уровня когнитивного функционирования [1–3].

По современным представлениям (нейро)воспаление является важным механизмом патогенеза возраст-ассоциированных заболеваний, затрагивающих мозговые структуры и проявляющихся когнитивными нарушениями [4–6]. При болезни Альцгеймера (БА) нейровоспаление

рассматривается в качестве одного из патогенетических путей образования бляшек β -амилоида ($A\beta$) и нейрофибрилярных клубков. Известно, что основным эффектором нейровоспаления является микроглия [7, 8]. Активация воспалительных реакций в тканях мозга в ответ на различные стимулы (инфекционного генеза, молекулы, образующиеся вследствие повреждения, стресс и др.) способствует нейродегенеративным изменениям и ассоциирована с развитием когнитивных нарушений [9, 10].

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о связи системного воспаления со снижением когнитивных функций при БА. Развитие воспалительных реакций на периферии сопровождается повышением уровня цитокинов, острофазных белков, протеаз и других молекул, что может приводить к высвобождению цитотоксических медиаторов

воспаления в мозге, усугублению нейродегенерации и прогрессированию развития заболевания [11, 12]. Нейроиммунные взаимосвязи осуществляются через клеточно-опосредованные взаимодействия (в частности, посредством сигнальных молекул цитокинов), что, в свою очередь, также может приводить к активации микроглии и развитию нейровоспаления [13]. Таким образом, уровень активации воспалительных реакций на периферии может рассматриваться в качестве показателя, отражающего уровень воспаления в мозге.

Исследованиями, ранее проведенными в лаборатории нейроиммунологии НЦПЗ, было показано, что в качестве таких объективных воспалительных маркеров выступают активность протеазы нейтрофилов лейкоцитарной эластазы и α -протеиназного ингибитора, а также уровень антител к нейроантигенам. Уровень активации иммунной системы, определяемый с помощью этих показателей, коррелирует с тяжестью когнитивных расстройств у пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями и может служить индикатором активности текущего патологического процесса в мозге на разных этапах развития болезни [14, 15].

По последним данным, предполагается возможность влияния различных эпигенетических факторов на регуляцию нейровоспаления у пациентов позднего возраста [16]. Нейропротекторная роль эпигенетических модификаций (некодирующая РНК, метилирование ДНК/РНК и ацетилирование гистонов) заключается в активации и фенотипической трансформации глиальных клеток, а также модулировании периферического воспаления, что открывает широкий спектр возможных терапевтических стратегий для лечения возраст-ассоциированных заболеваний [17, 18]. Представляет интерес изучение возможного влияния современных нейрореабилитационных технологий как социального эпигенетического фактора на регуляцию (нейро) воспаления и восстановление когнитивных функций у пациентов позднего возраста.

Цель исследования состояла в оценке возможного влияния комплексной программы нейрокогнитивной реабилитации на когнитивное функционирование и иммунологические показатели крови пациентов пожилого возраста с синдромом МКС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинично-иммунологическое исследование были включены 507 участников комплексной реабилитационной программы «Клиники памяти»¹ с признаками мягкого когнитивного снижения (рубрики F06.7, F06.78 по МКБ-10), обследованные в период с 2018 по 2020 гг. Выборка включала 443 женщины (средний возраст $73 \pm 5,78$ года), 64 мужчины (средний возраст $79 \pm 5,41$ года).

Критерии включения: соответствие степени выраженности когнитивных дисфункций современным

характеристикам МКС. Они включают: 1) наличие жалоб на когнитивные проблемы; 2) выявление когнитивных нарушений при психометрическом тестировании; 3) сохранность адаптации в повседневной жизни и 4) несоответствие критериям диагностики деменции [19]².

Критерии не включения: соматические заболевания в стадии декомпенсации; злоупотребление алкоголем или ПАВ; психозы шизофренического спектра, депрессивные и тревожно-депрессивные расстройства (выше 10 баллов по шкале Гамильтона), требующие проведения активной психофармакотерапии; клинические или лабораторные признаки воспаления инфекционной и неинфекционной природы в течение 1 мес. до начала обследования, а также проявления аутоиммунной патологии.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 2013 г., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол №4 от 11.12.2020).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol #4 from 11.12.2020). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Дизайн исследования

Клинично-иммунологическое исследование пациентов проводилось в динамике: до начала реабилитационной программы и после окончания шестинедельного нейрокогнитивного тренинга. Часть пациентов была обследована клинично-катамнестическим методом через год после включения в программу.

Оценка когнитивного статуса проводилась двумя экспертами с сопоставлением результатов. Психометрический инструментарий включал модифицированную шкалу ишемии Хачински (Modified Hachinski Ischemic Scale, MHIS) [26], краткую шкалу оценки психического состояния MMSE (Mini-Mental State Examination), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций MoCA (Montreal Cognitive Assessment), тест рисования часов (Clock Drawing Test).

Методы иммунологического исследования

Забор крови проводился из кубитальной вены утром натощак в пробирки с КЗ ЭДТА, транспортировка в лабораторию осуществлялась в течение двух часов при соблюдении требований сохранности материала. Кровь центрифугировали при 750 g в течение 15 мин при -4 °C и отбирали плазму, которая использовалась для анализа. Замороженные образцы хранились при температуре от -18 °C до -24 °C.

² В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, 5-е издание, эта концепция МСИ используется в диагностическом обозначении малых нейрокогнитивных расстройств [25]. Часто когнитивные проблемы, с которыми сталкиваются люди с МСИ, негативно влияют на их жизнь, фон настроения, характер отношений с окружающими, соблюдение режима лечения и самостоятельность/независимость.

¹ Результаты реабилитационной программы, разработанной в ГБУЗ ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева под руководством проф. Г.П. Костюка, опубликованы в нескольких статьях ранее [20–24].

В плазме периферической крови обследуемых определяли энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) с помощью кинетических спектрофотометрических методов; уровень антител к нейроантигенам S-100B и основному белку миеллина (ОБМ) с использованием варианта стандартного твердофазного ИФА [14].

В качестве контроля использовали показатели здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту пациентам.

Статистическая обработка проведена в программах IBM SPSS Statistics 26 и Statistica 7. Соответствие показателей нормальному распределению проводилось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Сравнение групп при нормальном распределении проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, — с использованием критерия Манна–Уитни. Для сравнения связанных совокупностей (анализ до/после) в случае нормального распределения использовали парный t-критерий Стьюдента, при его отсутствии — критерий Уилкоксона. Сопряженность показателей оценивали в многопольных таблицах методом χ^2 Пирсона.

Для дополнительной оценки значимости выявленных различий по клиническим шкалам рассчитывали стандартизованную разницу между двумя средними (стандартизованный эффект) $E_s = (M_2 - M_1) / (SD_1 + SD_2) / 2$ [24].

Критический уровень значимости равен $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены результаты психометрической оценки исходного уровня когнитивного функционирования участников реабилитационной программы до начала нейрокогнитивного тренинга.

Проведенная до начала реабилитационной программы психометрическая оценка по шкале MHIS в соответствии с принятой классификацией [24] составила у большинства обследованных пациентов от 4 до 6 баллов (81,7%, 414 человек), что соответствовало наличию у них МКС смешанной (нейродегенеративной и сосудистой) этиологии. Результаты, лежащие в диапазоне от 7 до 11 баллов, были выявлены у 14% пациентов (71 человек) и свидетельствовали о преобладании когнитивных нарушений сосудистого генеза. Наименьшие показатели по шкале MHIS (от 0 до 3 баллов), отражающие наличие нейродегенеративных процессов, наблюдались у минимального количества пациентов (4,3%, 22 человека).

Психометрическая оценка по скрининговой мини-шкале когнитивных функций MMSE, составившая 25–27 баллов, свидетельствовала о преобладании

Таблица 1. Значения психометрических показателей у пациентов с мягким когнитивным снижением до начала реабилитации (M \pm SD)

Table 1. Values of psychometric parameters in patients with mild cognitive impairment before the rehabilitation (M \pm SD)

Шкала/Scale	Средний балл/ Average score
MHIS (Modified Hachinski Ischemic Scale)	5,4 \pm 1,3
MMSE (Mini-Mental State Examination)	25,6 \pm 1,4
MoCA (Montreal Cognitive Assessment)	21,4 \pm 3,3
Clock Drawing Test (CDT)	6,0 \pm 2,4

в исследуемой выборке додементных проявлений когнитивных дисфункций (93,5%, 474 человека). У остальных пациентов (6,5%, 33 человека) выявлена большая выраженность когнитивных изменений, характерная для деменции легкой степени (≤ 24 баллов). Сходные результаты были получены и в тесте рисования часов (95,7 и 4,3% соответственно).

Дальнейший психометрический анализ с использованием более чувствительной к выявлению когнитивных нарушений шкалы MoCA позволил выявить у 71,4% пациентов (362 человека) умеренную степень нарушений когнитивных функций (≤ 23 баллов). Остальные пациенты (28,6%, 145 человек) характеризовались относительно стабильным состоянием когнитивного функционирования (24–27 баллов). Более выраженный когнитивный дефицит по шкале MoCA наблюдался у пациентов старческого возраста (75–89 лет) по сравнению с пожилыми людьми (60–74 года) (75,0 \pm 6,65 года и 70,98 \pm 7,36 года, $p < 0,001$).

Сопоставление пациентов с разным уровнем когнитивных изменений по социодемографическим характеристикам не выявил различий по гендерному распределению и социально-профессиональному статусу.

Иммунологическое обследование, проведенное до начала реабилитационной программы, показало, что в общей группе пациентов наблюдалось значимое повышение активности воспалительных маркеров плазмы крови — ЛЭ и α_1 -ПИ — по сравнению с контролем ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Уровень антител к нейроантигенам S-100B и ОБМ находился в пределах диапазона контрольных значений ($p > 0,05$).

Детальный анализ исследуемой группы пациентов выявил наличие довольно существенного разброса по всем иммунологическим показателям как в сторону повышения, так и снижения значений по сравнению с контролем. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Для анализа выборки участников реабилитационной программы был применен исследовательский подход, основанный на разработанной ранее модели логистической регрессии для выявления группы высокого риска развития БА среди пациентов с МКС с помощью иммунологических показателей крови [27]. Эта модель обладает высокой диагностической значимостью (83,68%) и позволяет с определенной вероятностью

Таблица 2. Иммунологические показатели в крови пациентов с МКС до начала нейрокогнитивного тренинга (Me, IQR, Min, Max)
Table 2. Immunological parameters in the blood of patients with MCI before the start of neurocognitive training (Me, IQR, Min, Max)

Показатель/Parameter	МКС/МЦИ (n = 507)	Контроль/Control (n = 150)	p
Активность ЛЭ, нмоль/мин × л/LE activity, nmol/min × ml	260,3 (241,9–276,8) Min = 148,6 Max = 328,3	214,4 (197,6–225,7) Min = 168,2 Max = 239,7	< 0,001
Активность α ₁ -ПИ, ИЕ/мл/α ₁ -PI activity, IU/ml	42 (36,9–51,5) Min = 21,3 Max = 67,3	37,6 (33,3–41,0) Min = 31,2 Max = 45,6	< 0,05
Антитела к S-100B, е.о.п./Antibodies to S-100B, OD	0,77 (0,67–0,89) Min = 0,50 Max = 1,28	0,77 (0,62–0,91) Min = 0,55 Max = 0,94	0,83
Антитела к ОБМ, е.о.п./Antibodies to MBP, OD	0,72 (0,64–0,84) Min = 0,5 Max = 1,25	0,70 (0,60–0,82) Min = 0,52 Max = 0,93	0,79

Примечание: p < 0,05 — статистически значимые различия с контролем.
 Note: p < 0.05 — statistically significant differences with control.

оценить риск развития БА у пациентов с МКС на доклинических этапах заболевания.

Было установлено, что такие пациенты отличаются иммунологическим профилем, характеризующимся выраженным снижением энзиматической активности протеазы нейтрофилов ЛЭ и повышением активности/уровня острофазных белков. Выявленные особенности коррелируют со степенью тяжести деменции что, предположительно, свидетельствует о наличии нейровоспаления у таких пациентов [28].

Известно, что нейтрофилы играют защитную роль при острых воспалительных заболеваниях, однако их длительная активация при хронических патологических процессах может способствовать повреждению тканей.

Выявляемая у пациентов с высоким риском БА низкая активность ЛЭ одновременно с повышением уровня других маркеров воспаления (α₁-ПИ, ИЛ-6 и СРБ) может быть обусловлена либо функциональным истощением пула нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса, либо проникновением этих клеток в ткань мозга через поврежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Данные литературы подтверждают роль нейтрофилов в нейровоспалении при БА; в частности, ряд авторов подчеркивают вовлеченность этих клеток в нарушение клиренса β-амилоида (Аβ) [29, 30].

Активация микроглии амилоидными бляшками приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, что вызывает увеличение общего количества периферических нейтрофилов и их гиперактивацию с усилением миграции в ЦНС [31]. Исследователями продемонстрировано более высокое количество нейтрофилов в кровеносных сосудах и паренхиме головного мозга пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [32]. Показано, что нейтрофилы крови мигрируют в паренхиму мозга, приобретают токсический фенотип и продуцируют нейротоксические молекулы, способствующие нарушению функций мозга [33]. Являясь важными компонентами патогенеза БА,

нейтрофилы высвобождают большое количество активных форм кислорода и протеолитических ферментов и увеличивают сосудистую проницаемость за счет нарушения плотных контактов [34, 35]. Показано также, что нейтрофилы могут выбрасывать внеклеточные ловушки, повреждая нейроны и усугубляя нейровоспалительные процессы [36].

Согласно полученной модели, оптимальным порогом отсека (optimal cut-off value) является величина p = 0,65, определяющая пациента в группу с высоким (p ≥ 0,65) или низким (p < 0,65) риском развития БА.

В соответствии с этой моделью участники реабилитационной программы в «Клинике памяти» были разделены на две группы, характеризующиеся, как было отмечено выше, значительной неоднородностью по всем изучаемым клиническим и биологическим показателям.

Показано, что большинство обследованных пациентов (330 человек, 65,1%) попали в группу с низким риском развития БА (1-я группа), в то время как у 177 человек (34,9%) риск развития данного заболевания оказался высоким (2-я группа). Результаты сопоставления иммунологических показателей крови у пациентов с различным риском БА и контрольных значений приведены в табл. 3.

Сравнение выделенных групп пациентов с высоким и низким риском БА по психометрическим показателям не выявило значимых различий ни по одной из используемых шкал, что свидетельствовало о наличии у них сходных по тяжести когнитивных нарушений за исключением различий на уровне тенденции в тесте CDT (табл. 4).

Через шесть недель нейрокогнитивного тренинга по окончании реабилитационной программы выделенные группы пациентов сравнивали повторно с оценкой динамики психометрических и иммунологических показателей.

Клинико-психометрическое обследование выявило в обеих группах статистически значимое повышение среднего балла по всем шкалам оценки когнитивных функций (p < 0,001 для всех шкал). Для дополнительной оценки силы эффекта нейрокогнитивного тренинга по каждой из оценочных шкал был определен

Таблица 3. Воспалительные и аутоиммунные маркеры крови у пациентов с МКС с высоким и низким риском развития БА и в контроле (Me (IQR))

Table 3. Inflammatory and autoimmune blood markers in patients with MCI with high-risk and low-risk of developing AD and in controls (Me (IQR))

Группы/Groups	Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/LE activity, nmol/min × ml	Активность α_1 -ПИ, ИЕ/мл/ α_1 -PI activity, IU/ml	Антитела к S-100B, е.о.п./Antibodies to S-100B, OD	Антитела к ОБМ, е.о.п./Antibodies to MBP, OD
1-я группа — низкий риск БА/1 st group — low risk of AD (n = 330)	260,3 (241,9–276,8)** $p^{1-2} < 0,001$	42 (36,8–51,3)* $p^{1-2} < 0,001$	0,76 (0,66–0,89)	0,72 (0,64–0,84)
2-я группа — высокий риск БА/2 nd group — high risk of AD (n = 177)	207,4 (185,8–222,5)**	49,9 (45,9–54,6)**	0,79 (0,71–0,92)	0,74 (0,66–0,85)
Контроль/Control (n = 150)	214,4 (197,6–225,7)	37,6 (33,3–41,0)	0,77 (0,62–0,91)	0,70 (0,60–0,82)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — статистически значимые различия с контролем.

Note: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ — statistically significant differences with control.

Таблица 4. Психометрическая оценка пациентов с МКС с высоким и низким риском развития БА до и после нейрокогнитивного тренинга (Me (IQR))

Table 4. Psychometric assessment of patients with MCI with high and low risk of developing AD before and after neurocognitive training (Me (IQR))

Шкала/Scale	1-я группа/1 st group, n = 330			2-я группа/2 nd group, n = 177		
	до начала реабилитации/before rehabilitation	после реабилитации/after rehabilitation	p	до начала реабилитации/before rehabilitation	после реабилитации/after rehabilitation	p
MHIS	5,4 ± 1,3	–	–	5,4 ± 1,4 $p^{1,2} = 0,48$	–	–
MMSE	25,6 ± 1,2	28,6 ± 1,8	< 0,001	25,8 ± 1,1 $p^{1,2} = 0,39$	28,8 ± 1,1 $p^{1,2} = 0,41$	< 0,001
MoCA	21,4 ± 3,3	24,6 ± 3,2	< 0,001	21,4 ± 3,2 $p^{1,2} = 0,97$	26,2 ± 2,8 $p^{1,2} < 0,001$	< 0,001
CDT	6,3 ± 2,3	7,8 ± 2,3	< 0,001	5,8 ± 2,4 $p^{1,2} = 0,08$	7,9 ± 2,3 $p^{1,2} = 0,65$	< 0,001

Примечание: $p < 0,001$ — статистически значимые различия.

Note: $p < 0,001$ — statistically significant differences.

стандартизованный эффект (Es). Значения Es в 1-й группе пациентов составили 0,89; 1,13 и 0,74 для шкал MMSE, MoCA и теста CDT, во 2-й группе — 1,9; 1,16 и 0,8, что соответствовало выраженному положительному эффекту, т.е. было клинически значимо. Исходя из полученных значений Es, можно видеть, что по всем оценочным шкалам сила эффекта проведенного тренинга в отношении относительного восстановления когнитивных функций была выше в 1-й группе пациентов.

Таким образом, результаты свидетельствуют о значительном улучшении уровня когнитивного функционирования в обеих группах пациентов «Клиники памяти» после прохождения нейрокогнитивного тренинга с большим эффектом у обследованных с низким риском развития БА.

Вместе с тем, несмотря на существенное улучшение клинического состояния, при оценке динамики иммунологических показателей значимых изменений в группах пациентов с разным риском развития БА выявлено не было ($p > 0,05$), что было связано с разнонаправленными изменениями показателей в каждой группе и позволило выделить два варианта динамики иммунологических показателей.

1. *Относительная нормализация значений иммунологических показателей.* Для пациентов с исходно высоким риском БА была характерна особенность воспалительного ответа, связанная с низкой активностью ЛЭ и высокой активностью α_1 -ПИ ($p < 0,05$). Повышение активности этого фермента ($p < 0,05$), сопровождающееся снижением исходно высокой активности α_1 -ПИ ($p < 0,05$), рассматривалось в качестве положительной динамики иммунологических показателей. У пациентов с изначально низким риском развития БА положительная динамика была связана со значимым снижением активности обоих воспалительных маркеров ЛЭ и α_1 -ПИ ($p < 0,05$).

2. *Отсутствие значимых изменений иммунологических показателей или их отрицательная динамика.* Для пациентов с высоким риском развития БА отрицательная динамика характеризовалась дальнейшим снижением активности ЛЭ ($p < 0,05$) и нарастанием активности α_1 -ПИ ($p < 0,05$). У пациентов с низким риском БА отрицательная динамика показателей выражалась в дальнейшем нарастании активности как ЛЭ, так и α_1 -ПИ ($p < 0,05$).

Рассмотренные варианты динамики воспалительных маркеров характеризуют «движение» патологического процесса в мозге пациентов, т.е. отражают

Таблица 5. Динамика иммунологических показателей крови после проведения нейрокогнитивного тренинга у пациентов с высоким и низким риском развития БА (*n*, %) **Table 5.** Dynamics of blood immunological parameters after neurocognitive training in patients with high and low risk of developing AD (*n*, %)

Группы/Groups	Относительная нормализация показателей/Relative normalization of parameters (<i>n</i> = 203)	Отсутствие изменений или отрицательная динамика показателей/No changes or negative dynamics of parameters (<i>n</i> = 304)
1-я группа (низкий риск БА)/1 st group (low risk of AD) (<i>n</i> = 330)	154 (46,7%)	176 (53,3%)
2-я группа (высокий риск БА)/2 nd group (high risk of AD) (<i>n</i> = 177)	49 (27,6%)	128 (72,3%)

патогенетически обусловленный стереотип поэтапного развития заболевания, который, как было показано ранее, не всегда связан с клиническими проявлениями болезни.

Распределение пациентов с разным риском развития БА по динамике иммунологических показателей представлено в табл. 5.

Из представленных данных видно, что среди пациентов с низким риском развития БА нормализация иммунологических показателей наблюдалась в 46,7% случаев, а среди пациентов с высоким риском развития заболевания — лишь в 27,6%. Вместе с тем отсутствие каких-либо значимых изменений исследуемых показателей или их отрицательная динамика были выявлены у 72,3% пациентов с высоким риском БА и у 53,3% обследованных с низким риском ($\chi^2 = 17,29, p < 0,001$).

Поиск взаимосвязей между полученными иммунологическими профилями и тяжестью когнитивных нарушений, выявляемых у пациентов по окончании реабилитационной программы, выявил, что пациенты, имеющие как высокий, так и низкий риск развития БА, а также отсутствие выраженных изменений иммунологических показателей после прохождения нейрокогнитивного тренинга характеризуются более низким уровнем когнитивного функционирования по шкалам MMSE и MoCA по сравнению с пациентами, имеющими положительную динамику воспалительных маркеров ($p < 0,001$ и $p \leq 0,01$ соответственно). В группе с высоким риском БА значимые различия выявлены также в тесте рисования часов ($p = 0,042$).

59 пациентов из общей выборки (11,6%) были обследованы клинически спустя год после прохождения тренинга. Группа пациентов оказалась неоднородной в плане динамики когнитивных показателей: у 93,2% обследованных клиническое состояние оставалось стабильным (оценка по MMSE $26,88 \pm 1,2$ баллов), у остальных 6,8% пациентов отмечалось ухудшение когнитивных функций ($24,70 \pm 1,1$ балла, $p < 0,05$). Анализ показал, что наблюдаемая стабилизация когнитивного функционирования преимущественно характерна для пациентов с исходно низким риском развития БА (81,5%, $\chi^2 = 8,56, p < 0,01$). Выявленная закономерность свидетельствует о сохранности эффекта проведенного нейрокогнитивного тренинга в отношении когнитивных функций у большинства обследованных пациентов.

Таким образом, в результате настоящего исследования проведена оценка эффективности комплексной

реабилитационной программы у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и начальным уровнем деменции по иммунологическим показателям крови. Для большинства обследованных (61,3%; 311 человек) нейрокогнитивный тренинг оказался эффективным, что подтверждается клиническими и иммунологическими методами: положительной динамикой психометрических показателей и относительной нормализацией воспалительных маркеров, а также выявленными взаимосвязями изучаемых показателей с тяжестью нарушений когнитивного функционирования у пациентов с высоким и низким риском развития БА. Показано также, что проведенный тренинг наиболее эффективен для пациентов с МКС, не входивших в группу высокого риска развития этого заболевания, выделенную в соответствии с ранее разработанной нейроиммунологической моделью.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что нейрокогнитивная реабилитация пациентов с МКС, проведенная в условиях «Клиники памяти», может рассматриваться в качестве социального эпигенетического фактора, модулирующего текущий патологический процесс у пациентов с когнитивными нарушениями, что подтверждено объективными иммунологическими маркерами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Fedorova YB, Kalyn YaB, Selezneva ND, Samorodov AV, Myasoedov SN, Boksha IS. Prognosis of Progressive Cognitive Deficit in Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment Receiving Long-Term Treatment (3-year observations). *Neurosci Behav Physi*. 2014;44:631–639. doi: [10.1007/s11055-014-9963-9](https://doi.org/10.1007/s11055-014-9963-9)
- Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;11:72–79. doi: [10.17116/jnevro201511511172-79](https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79)
Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;11:72–79. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201511511172-79](https://doi.org/10.17116/jnevro201511511172-79)
- Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Moga DC, Ighodaro ET, Jicha GA, Yu L, Dodge HH, Xiong C, Woltjer RL, Schneider JA, Cairns NJ, Bennett DA, Nelson PT. Outcomes after diagnosis of mild cognitive

- impairment in a large autopsy series. *Ann Neurol*. 2017;81(4):549–559. doi: [10.1002/ana.24903](https://doi.org/10.1002/ana.24903)
4. Saleem M, Herrmann N, Swardfager W, Eisen R, Lanctôt KL. Inflammatory markers in mild cognitive impairment: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;47(3):669–679. doi: [10.3233/JAD-150042](https://doi.org/10.3233/JAD-150042)
 5. Cen S, Zhao K, Xia H, Xu Y. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*. 2019;19(4):300–309. doi: [10.1111/psyg.12403](https://doi.org/10.1111/psyg.12403) Epub 2019 Feb 20. PMID: 30790387.
 6. Lutshumba J, Nikolajczyk BS, Bachstetter AD. Bysregulation of systemic immunity in aging and dementia. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:652111. doi: [10.3389/fncel.2021.652111](https://doi.org/10.3389/fncel.2021.652111)
 7. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)*. 2018;4:575–590. doi: [10.1016/j.trci.2018.06.014](https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014)
 8. Leffell MS, Lumsden L, Steiger WA. An analysis of T lymphocyte subpopulations in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(1):4–8. doi: [10.1111/j.1532-5415.1985.tb02851.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb02851.x)
 9. Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature*. 2020;587(7832):22–25. doi: [10.1038/d41586-020-03084-9](https://doi.org/10.1038/d41586-020-03084-9)
 10. Gate D, Saligrama N, Leventhal O, Yang AC, Unger MS, Middeldorp J, Chen K, Lehallier B, Channappa D, De Los Santos MB, McBride A, Pluvinage J, Elahi F, Tam GK, Kim Y, Greicius M, Wagner AD, Aigner L, Galasko DR, Davis MM, Wyss-Coray T. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Nature*. 2020;577(7790):399–404. doi: [10.1038/s41586-019-1895-7](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1895-7)
 11. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, Culliford D, Perry VH. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;8;73(10):768–774. doi: [10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95)
 12. Пономарева ЕВ, Крынский СА, Гаврилова СИ. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа: клинко-иммунологические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(10вып.2):16–22. doi: [10.17116/jnevro202112110216](https://doi.org/10.17116/jnevro202112110216)
Ponomareva EV, Krinsky SA, Gavrilova SI. Prognosis of amnestic mild cognitive impairment: clinical and immunological correlations. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10вып2):16–22. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112110216](https://doi.org/10.17116/jnevro202112110216)
 13. Bettcher B, Tansey MG, Dorothée G, Heneka MT. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease — a research prospectus. *Nature Reviews Neurology*. 2021;17:689–701. doi: [10.1038/s41582-021-00549-x](https://doi.org/10.1038/s41582-021-00549-x)
 14. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Рассадина ГА, Лаврентьева НВ, Ключник ТП. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013;113(2):49–53. Androsova LV, Mikhailova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Rassadina GA, Lavrent'eva NV, Klyushnik TP. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(2):49–53. (In Russ.).
 15. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Колыхалов ИВ, Зозуля СА, Дупин АМ. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(7):74–79. doi: [10.17116/jnevro20171177174-79](https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79)
Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(7):74–79. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171177174-79](https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79)
 16. Rasheed M, Liang J, Wang C, Deng Y, Chen Z. Epigenetic Regulation of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4956. doi: [10.3390/ijms22094956](https://doi.org/10.3390/ijms22094956)
 17. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition *Inflamm Res*. 2021;70:29–49. doi: [10.1007/s00011-020-01425-y](https://doi.org/10.1007/s00011-020-01425-y)
 18. Garden GA. Epigenetics and the modulation of neuroinflammation. *Neurotherapeutics*. 2013;10(4):782–788. doi: [10.1007/s13311-013-0207-4](https://doi.org/10.1007/s13311-013-0207-4)
 19. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270–279. doi: [10.1016/j.jalz.2011.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008)
 20. Костюк ГП, Курмышев МВ, Савилов ВБ, Пак МВ, Ефремова ДН, Бурьгина ЛА. Восстановление когнитивных функций у лиц пожилого возраста в условиях специализированного медико-реабилитационного подразделения «Клиника памяти». *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(4):25–31. eLIBRARY ID: 30754310
Kostyuk GP, Kourmyshev MV, Savilov VB, Efremova DN, Pak MV, Burigina LA. Recovery of cognitive function in elderly persons in a special medico-rehabilitation unit "The Memory Clinic". *Social and Clinical Psychiatry*. 2017;27(4):25–31. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30754310
 21. Бурьгина ЛА, Гаврилова СИ, Костюк ГП, Пак МВ, Курмышев МВ, Савилов ВБ, Стародубцев СВ, Юрченко ИЭ. Психосоциальная терапия и нейрокогнитивная

- реабилитация пациентов пожилого возраста с когнитивными расстройствами. Структурно-функциональная модель реабилитационной программы «Клиника памяти» / под ред. ГП Костюка. М.: ООО «Издательский дом КДУ», 2019. eLIBRARY ID: 41581254. doi: [10.31453/kdu.ru.91304.0067](https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0067)
- Burygina LA, Gavrilova SI, Kostyuk GP, Pak MV, Kurmashev MV, Savilov VB, Starodubtsev SV, Yurchenko IE. Psychosocial therapy and neurocognitive rehabilitation of elderly patients with cognitive disorders. Structural and functional model of the rehabilitation program “Memory Clinic” / pod red. GP Kostyuka. M.: Izdatel'skij dom KDU, 2019. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41581254. doi: [10.31453/kdu.ru.91304.0067](https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0067)
22. Курмышев МВ, Савилов ВБ, Масыкин АВ, Костюк ГП. Клиника памяти — инновационная модель реабилитации когнитивных функций у людей пожилого возраста с мягким когнитивным снижением в условиях отделения дневного пребывания. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(2):50–54. eLIBRARY ID: 35421390
 - Kurmyshev MV, Savilov VB, Masyakin AV, Kostyuk GP. Memory clinic as a model of rehabilitation of cognitive functions among the elderly with mild cognitive decline in conditions of day-care unit. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(2):50–54. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35421390
 23. Курмышев МВ, Захарова НВ, Бравве ЛВ. Нейропсихиатрические симптомы у пациентов с мягким когнитивным снижением. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(5):68–74. doi: [10.17116/jnevro202112105168](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105168)
 - Kurmyshev MV, Zakharova NV, Bravve LV. Neuropsychiatric symptoms in patients with mild cognitive impairment. 2021;121(5):68–74. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):68–74. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105168](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105168)
 24. Савилов ВБ, Пак МВ, Бурьгина ЛА, Курмышев МВ, Коровин ЕВ. Комплексная программа нейрокогнитивной реабилитации для пожилых пациентов, страдающих синдромом мягкого когнитивного снижения, в условиях медико-реабилитационного отделения «Клиника памяти». *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(спецвыпуск):699–703. doi: [10.32687/0869-866X-2019-27-si1-699-703](https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-699-703)
 - Savilov VB, Pak MV, Burygina LA, Kurmyshev MV, Korovin YeV. Complex program of neurocognitive rehabilitation for elderly patients suffering from mild cognitive impairment syndrome in Medical Rehabilitation Department “Memory Clinic”. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny*. 2019;27(Special Issue):699–703. (In Russ.). doi: [10.32687/0869-866X-2019-27-si1-699-703](https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-699-703)
 25. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Association. 2013. American Psychiatric Pub. DSM-5. 5th ed.
 26. Hachinski VC, Iliff LD, Phil M, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RWR, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975;32:632–637.
 27. Симонов АН, Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ. Количественная оценка связи воспалительных маркеров с болезнью Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(5):58–63. doi: [10.17116/jnevro20181185158](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185158)
 - Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM. Quantification of the relationship between inflammatory markers and Alzheimer's disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5):58–63. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181185158](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185158)
 28. Симонов АН, Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ. Использование кластерного анализа и логистической регрессии для оценки риска болезни Альцгеймера у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(12):40–43. doi: [10.17116/jnevro201811812140](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140)
 - Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM. The use of cluster analysis and logistic regression for assessing the risk of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment, amnesic type. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12):40–43. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811812140](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140)
 29. Stock AJ, Kasus-Jacobi A, Pereira HA. The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2018;15:240. doi: [10.1186/s12974-018-1284-4](https://doi.org/10.1186/s12974-018-1284-4)
 30. Sayed A, Bahbah EI, Kamel S, Elfil M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: Current understanding and potential applications. *J Neuroimmunol*. 2020;349:577398. doi: [10.1016/j.jneuroim.2020.577398](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577398)
 31. Dong Y, Lagarde J, Xicota L, Corne H, Chantran Y, Chaigneau T, Crestani B, Bottlaender M, Potier M-C, Aucouturier P, Dorothée G, Sarazin M, Elbim C. Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression. *Ann Neurol*. 2018;83:387–405. doi: [10.1002/ana.25159](https://doi.org/10.1002/ana.25159)
 32. Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, Piacentino G, Marongiu L, Budui S, Turano E, Rossi B, Angiari S, Dusi S, Montresor A, Carlucci T, Nani S, Tosadori G, Calciano L, Catalucci D, Berton G, Bonetti B, Constantin G. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nature Medicine*. 2015;21:880–886. doi: [10.1038/nm.3913](https://doi.org/10.1038/nm.3913)
 33. Rossi B, Constantin G, Zenaro E. The emerging role of neutrophils in neurodegeneration. *Immunobiology*. 2020;225(1):151865. doi: [10.1016/j.imbio.2019.10.014](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.10.014)
 34. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B,

Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10:38. doi: [10.1186/s40478-022-01347-2](https://doi.org/10.1186/s40478-022-01347-2)

35. Pun PB, Lu J, Moochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic Res.* 2009;43(4):348–364. doi: [10.1080/10715760902751902](https://doi.org/10.1080/10715760902751902)

36. Pietronigro EC, Della Bianca V, Zenaro E, Constantini G. NETosis in Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2017;8:211. doi: [10.3389/fimmu.2017.00211](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00211)

Сведения об авторах

Марат Витальевич Курмышев, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

5086773@mail.ru

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

s.ermakova@mail.ru

Наталья Вячеславовна Захарова, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории, Научно-клинический исследовательский центр нейropsychиатрии, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

nataliza80@gmail.com

Александра Николаевна Бархатова, профессор, доктор медицинских наук, заведующая отделом по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, [https:// orcid.org/0000-0003-3805-332X](https://orcid.org/0000-0003-3805-332X)

abarkhatova@yandex.ru

Ирина Юрьевна Никифорова, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3486-7126>

inikiforova.art@gmail.com

Татьяна Павловна Ключник, профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нейрориммунологии, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Marat V. Kurmyshev, Cand. of Sci. (Med.), N.A. Alexeev Psychiatric Hospital #1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

5086773@mail.ru

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

s.ermakova@mail.ru

Natalya V. Zakharova, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Scientific and Clinical Research Center of Neuropsychiatry; N.A. Alexeev Psychiatric Hospital #1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

nataliza80@gmail.com

Alexandra N. Barkhatova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department for the Study of Endogenous Mental Disorders and Affective States, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, [https:// orcid.org/0000-0003-3805-332X](https://orcid.org/0000-0003-3805-332X)

abarkhatova@yandex.ru

Irina Yu. Nikiforova, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3486-7126>

inikiforova.art@gmail.com

Tatyana P. Klyushnik, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 22.05.2022
Received 22.05.2022

Дата рецензии 23.05.2022
Revised 23.05.2022

Дата принятия 24.05.2022
Accepted for publication 24.05.2022