

На правах рукописи

ГУДКОВА АННА АЛЕКСЕЕВНА

**НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В КРОВИ И СЛЕЗЕ ПРИ
СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ И ДЕПРЕССИИ**

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Гехт Алла Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Воробьева Ольга Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры нервных болезней

доктор медицинских наук, профессор

Котов Сергей Викторович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", заведующий кафедрой неврологии ФУВ

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.13 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1., стр.6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр.6; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Изучение патогенетических механизмов формирования когнитивных нарушений и депрессии остается актуальной проблемой клинической медицины. Увеличение продолжительности жизни приводит к повышению доли лиц пожилого и старческого возраста с цереброваскулярными заболеваниями [Гусев Е.И. и соавт., 2013] и когнитивными нарушениями среди населения [Захаров В.В. и соавт., 2011], а нарастание социальных, информационных и других, в ряде случаев неблагоприятных, факторов влечет увеличение распространенности аффективных расстройств, в частности, депрессии у лиц молодого и среднего возраста [Шальнова С.А. и соавт., 2014].

Нейротрофические факторы мозга –регуляторные белки нервной ткани, которые оказывают влияние на синтез и жизнедеятельность нейронов и других систем и клеток организма, разделенные на ряд подсемейств. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) является представителем подсемейства нейротрофинов, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) - подсемейства цилиарного (реснитчатого) фактора. Уточнение их роли в генезе сосудистых когнитивных нарушений (СКН) и депрессии является актуальной проблемой клинической и фундаментальной медицины.

Нейротрофические факторы изучаются в течение многих лет. Установлено, что при когнитивных нарушениях уровень BDNF в плазме в большей степени коррелирует с атрофическими изменениями головного мозга, чем со степенью когнитивных нарушений [Xie B. et al., 2019], а при выраженных атрофических изменениях в головном мозге уровень BDNF у женщин достоверно ниже, чем у мужчин [Driscoll I. et al., 2012], что длительная ишемия головного мозга приводит к снижению уровня BDNF в коре и гиппокампе [Sakr H.F. et al., 2014], одновременно при сосудистой деменции повышение BDNF в сыворотке крови сопровождалось повышением показателей, характерных для процесса воспаления [Ю.Ю. Филиппова и соавт., 2019], уровень BDNF в сыворотке крови при СКН может зависеть от полиморфизма гена BDNF (Val66Met) [Вильянов В.Б. и соавт., 2013]. Многие изменения в содержании BDNF и его роли в становлении когнитивных нарушений сходны с таковыми при депрессии. Кроме того, при депрессии BDNF играет роль в регуляции допаминергических, холинергических и серотонинергических нейронов в различных отделах мозга в гиппокампе, передней коре, зрительной коре, в полосатом теле и других отделах головного мозга [Гозмаков О.А., 2004]. В патогенезе депрессии именно нарушение тесных и хорошо сбалансированных связей между системами глутамата и BDNF приводит к неблагоприятным изменениям нейронной пластичности [Гуляева Н.В., 2017]. Показана роль BDNF и факторов воспаления в патогенезе депрессии [Zhang J.C. et al., 2016], в частности, иммуновоспалительных факторов, а также факторов фибринолиза [Hoirisch-Clarauch S., 2021].

До настоящего времени нет четких представлений о механизмах участия BDNF в развитии когнитивных нарушений и депрессии. Еще меньше данных, в основном экспериментальных, имеется о влиянии CNTF на формирование когнитивных нарушений и депрессии, хотя роль данного нейротрофического фактора в их генезе считается неоспоримой.

Известно о возможности определения BDNF и CNTF не только в крови, а и в слезе [Шпак А.А. и соавт., 2017]. Однако исследований об уровне данных нейротрофинов в слезе у больных с СКН и депрессией практически не проводилось. Изучение их уровня и соотношений содержания в крови и слезе в норме, при СКН и депрессии является актуальной теоретической и практической проблемой.

Степень разработанности темы исследования

По литературным данным отсутствует информация об уровне BDNF и CNTF в слезе у больных с СКН различной степени и депрессией, а также соотношениях их содержания в крови и слезе по сравнению с лицами без перечисленных заболеваний (здоровыми). Не изучено, есть ли взаимосвязи между содержанием BDNF и CNTF как в крови, так и в слезе в норме, при СКН и депрессии. Разноречивы данные о содержании BDNF при СКН разной степени.

В литературе нет однозначных данных о различиях в результатах нейровизуализации у больных с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и деменцией, а также со здоровыми лицами.

Цель исследования

У больных СКН и депрессией изучить демографические, клинические, нейровизуализационные характеристики, а также уровень нейротрофических факторов BDNF и CNTF в крови и слезе.

Задачи исследования

1. Изучить клинические и нейровизуализационные параметры у больных с СКН различной степени и депрессией.
2. У больных СКН разной степени определить уровень BDNF и его взаимосвязи в крови и слезе.
3. У больных с депрессией изучить содержание и взаимосвязи показателей BDNF в крови и слезе.
4. При СКН определить уровень CNTF и его соотношения в крови и слезе, демографические и клинические корреляты.
5. У больных депрессией изучить уровень CNTF в крови и слезе, его взаимосвязь с другими изучаемыми в исследовании показателями.
6. Провести оценку взаимосвязи содержания разных нейротрофических факторов BDNF и CNTF в биологических жидкостях (крови и слезе) у больных СКН и депрессией.

Научная новизна исследования

Впервые установлены показатели BDNF в слезе и CNTF в крови и слезе у больных СКН разной степени, выявлено, что при УКН, как и у здоровых лиц имеет место достоверная отрицательная корреляция содержания BDNF в сыворотке крови с возрастом, при деменции данная корреляция не прослежена.

Впервые выявлено, что показатели BDNF в слезе при деменции достоверно ниже, чем при УКН и у здоровых лиц того же возраста, уровень CNTF в слезе при УКН и деменции достоверно ниже, чем у здоровых.

Впервые показано, что при депрессии у лиц среднего возраста отсутствует корреляция содержания BDNF в крови с возрастом.

Впервые определены параметры содержания BDNF в слезе и CNTF в крови и слезе у больных депрессией среднего возраста, выявлено, что при депрессии не наблюдается положительная корреляция между содержанием BDNF в крови и слезе, которая имеется у здоровых лиц того же возраста. Содержание BDNF в крови и слезе не отличаются у больных с униполярным и биполярным депрессивным расстройством.

Выявлено, что у больных среднего возраста с депрессией уровень CNTF в крови и в слезе выше, чем у здоровых того же возраста. Взаимосвязь уровня CNTF в крови и слезе отсутствует и у больных с депрессией, и у здоровых.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы имеют большое значение для понимания патогенеза СКН и депрессии, в частности для понимания роли и изменений уровня нейротрофинов BDNF и CNTF. Установлены особенности изменений показателей нейротрофических факторов при СКН и депрессии, в частности повышение CNTF при депрессии, что может иметь диагностическое значение.

Показаны возможности не инвазивных методов определения нейротрофических факторов в слезе у больных СКН и депрессией, что имеет большое значение для динамического наблюдения и выбора персонифицированной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с деменцией уровень BDNF в крови и слезе достоверно ниже, чем при УКН. У больных УКН (но не при деменции) имеет место достоверная отрицательная корреляция содержания BDNF в сыворотке крови с возрастом.
2. При УКН и деменции уровень CNTF в слезе достоверно ниже, чем у здоровых лиц того же возраста.
3. У больных депрессией молодого и среднего возраста отсутствует корреляция содержания BDNF в крови с возрастом, а также положительная корреляция между содержанием BDNF в крови и слезе, имеющаяся у здоровых лиц того же возраста. Содержание BDNF в крови и слезе не отличаются у больных с униполярным и биполярным депрессивным расстройством
4. Уровень CNTF в крови и в слезе у больных молодого и среднего возраста с депрессией повышен по сравнению со здоровыми того же возраста. Корреляции

между CNTF в крови и CNTF в слезе не выявлено как у здоровых, так и при депрессии.

5. У больных депрессией, как и у здоровых, отсутствует корреляция между уровнями BDNF и CNTF и в крови, и в слезе.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, применением объективных и современных методов исследования и корректными методами статистики. Научные положения, рекомендации и выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Внедрение полученных результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу стационарных и поликлинических отделений ГБУЗ НПЦ им. З.П. Соловьева ДЗМ, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Материалы и методы исследования

Предметом исследования являются факторы, влияющие на формирование сосудистых когнитивных нарушений и депрессии, в том числе степень поражения белого вещества ГМ по данным МРТ, уровень BDNF и CNTF в сыворотке крови и слезе. Объектом исследования стали 324 человека: 282 с СКН, включая 113 – с УКН, 69 – с деменцией, 102 пациента с депрессией и контрольную группу составили 40 человек без когнитивных нарушений и депрессии.

Методы исследования: клинические, тестирование по шкалам, нейровизуализационные, лабораторные, статистические.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, сотрудников ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ 12 декабря 2023 года, протокол №36. Проведение диссертационного исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева» ДЗМ протокол № 61 от 30.09.2022.

Личный вклад автора

Диссертантом лично разработаны цель и задачи исследования, для чего проведен анализ имеющейся литературы. Проводился отбор пациентов, неврологический осмотр, оценка когнитивного статуса по нейропсихологическим шкалам (МОСА, MMSE) и оценка тревожно-депрессивных нарушений по шкале Бэка и M.I.N.I., анализ МРТ по шкале Fazekas, лабораторных показателей. Проведена статистическая обработка материала, анализ полученных результатов и написание диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 3.1.24 - «Неврология» (медицинские науки) представляют собой область медицинской науки, занимающейся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения, прогноза и профилактики заболеваний нервной системы.

В представленном диссертационном исследовании проводилось изучение степени клинико-неврологических расстройств при СКН разной степени, в том числе поражения ГМ по результатам МРТ, а также участия нейротрофических факторов BDNF и CNTF в патогенезе когнитивных нарушений и при депрессии, коморбидной многим неврологическим заболеваниям. Изучены возможности неинвазивного определения нейротрофических факторов в слезе в сравнении с сывороткой крови, что соответствует области п.№3 «Сосудистые заболевания нервной системы» и п.19 «Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии» паспорта специальности 3.1.24 - «Неврология»

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 работы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации и соответствующих специальности Неврология, 2 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов, главы результаты собственных исследований и обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, клинические примеры. В списке литературы представлено 114 источников (10 отечественных и 104 зарубежных). Диссертация содержит 19 таблиц и 4 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования

В исследование включено 324 человека, 284 пациента, находившихся на лечении в ГБУЗ НПЦ Соловьева ДЗМ в период с января 2017 года по март 2022 и 40 лиц контрольной группы. Для набора пациентов использовались критерии включения и исключения из исследования.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) когнитивные нарушения сосудистого генеза по критериям NINDS-AIREN и шкале Хачинского (7 и более баллов; 2) депрессия без когнитивных нарушений; 3) лица без когнитивных нарушений и депрессии (контрольная группа), добровольное подписание информированного согласия.

Критерии не включения пациентов в исследование: - поражения головного мозга, обусловленные интоксикацией, возникшей на фоне длительного приема алкоголя или иных химических веществ, ВИЧ, нейродегенеративные, демиелинизирующие, инфекционные заболевания ЦНС, гематомы, заболевания, с пароксизмальными нарушениями; - поражения головного мозга травматического

характера;-опухоли мозга и другие онкологические заболевания;-соматические заболевания в стадии декомпенсации, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, сложные нарушения ритма сердца и проводимости, выраженная почечная или печеночная недостаточность; клинически значимые нарушения функции щитовидной железы;-нарушения, не дающие пациенту заполнять тесты и подписать информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: появление заболеваний, входящих в критерии не включения; нарушение пациентом протокола исследования; просьба пациентов.

Все вошедшие в исследование пациенты были разделены на 4 группы. В первую группу были включены 113 больных с УКН сосудистого генеза (средний возраст $71,1 \pm 9,74$ года), имевшие по данным MoCA-test ≤ 25 баллов и не имеющие нарушений уровня деменции по данным MMSE (>24 баллов) и депрессии по шкале Бэка. Во вторую группу вошло 69 пациентов с сосудистой деменцией (средний возраст $70,7 \pm 8,59$ лет) с результатами по MMSE ≤ 24 баллов, без депрессии по шкале Бэка. Третью группу составили 102 пациента с депрессией (средний возраст $30,7 \pm 10,21$ лет) без когнитивных нарушений. В четвертую контрольную группу было включено 40 человек без когнитивных нарушений и депрессии (средний возраст $47,6 \pm 22,01$ лет).

Методы исследования

Диагноз устанавливался на основании сбора анамнеза и жалоб при первичном стандартном осмотре невролога с оценкой характера поражения головного мозга по критериям NINDS-AIREN и шкале Хачинского, консультации психиатра впервые сутки. Во вторые сутки проводилось нейропсихологическое тестирование с оценкой когнитивного статуса. В третий и последующие два дня всем, включенным в исследование, проводились МРТ исследование, консультации терапевта, окулиста, бралась кровь и слеза для определения содержания нейротрофических факторов мозга.

В исследовании использовались клинические, нейровизуализационные и биохимические методы обследования.

Для выявления когнитивных нарушений использовали MoCA-test и шкалу MMSE, генез когнитивных нарушения определяли по критериям NINDS-AIREN и шкале Хачинского. Для подтверждения диагноза депрессии проводилось интервьюирование пациентов с использованием Краткого Международного Нейропсихиатрического Опросника (M.I.N.I). У больных с когнитивными нарушениями и в контрольной группе для исключения депрессивного состояния использовали шкалу депрессии Бэка.

Нейровизуализационное исследование - магнитно-резонансную томографию (МРТ)ГМ проводили на аппарате закрытого типа TOSHIBA 1,5 тесла, Япония в импульсных последовательностях T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR, DWI, 3DToF.

Для определения BDNF в сыворотке крови использовали тест-систему, основанную на твердофазном иммуноферментном анализе (ИФА). Набор Human

BDNF Quantikine ELISA Kit, производитель RnD Systems содержит рекомбинантный человеческий BDNF, вырабатываемый клетками Sf21, и антитела к рекомбинантному фактору, он позволяет определять рекомбинантный BDNF с большой точностью. Стандарты данной тест-системы позволяют использовать указанный набор для определения BDNF человека. В качестве нормы использовались показатели уровня BDNF в сыворотке крови 6186-42580 pg/ml, рекомендованные фирмой.

Концентрацию BDNF в СЖ определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора «The BDNF Emax® ImmunoAssay System» фирмы Promega Corporation (США) в соответствии с протоколом исследования, предложенным производителем (www.promega.com). Чувствительность метода (минимальная определяемая концентрация BDNF) составляла 7 пг/мл. Учитывая предварительное разведение СЖ и ВПК буфером DPBS, полученные результаты умножали на 5.

Концентрацию CNTF в сыворотке крови определяли наборами «Human CNTF Immunoassay» фирмы R&D Systems (США) методом, основанным на твердофазном «сэндвич-варианте» ИФА. Минимальная определяемая концентрация CNTF (чувствительность метода) составляла 2,5 пг/мл.

В СЖ концентрацию CNTF определяли методом ИФА с использованием тест-системы той же фирмы. Полученные результаты умножали на коэффициент разведения биологического материала, равный 4.

Статистический анализ

Статистический анализ полученного материала проводился с использованием современных методов вариационной статистики. Достоверность различия средних значений оценивалась непараметрическим критерием Манна-Уитни. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее арифметическое значение и среднеквадратичное отклонение). В тех случаях, когда целесообразно было сравнивать характер распределения качественных признаков, использовался непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2). Оценка взаимосвязи количественных признаков производилась при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Все расчеты проводились по алгоритмам программы Statistics 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика демографических показателей больных, вошедших в исследование, по группам приведена в таблице 1. Как видно из приведенных в таблице данных средний возраст больных в группе с депрессией был достоверно ниже, чем в остальных группах. В контрольной группе средний возраст, хотя и колебался в больших пределах, был достоверно ниже, чем в группах с УКН и деменцией. Средний возраст больных в группах с УКН и деменцией статистически значимо не отличался.

Таблица 1

Средний возраст и пол лиц, включенных в исследование, по группам

Показатель	I группа n=113	II группа n=69	III группа n=102	IV группа n=40	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
Возраст Лет	71,05 ±9,745	70,67 ±8,591	30,73 ±10,209	47,60 ±22,009	0,805	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Женщины /мужчины	82/31 (72,57/27, 43%)	45/24 (65,22/34, 78%)	78/24 (76,47/23,5 3%)	31/9 (77,5/22,5%)	0,295	0,512	0,514	0,108	0,179	0,896

Во всех группах преобладали женщины, статистически значимых различий методом χ^2 между количеством мужчин и женщин между группами не было.

Результаты нейропсихологического тестирования представлены в таблице 2. Следует подчеркнуть, что именно на основании результатов тестирования было произведено деление пациентов по группам.

Таблица 2

Результаты нейропсихологического тестирования по группам

Показатель	I группа n=113	II группа n=69	III группа n=102	IV группа n=40
Шкала Хачинского (баллов)	8,652±1,2134	9,478±0,8994	-	-
МОСА(баллов)	22,4 ± 2,81	16,8±2,78	27,5±1,02	27,4 ± 1,05
MMSE(баллов)	27,4 ±1,02	21,2 ±0,58	29,2±0,32	29,6 ±0,24
Шкала депрессии Бека(баллов)	7,24±0,286	6,94±0,784	23.16±2,348	6,04±0,452
M.I.N.I. униполярное p-во (челов.)			37	
M.I.N.I. биполярное p-во (челов.)			65	

В III и IV группах исследование по шкале Хачинского не проводилось, так как у пациентов в этих группах не нужно было уточнять генез когнитивных нарушений из-за их отсутствия, как по МОСА-тесту, так и по MMSE.

В таблице 3 представлены фоновые и сопутствующие заболевания по группам.

Таблица 3

Фоновые и сопутствующие заболевания по группам.

Показатель	I группа n=113	II группа n=69	III группа n=102	IV группа n=40
Гипертоническая болезнь	111	69	0	1
Атеросклероз магистральных артерий головы	98	67	0	2
Инсульт в анамнезе	69	55		
Сахарный диабет	20	15	3	2
ИБС	79	61	5	17
Стентирование коронарных артерий	2	4	0	0

В первой и второй группах у больных с сосудистыми когнитивными нарушениями артериальная гипертензия встречалась практически у всех больных, в группе с депрессией артериальной гипертензии не было, в контрольной группе она имела место у одного пациента, 1 степени, 1 стадии. Атеросклероз магистральных артерий головы также отмечен у большинства больных в группах с когнитивными нарушениями и у 2 пациентов из группы контроля. У них выявлены бляшки в сонных артериях со стенозированием до 30%. Инсульт в анамнезе, в ряде случаев повторный, был у больных в группах с когнитивными нарушениями. В III и IV группах инсульта в анамнезе не было ни у одного больного.

Сахарный диабет у больных, включенных в исследование, во всех группах был 2го типа инсулин непотребный в стадии компенсации или субкомпенсации без осложнений.

Диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС) при начале обследования был у 79 больных с УКН, 61 с деменцией, 5 с депрессией и у 17 пациентов в контрольной группе. Ни в одном случае не было острых форм заболевания, требовавших вмешательства или коррекции терапии. У 2 больных с УКН и у 4 с деменцией в анамнезе было стентирование коронарных артерий. На момент включения в исследование стенокардии у этих больных не было.

В связи с очевидностью различий сопутствующих заболеваний между больными с УКН и деменцией по сравнению с больными с депрессией и контрольной группой, статистический анализ встречаемости перечисленных заболеваний между всеми 4 группами не проводился.

По данным нейровизуализации постинсультные изменения на МРТ наблюдались у больных первой, второй и контрольной групп. В группе с депрессией постинсультных изменений не было ни у одного больного. Количество больных с постинсультными изменениями по группам и их характер и локализация приведены в таблице 4.

Таблица 4

Постинсультные изменения по группам

Постинсультные изменения	I группа n=113	II группа n=69	IV группа n=40
Лакунарные кисты	63 (55,75%)	57 (82,61%)	5 (12,5%)
Лакунарные кисты (локализация)	- Затылочная доля - Хвостатое ядро - Внутренняя капсула	- Теменная доля - Затылочная доля - Лобная доля	- Базальные ядра - Подкорковые ядра
Кистозно-глиозные изменения	8 (7,08%)	2 (2,89%)	1 (2,5%)

Кистозно-глиозные изменения (локализация)	- Теменная доля - Затылочная доля - Височно-теменная область - Базальные ядра - Мозжечок - Валик мозолистого тела	- Теменная доля - Затылочная доля	- Базальное ядро

У всех больных был проведен МРТ анализ наличия единичных или множественных очагов повышенного МР-сигнала в импульсных последовательностях T2-ВИ и FLAIR. Для оценки степени поражения белого вещества ГМ использовали визуальную шкалу Fazekas (таблица 5).

Таблица 5

Шкала Fazekas

Степень по Fazekas	Перивентрикулярное белое вещество	Глубокое белое вещество
0	изменения отсутствуют	изменения отсутствуют
1	“колпачки” или тонкие линии	точечные фокусы
2	умеренное “гало”	изменения с тенденцией к слиянию
3	неравномерные перивентрикулярные зоны лейкоареоза распространяющиеся на глубокие отделы белого вещества	крупные сливные зоны

В таблице 6 приведены данные степени сосудистого поражения белого вещества ГМ по Fazekas по группам.

Таблица 6

Поражения белого вещества головного мозга по Fazekas по группам

Показатель	I группа n=113	II группа n=69	III группа n=102	IV группа n=40
Степень поражения по Fazekas	1,71±0,647	2,07±0,693	0,18±0,391	1,30±0,939
Fazekas 0	0	0	83(81%)	8 (21%)
Fazekas 1	44 (39%)	14(20,3%)	19 (19%)	17 (42%)
Fazekas 2	57 (50%)	36 (52,2%)	0	10 (26%)
Fazekas 3	12 (11%)	19 (27,5%)	0	5 (11%)

Степень поражения белого вещества по Fazekas в группах с УКН и деменцией достоверно отличалась ($p=0,0005$), достоверными были отличия между группами с УКН и деменцией и с группой с депрессией и с контрольной группой. Средняя

степень поражения по Fazekas достоверно отличалась даже между группами с депрессией и контрольной ($p=0,0000$)

Как и следовало ожидать, максимальной была степень поражения белого вещества головного мозга у больных с деменцией и УКН. Обращает на себя внимание наличие пациентов со 2 и 3 степенями поражения белого вещества в группе контроля, при отсутствии у них когнитивных нарушений. В группе с депрессией 2 и 3 степени поражения белого вещества головного мозга не встречалось.

Средний уровень БDNF в крови приведен в таблице 7.

Таблица 7

Средний уровень BDNF (нг/мл) по группам ($M \pm \sigma$)

	I группа n=1133	II группа n=69	III группа n=102	VI группа n=40	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
BDNF	22452,5 ±7357,59	20215,1 ±5616,98	22375,7 ±3596,66	22729,4 ±5251,61	0,001	0,35	0,38	0,001	0,008	0,33

Средний уровень BDNF в крови был минимальным в группе с деменцией. Он достоверно отличался от больных в группе с УКН, депрессией и от контрольной группы. Достоверных различий в среднем содержании BDNF в сыворотке крови у больных УКН, депрессией и контрольной группой не было.

Во всех группах был проведен корреляционный анализ содержания BDNF в сыворотке крови с возрастом пациентов по Спирмену, результаты которого приведены в таблице 8.

Таблица 8

Корреляция BDNF с возрастом по группам по Спирмену

Показатель	I группа n=113	II группа n=69	III группа n=102	VI группа n=40
Коэффициент корреляции	-0,334 P=0,001	-0,116 P>0,05	+0,015 P>0,05	-0,566 P=0,001

В группах с УКН, депрессией и контрольной группе она носила отрицательную направленность и была достоверной в контрольной группе и при УКН. В группе с деменцией достоверной отрицательной корреляции не было. Положительная корреляция у больных с депрессией также не была достоверной. Таким образом, достоверная отрицательная корреляция содержания BDNF в сыворотке крови отмечена лишь при УКН и в контрольной группе.

Результаты анализа содержания BDNF в сыворотке крови в зависимости от пола по группам приведены в таблице 9.

Таблица 9

Уровень BDNF у мужчин и женщин по группам (по Манну–Уитни)

Показатель	I группа n=31/82	II группа n=24/45	III группа n=24/78	VI группа n=9/31
------------	---------------------	----------------------	-----------------------	---------------------

Мужчины	22525±7607,57	20350±5236,83	22891±3242,76	22496±6710,53
Женщины	22546±7404,398	20143±5865,94	22217±3703,87	22796±4880,98
Р	0,890	0,684	0,201	0,899

Ни в одной группе не выявлено гендерных различий в содержании BDNF в сыворотке крови.

Части больных с СКН, а также в группе контроля у лиц пожилого и старческого возраста было проведено определение содержания BDNF и CNTF в сыворотке крови и слезе (таблица 10).

Таблица 10

Средний уровень BDNF и CNTF в крови и слезе при УКН, деменции и в контрольной группе

	УКН (n=14)		Р	Деменция(n=13)		р	Контроль(n=13)		р
	кровь	слеза		Кровь	слеза		кровь	Слеза	
BDNF	17490,6± 2011,94	103,81± 19,789	0,000	14602,1± 1701,52	83,61± 23,739	0,000	19895,9± 5126,26	102,89± 25,070	0,000
CNTF	5,064± 2,3401	30,464± 42,1534	0,000	4,538± 3,8049	28,423± 10,8662	0,000	3,007± 1,7303	47,930± 21,5317	0,000

Уровень BDNF был достоверно выше в крови, чем в слезе во всех трех группах, содержание CNTF было достоверно выше в слезе, по сравнению с сывороткой крови также во всех трех группах.

Определяли достоверность различий содержания BDNF и CNTF в крови и слезе между группами с УКН, деменцией и в контрольной группе у лиц пожилого и старческого возраста (таблица 11).

Таблица 11

BDNF и CNTF в крови и в слезе ($M \pm \sigma$) у больных УКН, деменцией и контрольной группы (достоверность различий по Манну-Уитни)

показатель	УКН (n =14)	Деменция (n =13)	Контроль (n =13)	$P_{\text{укн-дем}}$	$P_{\text{укн-контр}}$	$P_{\text{дем-контр}}$
BDNF кровь	17490,6± 2011,94	14602,1± 1701,52	19895,9± 5126,26	0,014	0,578	0,001
BDNF слеза	103,81± 19,789	83,61± 23,739	102,89± 25,070	0,055	0,867	0,019
CNTF кровь	5,064± 2,3401	4,538± 3,8049	3,007± 1,7303	0,429	0,003	0,222
CNTF слеза	30,464± 42,1534	28,423± 10,8662	47,930± 21,5317	0,789	0,022	0,004

У больных с деменцией содержание BDNF в крови было достоверно ниже, чем у больных с УКН и в контрольной группе, и уровень данного нейротрофина в слезе был минимальным в группе с деменцией, он близко к достоверному отличался от группы с УКН и контроля. Достоверных различий группы УКН с контрольной не было. Уровень CNTF в крови был максимальным в группе с УКН, он достоверно отличался от контрольной группы и, наоборот, в слезе уровень данного нейротрофина был максимальным в группе контроля, он достоверно отличался как от группы с УКН, так и с деменцией.

Корреляционный анализ (таблица 12) не выявил достоверных связей содержания BDNF в крови и слезе ни при УКН, ни при деменции, ни в контрольной группе. Достоверная отрицательная корреляция CNTF в крови и слезе в группе контроля, в группе с деменцией становилась достоверно положительной.

Таблица 12

Корреляция BDNF в крови и в слезе и CNTF в крови и в слезе при УКН, деменции и в контрольной группе у лиц пожилого и старческого возраста

	Коэффициент корреляции по Спирмену УКН (n =14)	P	Коэффициент корреляции по Спирмену деменция (n =13)	P	Коэффициент корреляции по Спирмену контроль (n =13)	p
BDNF кровь-слеза	-0,314	>0,05	0,200	>0,05	0,200	>0,05
CNTF кровь-слеза	0,274	>0,05	0,543	<0,05	-0,491	<0,05

У больных с депрессией и у части пациентов контрольной группы (лица среднего возраста) определяли содержание BDNF в крови и в слезе. Полученные результаты приведены в таблице 13.

Таблица 13

BDNF и CNTF в крови и в слезе ($M \pm \sigma$) у больных депрессией и в группе контроля у лиц молодого и среднего возраста.

	Контроль		P	Депрессия		P
	Кровь	Слез		Кровь	слеза	
BDNF	25594,2 $\pm 3392,76$ (n=21)	111,37 $\pm 16,845$ (n=21)	0,000	22375,6 $\pm 3596,66$ (n=102)	102,35 $\pm 23,324$ (n=102)	0,000
CNTF	4,062 $\pm 2,1887$ (n=21)	30,281 $\pm 4,8264$ (n=21)	0,000	6,705 $\pm 2,8544$ (n=100)	36,064 $\pm 9,7870$ (n=100)	0,000

Уровень BDNF в крови был достоверно выше, чем в слезе, как в контрольной группе, так и у больных депрессией. Уровень CNTF в слезе достоверно превышал таковой в крови и в контрольной группе, и при депрессии.

В таблице 14 приведены результаты анализа достоверности различий содержания BDNF и CNTF в крови и слезе между группами.

Таблица 14

BDNF и CNTF в крови и в слезе ($M \pm \sigma$) у больных депрессией и в группе контроля у лиц молодого и среднего возраста (достоверность различий по Манну-Уитни)

показатель	III группа	N	IV группа	N	P
BDNF кровь	22375,6 ±3596,66	102	25594,2 ±3392,76	21	0,000
BDNF слеза	102,35 ±23,324	102	111,37 ±16,845	21	0,085
CNTF кровь	6,705 ±2,8544	100	4,062 ±2,1887	21	0,000
CNTF слеза	36,064 ±9,7870	100	30,281 ±4,8264	21	0,005

Следует подчеркнуть, что уровень BDNF в слезе и CNTF в крови и слезе определялся лишь у 21 пациента контрольной группы, возраст которых был сопоставим с возрастом больных с депрессией. BDNF в крови у данной части контрольной группы был достоверно выше, чем у больных с депрессией. Содержание BDNF в слезе также было выше в контрольной группе, однако, данное различие BDNF не достигало достоверности. Уровень CNTF в крови и в слезе был достоверно выше у больных с депрессией по сравнению с контролем.

Результаты корреляционного анализа содержания BDNF и CNTF в крови и слезе у больных с депрессией и в контрольной группе приведены в таблице 15.

Таблица 15

Корреляция BDNF в крови и в слезе и CNTF в крови и в слезе при депрессии и в контрольной группе у лиц молодого и среднего возраста

	Коэффициент корреляции по Спирмену контроль	P	Коэффициент корреляции по Спирмену депрессия	P
BDNF кровь-слеза	0,414	P=0,055	0,083	P> 0,05
CNTF кровь -слеза	0,097	P>0,05	0,177	P> 0,05

Положительная корреляция содержания BDNF в крови и слезе была достоверной лишь в контрольной группе, при депрессии достоверной корреляции не выявлено. Не установлено достоверных корреляционных связей содержания CNTF в крови и слезе ни в контрольной группе, ни при депрессии.

Анализ различий в содержании BDNF и CNTF у больных с униполярной и биполярной депрессией, а также корреляционный анализ их содержания в крови и слезе приведен в таблице 16.

Таблица 16

BDNF и CNTF в крови и слезе при униполярной и биполярной депрессии

	Униполярная n=37	Биполярная n=65	P Манн- Уитни	Корреляция	P корреляции
BDNF в крови	22216,2 ±3867,76	22522,8 ±3462,85	0,407	0,189	>0,1
BDNF в слезе	104,84±26,323	100,93±21,521	0,545	-0,146	>0,1
CNTF в крови	6,953±2,6425	6,955±2,9229	0,988	0,329	<0,05
CNTF в слезе	35,98±11,173	35,17±10,228	0,917	- 0,014	>0,1

Достоверных различий в содержании BDNF и CNTF как в крови, так и в слезе у больных с униполярной и биполярной депрессией не было. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную корреляцию содержания CNTF в крови у больных с униполярной и биполярной депрессией. Корреляции BDNF в крови и слезе, а также CNTF в слезе у больных униполярной и биполярной депрессией не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

В проведенном исследовании средний возраст больных с деменцией не отличался от группы с УКН, что свидетельствует о том, что степень когнитивных нарушений при деменции и УКН не зависит от возраста пациентов. В группе с депрессией преобладали лица среднего возраста, таким образом, говорить об изучении в исследовании депрессии у пожилых не представляется возможным, как и сравнивать между собой полученные результаты исследований в группах с когнитивными нарушениями и депрессией. Большой разброс возраста в контрольной группе был обусловлен необходимостью сопоставления нормальных результатов обследований у лиц разных возрастных групп.

Следует отметить, что коморбидные и фоновые заболевания по встречаемости и частоте не отличались между группами с УКН и деменцией, вероятнее всего, они в равной степени принимали участие как в формировании УКН, так и деменции. Это касается как сопутствующей артериальной гипертензии и атеросклероза, так и перенесенных инсультов, и сахарного диабета в анамнезе.

Наличие постинсультных изменений в контрольной группе возможно, с учетом наличия в ней пациентов различного возраста. По полученным данным, они наблюдались у 15% больных в контрольной группе при отсутствии когнитивных нарушений, в то время как в группе с УКН у 62,83% пациентов, а в группе с деменцией у 85,5%. Таким образом, в группе с деменцией инсульт в анамнезе

встречался несколько чаще, чем при УКН. Отсутствие постинсультных изменений по данным нейровизуализации в группе с депрессией является закономерным, учитывая более молодой возраст больных в данной группе.

Степень поражения белого вещества по Fazekas отличалась между группами с УКН, в которой доминировал 1 и 2 уровень поражения по Fazekas и лишь у 11% имело место поражение белого вещества 3 степени, и с деменцией, при которой доминировала 2(52,2%) и 3(27,5%) степень по Fazekas. Следует подчеркнуть, что ни у одного больного из групп с когнитивными нарушениями не было Fazekas 0. В тоже время, в группе контроля лишь у 21 % пациентов имело место поражение белого вещества по Fazekas 0, в этой группе доминировали лица с Fazekas 1 и 2 (68%) и, кроме того, встречались лица с Fazekas 3. Таким образом, в данной группе, несмотря на наличие в ней почти половины лиц среднего возраста, с высокой частотой встречалось поражение белого вещества головного мозга, хотя когнитивных нарушений при этом не было. Полученные данные указывают на отсутствие прямой зависимости клинических проявлений когнитивных нарушений с лейкоареозом. На отсутствие связи депрессии с лейкоареозом указывает тот факт, что у данной группы либо отсутствовало поражение белого вещества (81%), либо оно имело место в минимальной степени (Fazekas 1 у 19%).

Следует отметить, что средний уровень BDNF не отличался от группы контроля ни у больных с депрессией, ни в группе с УКН, и лишь в группе с деменцией он был достоверно снижен. Полученные данные совпадают с имеющимися в литературе данными о том, что уровень BDNF в крови не может служить биомаркером депрессии, а также в среднем не отличается от нормы у больных с УКН, и лишь у больных с деменцией он достоверно снижается.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня BDNF в крови с возрастом показали, что достоверная отрицательная корреляция содержания BDNF в сыворотке крови отмечена лишь при УКН и в контрольной группе. При деменции достоверность отрицательной корреляции теряется из-за уже не зависящего от возраста снижения содержания BDNF, определяемого стадией болезни. У больных с депрессией нормальная отрицательная корреляция с возрастом приобретает даже положительное значение, видимо, как из-за нарушения регуляции выработки BDNF, так и из-за более молодого возраста в группе с депрессией.

По полученным данным, не выявлено корреляции уровня BDNF с полом ни в одной из групп, что также совпадает с имеющимися в литературе данными и при когнитивных нарушениях, и при депрессии.

Уровень BDNF в слезе был достоверно в сотни раз ниже, чем в крови и в контрольной группе, и при СКН, и при депрессии.

При сравнении содержания BDNF и CNTF в крови и в слезе у больных СКН в группу контроля включали только лиц пожилого и старческого возраста (14 человек). Уровень BDNF был достоверно ниже у больных с деменцией как в крови, так и в слезе по сравнению с больными с УКН и контрольной группой. Содержание CNTF в крови было наибольшим при УКН и наименьшим в

контрольной группе, в тоже время в слезе уровень данного нейротрофина был максимальным в группе контроля, он был достоверно выше, чем при УКН и деменции. Достоверная отрицательная корреляция CNTF в крови и слезе в группе контроля, в группе с деменцией становилась достоверно положительной. Данные соотношения требуют более масштабных исследований содержания CNTF у больных с СКН.

Следует подчеркнуть, что при сравнении содержания BDNF и CNTF в крови и в слезе в группу контроля включали только лиц среднего возраста, для соответствия с группой депрессии. При этом численность группы контроля уменьшалась до 21 пациента.

При сопоставлении сходных по возрасту групп уровень BDNF в крови при депрессии был высоко достоверно ниже, чем в группе контроля, в слезе снижение содержания BDNF по сравнению с контролем приближалось к достоверному.

Отсутствие достоверных различий содержания BDNF в крови при депрессии со всей группой контроля и наличие высоко достоверных различий с той частью контрольной группы, которая соответствовала по возрасту группе больных с депрессией, свидетельствует о необходимости соблюдения возрастных критериев при определении содержания BDNF с одной стороны и о наличии снижения содержания BDNF при депрессии по сравнению с лицами без депрессии того же возраста. Сказанное подтверждает имеющиеся в литературе разноречивые данные о содержании BDNF в крови при депрессии и демонстрирует необходимость более жесткого отбора больных не только по критерию наличия или отсутствия депрессии, а и по другим значимым критериям.

Обращают на себя внимание различия в корреляциях уровня BDNF в крови и слезе в контрольной группе: у лиц молодого и среднего возраста имела место достоверная положительная корреляция, и у лиц пожилого и старческого возраста достоверной корреляции не было. В этой же группе отмечены различия в корреляциях уровня CNTF в крови и слезе: у лиц молодого и среднего возраста имела место достоверная положительная корреляция, и у лиц пожилого и старческого возраста достоверная отрицательная корреляция. Полученные данные требуют дальнейшего исследования взаимосвязей содержания BDNF и CNTF в крови и в слезе у здоровых лиц в зависимости от возраста.

Что касается содержания BDNF в слезе, то провести сравнение с имеющимися литературными данными не представлялось возможным из-за их отсутствия.

Обращает на себя внимание тот факт, что в контрольной группе отмечалась достоверная положительная корреляция между содержанием BDNF в крови и слезе, в то время как при депрессии эта достоверная корреляция терялась.

Следует отметить, что содержание BDNF в крови и слезе и их корреляции не отличались у больных с униполярным и биполярным депрессивным расстройством, что также соответствует имеющимся в литературе данным.

Уровень CNTF в крови и в слезе у больных с депрессией был достоверно выше, чем в контрольной группе, однако, достоверной корреляции уровня содержания

CNTF в крови и слезе не было ни в контрольной группе, ни при депрессии. Не было различий и в содержании CNTF в крови и в слезе у больных с биполярной и униполярной депрессией.

ВЫВОДЫ

1. У больных с деменцией имеются признаки более выраженных изменений белого вещества по Fazekas, чем у больных с УКН. При УКН чаще наблюдается поражения по Fazekas 1 и 2, при деменции 2 и 3. Однако имеет место выраженный индивидуальный разброс и отсутствие корреляции степени поражения белого вещества и когнитивных расстройств. При отсутствии когнитивных нарушений может иметь место поражение белого вещества любой степени. У лиц среднего возраста с депрессией отсутствует выраженное поражение белого вещества головного мозга.
2. При когнитивных нарушениях значимое снижение содержания BDNF в крови и в слезе имеет место лишь при деменции. При УКН и деменции уровень CNTF в слезе достоверно ниже, чем у здоровых лиц того же возраста.
3. У лиц без когнитивных нарушений и при УКН имеет место достоверная отрицательная корреляция содержания BDNF в сыворотке крови с возрастом, при деменции данная корреляция теряется.
4. При депрессии у лиц молодого и среднего возраста отсутствует корреляция содержания BDNF в крови с возрастом.
5. Имеющаяся у здоровых лиц молодого и среднего возраста положительная корреляция между содержанием BDNF в крови и слезе, теряется при депрессии. Содержание BDNF в крови и слезе, и их корреляции не отличаются у больных с униполярным и биполярным депрессивным расстройством.
6. У больных молодого и среднего возраста с депрессией уровень CNTF в крови и в слезе повышен по сравнению со здоровыми лицами того же возраста, однако, как и у лиц без депрессии, достоверная корреляция между CNTF в крови и CNTF в слезе отсутствует.
7. У здоровых лиц молодого и среднего возраста и у больных депрессией того же возраста отсутствует корреляция между уровнями BDNF и CNTF как в крови, так и в слезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным среднего возраста с депрессией целесообразно определять BDNF в крови и слезе и CNTF в крови
2. Лицам старшего возраста вне зависимости от наличия или отсутствия когнитивных нарушений и депрессии для оценки степени поражения белого вещества головного мозга требуется проведение нейровизуализации (МРТ головного мозга)

3. Индивидуальная оценка уровня BDNF и CNTF как в крови, так и в слезе не дает возможности оценить нарушение корреляционных соотношений у конкретного больного.
4. Возможности не инвазивных методов определения нейротрофических факторов в слезе у больных СКН и депрессией имеет большое значение для динамического наблюдения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Gudkova, A. Serum BDNF levels in patients with vascular cognitive impairment (VCI): association with MoCA / V.R. Mkrтчян, K. Pochigaeva, T. Druzhkova, A. Gudkova, K. Kudukhova, A. Yakovlev, A. Gersamia, N. Gulyaeva, A. Guekht // European journal of neurology (ISSN 1468-1331, 1351-5101, K1). – 2018. - V. 25. - Supplement 2. - P.381.

2. Гудкова, А.А. Возможности коррекции уровня BDNF при лечении когнитивных расстройств / В.Р. Мкртчян, А.А. Гудкова, А.Б. Гехт // В сборнике: Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества. Материалы научно-практической конференции. - 2019. - С.445-450.

3. Гудкова, А.А. Методы оценки жесткости аорты и магистральных артерий головного мозга в клинической практике, роль повышения артериальной жесткости в формировании когнитивных нарушений: методические рекомендации / В.Д. Хайкин, В.Р. Мкртчян, О.Ю. Тертышник, А.А. Гудкова. - Москва, 2019. – 31 с.

4. Гудкова, А.А. Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в развитии когнитивных нарушений сосудистого генеза / Л.Г. Иванова, В.Р. Мкртчян, В.Д. Хайкин, А.А. Гудкова, К.И. Кудухова, Т.А. Дружкова // Ж. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии (ISSN 2074-6822, K2). - 2020. -№ 12. - С.67-78.

5. Gudkova, A. Increased ciliary neurotrophic factor in blood serum and lacrimal fluid as a potential biomarkers of focal epilepsy / A. Shpak, A. Guekht, T. Druzhkova, F. Rider, A. Gudkova, N. Gulyaeva // Neurological Sciences (ISSN 1590-1874, K1). - 2022. – V. 43. - P.493-498.

6. Гудкова, А. Взаимосвязь лейкоареоза, жесткости аорты, региональных артерий и когнитивных нарушений сосудистого генеза / Л.Г. Иванова, В.Р. Мкртчян, В.Д. Хайкин, А.А. Гудкова // В сборнике: Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению. - 2022. - С.93-106.

7. Гудкова, А.А. Склеротические изменения артерий: атеросклероз, артериосклероз / В.Р. Мкртчян, В.Д. Хайкин, А.А. Гудкова, И.А. Шпак, М.А. Гасташева, Л.Г. Иванова, К.И. Кудухова // Ж. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия (1996-6385, 2309-4737, K1). - 2022. - Т. 15. - №3. - С.261–269. <https://doi.org/10.17116/kardio202215031261>

8. Гудкова А.А. Атеросклероз и артериосклероз: общность и различия. Диагностические критерии при сердечно-сосудистых заболеваниях и пограничных психических расстройствах: методические рекомендации / В.Р. Мкртчян, В.Д. Хайкин, Р.Г. Акжигитов, А.А. Гудкова, М.А. Гасташева, Л.Г. Иванова. - Москва, 2022. – 44 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BDNF – нейротрофический фактор мозга

ГМ – головной мозг

ИФА – иммуноферментный анализ

МРТ – магнитно-резонансная томография

СЖ – слезная жидкость

СКН – сосудистые когнитивные нарушения

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ЦНС – центральная нервная система

CNTF – цилиарный нейротрофический фактор

MMSE – Mini Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

MoCA-test - Монреальская когнитивная шкала