



Активность сывороточной холинэстеразы у пожилых пациенток с различными скрининговыми показателями оценки когнитивного статуса и старческой астении

А.Н. Кодинцев¹, Л.И. Волкова²

¹Институт высокотемпературной электрохимии, Екатеринбург, Россия;

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Старческая астения (СА) и умеренные когнитивные нарушения (УКН) являются распространёнными гериатрическими синдромами. Периферическая холинэстераза (ПХЭ) сыворотки крови является потенциальным лабораторным показателем, отражающим дисфункцию холинергических процессов в центральной нервной системе. Опубликованы данные, свидетельствующие о возможности использования ПХЭ в качестве маркера различных нейродегенеративных заболеваний.

Цель – выявление и изучение взаимосвязи активности ПХЭ сыворотки крови у пациенток с различными скрининговыми показателями когнитивного статуса, СА и метаболических параметров.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 женщин старше 60 лет. Проведено скрининговое клиническое обследование: Монреальская когнитивная шкала, Краткая шкала оценки когнитивного статуса, батарея тестов на лобную дисфункцию, опросник «Возраст не помеха», индекс коморбидности Чарлсона. Выполнено биохимическое обследование, включавшее определение ПХЭ сыворотки крови кинетическим колориметрическим методом.

Результаты. Показатели опросника «Возраст не помеха» и активность ПХЭ обладают обратной умеренной корреляцией, коэффициент Спирмена (r_s) = $-0,31$, 95% доверительный интервал (ДИ): $-0,54$ – $(-0,03)$; $p < 0,05$. Показатели шкалы MoCA и активность ПХЭ также обладали умеренной обратной корреляцией: r_s = $-0,32$; 95% ДИ $-0,55$ – $(-0,05)$; $p < 0,05$. Пороговая точка активности ПХЭ 9978 ЕД/л позволяет с чувствительностью 47% и специфичностью 97% определить высокий риск умеренных когнитивных нарушений. Ассоциация между показателями ПХЭ и распространённостью когнитивных нарушений сохранялась при введении в регрессионную модель социально-демографических и метаболических параметров: отношение шансов 1,0005; 95% ДИ 1,0001–1,009; $p = 0,01$.

Заключение. У женщин старше 60 лет, наблюдающихся амбулаторно, выявлена обратная корреляция показателей опросника «Возраст не помеха» и активности ПХЭ. Уровень активности ПХЭ 9978 ЕД/л и выше ассоциировался с высоким риском сопутствующих умеренных когнитивных нарушений, при этом важно учитывать большую вероятность ложноотрицательных результатов. Данная ассоциация сохранялась в условиях воздействия различных клинических и метаболических факторов.

Ключевые слова: старческая астения; когнитивные нарушения; холинэстераза; биомаркер; диагностика

Этическое утверждение. Исследование проведено при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 18.12.2020).

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках гранта, полученного по результатам конкурса молодых учёных «Научная высота – 2023», финансируемого Институтом высокотемпературной электрохимии УрО РАН.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 620066, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Академическая, д. 20. Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН. E-mail: antonkodintsev@mail.ru. Кодинцев А.Н.

Для цитирования: Кодинцев А.Н., Волкова Л.И. Активность сывороточной холинэстеразы у пожилых пациенток с различными скрининговыми показателями оценки когнитивного статуса и старческой астении. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):27–37.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1097>

Поступила 22.02.2024 / Принята в печать 29.07.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Serum Cholinesterase Activity in Elderly Female Patients with Different Screening Cognitive Status and Frailty Assessment Scores

Anton N. Kodincev¹, Larisa I. Volkova²

¹Institute of High Temperature Electrochemistry, Ekaterinburg, Russia;

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Frailty and mild cognitive impairment (MCI) are common geriatric syndromes. Peripheral serum cholinesterase (pChE) is a laboratory indicator that may reflect dysfunction of cholinergic processes in the central nervous system. Published data demonstrate the potential utility of pChE as a marker for a range of neurodegenerative disorders.

Aim. This study aimed to identify and investigate the relationship between serum pChE levels in patients and various screening scores of cognitive status, frailty, and metabolic parameters.

Materials and methods. The study included 50 women aged over 60 years. Screening clinical examinations were conducted, including Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Age Is Not a Hindrance questionnaire, and Charlson Comorbidity Index. A blood chemistry analysis was performed, including a kinetic colorimetric assay of serum pChE.

Results. The Age Is Not a Hindrance score and pChE activity exhibited a moderate inverse correlation with a Spearman coefficient (r_s) of -0.31 ; 95% confidence interval (CI) -0.5 to -0.03 ; $p < 0.05$. The MoCA scores and pChE levels also showed a moderate inverse correlation with r_s of -0.32 ; 95% CI: -0.55 to -0.05 , $p < 0.05$. A high risk of MCI is defined by a pChE activity threshold point of 9978 U/L, with a sensitivity of 47% and a specificity of 97%. The association between pChE activity and the prevalence of cognitive impairment remained significant even when different socio-demographic and metabolic parameters were included in the regression model, odds ratio (OR) 1.0005; 95% CI: 1.0001–1.009; $p = 0.01$.

Conclusion. Women over 60 years of age in an outpatient setting exhibited an inverse correlation between the Age Is Not a Hindrance questionnaire score and the pChE activity. A pChE activity of 9978 U/L or higher was associated with an elevated risk of concomitant mild cognitive impairment. However, it is important to consider the high probability of false negatives in this context. This association persisted across a variety of clinical and metabolic factors.

Keywords: frailty; cognitive impairment; cholinesterase; biomarker; diagnosis

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of patients. The study protocol was approved by the local Ethical Committee of the Ural State Medical University (protocol No 9, December 18, 2020).

Source of funding. The study was carried out within the framework of the grant received as a result of the young scientist contest “Scientific Height – 2023”, financed by the Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 20 Akademicheskaya str., Ekaterinburg, 620066, Russia. Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. E-mail: antonkodintsev@mail.ru. Kodincev A.N.

For citation: Kodincev A.N., Volkova L.I. Serum cholinesterase activity in elderly female patients with different screening cognitive status and frailty assessment scores. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):27–37.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1097>

Received 22.02.2024 / Accepted 29.07.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Увеличение продолжительности жизни обуславливает рост в России доли лиц пожилого и старческого возраста, что диктует необходимость развития персонифицированной медицинской помощи пациентам старше 60 лет. Старение сопровождается появлением гериатрических симптомов – многофакторного возраст-ассоциированного клинического состояния, повышающего риск развития неблагоприятных исходов и функциональных нарушений [1]. В связи с этим врачи различных специальностей всё чаще в практиче-

ской деятельности сталкиваются с клиническими проявлениями синдрома старческой астении (СА) и когнитивными нарушениями (КН). Старческая преастения и СА чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [2]. Опубликованы данные, свидетельствующие о взаимосвязи СА и КН. В частности, наличие СА ассоциируется с увеличением риска КН различной этиологии и наоборот [3, 4]. Более того, в настоящее время выделяют отдельную нозологию, сочетающую признаки СА и КН, – когнитивную астению. Распространённость когнитивной астении составляет 6–16% в популяции старше 60 лет [5].

В связи с изложенным возрастает необходимость своевременной диагностики и персонализации тактики ведения пациентов с высоким риском развития СА в сочетании с КН. Актуальным диагностическим направлением является поиск потенциальных биомаркеров, которые могут использоваться в качестве системы стратификации пациентов, так как в настоящее время диагностика СА и КН осуществляется преимущественно методом клинического обследования.

Лабораторно-инструментальная диагностика КН при болезни Альцгеймера (схема β -амилоид–тау-белок–нейродегенерация) является дорогостоящей и малодоступной, включает использование трудоёмких методов (позитронно-эмиссионная томография, люмбальная пункция, биопсия) [6]. Данный подход в повседневной клинической практике практически не применяется, поэтому продолжается поиск более доступных и сопоставимых по точности биомаркеров [7].

В частности, доступным показателем является уровень периферической холинэстеразы (ПХЭ) сыворотки крови, изменение активности которого может отражать развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов, сопровождающихся КН [8]. ПХЭ является α -гликопротеином, синтезируемым в печени, и функционирует в виде двух основных форм: ацетилхолинэстеразы (АЦХ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ). В крови соотношение БХЭ и АЦХ составляет 412,5 : 1, однако АЦХ является более активным ферментом [9]. В клинической практике оценка уровня БХЭ и ПХЭ используется для диагностики отравления фосфорорганическими веществами [10].

В последнее время появляется всё больше данных, свидетельствующих об уменьшении активности ПХЭ при развитии СА, однако ряд научных работ демонстрирует различные изменения уровня АЦХ и БХЭ при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных процессах, что затрудняет формирование единых диагностических алгоритмов [11–13]. Несмотря на определённую взаимосвязь активности ПХЭ с показателями оценки СА и когнитивных функций, валидизация и клиническая значимость данного параметра не изучены, в том числе при наличии сопутствующих метаболических нарушений. Отсутствуют данные о пороговых уровнях активности фермента, которые могут быть использованы в качестве предикторных значений. Таким образом, исследование диагностической роли ПХЭ может быть перспективным направлением персонифицированной медицины. Потенциально данный параметр может использоваться не только в качестве лабораторного маркера КН и СА, но и в качестве лабораторного показателя эффективности медикаментозной терапии данных состояний.

Цель исследования – выявление и изучение взаимосвязи активности ПХЭ сыворотки крови у пожилых пациенток с различными скрининговыми показателями когнитивного статуса, СА и метаболических параметров.

Материалы и методы

В одномоментное исследование методом случайной выборки были включены 50 женщин старше 60 лет, наблю-

давшихся в поликлинике Института высокотемпературной электрохимии УрО РАН (Екатеринбург). В результате комплексного клинического обследования в соответствии с критериями включения/невключения была сформирована основная клиническая выборка. Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 18.12.2020).

Дизайн исследования: одномоментное кросс-секционное исследование.

Критерии включения:

- женский пол;
- возраст старше 60 лет;
- подписание информированного согласия.

Критерии невключения:

- наличие тяжёлой декомпенсированной соматической, неврологической или психиатрической патологии;
- невозможность выполнения нейропсихологического тестирования ввиду тяжести соматического состояния и психических нарушений (деменция и/или депрессия по результатам нейропсихологического тестирования: 5 баллов и более по гериатрической шкале депрессии-15, данные анамнеза жизни);
- приём препаратов групп: М-холиномиметики, М-холиноблокаторы, ингибиторы АЦХ;
- наличие хронического гепатита, тяжёлой и декомпенсированной патологии печени.

Для оценки степени выраженности СА использовали валидизированный опросник «Возраст не помеха». Показатели опросника оценивали следующим образом: 0 – отсутствие признаков СА; 1–2 балла – признаки старческой преаестии; 3 балла и более – признаки СА. Для более достоверной оценки показатели 0–2 балла расценивали в качестве низкого риска СА, 3 и более балла – высокого риска СА [14]. Данные показатели опросника «Возраст не помеха» обладают большей чувствительностью для выявления высокого риска СА по сравнению с пороговыми значениями, предложенными в клинических рекомендациях, посвящённых СА [15, 16]. В работе О.Н. Ткачевой и соавт. продемонстрировано, что чувствительность порогового уровня ≥ 3 баллов составляет 87%, при пороговом уровне ≥ 5 баллов – 46,7% относительно индекса СА. В сравнении с моделью фенотипа хрупкости чувствительность показателя ≥ 3 баллов составила 93%, ≥ 5 баллов – 46,4%. Таким образом, пороговая точка ≥ 3 баллов опросника «Возраст не помеха» является более ценной в качестве скрининга СА [16].

Для оценки когнитивного статуса использовали три валидизированные шкалы: Краткую шкалу оценки когнитивного статуса (MMSE), Монреальскую когнитивную шкалу (MoCA), батарею тестов на лобную дисфункцию. Умеренные КН (УКН) диагностировали при показателях шкалы MoCA < 26 баллов и шкалы MMSE > 24 баллов. Результаты батареи тестов на лобную дисфункцию интерпретировали в совокупности с показателями шкал MMSE и MoCA.

Для оценки прогноза пациентов с длительными сроками наблюдения использовали индекс коморбидности Чарлсона.

Данные о сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД2), постменопаузальный остеопороз, неалкогольная жировая болезнь печени) установлены анамнестически (данные амбулаторной карты).

Измерение активности периферической холинэстеразы крови

Для измерений концентрации ПХЭ в процедурном кабинете проводили забор венозной крови. Уровень ПХЭ оценивали кинетическим колориметрическим методом («Cobas 6000», «Roche Diagnostics») в ООО «НПФ «Хеликс». Данный тест основан на методе, опубликованном E. Schmidt и соавт. [17].

Статистический анализ

Для обработки данных использовали статистические пакеты «Statistica v. 10» («StatSoft Inc.»), MedCalc, OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Выбор критерия и теста для статистического анализа базировался на оценке нормальности распределения каждого параметра по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Если данные подчинялись закону нормального распределения, то для описания использовали значения среднего и стандартного отклонения, анализ выполняли с использованием параметрических методов. В остальных случаях описание производили с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей, для анализа использовали непараметрические тесты. Качественные данные сравнивали по критерию χ^2 и точному критерию Фишера (при невозможности

использования критерия χ^2) ввиду независимости выборок. В работе применены ROC-анализ с оценкой области под кривой (area under curve, AUC), логистическая одно- и многофакторная регрессия, множественная линейная регрессия. Уровень статистической значимости – $p < 0,05$. В случае отрицательных результатов оценивали вероятность ошибки второго рода, рассчитывали мощность исследования.

Результаты

Всего в исследование включено 50 женщин в возрасте старше 60 лет (средний возраст $70,2 \pm 4,2$ года). В соответствии с оценками показателей СА и когнитивных функций пациентки были разделены на 4 группы (табл. 1). Большинство пациенток (37–74%) имели низкий риск СА, чаще без УКН ($n = 24$).

Пациентки в группах значимо не различались по возрасту и ИМТ (двухфакторный ANOVA; $p > 0,05$), распространённости артериальной гипертензии, СД2, постменопаузального остеопороза и наличия высшего образования (критерий $\chi^2 > 0,05$). Таким образом, полученные выборки были сопоставимы по основным социально-демографическим и ряду клинических показателей.

При проведении теста Краскела–Уоллиса с последующим подгрупповым анализом выявлено, что, несмотря на отсутствие статистически достоверного различия активности ПХЭ ($H = 5,6$; $p = 0,13$), в группах пациенток с УКН (независимо от риска СА) наблюдались более высокие показатели ПХЭ (табл. 2).

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики пациенток

Table 1. Patient demographic and clinical profile

Группа Group	<i>n</i>	Средний возраст, лет Mean age, years	Индекс массы тела Body mass index	Артериальная гипертензия, <i>n</i> Hypertension, <i>n</i>	СД2, <i>n</i> Type 2 diabetes mellitus, <i>n</i>	Высшее образование, <i>n</i> Higher education, <i>n</i>	Постменопаузальный остеопороз, <i>n</i> Postmenopausal osteoporosis, <i>n</i>
Низкий риск СА, нет УКН Low frailty risk, no MCI	24	$70,8 \pm 3,3$	$27,7 \pm 4,8$	19	4	15	10
Низкий риск СА, УКН Low frailty risk, MCI	13	$69,5 \pm 4,2$	$27,3 \pm 3,6$	10	3	7	6
Высокий риск СА, нет УКН High frailty risk, no MCI	8	$72,5 \pm 3,5$	$26,5 \pm 4,5$	7	0	3	1
Высокий риск СА, УКН High frailty risk, MCI	5	$69,6 \pm 5,9$	$31,5 \pm 6,0$	4	1	2	1
Всего Total	50			40	8	27	18

Таблица 2. Медианный уровень ПХЭ сыворотки крови в группах пациенток

Table 2. Median serum cholinesterase levels in patient groups

Группа Group	<i>n</i>	ПХЭ, ЕД/л Serum cholinesterase, U/l	
		медиана median	min-max
Низкий риск СА, нет УКН Low frailty risk, no MCI	24	8195	6962–9467
Низкий риск СА, УКН Low frailty risk, MCI	13	9603*	9061–10 952
Высокий риск СА, нет УКН High frailty risk, no MCI	8	8137	7772–9339
Высокий риск СА, УКН High frailty risk, MCI	5	8685*	7206–8714

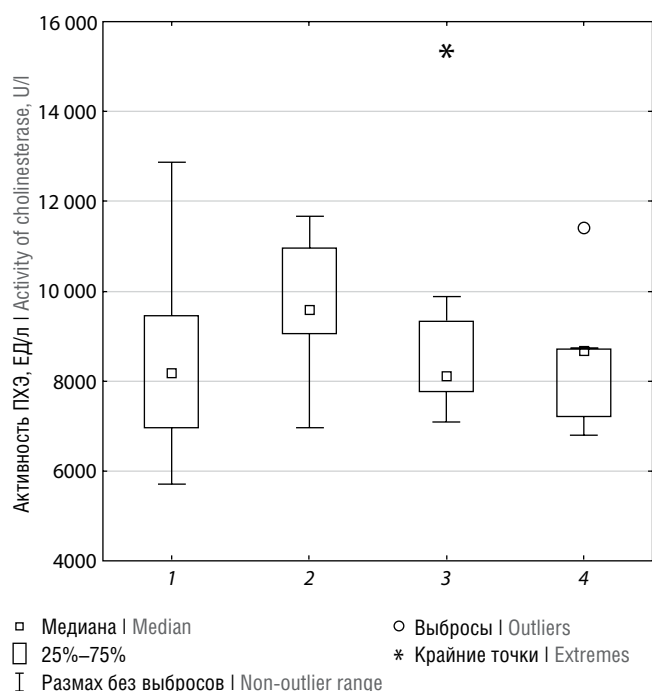


Рис. 1. Медианные показатели уровня ПХЭ крови в группах пациенток.

1 – низкий риск СА, нет УКН; 2 – низкий риск СА, УКН; 3 – высокий риск СА, нет УКН; 4 – высокий риск СА, УКН.

Fig. 1. Median blood cholinesterase levels in patient groups. 1 – low frailty risk, no MCI; 2 – low frailty risk, MCI; 3 – high frailty risk, no MCI; 4 – high frailty risk, MCI.

Таким образом можно сделать предположение о большей взаимосвязи уровня ПХЭ с КН, нежели с высоким риском СА (рис. 1). Для уточнения данной взаимосвязи потребовалось изучение концентрации ПХЭ, показателей оценки СА и когнитивного статуса.

Взаимосвязь уровня холинэстеразы с оценкой старческой астении

При оценке корреляции была выявлена обратная взаимосвязь между уровнем ПХЭ и результатами опросника «Возраст не помеха», коэффициент корреляции Спирмена (r_s) = $-0,31$, 95% доверительный интервал (ДИ): $-0,541$ – $(-0,0334)$; $p < 0,05$. Однако активность ПХЭ достоверно не отличалась в группах пациенток с низким и высоким риском СА (9095 (7613–9978) и 8137 (7457–8756) ЕД/л соответственно), уровень значимости критерия Манна–Уитни ($p_{МУ}$) $> 0,05$ (рис. 2). Таким образом, изменение концентрации ПХЭ достоверно не связано с высоким риском СА, несмотря на обратную корреляцию опросника «Возраст не помеха» с активностью ПХЭ.

При построении модели логистической регрессии повышение уровня ПХЭ достоверно не ассоциировалось с увеличением риска СА, отношение шансов (ОШ) = -1 ; 95% ДИ $0,99$ – $1,0003$. Более того, отсутствие достоверной взаимосвязи ($p = 0,09$) не позволяло построить рабочую модель линейной регрессии ввиду очень низкого значения коэффициента детерминации ($R^2 < 0,3$), ненормального распределения остатков (критерий Шапиро–Уилка = $0,0075$).

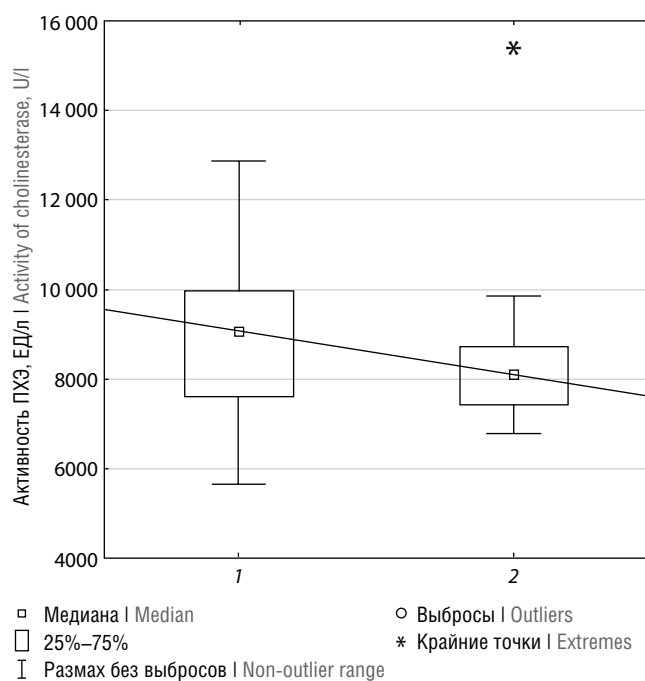


Рис. 2. Медианный уровень ПХЭ в группах пациенток с низким (1) и высоким (2) риском СА.

Fig. 2. Median cholinesterase levels in low (1) and high (2) frailty risk groups.

Для исключения ложноотрицательных результатов был выполнен расчёт мощности исследования, которая составила менее 80%, что позволяет предположить высокую вероятность ошибки второго рода. Таким образом, несмотря на наличие корреляции между уровнем активности ПХЭ и показателями опросника «Возраст не помеха», для оценки достоверной взаимосвязи данных параметров необходимо изучение данной ассоциации на более крупной выборке.

Взаимосвязь уровня холинэстеразы с оценкой когнитивного статуса

При оценке взаимосвязи уровня ПХЭ и шкалы МоСА была выявлена обратная корреляция умеренной силы: $r_s = -0,32$ (95% ДИ $-0,55$ – $(-0,05)$); $p < 0,05$. Согласно критерию Манна–Уитни, концентрация ПХЭ достоверно отличалась в группах пациенток без УКН – 8173 (7110–9256) ЕД/л и с УКН – 9603 (8267–11418) ЕД/л, $p_{МУ} = 0,008$. Таким образом, наблюдалась обратная взаимосвязь между показателями шкалы МоСА и концентрацией ПХЭ. Более высокий уровень фермента ассоциировался с более низким показателем данной шкалы: ОШ = $-1,0005$; 95% ДИ $1,0001$ – $1,009$; $p = 0,01$, что подтверждает роль холинергического дефицита в развитии КН.

Несмотря на взаимосвязь уровня ПХЭ и шкалы МоСА достоверной ассоциации изменений активности ПХЭ и шкал MMSE, батареи тестов на лобную дисфункцию не выявлено. В клинической практике шкала МоСА обладает большей чувствительностью для диагностики различных вариантов УКН, нежели шкала MMSE у пациентов старше 60 лет [18]. Таким образом, можно сделать вывод

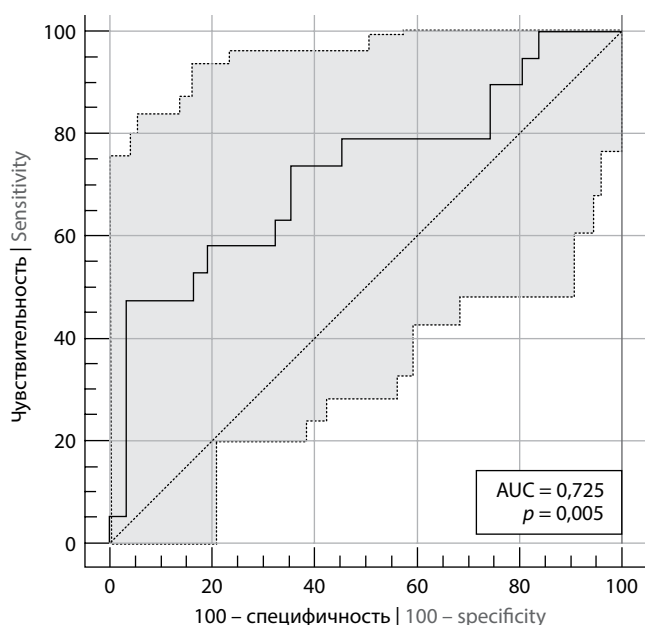


Рис. 3. ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности ПХЭ крови для диагностики УКН.

Fig. 3. ROC curve assessing the sensitivity and specificity of serum pChE level for the diagnosis of MCI.

об ассоциации уровня ПХЭ и УКН. Для более подробной оценки был выполнен ROC-анализ (рис. 3).

По данным ROC-анализа, чувствительность порогового значения активности ХЭ в 9978 ЕД/л (согласно индексу Юдена) для выявления УКН – 47% (95% ДИ 24,4–71,1); специфичность – 97% (95% ДИ 83,3–99,9); AUC = 0,725; $p = 0,005$. Положительное предиктивное значение теста – 55,6%; отрицательное предиктивное значение теста – 83%; диагностическая точность – 78%; отношение правдоподобия для положительного теста – 14,68; для отрицательного теста – 0,54; каппа Коэна – 48,6%. Низкая чувствительность уровня ПХЭ не позволяет использовать активность данного фермента в качестве лабораторного скрининга УКН, однако высокая специфичность позволяла заподозрить УКН у пациенток с активностью ПХЭ > 9978 ЕД/л в связи с очень низким риском ложноположительного результата.

Несмотря на взаимосвязь концентрации ПХЭ, шкалы МоСА и показателей опросника «Возраст не помеха», корреляции между уровнем шкалы МоСА и опросником «Возраст не помеха» не выявлено.

Взаимосвязь активности холинэстеразы с метаболическими показателями

В настоящее время опубликованы данные о влиянии ряда метаболических факторов на активность ПХЭ сыворотки крови, что необходимо учитывать при оценке взаимосвязи активности данного фермента с показателями когнитивных функций. Основным источником ПХЭ является печень, и оценка влияния основных метаболических параметров (в том числе патологии печени) на активность данного фермента играет важную роль в разработке диагностической модели. В частности, у пациенток с СД2 ак-

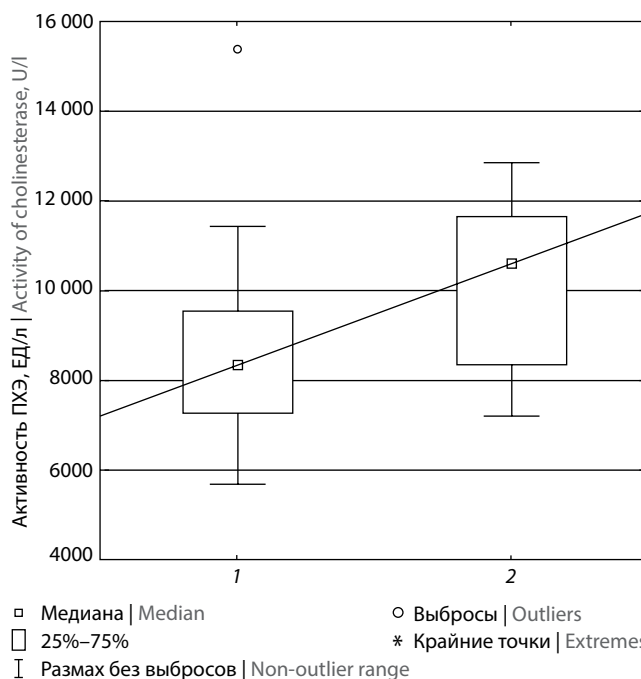


Рис. 4. Активность ПХЭ в группах пациенток без СД2 (1) и с СД2 (2).

Fig. 4. Cholinesterase level in group of patients without T2DM (1) and with T2DM (2).

тивность ПХЭ достоверно выше по сравнению с пациентками без СД2: 10 614 (8337–11 646) и 8346 (7279–9535) ЕД/л соответственно; $p_{\text{МУ}} < 0,05$ (рис. 4). Корреляции активности ПХЭ и показателей индекса коморбидности Чарльсона не выявлено ($r_s = 0,21$; $p > 0,05$). Также медианный уровень ПХЭ достоверно не отличался в группе пациенток с постменопаузальным остеопорозом (8465 ЕД/л) и в группе без остеопороза (8741 ЕД/л), $p_{\text{МУ}} > 0,05$.

Активность ПХЭ коррелировала с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ: $r_s = 0,43$; $p < 0,05$), но не аспартатаминотрансферазы (АСТ), что подтверждает взаимосвязь между функциональным статусом печени и уровнем ПХЭ. Несмотря на данную связь, активность ПХЭ у пациенток с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) – 9110 (8173–9880) ЕД/л достоверно не отличалась от пациенток без НАЖБП – 8465 (7242–9733) ЕД/л; $p_{\text{МУ}} = 0,43$. Однако необходимо отметить малое количество пациенток с установленным диагнозом НАЖБП ($n = 5$), что не позволяло достоверно исключить ложноотрицательный результат.

Активность ПХЭ не обладала корреляцией с концентрацией общего холестерина ($r_s = -0,21$; $p > 0,05$), активностью щелочной фосфатазы ($r_s = 0,11$; $p > 0,05$), уровнем триглицеридов ($r_s = -0,03$; $p > 0,05$), концентрацией общего белка ($r_s = -0,11$; $p > 0,05$). Также уровень ПХЭ достоверно не зависел от приёма гипوليлипемических препаратов группы статинов ($p_{\text{МУ}} = 0,66$). Для оценки мультиколлинеарности исследуемых факторов и ПХЭ была построена модель множественной линейной регрессии (табл. 3). В условиях влияния различных параметров корреляция ПХЭ с АЛТ и СД2 становилась статистически незначимой.

Таблица 3. Множественный линейный регрессионный анализ социально-демографических и клинических факторов, лабораторных показателей и активности ПХЭ

Table 3. Multiple linear regression analysis of socio-demographic and clinical factors, laboratory parameters, and peripheral cholinesterase level

Показатель Parameter	β-Коэффициент β-Coefficient	p
Возраст Age	0,56	0,764
Высшее образование Higher education	0,183	0,659
ИМТ Body mass index	0,272	0,621
Артериальная гипертензия Hypertension	-0,213	0,702
СД2 Type 2 diabetes mellitus	0,095	0,897
НАЖБП Non-alcoholic fatty liver disease	0,489	0,589
Постменопаузальный остеопороз Postmenopausal osteoporosis	-0,336	0,548
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson Comorbidity Index	0,333	0,485
Приём статинов Statins	0,547	0,593
АЛТ Alanine aminotransferase	-0,651	0,411
АСТ Aspartate aminotransferase	0,673	0,395
Общий холестерин Total cholesterol	-0,142	0,874
Триглицериды Triglycerides	0,073	0,865
Общий белок Total protein	0,251	0,754

Таблица 4. Множественный логистический регрессионный анализ корреляционных социальных, клинических факторов, лабораторных показателей и УКН

Table 4. Multiple logistic regression analysis to examine the correlation between social and clinical factors, laboratory parameters, and mild cognitive impairment

Показатель Parameter	ОШ Odds ratio	95% ДИ 95% CI
Возраст Age	0,941	0,736–1,203
Высшее образование Higher education	0,674	0,099–4,559
ИМТ Body mass index	0,987	0,741–1,312
Артериальная гипертензия Hypertension	13,038	0,968–187,399
СД2 Type 2 diabetes mellitus	3,102	0,097–99,57
НАЖБП Non-alcoholic fatty liver disease	2,006	0,073–55,388
Постменопаузальный остеопороз Postmenopausal osteoporosis	0,423	0,06–2,981
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson Comorbidity Index	2,263	0,961–5,33
Приём статинов Statins	0,89	0,109–7,25
АЛТ Alanine aminotransferase	0,827	0,613–1,115
АСТ Aspartate aminotransferase	1,091	0,922–1,291
Общий холестерин Total cholesterol	1,136	0,618–2,089
Триглицериды Triglycerides	0,996	0,159–6,253
Общий белок Total protein	0,929	0,718–1,204
ПХЭ Peripheral cholinesterase	1,0008	1,0001–1,0015

Для проверки гипотезы о возможности использования ПХЭ сыворотки крови в качестве потенциального биомаркера КН была построена модель множественной логистической регрессии с учётом основных метаболических показателей: СД2, артериальная гипертензия, НАЖБП, ИМТ, АЛТ, АСТ, уровень триглицеридов, общего холестерина, концентрация общего белка, приём статинов. Даже при наличии прямой взаимосвязи с АЛТ (основным функциональным показателем печени)

активность ПХЭ достоверно ассоциировалась с УКН: ОШ = -1,0008; 95% ДИ 1,0001–1,0015 (табл. 4). Активность щелочной фосфатазы не была включена в модель ввиду недостаточного количества данных. Также при построении модели множественной линейной регрессии для оценки влияния социально-демографических и метаболических факторов на показатель шкалы MoCA только активность ПХЭ достоверно ассоциировалась с данным показателем оценки когнитивных функций (табл. 5).

Таблица 5. Множественный линейный регрессионный анализ корреляционных социальных, клинических факторов, лабораторных показателей и шкалы МоСА

Table 5. Multiple linear regression analysis to examine the correlation between social and clinical factors, laboratory parameters, and MoCA scores

Показатель Parameter	β -Коэффициент β -Coefficient	<i>p</i>
Возраст Age	-0,082	0,871
Высшее образование Higher education	0,004	0,311
ИМТ Body mass index	-0,389	0,676
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	0,205	0,394
СД2 Type 2 diabetes mellitus	-0,038	0,458
НАЖБП Non-alcoholic fatty liver disease	-0,138	0,148
Постменопаузальный остеопороз Postmenopausal osteoporosis	0,042	0,13
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson Comorbidity Index	-0,07	0,454
Приём статинов Statins	-0,06	0,175
АЛТ Alanine aminotransferase	0,306	0,825
АСТ Aspartate aminotransferase	-0,263	0,724
Общий холестерин Total cholesterol	0,031	0,753
Триглицериды Triglycerides	-0,175	0,718
ПХЭ Peripheral cholinesterase	-1,15	0,01

Коэффициент детерминации $R^2 = 0,42$, что означает умеренную степень влияния признака. Нормальное распределение остатков (критерий Шапиро–Уилка $> 0,05$) и приемлемое качество модели согласно дисперсионному анализу ($F = 2,69$; $p = 0,34$) подтверждают влияние активности ПХЭ на показатели шкалы МоСА.

Таким образом, даже с учётом метаболических факторов, уровень ПХЭ может являться потенциальным лабораторным маркером КН, что подтверждается регрессионным анализом.

Обсуждение

В настоящее время проводится активный поиск недорогих и доступных биомаркеров для лабораторной диагностики СА и КН. В частности, у пациентов с установленной СА основным направлением лабораторной диагностики является оценка гематологических (уровень гемоглобина) и эндокринологических (тиреотропного гормона, Т3, Т4) показателей. Также изучается роль витамина D и изменение концентрации воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6 [19]. Опубликовано небольшое исследование R.E. Hubbard и соавт., выполненное на 30 госпитализированных пациентах, свидетельствующее об обратной взаимосвязи степени выраженности СА и концентрации АЦХ, БХЭ и бензоилхолинэстеразы [11]. Авторы отмечают, что одним из возможных механизмов снижения активности эстераз может являться нарушение нутритивного статуса в пожилом возрасте, в особенности у пациентов с СА. Данные результаты согласуются с полученными данными об обратной корреляции показателей опросника «Возраст не помеха» и активностью ПХЭ сыворотки крови. Чем выше риск СА, тем меньше активность ПХЭ. Однако потенциальная диагностическая роль ПХЭ в диагностике СА остаётся не до конца изученной.

СА достоверно ассоциируется с риском развития и прогрессирования КН, и важным направлением является изучение уровня ПХЭ крови у пациентов с различными показателями когнитивного статуса [20]. Известно, что холинергический дефицит представляет собой значимое звено прогрессирования КН, в том числе при болезни Альцгеймера [21]. Дисфункция холинергической системы может ассоциироваться с повышением активности холинэстеразы в крови и центральной нервной системе, что обуславливает высокий уровень катаболизма ацетилхолина и нарушение процессов холинергической передачи. R.C. Smith и соавт. выявлено увеличение активности плазменной псевдохолинэстеразы (БХЭ) на 100% у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой [22]. В работе M. Nosoі и соавт. указывается на потенциальную роль ПХЭ (преимущественно БХЭ) в качестве биомаркера болезни Альцгеймера. Активация нейровоспаления и гиперэкспрессия БХЭ астроцитами и микроглией сопровождаются изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что позволяет предположить взаимосвязь между повышением активности БХЭ в центральной нервной системе и ПХЭ в крови [23].

Высокая активность БХЭ определяется в амилоидных бляшках и нейрофибрилярных клубках. Увеличение аккумуляции β -амилоида в гиппокампе, таламусе и миндалинах связано с модулирующим влиянием БХЭ [13, 24]. Таким образом, активность БХЭ играет значимую роль в процессах амилоидогенеза и формировании нейрофибрилярных клубков, что позволяет рассматривать данный фермент не только в контексте лабораторной диагностики, но и в качестве терапевтической мишени. Например, при высокой активности БХЭ более предпочтительным антидементным препаратом является ривастигмин, так как, в отличие от донепезила, он дополнительно ингибирует БХЭ [23].

Поскольку в синтезе ПХЭ участвует печень, эстеразная активность (в большей степени БХЭ) служит динамическим индикатором синтетической функции печени и липидного обмена. При патологии печени может наблюдаться снижение уровня ПХЭ [25]. В настоящем исследовании метаболические показатели достоверно не влияли на ассоциативную связь между повышенной активностью ПХЭ и распространённостью УКН. Тем не менее в исследуемой выборке обнаружена достоверно более высокая активность ПХЭ у пациенток с СД2, что подтверждает более ранние предположения о гиперфункции данного фермента в условиях экспериментального диабета [26]. Общими механизмами повышения активности ПХЭ у пациенток с СД2 и УКН являются нарушения сигнальных инсулиновых путей, митохондриального метаболизма, SIRT-PGC-1 α оси и нарушение обмена тау-белка, а также автономная дисфункция и нейровоспаление [27]. Более того, высокий уровень ПХЭ ассоциируется с развитием диабетической ретинопатии [9]. Таким образом, высокая активность холинэстеразы (в частности, БХЭ) может являться предиктором развития СД2 и УКН (в том числе альцгеймеровского типа) [28]. Отсутствие достоверной взаимосвязи ПХЭ, распространённости остеопороза и показателей оценки индекса коморбидности Чарлсона позволяет рассматривать данный показатель в качестве специфичного маркера КН, однако требуется проведение более крупных исследований с включением дополнительных популяционных групп.

Несмотря на данные настоящего исследования, R.C. Smith и соавт. [22] и M. Hosoi и соавт. [23], свидетельствующие о повышении активности ПХЭ в крови при развитии нейродегенеративных процессов, опубликованы работы, демонстрирующие обратную взаимосвязь. M.X. Dong с соавт. обнаружили уменьшение активности БХЭ у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой [29]. Пороговый уровень БХЭ 6864,08 ЕД/л и менее позволяет дифференцировать БП с чувствительностью 61,8% и специфичностью 72,1%. Снижение активности БХЭ менее 6550 ЕД/л достоверно ассоциируется с высокой вероятностью деменции, чувствительность – 70,6%, специфичность – 76,3% [29]. В работе Y.C. Chen и соавт. выявлено уменьшение активности сывороточной ПХЭ, АЦХ и БХЭ у пациентов с постинсультной сосудистой деменцией [30]. Схожие данные о более низкой активности плазменной холинэстеразы у пациентов с болезнью Альцгеймера и дисциркуляторной энцефалопатией опубликованы отечественными авторами [31, 32].

Различные результаты исследований относительно активности ПХЭ при УКН, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и сосудистой деменции могут объясняться гетерогенностью выборки, различными методологическими и исследовательскими подходами. Более того, существуют данные о значительно более низкой концентрации БХЭ у пациентов с деменцией с тельцами Леви по сравнению с пациентами с БА и контрольной группой, что не исключает ассоциацию между снижением активности ПХЭ и заболеваниями группы синуклеинопатий [29, 33]. Нельзя исключать параболическое изменение уровня ПХЭ с постепенным нарастанием активности при развитии УКН и последующим снижением уровня ПХЭ по мере нарастания дисфункции холинер-

гической системы в условиях манифестации деменции. Возможную роль играет значимое прогрессирование коморбидных состояний, в частности, изменение метаболического статуса и синтетической функции печени у пациентов с деменцией и синуклеинопатиями (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви).

Ограничения и преимущества исследования. Одномоментное кросс-секционное исследование не позволило выявить причинно-следственные связи исследуемых параметров. Кроме того, выборка состояла из амбулаторных пациентов женского пола старше 60 лет, что не позволяет экстраполировать результаты для других групп населения. Диагностика КН использовалась на основе распространённых валидизированных шкал без дополнительного углублённого нейропсихологического обследования и без дополнительной стратификации.

Для определения риска СА использовался скрининговый опросник «Возраст не помеха» без дополнительного комплексного гериатрического обследования (модель фенотипа, индекс хрупкости) и использования объективных методов оценки различных гериатрических доменов (динамометрия, тест «Встань и иди»), что не позволяет достоверно исключить субъективный характер оценки.

В исследование не включались пациенты с деменцией. В крови измеряли общий уровень ПХЭ без верификации АЦХ и БХЭ. В дальнейшем целесообразна оценка уровня ПХЭ с учётом дополнительных сопутствующих заболеваний и лабораторных маркеров (в том числе показателей системного воспаления).

В то же время однородный характер выборки, достаточно строгие критерии отбора, доступность стандартизированных инструментов оценки и соответствие выявленных тенденций данным других исследователей позволяют рассчитывать на получение более значимых результатов при исследовании большей выборки с включением пациентов мужского пола.

Заключение

Выявлена достоверная ассоциация активности ПХЭ с изменениями показателей шкалы MoCA и распространённостью УКН. Высокая специфичность теста и очень низкий шанс ложноположительного результата позволяют заподозрить УКН при показателе ПХЭ 9978 ЕД/л и выше. Однако низкий уровень чувствительности подразумевает высокий риск ложноотрицательных результатов. Данные множественного линейного и логистического регрессионного анализов подтверждают взаимосвязь между активностью ПХЭ, показателями шкалы MoCA и УКН даже на фоне влияния метаболических параметров и коморбидной патологии. Несмотря на корреляцию показателей опросника «Возраст не помеха» и ПХЭ, значимых различий активности данного фермента у пациенток с низким и высоким риском СА не выявлено. Необходимо проведение исследования на более крупной выборке для достоверной оценки ассоциации ПХЭ с показателями оценки риска СА и для более подробного изучения изменения активности у пациентов с КН разной этиологии.

Список источников / References

1. Proietti M., Cesari M. Frailty: what is it? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1216:1–7. DOI: 10.1007/978-3-030-33330-0_1
2. Tembo M.C., Mohebbi M., Holloway-Kew K.L. et al. The predictability of frailty associated with musculoskeletal deficits: a longitudinal study. *Calcif. Tissue Int.* 2021;109(5):525–533. DOI: 10.1007/s00223-021-00865-w
3. Grande G., Haaksma M.L., Rizzuto D. et al. Co-occurrence of cognitive impairment and physical frailty, and incidence of dementia: systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;107:96–103. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.001
4. Zheng L., Li G., Gao D. et al. Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2020;87:103997. DOI: 10.1016/j.archger.2019.103997
5. Zhang T., Ren Y., Shen P. et al. Prevalence and associated risk factors of cognitive frailty: a systematic review and meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* 2022;13:755926. DOI: 10.3389/fnagi.2021.755926
6. Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K. et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016;87(5):539–547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002923
7. Kodintsev A.N., Kovtun O.P., Volkova L.I. Saliva biomarkers in diagnostics of early stages of Alzheimer's disease. *Neurochem. J.* 2020;14:429–438. DOI: 10.1134/S1819712420040042
8. von Bernhardt R., Alarcón R., Mezzano D. et al. Blood cells cholinesterase activity in early stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005;19(4):204–212. DOI: 10.1159/000083500
9. Yu R., Ye X., Wang X. et al. Serum cholinesterase is associated with incident diabetic retinopathy: the Shanghai Niheng cohort study. *Nutr. Metab. (Lond).* 2023;20(1):26. DOI: 10.1186/s12986-023-00743-2
10. Chen H.Y., Wang W.W., Chaou C.H. et al. Prognostic value of serial serum cholinesterase activities in organophosphate poisoned patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2009;27(9):1034–1039. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.07.006
11. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Calver B.L. et al. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008;64(9):895–900. DOI: 10.1007/s00228-008-0499-1
12. Szilágyi A.K., Németh A., Martini E. et al. Serum and CSF cholinesterase activity in various kinds of dementia. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 1987;236(5):309–311. DOI: 10.1007/BF00380958
13. Karami A., Darreh-Shori T., Schultzeberg M. et al. CSF and plasma cholinergic markers in patients with cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:704583. DOI: 10.3389/fnagi.2021.704583
14. Бельдиев С.Н., Андреева Е.В., Березина Е.И. и др. Целесообразность скрининга синдрома старческой астении у пожилых пациентов с артериальной гипертензией: возраст не помеха? *Медицина.* 2021;9(1):36–57. Bel'diev S.N., Andreeva E.V., Berezina E.I. et al. Feasibility of screening for frailty in elderly patients with arterial hypertension: age is not a hindrance? *Medicine.* 2021;9(1):36–57. DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-36-57
15. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(1):11–46. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;1:11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
16. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии.* 2017;30(2):236–242. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V. S. et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. *Advances in Gerontology.* 2017;30(2):236–242.
17. Schmidt E., Henkel E., Klauke R. et al. Proposal for standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 degrees C. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1990;28(10):805–808.
18. Ciesielska N., Sokolowski R., Mazur E. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr. Pol.* 2016;50(5):1039–1052. DOI: 10.12740/PP/45368
19. Heppner H.J., Bauer J.M., Sieber C.C. et al. Laboratory aspects relating to the detection and prevention of frailty. *Int. J. Prev. Med.* 2010;1(3):149–157.
20. Sugimoto T., Arai H., Sakurai T. An update on cognitive frailty: its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2022;22(2):99–109. DOI: 10.1111/ggi.14322
21. Bakhtiari S., Moghadam N.B., Ehsani M. et al. Can salivary acetylcholinesterase be a diagnostic biomarker for Alzheimer? *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(1):ZC58–ZC60. DOI: 10.7860/JCDR/2017/21715.9192
22. Smith R.C., Ho B.T., Hsu L. et al. Cholinesterase enzymes in the blood of patients with Alzheimer's disease. *Life Sci.* 1982;30(6):543–546. DOI: 10.1016/0024-3205(82)90267-3
23. Hosoi M., Hori K., Konishi K. et al. Plasma cholinesterase activity in Alzheimer's disease. *Neurodegener. Dis.* 2015;15(3):188–190. DOI: 10.1159/000381532
24. Jasiński J., Targońska M., Wasąg B. The role of butyrylcholinesterase and iron in the regulation of cholinergic network and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):2033. DOI: 10.3390/ijms22042033
25. Summerbell J., Wynne H., Hankey C.R. et al. The effect of age and frailty upon blood esterase activities and their response to dietary supplementation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993;36(5):399–404. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb00387.x
26. Annapurna V., Senciall I., Davis A.J. et al. Relationship between serum pseudocholinesterase and triglycerides in experimentally induced diabetes mellitus in rats. *Diabetologia.* 1991;34(5):320–324. DOI: 10.1007/BF00405003
27. Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y. et al. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016;16(9):87. DOI: 10.1007/s11892-016-0775-x
28. Mushtaq G., Greig N.H., Khan J.A. et al. Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014;13(8):1432–1439. DOI: 10.2174/1871527313666141023141545
29. Dong M.X., Xu X.M., Hu L. et al. Serum butyrylcholinesterase activity: a biomarker for Parkinson's disease and related dementia. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:1524107. DOI: 10.1155/2017/1524107
30. Chen Y.C., Chou W.H., Fang C.P. et al. Serum level and activity of butyrylcholinesterase: a biomarker for post-stroke dementia. *J. Clin. Med.* 2019;8(11):1778. DOI: 10.3390/jcm8111778
31. Журавин И.А., Наливаева Н.Н., Козлова Д.И. и др. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(12):110–117. Zhuravin I.A., Nalivaeva N.N., Kozlova D.I. et al. The activity of blood serum cholinesterases and neprilysin as potential biomarkers of mild-cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2015;115(12):110–117. DOI: 10.17116/jnevro201511512110-117
32. Бугрова С.Г., Новиков А.Е. Когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии и нейромедиаторные нарушения. *Клиническая геронтология.* 2007;13(11):38–42. Bugrova S.G., Novikov A.E. Cognitive disorders in case of discirculatory encephalopathy and neuromediate disturbance. *Clinical gerontology.* 2007;13(11):38–42.
33. Josviak N.D., Batistela M.S., Souza R.K.M. et al. Plasma butyrylcholinesterase activity: a possible biomarker for differential diagnosis between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies? *Int. J. Neurosci.* 2017;127(12):1082–1086. DOI: 10.1080/00207454.2017.1329203

Информация об авторах

Кодинцев Антон Николаевич – врач-невролог, врач ультразвуковой диагностики поликлиники, м. н. с. Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3978-8902>

Волкова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, доцент, главный внештатный специалист-невролог Уральского федерального округа, зав. каф. нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Вклад авторов: *Кодинцев А.Н.* – создание концепции исследования, проведение исследования, анализ данных, подготовка черновика рукописи, подготовка графического материала; *Волкова Л.И.* – участие в разработке концепции исследования, проверка методологии исследования и оформления материала, правка текста.

Information about the authors

Anton N. Kodincev – general neurologist, ultrasound specialist, junior researcher, Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3978-8902>

Larisa I. Volkova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief freelance neurologist of the Ural Federal District, Head, Department of nervous diseases, neurosurgery and medical genetics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Authors' contribution: *Kodincev A.N.* – creating a research concept, conducting research, analyzing data, preparing a draft manuscript and graphic material; *Volkova L.I.* – participating in research concept developing, checking of research methodology and material description, checking and text correction.