

Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста

Коберская Н.Н.^{1,2,3}, Остроумова Т.М.^{1,2}, Перепелов В.А.^{1,2}, Смирнов Д.С.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУН Центр информационных технологий в проектировании РАН, Московская область, Одинцово; ³Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 143003, Московская область, Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 7а; ³Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

В последнее время наибольшее внимание исследователей привлечено к самой ранней форме когнитивного снижения — доумеренному когнитивному снижению (ДУКС), которое включает субъективное (СКС) и легкое (ЛКС) когнитивное снижение, — как наиболее перспективному в отношении профилактики нарастания когнитивного дефекта.

Цель исследования — оценка влияния генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на ДУКС у пациентов среднего возраста.

Пациенты и методы. Обследованы 50 человек среднего возраста ($60,76 \pm 9,5$ года) с жалобами когнитивного характера. Всем пациентам проводилось исследование сердечно-сосудистой сферы, биохимическое исследование крови на липидный спектр, мочевины, глюкозу, определялось содержание в крови витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гомоцистеина, гормонов щитовидной железы, проводилось дуплексное исследование магистральных артерий головы, генетическое исследование крови на определение АРОЕ4, нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических методик и исследование эмоционально-аффективного фона. Двадцати пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) с морфометрией области гиппокампа.

Результаты и обсуждение. У пациентов с ЛКС достоверно чаще обнаруживаются артериальная гипертензия, сахарный диабет и изменения лабораторных показателей по сравнению с пациентами с СКС. При нейропсихологическом исследовании максимальные различия между группами с СКС и ЛКС отмечались по тестам на скорость психических реакций и внимание (тест на беглость речи, тест соединения цифр, тест соединения цифр и букв, тест на символно-цифровое замещение и тест Мюнстерберга). При анализе нейровизуализационных показателей у пациентов — носителей АРОЕ4 был обнаружен меньший объем правого гиппокампа. При сравнении пациентов в зависимости от наличия депрессии было обнаружено, что пациенты без депрессии статистически достоверно лучше выполняли тесты на память. У пациентов с депрессией была выявлена достоверно более выраженная степень корковой атрофии при МРТ.

Заключение. Пациенты с ЛКС имеют более низкие показатели нейродинамических тестов, чем пациенты с СКС. Отмечена высокая значимость сердечно-сосудистых, эмоционально-аффективных факторов риска в развитии ДУКС, что обуславливает важность воздействия на данные факторы риска при ведении пациентов с ДУКС.

Ключевые слова: доумеренное когнитивное снижение; субъективное когнитивное снижение; легкое когнитивное снижение; когнитивные функции; депрессия; акатинол мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для цитирования: Коберская НН, Остроумова ТМ, Перепелов ВА, Смирнов ДС. Влияние генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на доумеренное когнитивное снижение у пациентов среднего возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):66–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74

Influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on pre-mild cognitive decline in middle-aged patients

Koberskaya N.N.^{1,2,3}, Ostroumova T.M.^{1,2}, Perepelov V.A.^{1,2}, Smirnov D.S.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Center for Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, Moscow Region, Odintsovo; ³Russian Research and Clinical Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²7a, Marshal Biryuzov St., Odintsovo, Moscow Region 143000, Russia; ³16, First Leonov St., Moscow 129226, Russia

Recently, maximum attention has been drawn to the earliest forms of cognitive deficit — pre-mild cognitive decline (PMCD), which includes subjective (SjCD) and subtle cognitive decline (SCD), being the most promising in cognitive decline prevention.

Objective: to assess the influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on PMCD in middle-aged patients.

Patients and methods. The study included 50 middle-aged people (60.76 ± 9.5 years) with cognitive complaints. All patients underwent a cardiovascular assessment, including: biochemistry blood test (lipid profile, urea, glucose, vitamin B_{12} , folic acid, homocysteine, thyroid hormones), duplex scan of the extracranial arteries, blood assay for APOE4 determination, neuropsychological assessment with quantitative neuropsychological methods, emotional-affective background evaluation. In addition, magnetic resonance imaging (MRI) with morphometry of the hippocampus was performed in 20 patients.

Results and discussion. Arterial hypertension, diabetes mellitus, and changes in laboratory parameters are significantly more frequent in patients with SCD than patients with SjCD. The neuropsychological assessment showed maximum differences between SjCD and SCD groups in tests that evaluated reaction time (verbal fluency test, trail making test, part A, digit symbol substitution test, and Munsterberg test). Analysis of neuroimaging parameters revealed a smaller volume of the right hippocampus in APOE4 carriers. Patients without depression performed significantly better on memory tasks, when depression was included in the analysis. In addition, patients with depression showed a significantly more pronounced degree of cortical atrophy on MRI.

Conclusion. Patients with SCD have lower scores in neuropsychological tests than patients with SjCD. In addition, we observed a high significance of cardiovascular and emotional-affective risk factors in the PMCD development, emphasizing the importance of their evaluation and treatment in the management of patients with PMCD.

Keywords: pre-mild cognitive decline; subjective cognitive decline; subtle cognitive decline; cognitive functions; depression; akatinol memantine.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: Koberskaya NN, Ostroumova TM, Perepelov VA, Smirnov DS. Influence of genetic and comorbid emotional-affective factors on pre-mild cognitive decline in middle-aged patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):66–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-66-74

Когнитивные нарушения (КН) являются одним из самых частых неврологических симптомов, развивающихся у людей среднего и пожилого возраста. Первоначально внимание исследователей было сконцентрировано на самых тяжелых КН — деменции, затем на преддементных умеренных КН (УКН). Но в последнее время большое значение придается самым начальным формам когнитивного дефицита — доумеренному когнитивному снижению (ДУКС), которое включает субъективное и легкое когнитивное снижение [1]. Легкое когнитивное снижение (ЛКС) — стадия, предшествующая УКН, состояние, проявляющееся снижением когнитивных функций, которое находит отражение в жалобах пациента и выявляется при выполнении чувствительных нейropsychологических тестов, показания которых не соответствуют норме, но, в отличие от УКН, не достигают различий в 1,5 сигмы от нормальных показателей. На этой стадии когнитивное снижение значимо не затрудняет обычную профессиональную и социальную деятельность. Нами были предложены следующие критерии ЛКС [1]:

- снижение когнитивных способностей по сравнению со средним возрастным и образовательным уровнем, которое может находить отражение в жалобах пациента или не осознаваться субъективно;
- отсутствие изменений интегральных показателей когнитивных функций по данным общих скрининговых шкал, например Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест);
- отсутствие каких-либо трудностей повседневного функционирования;
- при расширенном нейropsychологическом исследовании выявляются легкие изменения по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения) от нормальных показателей (что отличает ЛКС от УКН).

В ряде зарубежных работ также выделяются группы пациентов с ЛКС (англ. subtle cognitive decline) [2–8]. В зарубежной литературе принято обозначать доумеренные КН понятием «pre-mild cognitive impairment», введенным В. Reisberg и соавт. в 2008 г. [9], или же «субъективное когнитивное снижение (СКС)» (англ. subjective cognitive decline), под которым понимают любое ДУКС [2–8]. Это относится к тем пациентам, которые обращаются за консультацией по поводу снижения своих когнитивных функций, хотя при обследовании их показатели когнитивного тестирования не выходят за пределы нормального диапазона. СКС было описано как возможный этап, предшествующий легким КН, УКН и деменции.

ДУКС имеет гетерогенное происхождение и может развиваться по различным направлениям. Оно может прогрессировать вплоть до развития деменции или же оставаться стабильным. Предыдущее наше исследование [10] показало влияние сердечно-сосудистых заболеваний на развитие и прогрессирование ДУКС у пациентов среднего и пожилого возраста. Наибольшее значение среди этих заболеваний и факторов имела артериальная гипертензия; показана также роль сахарного диабета в развитии когнитивного дефицита. Их устранение или возможная коррекция могут быть важным компонентом профилактики более выраженных КН — УКН и деменции в старших возрастных группах. Для наиболее распространенной причины деменции — болезни Альцгеймера с поздним дебютом — ε4-аллель гена, кодирующего аполипопротеин Е (APOE), является хорошо известным фактором риска, возможно обуславливающим ослабление механизмов нейрональной защиты и восстановления. Наличие гена APOE4 может увеличивать риск развития альцгеймеровской деменции у пациентов с ДУКС [11]. ДУКС также может отражать индивидуальный процесс старения, оно может быть вызвано другими факторами, такими как соматические или эмоционально-аффективные расстройства. Связь между депрессивной симптоматикой, чувством тре-

воги и ДУКС подтверждается как в клинических, так и в популяционных исследованиях [12, 13].

Цель настоящего исследования — оценка влияния генетических и коморбидных эмоционально-аффективных факторов на ДУКС у пациентов среднего возраста.

Пациенты и методы. В исследование включено 50 человек (средний возраст — $60,76 \pm 9,5$ года) с жалобами когнитивного характера. *Критерием включения* было наличие СКС или ЛКС: когнитивные жалобы, отсутствие отклонений от нормы показателей нейропсихологических скрининговых шкал и наличие изменений по ряду тестов, не выходящие за пределы различий больше чем на 1,5 сигмы (среднеквадратичного отклонения) от нормальных показателей (отсутствие УКН). Всем пациентам проводилось исследование сердечно-сосудистой сферы (суточное мониторирование артериального давления, электрокардиография — ЭКГ, биохимическое исследование крови на липидный спектр, мочевины, глюкозу), определялось содержание в крови витамина В₁₂, фолиевой кислоты, гомоцистеина, гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т₃, Т₄), проводились дуплексное исследование магистральных артерий головы, генетическое исследование крови на определение *АРОЕ4*. Двадцати пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) на высокопольном МР-томографе Magnetom Skyra 3.0T (Siemens AG, Германия) с использованием 16-канальной катушки для исследования головы и шеи. МР-протокол включал структурные (T2 Turbo Spin-Echo; T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery, FLAIR; 3D Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, MPRAGE) и функциональные (Diffusion Weighted- и Susceptibility Weighted

Imaging) импульсные последовательности, а также бесконтрастную времяпролетную МР-ангиографию 3D Time of flight [14].

Всем пациентам проводилось нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических шкал: КШОПС, Шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД), теста на память «12 слов» с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, Теста на зрительную память Бентона, тестов литеральных и категориальных ассоциаций, рисования часов, графомоторной пробы «Забор», теста последовательного соединения цифр (ТПСЦ) часть А и последовательного соединения цифр и букв (ТПСЦБ) часть В, теста повторения цифр в прямом и обратном порядке, теста символично-цифрового кодирования, Теста Мюнстерберга на исследование внимания [15]. Эмоциональный статус пациентов оценивался с помощью Шкалы депрессии Бека и Шкалы оценки личностной и ситуационной тревоги Спилбергера.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Распределение количественных переменных оценивали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова. Для межгрупповых сравнений количественных переменных использовали t-критерий Стьюдента или U-тест Манна—Уитни, качественных переменных — критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты. У 34 (68%) пациентов диагностирована цереброваскулярная болезнь (церебральная микроангиопатия по данным МРТ), у 12 (24%) — нарушения эмоционально-аффективного характера (тревожно-депрессивные расстройства), у четырех человек (8%) соматической, неврологической и когнитивной патологии не выявлено.

На основании нейропсихологического исследования у 16 (32%) обследованных диагностировано СКС, у 34 (68%) — ЛКС.

Наследственность по КН (наличие деменции у ближайших родственников) анамнестически была выявлена у 26 человек (52%).

Инфаркт миокарда отмечался в анамнезе у одного пациента (2%), сахарный диабет — у 6 (12%), артериальная гипертензия — у 30 (60%), гипотиреоз — у 6 (12%).

При сравнении пациентов с СКС и ЛКС было выявлено, что пациенты с ЛКС старше ($64,03 \pm 8,87$ года), чем пациенты с СКС ($53,81 \pm 6,75$ года; $p < 0,0001$). Различия между группами с СКС и ЛКС по данным инструментальных и лабораторных исследований представлены в табл. 1. У пациентов с ЛКС статистически достоверно чаще выявляются сахарный

Таблица 1. Сравнение инструментальных и лабораторных показателей пациентов с СКС и ЛКС (приведены значимые различия)

Table 1. Comparison of instrumental and laboratory parameters in patients with SjCD and SCD (only significant differences are shown)

Показатель	Характер когнитивного снижения	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
Сахарный диабет в анамнезе	СКС	0,0000	0,00000	0,00000	$\leq 0,012$
	ЛКС	0,1765	0,38695	0,06636	
Артериальная гипертензия в анамнезе	СКС	0,3125	0,47871	0,11968	$\leq 0,006$
	ЛКС	0,7353	0,44781	0,07680	
ЭКГ	СКС	0,0000	0,00000	0,00000	$\leq 0,027$
	ЛКС	0,4706	0,79982	0,19398	
Глюкоза, ммоль/л	СКС	5,0850	0,45162	0,14281	$\leq 0,016$
	ЛКС	5,7121	0,86327	0,19805	
Триглицериды, ммоль/л	СКС	1,09000	0,468127	0,165508	$\leq 0,026$
	ЛКС	1,73438	0,846845	0,211711	
ЛПВП, ммоль/л	СКС	1,7700	0,30688	0,10229	$\leq 0,006$
	ЛКС	1,3680	0,29030	0,07496	
ЛПНП, ммоль/л	СКС	2,7356	0,92932	0,30977	$\leq 0,028$
	ЛКС	3,6569	0,94502	0,23626	

Примечание. ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

диабет, артериальная гипертензия в анамнезе и соответственно более выраженные изменения на ЭКГ, повышенные значения глюкозы, триглицеридов и липопротеидов в крови по сравнению с пациентами с СКС (см. табл. 1).

Генетическое исследование было выполнено 20 пациентам: ген *APOE4* был обнаружен у 6 (30%). В табл. 2 приведено сравнение групп пациентов с ДУКС в зависимости от наличия гена *APOE4*. Было выявлено, что пациенты с геном *APOE4* имели статистически достоверно более низкий общий балл по КШОПС, хуже справлялись с пробой на конструктивный праксис «Кубик», с графомоторной пробой «Забор» и с тестом последовательного соединения цифр и букв (часть В). При анализе нейровизуализационных показателей у пациентов – носителей гена *APOE4* был обнаружен меньший объем гиппокампов.

При нейропсихологическом исследовании пациенты с СКС отличались от пациентов с ЛКС достоверно лучшими показателями по называнию литеральных и категориальных ассоциаций, прохождению теста Бентона, теста последовательного соединения цифр (часть А) и теста последовательного соединения цифр и букв (часть В), показателям теста символно-цифрового замещения и тесту Мюнстерберга (см. табл. 2). По общим баллам скрининговых шкал КШОПС и ШОЛД группы не различались, выявлено достоверное различие по отдельным субтестам этих шкал – ориентации во времени (КШОПС) и простой реакции выбора (ШОЛД; табл. 3).

Было проведено сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия клинически значимой депрессии (сумма баллов по Шкале депрессии Бека >15; табл. 4). Было выявлено, что пациенты без депрессии статистически достоверно лучше выполняют тест называния категориальных ассоциаций, тест на конструктивный праксис «Кубик», графомоторную пробу «Забор», тест последовательного соединения цифр и букв (часть В), называют больше слов при непосредственном воспроизведении и в целом в тесте на память «12 слов» по сравнению с пациентами с депрессией.

Таблица 2. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия гена *APOE4* (приведены только значимые различия)

Table 2. Comparison of neuropsychological parameters in patients with PMCD depending on the presence of the *APOE4* gene (only significant differences are shown)

Нейропсихологический показатель	Наличие <i>APOE4</i>	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
КШОПС, общий балл	Не обнаружен Обнаружен	29,3333 28,0000	0,70711 2,82843	0,23570 1,41421	≤0,024
Проба «Кубик», баллы	Не обнаружен Обнаружен	0,0000 0,3333	0,00000 0,81650	0,00000 0,33333	≤0,003
Графомоторная проба «Забор», баллы	Не обнаружен Обнаружен	0,0909 0,6667	0,30151 0,81650	0,09091 0,33333	≤0,004
ТПСЦБ, с	Не обнаружен Обнаружен	88,8182 134,0000	25,11501 106,23182	7,57246 43,36896	≤0,002
Наличие микро-ангиопатии по Fazekas на МРТ, степень	Не обнаружен Обнаружен	0,8000 0,6667	0,42164 0,81650	0,13333 0,33333	≤0,041
Объем левого гиппокампа, мм ³	Не обнаружен Обнаружен	2643,2500 2392,4000	274,17187 555,86626	96,93439 248,59095	
Объем правого гиппокампа, мм ³	Не обнаружен Обнаружен	2833,1250 2471,9000	496,36117 424,74910	175,49017 189,95357	≤0,009

Таблица 3. Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с СКС и ЛКС

Table 3. Comparison of neuropsychological parameters in patients with SjCD and SCD

Показатель	Степень КН	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
Ассоциации, количество слов:					
	СКС	17,3750	6,75154	1,68789	≤0,045
	ЛКС	13,9412	4,83636	0,82943	
	ЛКС	13,9412	4,83636	0,82943	
категориальные	СКС	22,0000	8,18128	2,04532	≤0,003
	ЛКС	16,5000	4,15057	0,71182	
	ЛКС	16,5000	4,15057	0,71182	
	ЛКС	16,5000	4,15057	0,71182	
КШОПС, баллы:					
	СКС	5,0000	0,00000	0,00000	≤0,044
	ЛКС	4,8824	0,32703	0,05609	
	ЛКС	4,8824	0,32703	0,05609	
во времени	СКС	29,3125	0,60208	0,15052	
	ЛКС	29,2059	0,80827	0,13862	
	ЛКС	29,2059	0,80827	0,13862	
	ЛКС	29,2059	0,80827	0,13862	
общий балл	СКС	5,0000	0,00000	0,00000	≤0,044
	ЛКС	4,8824	0,32703	0,05609	
Тест рисования часов, баллы	СКС	9,2500	1,69312	0,42328	
	ЛКС	8,6471	2,20031	0,37735	
ШОЛД, баллы:					
	СКС	3,0000	0,00000	0,00000	≤0,044
	ЛКС	2,8788	0,33143	0,05770	
	ЛКС	2,8788	0,33143	0,05770	
	СКС	2,9375	0,25000	0,06250	
	ЛКС	2,8182	0,39167	0,06818	
	ЛКС	17,4375	0,72744	0,18186	
	ЛКС	17,0909	0,84275	0,14670	
Тест Бентона, баллы	СКС	12,8000	1,47358	0,38048	≤0,014
	ЛКС	11,7097	1,29598	0,23277	
ТПСЦ, с	СКС	36,1875	10,79023	2,69756	≤0,03
	ЛКС	46,3824	21,50830	3,68864	

Продолжение табл. 3
Continuing of table 3

Показатель	Степень КН	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
ТПСЦБ, с	СКС ЛКС	85,1333 124,1667	21,97683 58,02620	5,67439 10,59409	≤0,002
Тест «12 слов», баллы:					
НВ самостоятельно	СКС ЛКС	8,5625 7,8824	1,15289 1,57181	0,28822 0,26956	
НВ общий балл	СКС ЛКС	12,0000 11,9412	0,00000 0,23883	0,00000 0,04096	
ОВ	СКС ЛКС	9,3750 8,6471	1,31022 1,49509	0,32755 0,25641	
ОВ общий балл	СКС ЛКС	11,9375 11,9118	0,25000 0,28790	0,06250 0,04937	
общий балл	СКС ЛКС	23,9375 23,8529	0,25000 0,35949	0,06250 0,06165	
Тест символично-цифрового замещения:					
общее количество ответов	СКС ЛКС	50,1429 37,5556	7,56365 10,42310	2,02147 2,00593	≤0,0001
количество правильных ответов	СКС ЛКС	49,5714 36,8148	7,52140 10,34050	2,01018 1,99003	≤0,0001
Общий балл по Шкале депрессии Бека	СКС ЛКС	11,5333 19,2667	6,90617 8,18297	1,78317 1,49400	≤0,002
Тревожность, баллы:					
личностная	СКС ЛКС	41,2667 49,8276	7,24536 8,50659	1,87074 1,57963	0,001
ситуативная	СКС ЛКС	37,6667 42,5517	10,72158 9,00233	2,76830 1,67169	
Повторение цифр, количество цифр:					
вперед	СКС ЛКС	5,9231 5,7667	1,18754 1,04000	0,32936 0,18988	
назад	СКС ЛКС	5,0000 4,3333	1,22474 1,06134	0,33968 0,19377	
общее	СКС ЛКС	10,9231 10,1000	2,25320 1,74889	0,62493 0,31930	
Тест Мюнстерберга, количество слов	СКС ЛКС	20,3333 15,7857	3,79793 4,93931	1,09637 0,93344	0,004

Примечание. НВ — непосредственное воспроизведение; ОВ — отсроченное воспроизведение.

Таблица 4. Сравнение нейропсихологических и нейровизуализационных показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия клинической депрессии

Table 4. Comparison of neuropsychological and neuroimaging parameters in patients with PMCD depending on the presence of clinical depression

Показатель	Наличие депрессии	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
Ассоциации, количество слов:					
литеральные	Нет Есть	16,9500 13,7600	7,17066 4,19603	1,60341 0,83921	
категориальные	Нет Есть	20,3000 16,7200	7,66468 4,09797	1,71388 0,81959	≤0,019

При сравнении нейровизуализационных показателей пациентов с СКС и ЛКС была выявлена статистически достоверно более выраженная степень медиальной темпоральной атрофии (атрофии гиппокампов) у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС (табл. 5).

Обсуждение. Сравнение нейропсихологических показателей подтвердило правомерность выделения СКС и ЛКС, показанную в предыдущих исследованиях [1, 10, 16–18]. Нужно отметить, что максимальными различия между группами СКС и ЛКС были по тестам на скорость психических реакций и внимание (тест на беглость речи, ТПСЦ, ТПСЦБ, тест на символично-цифровое замещение и Тест Мюнстерберга на внимание), что может быть обусловлено влиянием сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска, которые достоверно чаще отмечались у пациентов с ЛКС. Это согласуется с данными еще одного нашего исследования [10], которое показало влияние сердечно-сосудистых факторов на лобно-подкорковые функции. Аналогичные данные получены в исследовании других авторов [19] и в наших исследованиях пациентов с СКС и ЛКС [17, 18].

При анализе данных пациентов в зависимости от наличия гена *APOE4* было выявлено, что пациенты — носители гена *APOE4* хуже справились с рядом тестов, у них был обнаружен меньший объем гиппокампов, но различия достигали статистической значимости для данных о правом гиппокампе. В ряде исследований было показано, что сочетание наличия *APOE* с маркерами бета-амилоида 42 и тау-протеина может увеличивать риск развития альцгеймеровской деменции у пациентов с СКС [20], а авторы некоторых недавних исследований сообщают о сочетании маркеров бета-амилоида и тау-протеина с *APOE ε4* при БА [21]. Полученные нами данные могут свидетельствовать в пользу рассмотрения СКС — ЛКС — УКН как стадий единого патологического процесса, который может привести к развитию более тяжелого когнитивного дефекта в будущем.

Нейровизуализационное исследование пациентов с ДУКС показало статистически достоверно большую

выраженность медиальной темпоральной атрофии у пациентов с ЛКС по сравнению с пациентами с СКС, что, возможно, объясняет нарастание когнитивного дефицита в динамике у этих пациентов.

Сравнение нейропсихологических показателей пациентов с ДУКС в зависимости от наличия клинической депрессии показало, что пациенты без депрессии статистически достоверно лучше выполняют ряд нейропсихологических тестов, в том числе и тесты на память. Одновременно у пациентов с депрессией была выявлена при МРТ достоверно более выраженная степень корковой атрофии. Показано, что во время эпизодов депрессии в гиппокампе наблюдаются патологические изменения в виде потери отростков дендритов, синапсов, глии и нарушения нейрогенеза, что приводит к уменьшению объема гиппокампа, которое можно выявить при проведении МРТ [14]. Гиппокамп является ключевой структурой в обучении и запоминании, дорсолатеральная префронтальная кора обеспечивает функции памяти, внимания, а также отвечает за мотивационную сферу и исполнительные функции. Эти функции нарушаются при депрессии [22], что может объяснить более низкие показатели тестов на память в этой группе пациентов.

В связи с этим можно рассмотреть возможности медикаментозной профилактики нарастания когнитивного дефицита наряду с немедикаментозными методами коррекции, которые в настоящее время являются основными при ведении подобных пациентов.

Одним из наиболее перспективных препаратов для лечения нарушений памяти в пожилом возрасте является блокатор NMDA-рецепторов акатинол мемантин. Данный препарат обладает нейропротекторным и симптоматическим ноотропным эффектом. Избыточная глутаматергическая медиация является одним из ключевых механизмов повреждения нейронов как при нейродегенеративном процессе, так и при ишемическом поражении головного мозга. Блокируя рецепторы к глутамату, акатинол мемантин уменьшает опосредованную данным медиатором нейротоксичность, что и лежит в основе

Продолжение табл. 4

Continuing of table 4

Показатель	Наличие депрессии	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
КШОПС, общий балл	Нет Есть	29,3000 29,2800	0,65695 0,73711	0,14690 0,14742	
Тест рисования часов, баллы	Нет Есть	9,0500 8,8000	1,82021 2,19848	0,40701 0,43970	
Проба «Кубик», баллы	Нет Есть	0,0500 0,2000	0,22361 0,57735	0,05000 0,11547	≤0,023
Графомоторная проба «Забор», баллы	Нет Есть	0,1000 0,2800	0,30779 0,54160	0,06882 0,10832	≤0,008
ШОЛД, общий балл	Нет Есть	17,5000 16,9600	0,68825 0,88882	0,15390 0,17776	
Тест Бентона, баллы	Нет Есть	12,7368 11,7826	1,24017 1,20441	0,28451 0,25114	
ТПСЦ, с	Нет Есть	37,4000 43,2000	13,83512 17,36136	3,09363 3,47227	
ТПСЦБ, с	Нет Есть	96,5500 122,0833	32,29547 63,17740	7,22149 12,89603	≤0,027
Тест «12 слов»: НВ, общий балл	Нет Есть	12,0000 11,9200	0,00000 0,27689	0,00000 0,05538	≤0,007
ОВ, общий балл	Нет Есть	11,9500 11,8800	0,22361 0,33166	0,05000 0,06633	
общий балл	Нет Есть	23,9500 23,8000	0,22361 0,40825	0,05000 0,08165	≤0,02
Тест символично-цифрового замещения: общее количество ответов	Нет Есть	43,7895 40,1818	11,31164 11,11257	2,59507 2,36921	
количество правильных ответов	Нет Есть	43,2632 39,3636	11,13973 11,18479	2,55563 2,38461	
Общий балл по Шкале депрессии Бека	Нет Есть	9,2500 22,6400	2,98901 6,60101	0,66836 1,32020	≤0,008
Тревожность, баллы: личностная	Нет Есть	42,3000 50,9130	8,09223 8,11235	1,80948 1,69154	
ситуативная	Нет Есть	37,9500 42,9130	9,85407 9,18454	2,20344 1,91511	
Наличие микроангиопатии, баллы	Нет Есть	0,5833 0,8125	0,51493 0,40311	0,14865 0,10078	≤0,025
Наличие микроангиопатии по Fazekas на МРТ, степень	Нет Есть	0,5833 0,9375	0,51493 0,57373	0,14865 0,14343	
Степень медиальной темпоральной атрофии	Нет Есть	0,3333 0,7500	0,49237 0,57735	0,14213 0,14434	≤0,05
Наличие экстравазации, баллы	Нет Есть	0,0833 0,0000	0,28868 0,00000	0,08333 0,00000	≤0,021
Объем левого гиппокампа, мм ³	Нет Есть	2691,8750 2371,4167	382,07280 417,16717	135,08313 120,42579	
Объем правого гиппокампа, мм ³	Нет Есть	2734,6875 2573,3636	270,26071 508,00655	95,55159 153,16974	

Таблица 5. Сравнение нейровизуализационных показателей пациентов с СКС и ЛКС

Table 5. Comparison of neuroimaging characteristics in patients with SjCD and SCD

Показатель	Степень КН	Среднее	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего	p
Наличие микро-ангиопатии, баллы	СКС ЛКС	0,7143 0,8125	0,48795 0,40311	0,18443 0,10078	
Наличие микро-ангиопатии по Fazekas на МРТ, степень	СКС ЛКС	0,7143 0,9375	0,48795 0,57373	0,18443 0,14343	
Степень медиальной темпоральной атрофии	СКС ЛКС	0,2857 0,8125	0,48795 0,54391	0,18443 0,13598	≤0,039
Наличие экстравазации, баллы	СКС ЛКС	0,1429 0,0000	0,37796 0,00000	0,14286 0,00000	
Объем левого гиппокампа, мм ³	СКС ЛКС	2331,5000 2537,0000	234,05234 369,18056	165,50000 130,52504	
Объем правого гиппокампа, мм ³	СКС ЛКС	2941,5000 2762,5000	120,91526 486,44659	85,50000 171,98484	

нейропротекторного эффекта препарата. Установлено, что акатинол мемантин благоприятно действует на широкий спектр нейропсихологических функций, включающий внимание, память, речевую активность, зрительно-пространственные функции. Возможно, в основе этого эффекта лежит относительно избирательное действие на управляющие когнитивные функции [23]. Последнее может объясняться его дофаминомиметическим воздействием, потенциально способствующим улучшению функционирования лобной коры. Дофаминомиметическое действие акатинола мемантина может объясняться усилением высвобождения дофамина и непосредственным воздействием на D2-дофаминовые рецепторы [24–26]. Наличие у мемантина нейропротекторных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе ранней когнитивной дисфункции [26]. В литературе имеются данные о применении этого препарата только на этапе УКН. По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [27], при лечении акатинолом мемантином пациентов с амнестическим типом УКН наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в цереброспинальной жидкости. Известно, что уже на ранних стадиях болезни Альцгеймера происходит снижение содержания в цереброспинальной жидкости олигомеров амилоидного белка в связи с процессом патологического амилоидогенеза и собственно накоплением бета-амилоида в виде бляшек в головном мозге, а также повышение содержания индикатора клеточного распада тау-

протеина. В приведенном выше исследовании было получено достоверное увеличение концентрации бета-амилоида 42 на фоне лечения акатинолом мемантином при сравнении с исходным анализом. В группе пациентов, не получавших препарат, различий в уровнях нейрохимических показателей до и на фоне терапии не было получено. Таким образом, на фоне лечения мемантином у пациентов с УКН статистически достоверного усугубления КН отмечено не было. На фоне проведения стандартной сосудистой и метаболической терапии у пациентов с УКН отмечалось статистически достоверное усугубление КН по ряду нейропсихологических показателей. Прогрессирование КН и их конверсия в болезнь Альцгеймера произошли на фоне проведения стандартной терапии [27].

Акатинол мемантин исследовался при экспериментальном повреждении головного мозга: инфаркте,

травме, хронической ишемии головного мозга и других состояниях, при этом были отмечены уменьшение объема нейронального повреждения, улучшение когнитивных функций, что позволило говорить о его нейропротекторных свойствах [28–30]. Проведенные исследования показали также хороший эффект акатинола мемантина в лечении недементных (умеренных) КН, особенно при преобладании нарушений управляющих лобных функций [28–30]. Полученные результаты дают основание к изучению вопроса о применении мемантина у пациентов с ранними формами когнитивного снижения. Однако нужно отметить, что все приведенные исследования носили пилотный характер и для подтверждения их результатов необходимо проведение двойных слепых плацебоконтролируемых исследований.

Заключение. Проведенное исследование показало, что выделение ДУКС правомерно, имеет большое клиническое значение для профилактики нарастания когнитивного дефицита. Данное исследование подтвердило высокую значимость сердечно-сосудистых, эмоционально-аффективных факторов риска в развитии ДУКС, что предполагает воздействие на данные факторы риска при ведении пациентов с ДУКС. Одновременно нужно рассматривать и другие методы медикаментозной профилактики нарастания когнитивного дефицита: в частности, обсуждается возможность применения акатинола мемантина, что требует проведения дополнительных клинических исследований в будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно НН, Захаров ВВ, Коберская НН и др. «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства. *Неврологический журнал*.

2017;(4):198–204.
doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204.
[Yakhno NN, Zakharov VV, Koberskaya NN, et al. «Pre-moderate» (subjective and light

cognitive disorders. *Nevrologichesky zhurnal*. 2017;22(4):198–204.
doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-198-204 (In Russ.).]

2. Eckerström M, Skoogh J, Rolstad S, et al. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q) — a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls. *Int Psychogeriatr*. 2013 Mar;25(3):420-30. doi: 10.1017/S1041610212001846. Epub 2012 Dec 4.
3. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
4. Mendonca MD, Alves L, Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016 Mar;31(2):105-14. doi: 10.1177/1533317515592331
5. Gifford KA, Liu D, Lu Z, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*. 2014 May;10(3):319-27. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.007. Epub 2013 Jul 16.
6. Kaup AR, Nettiksimmons J, LeBlanc ES, Yaffe K. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*. 2015 Nov 24;85(21):1852-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002153. Epub 2015 Oct 28.
7. Neto AS, Nitrini R. Subjective cognitive decline of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):11-24. doi: 10.1590/S1980-5764-2016DN1003002
8. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan;6(1):11-24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002
9. Reisberg B, Pritchard L, Mosconi L, et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2008 Jan;4(1 Suppl 1):S98-S108. doi: 10.1016/j.jalz.2007.11.017
10. Коберская НН, Яхно НН, Гридин ВН, Смирнов ДС. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на доумеренное когнитивное снижение в среднем и пожилом возрасте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):13-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-13-17 [Koberskaya NN, Yakhno NN, Gridin VN, Smirnov DS. Influence of cardiovascular risk factors on pre-mild cognitive decline at middle and old age. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):13-7. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-13-17 (In Russ.)].
11. Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry*. 2008;63:609-18. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.030. Epub 2007 Aug 27.
12. Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, et al. Prevalence and predictors of «subjective cognitive complaints» in the Sydney Memory and Ageing Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:701-10. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181df49fb
13. Lehrner J, Moser D, Klug S, et al. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic. *Int Psychogeriatr*. 2014;26:463-73. doi: 10.1017/S1041610213002263. Epub 2013 Dec 5.
14. Яхно НН, Коберская НН, Перепелов ВА и др. Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампов и нейропсихологические показатели у пациентов с болезнью Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):28-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-28-32 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Perepelov VA, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging morphometry and neuropsychological parameters in patients with Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):28-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-28-32 (In Russ.)].
15. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p. (In Russ.)].
16. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(5):32-7. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-5-32-37 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. Influence of the age factor on pre-mild cognitive impairment. *Rossiyskiy nevrologicheskii zhurnal*. 2019;24(5):32-7. doi: 10.30629/2658-7947-2019-24-5-32-37 (In Russ.)].
17. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных, сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Неврологический журнал*. 2018;23(4):184-90. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The Influence of Age, Gender, Comorbide Cardiovascular and Emotional Factors on Subjective Cognitive Decline. *Nevrologicheskii zhurnal* = *Neurological Journal*. 2018;23(4):184-9. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-3-184-189 (In Russ.)].
18. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Nevrologicheskii zhurnal* = *Neurological Journal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].
19. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Перепелова ЕМ и др. Перфузия головного мозга, когнитивные функции и сосудистый возраст у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018;58(5):23-31. doi: 10.18087/cardio.2018.5.10117 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Perepelova EM, et al. Brain Perfusion, Cognitive Functions, and Vascular Age in Middle Aged Patients With Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2018;58(5):23-31 (In Russ.)].
20. Colijn MA, Grossberg GT. Amyloid and Tau Biomarkers in Subjective Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015;47:1-8. doi: 10.3233/JAD-150180
21. Zwan MD, Villemagne VL, Dore V, et al. Subjective Memory Complaints in APOEε4 Carriers are Associated with High Amyloid-beta Burden. *J Alzheimers Dis*. 2016;49:1115-22. doi: 10.3233/JAD-150446
22. Латышева НВ, Филатова ЕГ. Применение антидепрессантов в общей клинической практике: Учебное пособие. Москва: Изд-во МАИ; 2021. 80 с. [Latysheva NV, Filatova EG. *Primenenie antidepressantov v obshchej klinicheskoy praktike: Uchebnoe posobie* [The Use of Antidepressants in General Clinical Practice: A Study Guide]. Moscow: Izd-vo MAI; 2021. 80 p. (In Russ.)].
23. Cowburn R, Hardy J, Roberts P, Briggs R. Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1988 Mar 21;86(1):109-13. doi: 10.1016/0304-3940(88)90192-9
24. Ambrozi L, Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine — results of a phase II double-blind study. *Pharmacopsychiatry*. 1988 May;21(3):144-6. doi: 10.1055/s-2007-1014666
25. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov VA. *Dyskirculyatornaya encefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstrojstva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.)].

26. Коберская НН. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа. *Медицинский совет*. 2015;(5):40-5. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-40-45

[Koberskaya NN. The clinical, diagnostic and therapeutic aspects of amnestic mild cognitive impairment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(5):40-5. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-40-45 (In Russ.)].

27. Успенская ОВ, Яхно НН. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование). *Неврологический журнал*. 2009;14(3):37-40.

[Uspenskaya OV, Yahno NN. The effect of memantine on the cognitive functions of patients with amnestic variant of the syndrome of mild cognitive disorders (clinical, psychological and neurochemical study). *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2009;14(3):37-40 (In Russ.)].

28. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Группа Ремедиум; 2014.

[Parfenov VA, Zaharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstrojstva* [Cognitive impairment]. Moscow: Gruppya Remedium; 2014 (In Russ.)].

29. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность мемантина у пациентов с недементными

когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8.

[Yahno NN, Preobrazhenskaya IS, Zaharov VV, Mhitaryan EA. The efficacy of memantine in patients with non-demented cognitive impairment. Results of multicenter clinical follow-up. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2010;15(2):52-8 (In Russ.)].

30. Захаров ВВ. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;4(Вып. 42. Неврология):6-14.

[Zaharov VV. Glutamatergic therapy in the recovery period after ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;4(Iss. 42. Nevrologiya):6-14 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.06.2021/10.07.2021/13.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01112 мк. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was carried out with the financial support of the RFBR within the framework of the scientific project №19-29-01112 mk. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Коберская Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Перепелов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-4741-1988>

Смирнов Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-8683-4430>