

## **ВЛИЯНИЕ РЕАКТИВАЦИИ ЛАТЕНТНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ И КЛИНИЧЕСКУЮ ДИНАМИКУ ПРИ УМЕРЕННОМ КОГНИТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ**

Малашенкова И. К. <sup>1,2,3</sup>,

Крынский С. А. <sup>1,3</sup>,

Хайлов Н. А. <sup>1</sup>,

Ратушный А. Ю. <sup>4</sup>,

Огурцов Д. П. <sup>1,2</sup>,

Чернякова К. А. <sup>1</sup>,

Ануфриева О. В. <sup>1,5</sup>,

Гончаров Д. Б. <sup>6</sup>,

Аббазова Е. В. <sup>6</sup>,

Баранец М. С. <sup>6</sup>,

Андрющенко А. В. <sup>3,7</sup>,

Савилов В. Б. <sup>3</sup>,

Костюк Г. П. <sup>3</sup>,

Дидковский Н. А. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия.

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия.

<sup>3</sup> ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

<sup>4</sup> ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук»», Москва, Россия.

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

<sup>6</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия.

<sup>7</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

**AN IMPACT OF LATENT TOXOPLASMOSIS REACTIVATION ON  
IMMUNE SYSTEM AND CLINICAL DYNAMICS IN PATIENTS WITH  
MILD COGNITIVE IMPAIRMENT**

Malashenkova I. K. <sup>a, b, c,</sup>

Krynskiy S. A. <sup>a, c,</sup>

Khailov N. A. <sup>a,</sup>

Ratushnyy A. Yu. <sup>d</sup>

Ogurtsov D. P. <sup>a, b,</sup>

Chernyakova K. A. <sup>a,</sup>

Anufrieva O. V. <sup>a, e,</sup>

Goncharov D. B. <sup>f,</sup>

Abbazova E. V. <sup>f,</sup>

Baranets M. S. <sup>f,</sup>

Andryushchenko A. V. <sup>c, g,</sup>

Savilov V. B. <sup>c,</sup>

Kostyuk G. P. <sup>c,</sup>

Didkovsky N. A. <sup>b</sup>

<sup>a</sup> National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia.

<sup>b</sup> Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia.

<sup>c</sup> N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia.

<sup>d</sup> Russian State Research Center “Institute of Biomedical Problems”, Moscow, Russia.

<sup>e</sup> State federal-funded educational institution of higher professional training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

<sup>f</sup> N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology,  
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia.

<sup>g</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

## Резюме

Умеренные когнитивные расстройства (MCI) в ряде случаев предшествуют развитию деменции. Нейровоспаление – один из ключевых факторов патогенеза нейродегенерации. Хронические инфекции и паразитарные инвазии вносят важный вклад в развитие и поддержание нейровоспаления. Имеются данные о связи риска прогрессирования MCI с системным воспалением, расстройствами клеточного и гуморального иммунитета. В этом контексте привлекает внимание возможная роль *Toxoplasma gondii*, распространенного внутриклеточного патогена, в патогенезе и прогрессировании MCI. В настоящее время частота и клиническая роль реактивации хронического токсоплазмоза при MCI остается неизвестной. С учетом иммуотропного действия *Toxoplasma gondii*, актуально также исследование связи реактивации латентного токсоплазмоза с параметрами иммунитета и содержанием медиаторов воспаления при MCI. Цель работы - изучение частоты реактивации хронического токсоплазмоза и ее ассоциаций с параметрами клеточного иммунитета, уровнем основных цитокинов и хемокинов, а также динамикой когнитивных нарушений при MCI. В основную группу вошли 130 пациентов с MCI, в группу сравнения – 81 человек с легкими когнитивными расстройствами (preMCI). В сыворотке крови определяли антитела IgG, IgM и IgA к *Toxoplasma gondii* методом иммуноферментного анализа, концентрацию цитокинов и хемокинов методом мультиплексного анализа. Параметры клеточного иммунитета определяли с помощью проточной цитометрии. Для оценки достоверности различий использовали критерий Краскелла-Уоллеса с последующими попарными сравнениями по критерию Манна-Уитни. Впервые показана повышенная частота реактивации латентного токсоплазмоза (положительный результат определения IgA к *Toxoplasma gondii* в сочетании с содержанием IgG к *Toxoplasma gondii* более 50 МЕ/мл) при MCI. У пациентов с MCI при реактивации латентного токсоплазмоза выявлены признаки нарушений

активации Th1-звена клеточного иммунитета (более низкое содержание Т-клеток и их субпопуляций: CD57<sup>+</sup> терминально дифференцированных Т-хелперов и CD57<sup>+</sup> терминально дифференцированных цитотоксических Т-клеток), повышение содержания и активации NK-клеток. Показано что высокое содержание IgG к *Toxoplasma gondii* у пациентов связано с увеличением уровня нейровоспалительных маркеров CCL4 и CCL20, а также с менее благоприятной клинической динамикой в течение 1 года. Результаты указывают, что реактивация латентного токсоплазмоза при МСІ может быть клинически значима, а для ее выявления важно определение не только IgG и IgM, но и IgA к *Toxoplasma gondii*.

**Ключевые слова:** додементные когнитивные расстройства; иммуноглобулины; клеточный иммунитет; клиническая динамика; латентный токсоплазмоз; реактивация; хемокины.

## Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) in a number of cases precedes the development of dementia. Neuroinflammation is one of the key factors in neurodegeneration pathogenesis. Chronic infections and parasitic infestations contribute significantly to neuroinflammation. It has been evident about a link between systemic inflammation, disorders of cellular and humoral immunity and MCI progression. In this context, of particular interest is a role for a common intracellular pathogen *Toxoplasma gondii* may be involved in MCI pathogenesis and clinical dynamics. Currently, the frequency and clinical significance of toxoplasmosis reactivation in MCI remain unknown. Given *Toxoplasma gondii*-related immunotropic effects, it is also relevant to investigate an association between latent toxoplasmosis reactivation, immune parameters and inflammatory mediators in MCI. The study was aimed at assessing the frequency of chronic toxoplasmosis reactivation and its associations with cell immunity, levels of main cytokines and chemokines along with clinical dynamics in MCI. For this, individuals were divided into the following groups: main group included 130 patients with MCI, and comparison group – 81 patients with subjective cognitive impairment (preMCI). The serum was tested for anti-*Toxoplasma gondii* IgG, IgM, and IgA antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay, the concentration of cytokines and chemokines was determined by multiplex assay. Cell immunity was assessed using flow cytometry. The Kruskal-Wallis test was used to assess the significance of differences, followed by pairwise comparisons with Mann-Whitney test. An increased frequency of latent toxoplasmosis reactivation (positive for anti-*Toxoplasma gondii* IgA in combination with IgG >50 IU/mL) was observed in MCI. In MCI patients, reactivation of toxoplasmosis was associated with impaired activation of Th1-cell immunity (lower total and subset T-cell counts including CD4+CD57+ T-cells and CD8+CD57+ T-cells), as well as increased levels and activation of NK-cells. Higher anti-*Toxoplasma gondii* IgG level in patients was associated with elevated neuroinflammatory markers CCL4 and CCL20, and with

less favorable one-year-follow-up clinical dynamics. The results suggest that reactivation of latent toxoplasmosis in MCI may be clinically relevant, and it is important to determine not only anti-*Toxoplasma gondii* IgG and IgM, but also IgA to detect it.

**Keywords:** cell immunity; chemokines; clinical dynamics; immunoglobulins; latent toxoplasmosis; mild cognitive impairment; reactivation.

## 1 Введение

2 В мире от деменции ежегодно умирает около 1,89 миллиона человек и  
3 регистрируется около 10 миллионов новых случаев. Деменция занимает 7-е  
4 место среди причин смерти и инвалидности пожилых людей на 2025 год,  
5 наиболее распространённой ее причиной является болезнь Альцгеймера [46].  
6 Патоморфологические признаки этого заболевания включают атрофию  
7 гиппокампа и височной коры с вовлечением других участков коры больших  
8 полушарий. В тканях головного мозга обнаруживается накопление  
9 внеклеточных амилоидных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных  
10 клубков гиперфосфорилированного тау-белка, а также микроглиоз и  
11 реактивный астроцитоз [37].

12 Недавние достижения исследований указывают на нейровоспаление как  
13 на ключевой фактор патогенеза болезни Альцгеймера [41]. Термин  
14 «нейровоспаление» описывает очень сложную реакцию центральной нервной  
15 системы на инфекции, травмы и нейродегенеративную патологию. Это  
16 многофакторный процесс, характеризующейся устойчивой активацией  
17 микроглии и астроцитов, высвобождением цитокинов, хемокинов и других  
18 иммунных медиаторов, а также активацией инфламмасом (мультибелковых  
19 комплексов, ответственных за воспалительную реакцию) [20]. Надо отметить,  
20 что не только нейроглия, но и различные клетки периферической иммунной  
21 системы (Т-клетки, НК-клетки, В-клетки и нейтрофилы) могут участвовать в  
22 нейровоспалении и значительно влиять на прогрессирование болезни  
23 Альцгеймера [24]. Хроническая активация нейроглии за счет  
24 провоспалительных медиаторов, окислительного стресса, синаптической  
25 дисфункции и нарушения нейропротекции способствует прогрессирующему  
26 повреждению нейронов и нейродегенерации, и соответственно, снижению  
27 когнитивных функций и повышению смертности [20]. Механизмы  
28 нейровоспаления до сих пор полностью не расшифрованы. В целом  
29 воспаление является реакцией иммунной системы и сопряженных с ней систем

30 на повреждение, инфекцию, токсичные соединения или облучение. Острое  
31 воспаление, как правило, разрешается самопроизвольно. По-видимому,  
32 хроническое воспаление возникает при нарушении регуляторных механизмов,  
33 которые могут быть обусловлены наследственной предрасположенностью,  
34 старением, хроническим воздействием повреждающих факторов. При болезни  
35 Альцгеймера хроническое нейровоспаление могут инициировать отложения  
36 нейротоксичных агрегатов амилоида- $\beta$  и нейрофибриллярных клубков в  
37 центральной нервной системе (ЦНС). Повреждающее действие на нейроны  
38 нейровоспаления, олигомеров амилоида- $\beta$  и гиперфосфорилированного тау-  
39 белка взаимно усиливается и поддерживается, что формирует «порочный  
40 круг» патогенеза нейродегенерации [43].

41 Развитию нейровоспаления также способствуют предшествующие  
42 травмы, нарушения кровоснабжения и системное воспаление, важную роль  
43 играет и старение иммунной системы с дефицитом регуляторных и  
44 противоинфекционных механизмов. С учетом вышесказанного важным  
45 является вклад хронических инфекций и паразитарных инвазий в развитие  
46 нейровоспаления. Очевидно, что само присутствие инфекционных агентов  
47 может вызывать как местные, так и системные воспалительные реакции,  
48 способствующие повреждению клеток и гибели нейронов [36]. В этом  
49 отношении привлекает внимание возможная роль *Toxoplasma gondii* (*T.*  
50 *gondii*), внутриклеточного патогена, относящегося к типу *Apicomplexa*, в  
51 патогенезе болезни Альцгеймера. Серопозитивность взрослых лиц к *T. gondii*  
52 составляет от 15% до 60% [21]. Инвазирование, как правило, протекает со  
53 стертыми клиническими проявлениями или бессимптомно, после чего цисты,  
54 содержащие покоящиеся формы паразита (брадизоиты), персистируют в  
55 головном мозге и других тканях (латентный токсоплазмоз). *T. gondii*  
56 проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) уже на этапе первичного  
57 инфицирования за счет транспорта зараженными моноцитами и макрофагами,  
58 а также за счет инвазии эндотелиоцитов ГЭБ и последующего нарушения его

59 проницаемости [11]. Цисты *T. gondii* могут обнаруживаться в различных зонах  
60 головного мозга, наиболее часто - в гиппокампе, лобной и затылочной коре  
61 больших полушарий, базальных ганглиях. На экспериментальных животных  
62 показано, что латентный токсоплазмоз ассоциирован с нарушениями  
63 функциональной активности нейронов в гиппокампе и амигдале – областях,  
64 поражение которых связано с нарушением памяти и эмоций [34]. Имеются  
65 доказательства связи токсоплазмоза с повышенным риском заболеваний ЦНС,  
66 включая болезнь Альцгеймера, шизофрению, биполярное расстройство [9, 21].  
67 Так, по результатам мета-анализа, серопозитивность к *T. gondii* (обнаружение  
68 антител IgG к патогену) ассоциирована с повышением риска болезни  
69 Альцгеймера в 1,5 раз [30]. Полагают, что *T. gondii* способствует  
70 нейродегенерации за счет как прямого повреждающего действия на нейроны,  
71 так и косвенных механизмов, включая поддержание нейровоспаления и  
72 подавление иммунного ответа на внутриклеточные патогены в ЦНС, снижение  
73 секреции нейротрофических факторов и изменение баланса  
74 нейротрансмиттеров [31].

75 Проникая в организм человека, *T. gondii* вызывает как периферический  
76 системный иммунный ответ, так и иммунный ответ в ЦНС. В настоящее время  
77 аспекты иммунной защиты против *T. gondii* изучены недостаточно. В  
78 системный ответ на внутриклеточные паразиты вовлечены клетки  
79 естественного и адаптивного иммунитета, включая системы цитотоксичности.  
80 Также развивается гуморальный иммунный ответ против *T. gondii*, происходит  
81 дифференцировка плазматических клеток и В-клеток памяти, способных к  
82 продукции антител различных изотипов. Формируется нестерильный  
83 иммунитет против *T. gondii*, который препятствует реактивации брадизоитов  
84 [13, 36].

85 Иммунный ответ против *T. gondii* в ЦНС изучается на  
86 экспериментальных животных. Антигенпрезентирующими клетками  
87 являются нейроны и нейроглия, в основном микроглия и астроциты, кроме

88 того, в головном мозге есть как резидентные лимфоциты и макрофаги, так и  
89 периферические иммунные клетки, которые участвуют в высших функциях  
90 ЦНС, гомеостазе и репарации и вовлекаются в воспалительный ответ. Клетки  
91 микроглии по сути являются иммунокомпетентными клетками ЦНС и  
92 обладают характеристиками клеток врожденного иммунитета. Активация  
93 микроглии сопровождается продукцией медиаторов воспаления:  
94 интерлейкинов (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-15, IL-18, IL-23, IL-33, IL-10,  
95 интерферона- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и широким  
96 спектром хемокинов. В области паразитарных цист отмечается выраженное  
97 повышение экспрессии транскрипционного фактора NF $\kappa$ B, стимулирующего  
98 воспаление [14]. Под действием брадизоитов *T. gondii* стимулируются  
99 CD3+CD4+ Т-хелперы типа Th1, вырабатывающие провоспалительные  
100 медиаторы адаптивного иммунитета - IFN $\gamma$  и IL-2. IFN $\gamma$  является ключевым  
101 цитокином, повышающим активность и киллерные функции систем  
102 цитотоксичности, дендритных клеток и фагоцитов. CD8+ Т-клетки играют  
103 важную роль в адаптивных иммунных реакциях против внутриклеточных  
104 инфекций благодаря способности осуществлять киллинг зараженных клеток и  
105 продуцировать цитокины, включая IFN $\gamma$ , активирующие ответ против  
106 патогенов в соседних клетках. Как отмечалось выше, в ЦНС есть резидентные  
107 и привлеченные с периферии воспалительным процессом CD8+ и CD4+ Т-  
108 клетки. По-видимому, имеет место тесное взаимодействие между системной  
109 иммунной системой и иммунной системой мозга при инвазировании *T. gondii*  
110 и хроническом токсоплазмозе, но эта область требует активного исследования.

111 При хроническом токсоплазмозе избыточная секреция Th1-цитокинов,  
112 медиаторов воспаления и активация микроглии по типу M1 могут  
113 способствовать отложению амилоида- $\beta$  и повреждению нейронов [17]. Так, в  
114 экспериментальной модели хронического токсоплазмоза на мышах после  
115 внутригиппокампального введения амилоида- $\beta$  показана более высокая  
116 скорость развития и выраженность когнитивных нарушений [26]. Важно

117 отметить, что при хроническом токсоплазмозе соотношение активации  
118 адаптивного Th1-ответа и врожденного иммунного ответа зависит от возраста,  
119 состояния иммунного ответа, штамма паразита и других факторов. Может  
120 наблюдаться функциональное истощение CD3+CD4+ Т-хелперов, что  
121 вызывает снижение цитотоксических функций CD3+CD8+ цитотоксических  
122 Т-клеток, препятствуя элиминации зараженных клеток и приводя к  
123 реактивации инфекции [23]. Также *T. gondii* вызывает снижение синтеза  
124 индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), фермента метаболизма триптофана,  
125 играющего важную роль в регуляции воспаления и поддержании баланса  
126 нейротрансмиттеров в ЦНС [44].

127 Умеренные когнитивные расстройства (mild cognitive impairment, MCI,  
128 F06.77 и F06.78 по Международной классификации болезней 10 пересмотра  
129 (МКБ-10), 6D71 по МКБ-11) характеризуются нарушениями когнитивных  
130 функций, которые отмечаются самим пациентом или его близкими,  
131 подтверждаются с помощью нейропсихологических шкал, но не достигают  
132 степени деменции. В ряде случаев MCI выступают в качестве ранней  
133 клинической стадии болезни Альцгеймера. Изучение патогенеза MCI и  
134 факторов риска их прогрессирования актуально для поиска эффективных  
135 способов ранней диагностики и профилактики прогрессирования  
136 нейродегенерации. По данным литературы, практически не изучена частота  
137 латентного токсоплазмоза при MCI, а также его связь с клиническим течением  
138 MCI, что не позволяет оценить место *T. gondii* в качестве инфекционного  
139 фактора риска прогрессирования когнитивных нарушений на их додементном  
140 этапе, когда лечебно-профилактические мероприятия могут быть наиболее  
141 эффективны. Также следует отметить, что в работах, где оценивалась роль *T.*  
142 *gondii* в качестве фактора риска нейродегенерации, изучалась только частота  
143 инвазирования (серопозитивность по IgG к *T. gondii*), но не оценивались  
144 маркеры активности инфекции. В настоящее время частота и клиническая  
145 роль реактивации хронического токсоплазмоза при MCI остается неизвестной

146 [30]. По имеющимся данным, важную роль для ее оценки играет определение  
147 антител изотипа IgA, но их содержание у пациентов этой группы до сих пор  
148 не изучалось [2, 42].

149 Имеются данные о связи риска прогрессирования когнитивных  
150 расстройств при MCI с признаками системного воспаления, высоким уровнем  
151 маркеров нейровоспаления, расстройствами клеточного и гуморального  
152 иммунитета [18, 27, 50]. С учетом способности *T. gondii* заражать иммунные  
153 клетки и влиять на их функциональную активность, отдельной актуальной  
154 задачей является исследование связи реактивации латентного токсоплазмоза с  
155 состоянием иммунитета, включая содержание медиаторов воспаления,  
156 которые оказывают повреждающий эффект на ЦНС, у пациентов с MCI.

157 Целью данной работы стало изучение частоты реактивации  
158 хронического токсоплазмоза и ее ассоциаций с параметрами клеточного  
159 иммунитета, уровнем основных цитокинов и хемокинов, а также динамикой  
160 когнитивных нарушений при умеренных когнитивных расстройствах (MCI).

## 161 2 Материалы и методы

162 В исследование в качестве основной группы включены 130 пациентов с  
163 умеренными когнитивными расстройствами (mild cognitive impairment, MCI),  
164 имевшие менее 25 баллов по Монреальской когнитивной шкале (МОСА), и в  
165 качестве группы сравнения – 81 человек с жалобами на легкие когнитивные  
166 нарушения, носившие частично субъективный характер (preMCI). Лица  
167 группы сравнения по данным нейропсихологического тестирования имели 25  
168 и более баллов по шкале МОСА, что сопоставимо с данными когнитивно  
169 здоровых лиц соответствующего возраста. Критериями исключения являлись  
170 деменция, депрессия, тревожное расстройство, эпилепсия, острые нарушения  
171 мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, тяжелые соматические  
172 и неврологические заболевания в стадии обострения/декомпенсации, наличие  
173 острых и обострения хронических инфекционных заболеваний. Социально-  
174 демографические и клинические характеристики обследованных

175 представлены в Таблице 1. Средний возраст пациентов с MCI был несколько  
176 выше, чем в группе сравнения, по другим характеристикам достоверных  
177 различий не было обнаружено.

178 Оценка когнитивных функций проводилась в Клинике памяти ГБУЗ  
179 «Психиатрическая клиническая больница № 1 ДЗМ» с использованием  
180 международных нейропсихологических шкал, включая Монреальскую  
181 когнитивную шкалу (МОСА) и Краткую шкалу оценки психического статуса  
182 (MMSE).

183 В сыворотке крови определяли антитела IgG, IgM и IgA к *T.gondii*  
184 методом иммуноферментного анализа (тест-система Вектор-Бест, Россия),  
185 концентрацию цитокинов и хемокинов методом мультиплексного анализа  
186 (тест-система Merck Millipore, ФРГ). Для определения показателей клеточного  
187 иммунитета использовали метод многоцветной проточной цитометрии. Для  
188 фенотипирования клеток использовали моноклональные антитела  
189 производства Becton Dickinson, США к кластерам дифференцировки (CD):  
190 CD45, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD56, CD57, HLA-DR. Выявление и  
191 количественное определение ДНК лимфотропных герпесвирусов, включая  
192 вирус Эпштейна-Барр (EBV), герпесвирус человека 6 типа (HHV-6),  
193 цитомегаловирус (CMV) осуществляли посредством полимеразной цепной  
194 реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме  
195 реального времени (тест-система «АмплиСенс», Россия). Параметры  
196 клеточного иммунитета, концентрация цитокинов и хемокинов оценивались у  
197 102 пациентов с MCI и у 23 человек в группе сравнения.

198 В качестве серологического маркера реактивации латентного  
199 токсоплазмоза использовали положительный результат исследования на IgA к  
200 *T. gondii* (коэффициент позитивности, больший или равный 1 по отношению к  
201 пороговому значению) в сочетании с содержанием IgG к *T. gondii* более 50  
202 ME/мл.

203 Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ г.  
204 Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева  
205 Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол № 6 от 11 августа 2023  
206 г.). Все участники были ознакомлены с деталями исследования и подписывали  
207 лист добровольного информированного согласия, опросный лист и согласие  
208 на обработку персональных данных.

209 Для статистической обработки применяли программное обеспечение  
210 Excel (Microsoft, 2010), STATISTICA 10 (StatSoft, 2010). Нормальность  
211 распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Результаты  
212 по группам представляли в виде средних со стандартным отклонением  
213 (клинические, социально-демографические данные) или в виде медиан с 25 и  
214 75 квартилями (результаты исследования параметров клеточного иммунитета  
215 и уровня медиаторов иммунитета). Для оценки достоверности различий при  
216 сравнении более чем двух групп по признакам, имевшим отличное от  
217 нормального распределение, использовали критерий Краскелла-Уоллеса с  
218 последующими попарными сравнениями по критерию Манна-Уитни. При  
219 сравнении двух групп по признакам, имевшим нормальное распределение,  
220 использовали критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий  
221 частот признаков применяли критерий хи-квадрат с поправкой на  
222 правдоподобие, для оценки корреляций - коэффициент корреляции Пирсона,  
223 для оценки влияния возраста на частоту реактивации латентного  
224 токсоплазмоза использовали логистическую регрессию.

### 225 3 Результаты

226 Определение серологических маркеров токсоплазмоза в основной  
227 группе и группе сравнения показало отсутствие антител изотипа IgM к *T.*  
228 *gondii* у всех обследованных. Серопозитивность по IgG к *T. gondii* была  
229 выявлена у 57,7% пациентов основной группы (в 75 из 130 случаев) и у 42,0%  
230 пациентов группы сравнения (в 34 из 81 случаев) ( $p>0,05$ ). Реактивация  
231 латентного токсоплазмоза (наличие IgA к *T. gondii* в сочетании с уровнем IgG

232 к *T. gondii* более 50 МЕ/мл) была выявлена в 15,38% случаев при MCI (у 20 из  
233 130 пациентов) и в 6,17% случаев при preMCI (у 5 из 81 пациентов). Таким  
234 образом, при MCI она встречалась чаще ( $p=0,036$ ) (Рисунок 1).

235 Рисунок 1.

236 У пациентов MCI с реактивацией токсоплазма IgG к *T. gondii*  
237 обнаруживались во всех случаях, их средний уровень был выше более чем в 2  
238 раза и составил  $408,25 \pm 293,52$  МЕ/мл. Среди пациентов с MCI без реактивации  
239 токсоплазма антитела IgG к *T. gondii* встречались заметно реже – в 41%  
240 случаев, в среднем по группе –  $157,26 \pm 35,16$  МЕ/мл. У пациентов группы  
241 сравнения с реактивацией токсоплазма средний уровень IgG к *T. gondii*  
242 составил  $443,57 \pm 210,89$  МЕ/мл. В группе сравнения у пациентов preMCI без  
243 реактивации токсоплазма антитела класса IgG к *T. gondii* встречались в 35%  
244 случаев, при этом их средний уровень составил  $179,78 \pm 22,94$  МЕ/мл. Таким  
245 образом, частота выявления и уровень IgG к *T. gondii* в основной и  
246 контрольной группах были сопоставимы, а при наличии реактивации  
247 латентного токсоплазма у пациентов в этих группах была тенденция к более  
248 высокому содержанию IgG к *T. gondii* (в абсолютных значениях – более чем в  
249 2 раза).

250 С учетом того, что пациенты с MCI и группы сравнения отличались по  
251 среднему возрасту (см. Таблица 1), нами была проведена оценка влияния  
252 возраста на частоту реактивации латентного токсоплазма (Таблица 2).  
253 Анализ методом логистической регрессии показал, что различия по данному  
254 признаку между пациентами с MCI и группой сравнения не были обусловлены  
255 возрастом.

256 У пациентов с реактивацией латентного токсоплазма содержание IgG  
257 к *T. gondii* имело положительную корреляцию средней силы с уровнем  
258 провоспалительных хемокинов CCL4 (макрофагальный белок воспаления  
259 бета-1, macrophage inflammatory protein-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ ) ( $r=0,55$ ,  $p<0,05$ ) и CCL20  
260 (макрофагальный белок воспаления 3, Macrophage Inflammatory Protein-3,

261 MIP-3A) ( $r=0,60$ ,  $p<0,01$ ). При этом у пациентов без реактивации  
262 токсоплазма, имевших IgG к *T. gondii* ( $n=53$ ), достоверных корреляций  
263 уровня IgG к *T. gondii* с указанными иммунологическими параметрами не  
264 было ( $-0,13$  ( $p>0,05$ ),  $-0,09$  ( $p>0,05$ )).

265 Сравнение содержания субпопуляций лимфоцитов по группам показало,  
266 что пациенты MCI с реактивацией латентного токсоплазма имели  
267 изменения, которые могут указывать на супрессию клеточного иммунитета.  
268 Так, у них отмечалось уменьшение содержания Т-клеток (CD3+ лимфоцитов)  
269 по сравнению с показателями пациентов с preMCI ( $p=0,031$ ). Уровень  
270 терминально дифференцированных Т-хелперов (CD3+CD4+CD57+  
271 лимфоцитов) был у них снижен более чем 2 раза по сравнению как с  
272 пациентами MCI без реактивации *T. gondii*, так и с пациентами preMCI  
273 ( $p=0,003$ ;  $p=0,033$ ). Кроме того, по сравнению с пациентами MCI без  
274 реактивации *T. gondii* содержание терминально дифференцированных  
275 цитотоксических Т-клеток (CD3+CD8+CD57+ лимфоцитов) было у них более  
276 чем в 2 раза ниже ( $p=0,049$ ).

277 Кроме того, у пациентов MCI с реактивацией токсоплазма было  
278 выявлено более высокое содержание NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) и  
279 значительно (более чем в 2 раза) повышенное содержание активированных  
280 HLA-DR+ NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) по сравнению с показателями  
281 пациентов preMCI ( $p=0,013$ ;  $p=0,044$ ) (Таблица 3).

282 Ранее нами была показана повышенная частота обнаружения вируса  
283 EBV в слюне и более высокие уровни ДНК этого вируса у пациентов MCI по  
284 сравнению с лицами без когнитивных расстройств [25]. Мы предположили,  
285 что при наличии дисфункции клеточного иммунитета (обусловленной  
286 старением, хроническим токсоплазмозом, системным воспалением) у больных  
287 может быть повышена частота обнаружения и вирусная нагрузка  
288 герпетических инфекций. В данной работе при анализе результатов  
289 исследования ДНК герпесвирусов (EBV, HHV-6, CMV) в зависимости от

290 наличия или отсутствия IgA к *T. gondii* у пациентов с MCI достоверных  
291 различий по частоте выявления и уровню вирусной нагрузки выявлено не  
292 было.

293 Представлял интерес анализ взаимосвязей уровня IgG к *T. gondii*  
294 (МЕ/мл) с клиническими параметрами у пациентов с реактивацией  
295 токсоплазмоза. Была выявлена отрицательная корреляция средней силы с  
296 числом баллов MMSE и МОСА в динамике через 1 год наблюдения ( $p < 0,05$ ),  
297 а также их изменением в динамике через 1 год наблюдения (dMMSE, dМОСА)  
298 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о менее благоприятной клинической динамике  
299 при высоком уровне IgG к *T. gondii*. При этом у пациентов без признаков  
300 реактивации латентного токсоплазмоза, имевших IgG к *T. gondii*, не было  
301 достоверных корреляций с изменением клинических показателей в динамике  
302 (Таблица 4).

#### 303 4 Обсуждение

304 Работа была нацелена на изучение частоты реактивации хронического  
305 токсоплазмоза, ее связи с параметрами иммунитета и динамикой когнитивных  
306 нарушений при умеренных когнитивных расстройствах (MCI).  
307 Распространенность латентного токсоплазмоза у лиц 70-77 лет достигает 77%.  
308 В связи с возрастным снижением активности адаптивного иммунитета, у них  
309 нередко отмечается реактивация *T. gondii* [45]. Этот патоген, обладающий  
310 способностью проникать в ЦНС, персистировать в ней, вызывать и  
311 поддерживать хроническое воспаление, входит в число инфекционных  
312 факторов, способных влиять на патогенез нейродегенерации. Так, в настоящее  
313 время имеются доказательства связи латентного токсоплазмоза с болезнью  
314 Альцгеймера [30]. Однако распространенность токсоплазмоза и его  
315 реактивации при MCI ранее не изучались.

316 Инвазия *T. gondii* чаще всего происходит в результате проглатывания  
317 пищи или воды, загрязненной ооцистами, либо употребления недожаренного  
318 мяса с тканевыми цистами [12]. При первичном заражении тахизоиты

319 (инвазивная форма паразита) циркулируют в крови и проникают в различные  
320 органы. Острая фаза при первичном инвазировании длится несколько недель  
321 и, как правило, бессимптомна [1]. Как упоминалось выше, *T. gondii* способна  
322 проникать через ГЭБ и вызывает латентную инфекцию клеток ЦНС, которая  
323 характеризуется наличием цист, содержащих брэдизоиты *T. gondii* [7, 8].

324 К основным серологическим маркерам токсоплазмоза относятся  
325 специфические антитела IgA, IgM и IgG к возбудителю [3, 42]. После  
326 заражения IgG к *T. gondii* постоянно циркулируют в крови. Их выявление в  
327 сыворотке подтверждает факт инвазии, но не позволяет установить фазу  
328 токсоплазмоза. Наличие IgM к *T. gondii* является основным маркером острого  
329 токсоплазмоза, антитела этого изотипа также могут определяться при  
330 реактивации хронического токсоплазмоза. В настоящее время обнаружение  
331 IgA к *T. gondii* рассматривается как маркер активной фазы инфекции *T. gondii*:  
332 острого токсоплазмоза, подострого инфекционного процесса или реактивации  
333 латентного токсоплазмоза. Полагают, что исчезновение IgA свидетельствует о  
334 завершении активного инфекционного процесса, в связи с чем определение  
335 антител этого изотипа важно для мониторинга течения токсоплазмоза и ответа  
336 на терапию [2, 42]. Так, по данным [33], среди беременных женщин, имевших  
337 IgA к *T. gondii*, у 75,3% обнаруживался острый токсоплазмоз, а среди тех, кто  
338 не имели IgA к *T. gondii*, он был выявлен только в 4,4% случаев. В работе [39]  
339 показано, что нарастание в динамике титра антител IgA и IgG, но не IgM,  
340 отмечается у мышей с церебральным токсоплазмозом, причем уровень этих  
341 антител положительно коррелирует с пролиферативной активностью  
342 тахизоитов в мозге, оцененной по содержанию специфичной для тахизоитов  
343 мРНК SAG1.

344 В нашей работе при сравнении частоты обнаружения IgG к *T. gondii* у  
345 пациентов с MCI и лиц с легкими когнитивными нарушениями (preMCI)  
346 показана тенденция к более высокой частоте серопозитивности при MCI.  
347 Полученные результаты соответствуют литературным данным о

348 распространенности латентного токсоплазмоза среди взрослого населения  
349 России [3, 4]. Надо отметить, что IgM к *T. gondii* ни у кого из обследованных  
350 не были обнаружены.

351 Наше исследование позволило впервые выявить, что частота выявления  
352 серологического маркера реактивации токсоплазмоза (положительный  
353 результат исследования на IgA к *T. gondii* в сочетании с содержанием IgG к *T.*  
354 *gondii* более 50 МЕ/мл) при MCI выше, чем у лиц с preMCI. Как упоминалось  
355 выше, по данным некоторых авторов распространенность токсоплазмоза  
356 увеличивается с возрастом [45]. В нашем исследовании не выявлено  
357 взаимосвязи между возрастом и наличием активной инфекции *T. gondii*.

358 У пациентов MCI с реактивацией латентного токсоплазмоза содержание  
359 IgG к *T. gondii* было более высоким и имело отрицательную корреляцию с  
360 результатами оценки нейропсихологических функций через 1 год ( $r < -0,5$ ), что  
361 указывает на потенциальную роль *T. gondii* в качестве фактора риска  
362 прогрессирования когнитивных нарушений при MCI. Для подтверждения  
363 результатов требуются дальнейшие исследования, включая проведение  
364 оценки серологических и иммунологических показателей в динамике.

365 Клеточный иммунный ответ играет ключевую роль в контроле *T. gondii*.  
366 При болезни Альцгеймера и MCI отмечаются нарушения клеточного  
367 иммунитета, которые могут иметь связь с клиническим течением заболевания  
368 [18, 27, 50]. У пациентов MCI с реактивацией латентного токсоплазмоза нами  
369 выявлены изменения клеточного иммунитета: более низкое содержание CD3+  
370 Т-клеток и их субпопуляций: CD3+CD4+CD57+ Т-хелперов и  
371 CD3+CD8+CD57+ цитотоксических Т-клеток. CD57 является маркером  
372 терминально дифференцированных лимфоцитов, имеющих укороченные  
373 теломеры и утративших способность к делению, в том числе  
374 реактивированных Т-клеток памяти. Предполагается важная роль CD57+  
375 цитотоксических Т-клеток в контроле инфекции *T. gondii*. Так, при остром  
376 токсоплазмозе показано повышение их содержания [16]. CD57+ Т-хелперы

377 участвуют в секреции Th1-цитокинов, обеспечивающих активацию  
378 адаптивного иммунитета против внутриклеточных патогенов. Снижение их  
379 уровня у пациентов, которое отмечалось при отсутствии изменений общего  
380 содержания Т-хелперов, может указывать на недостаточную функциональную  
381 активность Т-хелперов и способствовать реактивации токсоплазмоза.

382 Представляет интерес, что у пациентов с реактивацией латентного  
383 токсоплазмоза нами было выявлено увеличение содержания  
384 CD3+CD16+CD56+ NK-клеток, и в частности активированных HLA-DR+ NK-  
385 клеток. NK-клетки играют важную роль в контроле вирусной и  
386 внутриклеточной инфекции, в активации адаптивного иммунитета и  
387 регуляции активности CD3+CD4+ Т-хелперов. В последние годы появились  
388 данные, указывающие на возможную роль изменения их содержания,  
389 активности, соотношения их субпопуляций в патогенезе нейродегенерации  
390 [24]. Показано, что с возрастом число NK-клеток возрастает, как и содержание  
391 терминально дифференцированных NK-клеток со сниженной  
392 цитотоксичностью, способствующих поддержанию хронического воспаления.  
393 Содержание таких клеток выше у лиц, серопозитивных к цитомегаловирусу,  
394 что свидетельствует о возможном влиянии латентных инфекций на  
395 функциональную активность NK-клеток в пожилом возрасте, однако роль  
396 реактивации латентного токсоплазмоза в этом контексте не изучалась [5].  
397 Нами ранее показаны повышение содержания активированных HLA-DR+ NK-  
398 клеток при MCI, а также связь более высокого содержания NK-клеток с менее  
399 благоприятной клинической динамикой через 6 месяцев после курса  
400 нейрореабилитации [27].

401 Также в данной работе получены новые данные о связи у больных с  
402 реактивацией токсоплазмоза уровня IgG к *T. gondii* с уровнем  
403 провоспалительных хемокинов CCL4 и CCL20, участвующих в патогенезе  
404 нейровоспаления. Ранее показано, что *T. gondii* индуцирует экспрессию  
405 транскрипционного фактора NF-κB, что ведет к повышению синтеза

406 медиаторов воспалительного ответа, включая хемокины CCL4 и CCL20 [6, 28,  
407 29, 35]. С учетом этого можно предполагать, что обнаруженные ассоциации  
408 отражают иммуновоспалительный ответ на реактивацию токсоплазма.

409 CCL4 – провоспалительный хемокин, способствующий хемотаксису к  
410 очагу воспаления NK-клеток (естественных киллеров) и моноцитов. Имеются  
411 данные, что он способствует повышению проницаемости ГЭБ и миграции  
412 лимфоцитов через эндотелиоциты ГЭБ [15]. Продукция CCL4 индуцируется  
413 амилоидом- $\beta$  в культуре макрофагов человека, и этот хемокин  
414 экспрессируется реактивными астроцитами, число которых повышено в мозге  
415 пациентов с болезнью Альцгеймера [47]. Кроме того, экспрессия CCL4  
416 повышена в мозге мышей с амилоидопатией мозга и коррелирует у них с  
417 большей выраженностью отложений амилоида- $\beta$  [40, 48]. Также показано, что  
418 у мышей с таупатией ассоциированная с нейродегенерацией субпопуляция  
419 микроглии имеет транскрипционный профиль с высоким уровнем мРНК *ccl4*  
420 [32]. Таким образом, как показано *in vivo* и *in vitro*, CCL4 участвует в  
421 патогенезе нейровоспаления и нейродегенерации. В то же время, связь уровня  
422 CCL4 с когнитивными функциями и клинической динамикой при MCI  
423 остается недостаточно изученной. Учитывая полученные нами данные,  
424 актуально дальнейшее исследование роли этого хемокина в прогрессировании  
425 нейродегенерации у пациентов с MCI, имеющих активную инфекцию *T.*  
426 *gondii*. Повышение его сывороточного уровня может быть связано с  
427 избыточной активацией у пациентов NK-клеток и способствовать  
428 поддержанию нейровоспаления.

429 Вторым хемокином, сывороточный уровень которого имеет  
430 положительную корреляцию с содержанием IgG к *T. gondii* у пациентов MCI с  
431 реактивацией хронического токсоплазма, является CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ).  
432 Связывая рецептор CCR6, CCL20 индуцирует хемотаксис Т-клеток, в первую  
433 очередь Т-хелперов подтипа Th17, а также В-клеток и дендритных клеток [19].  
434 Лимфоциты Th17 играют ключевую роль в реализации адаптивного

435 иммунного ответа, а также в патогенезе хронического воспаления, стимулируя  
436 оксидативный стресс и продукцию фагоцитами провоспалительных  
437 цитокинов [38]. Показано участие CCL20 в активации микроглии и важная  
438 роль этого хемокина в развитии нейродегенеративных изменений после  
439 травматического повреждения спинного и головного мозга и ишемии  
440 головного мозга у грызунов [10]. Имеются данные, что оценка уровня CCL20  
441 и еще 6 белков в плазме крови позволяет предсказать развитие болезни  
442 Альцгеймера у лиц старше 60 лет в течение последующих 4, 6 и 8 лет (AUC  
443 >0,7) [49].

444 Ограничением работы является отсутствие определения серологических  
445 маркеров токсоплазмоза в динамике, которое может позволить более полно  
446 оценить роль *T. gondii* в прогрессировании когнитивных нарушений,  
447 формировании и поддержании иммунологических расстройств у пациентов с  
448 MCI.

## 449 5 Заключение

450 В данном исследовании впервые показана повышенная частота  
451 реактивации латентного токсоплазмоза (позитивный результат определения  
452 IgA к *T. gondii* в сочетании с содержанием IgG к *T. gondii* более 50 МЕ/мл) при  
453 додементных когнитивных расстройствах (MCI). У пациентов с MCI при  
454 реактивации латентного токсоплазмоза выявлены признаки нарушений  
455 активации Th1-звена клеточного иммунитета, повышение содержания и  
456 активации NK-клеток. Показано что высокое содержание IgG к *T. gondii* у  
457 пациентов с реактивацией латентного токсоплазмоза связано с увеличением  
458 уровня нейровоспалительных маркеров CCL4 и CCL20, а также с менее  
459 благоприятной клинической динамикой в течение 1 года наблюдения.  
460 Результаты указывают, что реактивация латентного токсоплазмоза при MCI  
461 может являться клинически значимым фактором, а для ее выявления важно  
462 определение не только IgG и IgM, но и IgA к *T. gondii*.

ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Социально-демографические и клинические характеристики пациентов с МСИ (n=130) и группы сравнения (n=81) (m±σ).

**Table 1.** Social, demographic and clinical characteristics of the patients (n=130) and of the comparison group (n=81) (m±σ).

	MCI	preMCI	p
Возраст, лет Age, years	74,67±1,26	69,49 ±1,43	6,9x10 <sup>-6</sup>
Пол (женщины/мужчины) Sex (female/male)	115/15	76/5	>0,05
Годы образования Years of education	14,37±0,47	14,55±0,54	>0,05
Сахарный диабет 2 типа Type 2 diabetes	18/120	10/74	>0,05
Гипертонич. болезнь 2-3 стадии Arterial hypertension, stage 2-3	63/121	40/77	>0,05

**Таблица 2.** Логистическая регрессия признака «Реактивация токсоплазма» (0 - нет, 1 - есть) по непрерывному предиктору «Возраст» (n=211).

**Table 2.** Logistic regression of the trait "Toxoplasmosis reactivation" (0 – absence, 1 – presence) according to the continuous predictor "Age" (n=211).

	Степени свободы Degrees of freedom	Тест Вальда Wald test	p
Перехват Intercept	1	3,26	0,071
Возраст Age	1	0,75	0,386

**Таблица 3.** Параметры клеточного иммунитета и уровень хемокинов при MCI в зависимости от наличия реактивации токсоплазма и в группе сравнения.

**Table 3.** Cell immunity and chemokine levels in patients with MCI with and without active *T. gondii* infection and in the comparison group (preMCI).

	Медиана (25 квартиль; 75 квартиль) Median (25 квартиль; 75 квартиль)		
	MCI, реактивация токсоплазма MCI, toxoplasmosis reactivation, n=14	MCI, нет реактивации токсоплазма MCI, no toxoplasmosis reactivation, n=88	Группа сравнения Comparison group n=23
CD3+ Т-клетки, % CD3+ T cells, %	67,4 (62,2; 70,4) p <sub>k</sub> =0,032* p <sub>2</sub> =0,031***	70,45 (64,6; 75,2)	74,0 (68,4; 76,2)
CD3+CD4+ Т-хелперы, % CD3+CD4+	41,1 (37,7; 48,2)	43,4 (37,2; 48,0)	45,5 (39,5; 52,3)

T helper cells, %			
CD3+CD8+ цитотоксические Т- клетки, % CD3+CD8+ cytotoxic T cells, %	18,4 (13,4; 27,1)	22,3 (16,7; 27,6)	22,1 (17,6; 27,3)
CD3-CD16+CD56+ NK- клетки, % CD3-CD16+CD56+ NK cells, %	21,1 (16,1; 24,2) $p_k=0,012^*$ $p_2=0,013^{***}$	17,9 (12,5; 23,5)	12,8 (10,8; 17,6)
CD3+CD16+CD56+ NKT-клетки, % CD3+CD16+CD56+ NKT cells, %	5,7 (3,6; 9,8)	7,7 (4,3; 11,7)	6,8 (3,9; 10,9)
CD3-CD19+ В-клетки, % CD3-CD19+ В cells, %	10,2 (7,6; 12,8)	10,3 (7,5; 13,0)	10,1 (8,5; 13,5)
CD3+CD4+CD57+ Т- хелперы, % CD3+CD4+CD57+ Т helper cells, %	1,0 (0,5; 1,5) $p_k=0,004^*$ $p_1=0,003^{**}$ $p_2=0,033^{***}$	2,5 (1,2; 4,5)	2,3 (1,4; 4,2)
CD3+CD8+CD57+ цитотоксические Т- клетки, % CD3+CD8+CD57+ cytotoxic T cells, %	4,0 (2,8; 8,9) $p_k=0,046^*$ $p_1=0,049^{**}$	9,0 (4,9; 12,8)	9,1 (5,7; 13,5)
CD3+CD4+ HLA-DR+ активированные Т- хелперы, %	2,7 (1,5; 3,2)	3,0 (1,9; 4,8)	2,5 (2,0; 3,1)

CD3+CD4+ HLA-DR+ activated T helper cells, %			
CD3+CD8+ HLA-DR+ активированные цитотоксические Т- клетки, % CD3+CD8+ HLA-DR+ activated cytotoxic T cells, %	2,7 (1,4; 5,8)	3,7 (2,0; 6,7)	3,0 (2,0; 4,4)
CD3-CD16+CD56+HLA- DR+ активированные NK-клетки, % CD3-CD16+CD56+HLA- DR+ activated NK cells, %	1,0 (0,3; 1,8) $p_k=0,031^*$ $p_2=0,044^{***}$	0,7 (0,2; 1,6)	0,4 (0,2; 0,6)
MIP-1b (CCL4), пг/мл MIP-1b (CCL4), pg/ml	28,45 (20,18; 39,11)	36,71 (27,77; 45,83)	34,69 (23,61; 55,65)
MIP-3A (CCL20), пг/мл MIP-3A (CCL20), pg/ml	9,10 (6,28; 13,71)	9,09 (5,39; 13,03)	8,45 (4,39; 15,74)

**Примечания:** \* $p_k$  – достоверные различия между группами по критерию Краскелла-Уоллеса ( $p<0,05$ ).

\*\* $p_1$  - достоверные различия с пациентами без признаков реактивации латентного токсоплазмоза при post-hoc сравнении по критерию Манна-Уитни ( $p<0,05$ ).

\*\*\* $p_2$  - достоверные различия ( $p<0,05$ ) с группой сравнения при post-hoc сравнении по критерию Манна-Уитни.

**Notes:** \* $p_k$  – significant difference between groups (Kruskal-Wallis test) ( $p<0,05$ ).

\*\* $p_1$  - significant difference with the patients without serologic markers of active *T. gondii* infection according to post-hoc comparison by Mann–Whitney test ( $p<0,05$ ).

\*\*\*p<sub>2</sub> - significant difference with the preMCI group according to post-hoc comparison by Mann–Whitney test (p<0,05).

	Реактивация токсоплазма Toxoplasmosis reactivation (n=20)	Нет реактивации токсоплазма No toxoplasmosis reactivation (n=53)
Баллы МОСА в начальной точке МОСА score at baseline	-0,43*	-0,30*
Баллы МОСА через 6 мес. МОСА score at 6 months	-0,62*	-0,09
Изменение баллов МОСА за 6 мес. МОСА score change at 6 months	-0,17	0,17
Баллы MMSE в начальной точке MMSE score at baseline	0,04	-0,12
Баллы MMSE через 6 мес. MMSE score at 6 months	-0,53*	-0,03
Изменение баллов MMSE за 6 мес. МОСА score change at 6 months	-0,54*	-0,06

**Таблица 4.** Корреляция уровня IgG к *T. gondii* (МЕ/мл) с клиническими параметрами при МСІ в зависимости от наличия реактивации токсоплазма.

**Table 4.** Correlations of IgG to *T. gondii* (IE/ml) with clinical parameters in patients with MCI depending on the presence of toxoplasmosis reactivation.

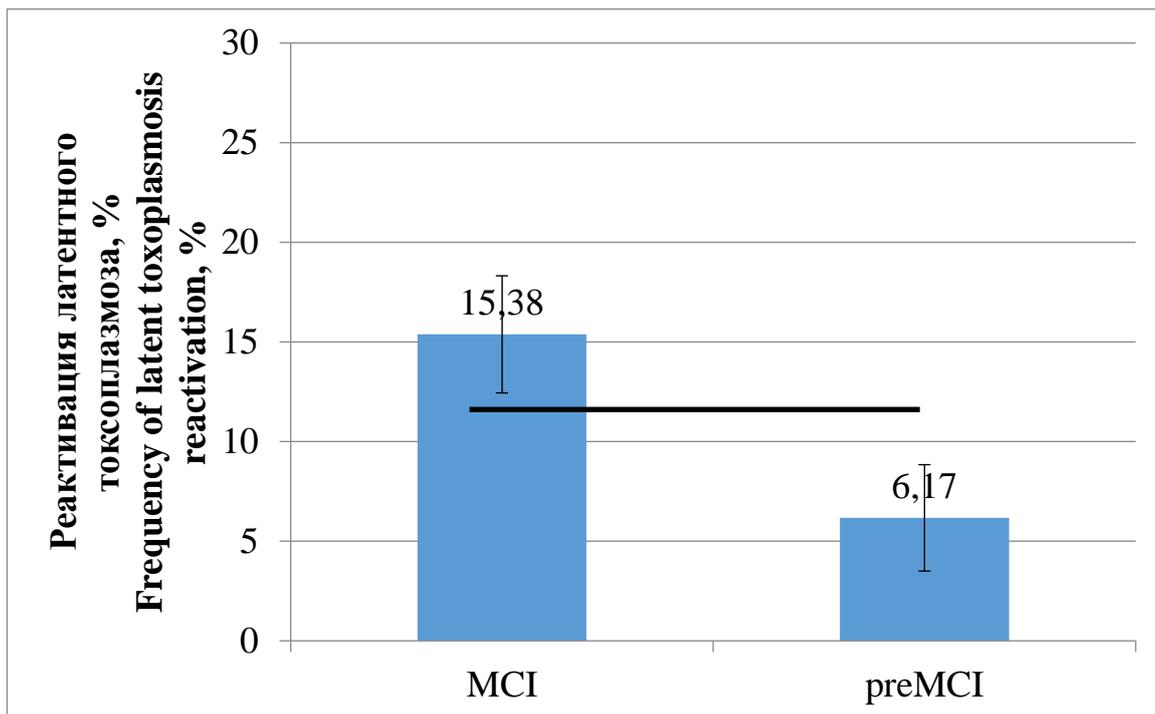
**Примечания:** \* - достоверные корреляции (p<0,05).

**Notes:** \* - statistically significant correlations (p<0,05).

## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Частота реактивации латентного токсоплазмоза у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (MCI) (n=130) и в группе сравнения (preMCI) (n=81).

**Figure 1.** Frequency of latent toxoplasmosis reactivation in patients with mild cognitive impairment (MCI) (n=130) and in the comparison group (preMCI) (n=81).



**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ**

**Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Малашенкова Ирина Константиновна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, молекулярной медицины и иммунологии НИЦ «Курчатовский институт», старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики психических расстройств НКИЦ нейропсихиатрии ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» ДЗМ. НИЦ «Курчатовский институт»;

адрес: Москва, Россия, 123182, площадь академика Курчатова, 1;

телефон: 8(916)935-73-09;

e-mail: [malashenkova.irina@bk.ru](mailto:malashenkova.irina@bk.ru)

**Malashenkova Irina Konstantinovna**, PhD (Medicine), Principal researcher, Laboratory of Cell Biology, Molecular Medicine and Immunology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Senior researcher, Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine; Senior researcher, Department of Epidemiology and Prophylaxis of Mental Disorders, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1. NRC “Kurchatov Institute”;

address: Moscow, Russia, 123182, akademika Kurchatova sq., 1;

telephone: 8(916)935-73-09;

e-mail: [malashenkova.irina@bk.ru](mailto:malashenkova.irina@bk.ru)

## **Блок 2. Информация об авторах**

**Крынский С.А.**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, молекулярной медицины и иммунологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; младший научный сотрудник отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга, НКИЦ нейропсихиатрии ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» ДЗМ.

**Krynskiy S.A.**, PhD (Medicine), Senior researcher, Laboratory of Cell Biology, Molecular Medicine and Immunology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Junior researcher, Department of Mental Disorders in Neurodegenerative Diseases of the brain, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1.

**Хайлов Н.А.**, к.м.н., старший научный сотрудник ресурсного центра молекулярной и клеточной биологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».

**Khailov N.A.**, PhD (Medicine), Senior researcher, Resource Center for Molecular and Cellular Biology, National Research Center “Kurchatov Institute”.

**Ратушный А.Ю.**, к.б.н., научный сотрудник, ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации “Институт медико-биологических проблем Российской академии наук”».

**Ratushnyy A.Yu.**, PhD (Biology), Researcher, Russian State Research Center “Institute of Biomedical Problems”.

**Огурцов Д.П.**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии, молекулярной медицины и иммунологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «Федеральный научно-

клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России.

**Ogurtsov D.P.**, PhD (Medicine), Senior researcher, Laboratory of Cell Biology, Molecular Medicine and Immunology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine.

**Чернякова К.А.**, лаборант-исследователь лаборатории клеточной биологии, молекулярной медицины и иммунологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».

**Chernyakova K.A.**, Research technician, Laboratory of Cell Biology, Molecular Medicine and Immunology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Student, Russian State Agrarian University Moscow Timiryazev Agricultural Academy.

**Ануфриева О.В.**, лаборант-исследователь лаборатории клеточной биологии, молекулярной медицины и иммунологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Anufrieva O.V.**, Research technician, Laboratory of Cell Biology, Molecular Medicine and Immunology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Student, State federal-funded educational institution of higher professional training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Гончаров Д.Б.**, к.б.н., заведующий лабораторией протозойных инфекций, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России.

**Goncharov D.B.**, PhD (Biology), Head of Laboratory of Protozoal Infections, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology.

**Аббазова Е.В.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории протозойных инфекций, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России.

**Abbazova E.V.**, PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Protozoal Infections, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology.

**Баранец М.С.**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории протозойных инфекций, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России.

**Baranets M.S.**, PhD (Medicine), Senior researcher, Laboratory of Protozoal Infections, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology.

**Андрющенко А.В.**, д.м.н., доцент; профессор кафедры психического здоровья МГУ им. М.В. Ломоносова, Факультет психологии; руководитель отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» ДЗМ.

**Andryushchenko A.V.**, PhD, Doctor of Science (Medicine), Associate Professor; Professor of the Department of Mental Health of Lomonosov Moscow State University, Faculty of Psychology; Head of the Department of Mental Disorders in Neurodegenerative Diseases of the brain, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1.

**Савилов В.Б.**, заведующий медико-реабилитационным отделением «Клиника памяти» филиала ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» ДЗМ.

**Savilov V.B.**, Head of the Medical rehabilitation department "Memory Clinic", N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1.

**Костюк Г.П.**, д.м.н., профессор, главный врач, ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» ДЗМ.

**Kostyuk G.P.**, PhD, Doctor of Science (Medicine), MD (Medicine), Professor; Chief physician, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1.

**Дидковский Н.А.**, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России.

**Didkovsky N.A.**, PhD, MD, Doctor of Science (Medicine), Professor; Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine.

**Блок 3. Метаданные статьи**

ВЛИЯНИЕ РЕАКТИВАЦИИ ЛАТЕНТНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА НА  
ИММУННУЮ СИСТЕМУ И КЛИНИЧЕСКУЮ ДИНАМИКУ ПРИ  
УМЕРЕННОМ КОГНИТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

THE IMPACT OF LATENT TOXOPLASMOSIS REACTIVATION ON THE  
IMMUNE SYSTEM AND CLINICAL DYNAMICS IN PATIENTS WITH MILD  
COGNITIVE IMPAIRMENT

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

*T.GONDII*, ИММУНИТЕТ И ДИНАМИКА MCI

*T.GONDII*, IMMUNITY AND MCI DYNAMICS

**Ключевые слова:** додементные когнитивные расстройства;  
иммуноглобулины; клеточный иммунитет; клиническая динамика; латентный  
токсоплазмоз; реактивация; хемокины.

**Keywords:** cell immunity; chemokines; clinical dynamics; immunoglobulins; latent  
toxoplasmosis; mild cognitive impairment; reactivation.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 16,

количество таблиц – 4,

количество рисунков – 1.

11.07.2025

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер и ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Гончаров Д.Б. Токсоплазмоз: роль в инфекционной патологии человека и методы диагностики // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2005. № 4. С. 52-58.	Goncharov D.B. Toxoplasmosis: the role in human infectious pathology and method of diagnostics. Medical parasitology and parasitic diseases, 2005, no. 4, pp. 52-88.	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=9210554">https://elibrary.ru/item.asp?id=9210554</a> [EDN: WHFIDJ]
2	Гончаров Д.Б., Аббазова Е.В., Ковалева В.А., Маракуша Б.И., Титова И.В. Стратегия диагностики токсоплазмоза в различных группах населения // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2021. № 1. С. 29-36.	Goncharov D.B., Abbazova E.V., Kovaleva V.A., Maracusha B.I., Titova I.V. Strategy for the diagnostics of toxoplasmosis in different population groups. Medical	<a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45713800">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45713800</a> [DOI: <a href="https://doi.org/10.33092/0025-8326mp2021.1.29-36">10.33092/0025-8326mp2021.1.29-36</a> ]

		Parasitology and parasitic diseases, 2021, no. 1, pp. 29-36.	
3	Пузырёва Л.В., Балабохина М.В., Сафонов А.Д. Токсоплазмоз: современные представления, диагностика и профилактика // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2016. Т 30, № 30. С. 81-86.	Puzyryova L.V., Balabokhina M.V., Safonov A.D. Toxoplasmosis: modern representations, diagnostics and prevention, 2016, vol. 30, no. 30, pp. 81-86.	<a href="https://infectpataog.elpub.ru/jour/article/view/163?locale=ru_RU">https://infectpataog.elpub.ru/jour/article/view/163?locale=ru_RU</a> [EDN: <a href="#">WHFIDJ</a> ]
4	Хрянин А.А., Решетников О.В., Кувшинова И.Н. Токсоплазмоз: эпидемиология, диагностика и лечение // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60, № 5-6. С. 16.	Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kuvshinova I.N. Toxoplasmosis: epidemiology, diagnosis, treatment. <i>Antibiotics and Chemotherapy</i> , 2015, vol. 60, no. 5-6, p. 16.	<a href="https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/600?locale=ru_RU">https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/600?locale=ru_RU</a> [EDN: <a href="#">UMQKFV</a> ]

5	Barnes S., Schilizzi O., Audsley K.M., Newnes H.V., Foley B. Deciphering the Immunological Phenomenon of Adaptive Natural Killer (NK) Cells and Cytomegalovirus (CMV). International Journal of Molecular Sciences, 2020, vol. 21, no. 22, p. 8864.	-	<a href="https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8864">https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8864</a> [DOI: 10.3390/ijms21228864]
6	Bennouna S., Bliss S.K., Curiel T.J., Denkers E.Y. Cross-talk in the innate immune system: Neutrophils instruct recruitment and activation of dendritic cells during microbial infection. J. Immunol., 2003, vol. 171, no. 11, pp. 6052–6058	-	<a href="https://academic.oup.com/jimmunol/article-abstract/171/11/6052/8031489?redirectedFrom=fulltext">https://academic.oup.com/jimmunol/article-abstract/171/11/6052/8031489?redirectedFrom=fulltext</a> [DOI: 10.4049/jimmunol.171.11.6052]
7	Bouscaren N., Pilleron S., Mbelesso P., Ndamba-Bandzouzi B., Dartigues J.F., Clément J.P. Prevalence of	-	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13151">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13151</a> [DOI: 10.1111/tmi.13151]

	toxoplasmosis and its association with dementia in older adults in central Africa: A result from the EPIDEMCA programme. Trop. Med. Int. Health, 2018, vol. 23, no. 12, pp. 1304–1313.		
8	da Silva R.C., Langoni H. Toxoplasma gondii: Host-parasite interaction and behavior manipulation. Parasitol. Res., 2009, vol. 105, no. 4, pp. 893–898	-	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-009-1526-6">https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-009-1526-6</a> [DOI: 10.1007/s00436-009-1526-6]
9	Daher D., Shaghlil A., Sobh E., Hamie M., Hassan M.E., Moumneh M.B., Itani S., El Hajj R., Tawk L., El Sabban M., El Hajj H. Comprehensive Overview of Toxoplasma gondii-Induced and Associated Diseases. Pathogens, 2021, vol. 10, no. 11, p.1351.	-	<a href="https://www.mdpi.com/2076-0817/10/11/1351">https://www.mdpi.com/2076-0817/10/11/1351</a> [DOI: 10.3390/pathogens10111351]

10	Das M., Tang X., Han J.Y., Mayilsamy K., Foran E., Biswal M.R., Tzekov R., Mohapatra S.S., Mohapatra S. CCL20-CCR6 axis modulated traumatic brain injury-induced visual pathologies. <i>J. Neuroinflammation</i> , 2019, vol. 16, p. 115.	-	<a href="https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1499-z">https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1499-z</a> [DOI: 10.1186/s12974-019-1499-z]
11	Drewry LL, Sibley LD. The hitchhiker's guide to parasite dissemination. <i>Cell Microbiol.</i> , 2019, vol. 21, no. 11, p. e13070.	-	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cmi.13070">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cmi.13070</a> [DOI: 10.1111/cmi.13070]
12	Dubey J. Advances in the life cycle of <i>Toxoplasma gondii</i> . <i>Curr. Opin. Immunol.</i> , 1998, vol. 28, no. 7, pp. 1019–1024.	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002075199800023X?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002075199800023X?via%3Dihub</a> [DOI: 10.1016/s0020-7519(98)00023-x]

13	Eberhard J.N., Shallberg L.A., Winn A. Immune targeting and host-protective effects of the latent stage of <i>Toxoplasma gondii</i> . <i>Nat. Microbiol.</i> , 2025, vol. 10, pp. 992–1005.	-	<a href="https://www.nature.com/articles/s41564-025-01967-z">https://www.nature.com/articles/s41564-025-01967-z</a> [DOI: 10.1038/s41564-025-01967-z]
14	El Saftawy E.A., Amin N.M., Sabry R.M., El-Anwar N., Shash R.Y., Elsebaie E.H., Wassef R.M. Can <i>Toxoplasma gondii</i> pave the road for dementia? <i>J. Parasitol. Res.</i> , 2020, vol. 2020, p. 8859857	-	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/8859857">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/8859857</a> [DOI: 10.1155/2020/8859857]
15	Estevao C., Bowers C.E., Luo D., Sarker M., Hoeh A.E., Frudd K., Turowski P., Greenwood J. CCL4 induces inflammatory signalling and barrier disruption in the neurovascular	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666354621001733?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666354621001733?via%3Dihub</a> [DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100370]

	endothelium. Brain Behav Immun - Health, 2021, vol. 18, p. 100370		
16	García-Muñoz R., Rodríguez-Otero P., Galar A., Merino J., Beunza J.J., Páramo J.A., Lecumberri R. Expansion of CD8+CD57+ T cells in an immunocompetent patient with acute toxoplasmosis. Adv. Hematol., 2009, vol. 2009, p. 173439	-	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2009/173439">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2009/173439</a> [DOI: 10.1155/2009/173439]
17	Gigley J.P., Fox B.A., Bzik D.J. Cell-mediated immunity to Toxoplasma gondii develops primarily by local Th1 host immune responses in the absence of parasite replication. J. Immunol., 2009, vol. 182, no. 2, pp. 1069–1078	-	<a href="https://journals.aai.org/jimmunol/article-abstract/182/2/1069/8004390?redirectedFrom=fulltext">https://journals.aai.org/jimmunol/article-abstract/182/2/1069/8004390?redirectedFrom=fulltext</a> [DOI: 10.4049/jimmunol.182.2.1069]

18	Heneka MT, Gauthier S, Chandekar SA, Hviid Hahn-Pedersen J, Bentsen MA, Zetterberg H. Neuroinflammatory fluid biomarkers in patients with Alzheimer's disease: a systematic literature review. Mol Psychiatry, 2025, vol. 30, no. 6, pp. 2783-2798	-	<a href="https://www.nature.com/articles/s41380-025-02939-9">https://www.nature.com/articles/s41380-025-02939-9</a> [DOI: 10.1038/s41380-025-02939-9]
19	Hu J., Yang Z., Li X., Lu H. C-C motif chemokine ligand 20 regulates neuroinflammation following spinal cord injury via Th17 cell recruitment. J. Neuroinflammation, 2016, vol. 13, p. 162	-	<a href="https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0630-7">https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0630-7</a> [DOI: 10.1186/s12974-016-0630-7]
20	Kamila P., Kar K., Chowdhury S., Chakraborty P., Dutta R., Sowmiya S., Singh S.A., Prajapati B.G. Effect of neuroinflammation on the progression	-	<a href="https://www.ibroneuroreports.org/article/S2667-2421(25)00071-5/fulltext">https://www.ibroneuroreports.org/article/S2667-2421(25)00071-5/fulltext</a> [DOI: 10.1016/j.ibneur.2025.05.005]

	of Alzheimer's disease and its significant ramifications for novel anti-inflammatory treatments. IBRO Neurosci Rep., 2025, vol. 18, p. 771-782		
21	Kazemi Arababadi M, Abdollahi SH, Ramezani M, Zare-Bidaki M. A Review of Immunological and Neuropsychobehavioral Effects of Latent Toxoplasmosis on Humans. Parasite Immunol., 2024, vol. 46, no. 7, p. e13060	-	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pim.13060">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pim.13060</a> [DOI: 10.1111/pim.13060]
22	Khan I.A., Hwang S., Moretto M. Toxoplasma gondii: CD8 T Cells Cry for CD4 Help. Front Cell Infect Microbiol., 2019, vol. 9, p. 136	-	<a href="https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2019.00136/full">https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2019.00136/full</a> [DOI: 10.3389/fcimb.2019.00136]

23	Khan I.A., Moretto M. Immune responses to <i>Toxoplasma gondii</i> . <i>Curr Opin Immunol.</i> , 2022, vol. 77, p. 102226	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952791522000735?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0952791522000735?via%3Dihub</a> [DOI: 10.1016/j.coi.2022.102226]
24	Kostic M., Zivkovic N., Cvetanovic A., Basic J., Stojanovic I. Natural Killer Cells in Alzheimer's Disease: From Foe to Friend. <i>Eur J Neurosci.</i> , 2025, vol. 61, no. 7, p. e70096	-	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.70096">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.70096</a> [DOI: 10.1111/ejn.70096]
25	Krynskiy S.A., Malashenkova I.K., Ogurtsov D.P., Khailov N.A., Chekulaeva E.I., Shipulina O.Y., Ponomareva E.V., Gavrilova S.I., Didkovsky N.A., Velichkovsky B. M. Herpesvirus infections and immunological disturbances in patients with different stages of Alzheimer's	-	<a href="https://virusjour.crie.ru/jour/article/view/497">https://virusjour.crie.ru/jour/article/view/497</a> [DOI: 10.36233/0507-4088-32]

	disease. Problems of virology (Voprosy virusologii), 2021, vol. 66, no. 2, pp. 129-139		
26	Mahmoudvand H., Sheibani V., Shojaee S., Mirbadie S.R., Keshavarz H., Esmaeelpour K., Keyhani A.R., Ziaali N. Toxoplasma gondii Infection Potentiates Cognitive Impairments of Alzheimer's Disease in the BALB/c Mice. J Parasitol., 2016, vol. 102, no. 6, p. 629-635	-	<a href="https://bioone.org/journals/journal-of-parasitology/volume-102/issue-6/16-28/Toxoplasma-gondii-Infection-Potentiates-Cognitive-Impairments-of-Alzheimers-Disease-in/10.1645/16-28.short">https://bioone.org/journals/journal-of-parasitology/volume-102/issue-6/16-28/Toxoplasma-gondii-Infection-Potentiates-Cognitive-Impairments-of-Alzheimers-Disease-in/10.1645/16-28.short</a> [DOI: 10.1645/16-28]
27	Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Khailov N.A., Filippova E.A., Moskvina S.N., Ushakov V.L., Orlov V.A., Andryushchenko A.V., Osipova N.G., Syunyakov T.S., Savilov V.B., Karpenko O.A., Kurmyshev	-	<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s11055-024-01732-5">https://link.springer.com/article/10.1007/s11055-024-01732-5</a> [DOI: 10.1007/s11055-024-01732-5]

	M.V., Kostyuk G.P., Didkovsky N.A. Immunological and neuroanatomical markers for the dynamics of predementia cognitive disorders during neurorehabilitation. <i>Neuroscience and Behavioral Physiology</i> , 2024, no. 54, pp. 1333-1342		
28	Miranda F.J.B., Rocha B.C., Pereira M.C.A., Pereira L.M.N., de Souza E.H.M., Marino A.P., Costa P.A.C., Vasconcelos-Santos D.V., Antonelli L.R.V., Gazzinelli R.T. Toxoplasma gondii-induced neutrophil extracellular traps amplify the innate and adaptive response. <i>mBio</i> , 2021, vol. 12, no. 5, p. e0130721	-	<a href="https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.01307-21">https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.01307-21</a> [DOI: 10.1128/mBio.01307-21]

29	Molestina R.E., Payne T.M., Coppens I., Sinai A.P. Activation of NF-kappaB by Toxoplasma gondii correlates with increased expression of antiapoptotic genes and localization of phosphorylated IkappaB to the parasitophorous vacuole membrane. J. Cell Sci., 2003, vol. 116, no. 21, pp. 4359–4371	-	<a href="https://journals.biologists.com/jcs/article-abstract/116/21/4359/27332/Activation-of-NF-B-by-Toxoplasma-gondii-correlates?redirectedFrom=fulltext">https://journals.biologists.com/jcs/article-abstract/116/21/4359/27332/Activation-of-NF-B-by-Toxoplasma-gondii-correlates?redirectedFrom=fulltext</a> [DOI: 10.1242/jcs.00683]
30	Nayeri Chegeni T., Sarvi S., Moosazadeh M., Sharif M., Aghayan S.A., Amouei A., Hosseininejad Z., Daryani A. Is Toxoplasma gondii a potential risk factor for Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis. Microb. Pathog., 2019, vol. 137, p. 103751	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401019308769?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401019308769?via%3Dihub</a> [DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103751]

31	Nayeri T., Sarvi S., Sharif M., Daryani A. Toxoplasma gondii: A possible etiologic agent for Alzheimer's disease. Heliyon, 2021, vol. 7, no. 6, p. e07151	-	<a href="https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(21)01254-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844021012548%3Fshowall%3Dtrue">https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(21)01254-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2405844021012548%3Fshowall%3Dtrue</a> [DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07151]
32	Ng P.Y., Zhang C., Li H., Baker D.J. Senescent microglia represent a subset of disease-associated microglia in P301S mice. J. Alzheimers Dis., 2023, vol. 95, no. 2, pp. 493–507	-	<a href="https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3233/JAD-230109">https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3233/JAD-230109</a> [DOI: 10.3233/JAD-230109]
33	Olariu T.R., Blackburn B.G., Press C., Talucod J., Remington J.S., Montoya J.G. Role of Toxoplasma IgA as part of a reference panel for the diagnosis of	-	<a href="https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.01357-18">https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.01357-18</a> [DOI: 10.1128/JCM.01357-18]

	acute toxoplasmosis during pregnancy. J. Clin. Microbiol., 2019, vol. 57, no. 2, p. e01357-18		
34	Ortiz-Guerrero G., Gonzalez-Reyes R.E., de-la-Torre A., Medina-Rincón G., Nava-Mesa M.O. Pathophysiological mechanisms of cognitive impairment and neurodegeneration by Toxoplasma gondii infection. Brain Sci., 2020, vol. 10, no. 6, p. 369	-	<a href="https://www.mdpi.com/2076-3425/10/6/369">https://www.mdpi.com/2076-3425/10/6/369</a> [DOI: 10.3390/brainsci10060369]
35	Paraboni M.L.R., Commodaro A.G., Campi-Azevedo A.C., Brito-de-Sousa J.P., Gonçalves I.L., da Costa D.F., Ribeiro K.S., Garcia J.L., Silveira C., Martins-Filho O.A., Teixeira-Carvalho A., Belfort R. Jr. Seroprevalence and	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0171298522001206?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0171298522001206?via%3Dihub</a> [DOI: 10.1016/j.imbio.2022.152294]

	systemic immune biomarkers associated with <i>Toxoplasma gondii</i> infection in blood donors from Southern Brazil. <i>Immunobiology</i> , 2022, vol. 227, no. 6, p. 152294		
36	Piekut T., Hurła M., Banaszek N., Szejn P., Dorszewska J., Kozubski W., Predecki M. Infectious agents and Alzheimer's disease. <i>J. Integr. Neurosci.</i> , 2022, vol. 21, no. 2, p. 73	-	<a href="https://www.imrpress.com/journal/JIN/21/2/10.31083/j.jin2102073">https://www.imrpress.com/journal/JIN/21/2/10.31083/j.jin2102073</a> [DOI: 10.31083/j.jin2102073]
37	Serrano-Pozo A., Frosch M.P., Masliah E., Hyman B.T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. <i>Cold Spring Harb. Perspect. Med.</i> , 2011, vol. 1, no. 1, p. a006189	-	<a href="https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/1/1/a006189">https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/1/1/a006189</a> [DOI: 10.1101/cshperspect.a006189]
38	Shi Y., Wei B., Li L., Wang B., Sun M. Th17 cells and inflammation in	-	<a href="https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389">https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389</a>

	neurological disorders: Possible mechanisms of action. <i>Front Immunol.</i> , 2022, vol. 13, p. 932152		<a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932152">/fimmu.2022.932152/full</a> [DOI: 10.3389/fimmu.2022.932152]
39	Singh J., Graniello C., Ni Y., Payne L., Sa Q., Hester J., Shelton B.J., Suzuki Y. Toxoplasma IgG and IgA, but not IgM, antibody titers increase in sera of immunocompetent mice in association with proliferation of tachyzoites in the brain during the chronic stage of infection. <i>Microbes Infect.</i> , 2010, vol. 12, no. 14-15, pp. 1252-1257	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457910001929?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457910001929?via%3Dihub</a> [DOI: 10.1016/j.micinf.2010.07.016]
40	Smits H.A., Rijmsmus A., van Loon J.H., Wat J.W., Verhoef J., Boven L.A., Nottet H.S. Amyloid-beta-induced chemokine production in primary human macrophages and astrocytes. <i>J.</i>	-	<a href="https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(02)00112-1/abstract">https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(02)00112-1/abstract</a> [DOI: 10.1016/s0165-5728(02)00112-1]

	Neuroimmunol., 2002, vol. 127, no. 1-2, pp. 160–168		
41	Toader C., Tataru C.P., Munteanu O., Serban M., Covache-Busuioc R.A., Ciurea A.V., Enyedi M. Decoding Neurodegeneration: A Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Advances in Alzheimer's, Parkinson's, and ALS. Int. J. Mol. Sci., 2024, vol. 25, no. 23, p. 12613	-	<a href="https://www.mdpi.com/1422-0067/25/23/12613">https://www.mdpi.com/1422-0067/25/23/12613</a> [DOI: 10.3390/ijms252312613]
42	Villard O., Cimon B., L'Ollivier C., Fricker-Hidalgo H., Godineau N., Houze S., Paris L., Pelloux H., Villena I., Candolfi E. Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection: recommendations from the French National Reference Center for	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889315003302?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889315003302?via%3Dihub</a> [DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009]

	Toxoplasmosis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2016, vol. 84, no. 1, pp. 22-33		
43	Wang C., Zong S., Cui X., Wang X., Wu S., Wang L., Liu Y., Lu Z. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. Front. Immunol., 2023, vol. 14, p. 1117172	-	<a href="https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1117172/full">https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1117172/full</a> [DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172]
44	Wang Y., Zhao X., Li Z., Wang W., Jiang Y., Zhang H., Liu X., Ren Y., Xu X., Hu X. Decidual natural killer cells dysfunction is caused by IDO downregulation in dMDSCs with Toxoplasma gondii infection. Commun. Biol., 2024, vol. 7, no.1, p. 669	-	<a href="https://www.nature.com/articles/s42003-024-06365-5">https://www.nature.com/articles/s42003-024-06365-5</a> [DOI: 10.1038/s42003-024-06365-5]

45	Wilking H., Thamm M., Stark K., Aebischer T., Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of <i>Toxoplasma gondii</i> infection in Germany: A representative, cross-sectional, serological study. <i>Sci. Rep.</i> , 2016, vol. 6, p. 22551	-	<a href="https://www.nature.com/articles/srep22551">https://www.nature.com/articles/srep22551</a> [DOI: 10.1038/srep22551]
46	World Health Organization (WHO)	-	<a href="https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia">https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia</a>
47	Xia M.Q., Qin S.X., Wu L.J., Mackay C.R., Hyman B.T. Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains. <i>Am. J. Pathol.</i> , 1998, vol. 153, no. 1, pp. 31–37	-	<a href="https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(10)65542-3/fulltext">https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(10)65542-3/fulltext</a> [DOI: 10.1016/s0002-9440(10)65542-3]

48	Zhu M., Allard J.S., Zhang Y., Perez E., Spangler E.L., Becker K.G., Rapp P.R. Age-related brain expression and regulation of the chemokine CCL4/MIP-1 $\beta$ in APP/PS1 double-transgenic mice. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2014, vol. 73, no. 4, pp. 362–374	-	<a href="https://academic.oup.com/jnen/article-abstract/73/4/362/2917703?redirectedFrom=fulltext">https://academic.oup.com/jnen/article-abstract/73/4/362/2917703?redirectedFrom=fulltext</a> [DOI: 10.1097/NEN.0000000000000060]
49	Zhuang T., Yang Y., Ren H., Zhang H., Gao C., Chen S., Shen J., Ji M., Cui Y. Novel plasma protein biomarkers: A time-dependent predictive model for Alzheimer's disease. Arch. Gerontol. Geriatr., 2025, vol. 129, p. 105650	-	<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167494324003261?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167494324003261?via%3Dihub</a> [DOI: 10.1016/j.archger.2024.105650]
50	Zorkina Ya.A., Abramova O.V., Ushakova V.M., Andreyuk D.S., Andryuschenko N., Pavlov K.A.,	-	<a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03630242.2023.2185750">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03630242.2023.2185750</a> [DOI:

	<p>Savilov V.B., Solovieva K.P., Kurmyshev M.V., Syunyakov T.S., Karpenko O.A., Andryushchenko A.V., Gurina O.I., Kostyuk G.P., Morozova A.Yu. Inflammatory biomarkers and lipid metabolism parameters in women with mild cognitive impairment and dementia. Women and Health. 2023, vol. 63, no. 4., pp. 285-295</p>		<p>10.1080/03630242.2023.218575 0]</p>
--	---	--	--