

ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

С.В. Воробьев¹, К.В. Шалепо¹, Е.В. Спасибова^{1,2}, А.М. Савичева^{1,2}, А.Н. Григорьев²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Infectious agents as a risk factor for Alzheimer's disease

S.V. Vorobyev¹, K.V. Shalepo¹, E.V. Spasibova^{1,2}, A.M. Savicheva^{1,2}, A.N. Grigor'ev²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Когнитивные нарушения представляют одну из актуальных проблем современной клинической медицины. Это обусловлено как их высокой частотой встречаемости, так и значительным негативным воздействием, которое оказывает нарушение высших корковых функций на качество жизни больных вследствие ухудшения возможности их социальной коммуникации, а также снижения эффективности профессионально-бытовых функций. Основной причиной когнитивных нарушений является болезнь Альцгеймера. При этом, по данным статистических исследований, прогнозируется существенное увеличение в человеческой популяции в целом заболеваемости лиц, страдающих этой патологией. В основе болезни Альцгеймера лежит комплекс патобиохимических изменений, приводящих к возникновению синаптической дисфункции, сопровождающейся развитием атрофических изменений определенных областей головного мозга, на фоне которой формируется специфическая клиническая картина. Наиболее ранним и главным проявлением болезни Альцгеймера являются нарушения памяти на текущие события, к которым в последующем присоединяются ряд других симптомов. В литературе описаны определенные факторы риска, способствующие развитию заболевания, среди которых определенное место занимает и инфекционная патология. Однако этот аспект в значительной степени остается за рамками традиционного изучения патогенеза болезни Альцгеймера. В обзоре проведен анализ результатов современных исследований, подтверждающих возможное участие инфекции в формировании деменции альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, нейродегенерация, вирус герпеса, бактериальная инфекция.

Введение

На протяжении последних десятилетий проблема когнитивных нарушений уверенно занимает одно из ведущих мест в современной клинической

Abstract

Cognitive disorders are one of the relevant problems of modern clinical medicine. This is due to both their high frequency of occurrence and significant negative impact, which has a violation of higher cortical functions on the quality of life of patients due to the deterioration of their social communication, as well as reducing the effectiveness of professional and household functions. The main cause of cognitive disorders is Alzheimer's disease. At the same time, according to statistical studies, a significant increase in the incidence of the number of persons in the human population as a whole suffering from this pathology is predicted. At the heart of Alzheimer's disease is a complex of pathobiochemical changes leading to synaptic dysfunction, accompanied by the development of atrophic changes in certain areas of the brain, against which a specific clinical picture is formed. The earliest and most important manifestation of Alzheimer's disease is memory impairment for current events, which are subsequently joined by a number of other symptoms. The literature describes certain risk factors that contribute to the development of the disease, among which a certain place is occupied by infectious pathology. However, this aspect remains largely outside the traditional study of the pathogenesis of Alzheimer's disease. In the review the analysis of the results of modern studies confirm the possible involvement of infections in the development of dementia of Alzheimer's type.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, neurodegeneration, herpes virus, bacterial infection.

медицине. Особенно это актуально для старшей возрастной группы. При этом основной причиной расстройства функционирования высших корковых функций является болезнь Альцгеймера (БА).

В качестве заболевания, приводящего к деменции, она рассматривается у 75% больных [1]. Значимости добавляет и тот факт, что наблюдается неуклонная тенденция к увеличению количества лиц, страдающих БА во всем мире. Так, в 2010 г. число зарегистрированных пациентов оценивалось более чем в 35 млн человек, в 2017 г. — в 47 млн. К 2030 г. прогнозируется увеличение этой цифры до 66 млн, а к 2050 г. — до 115 млн [2–6].

Проведенными к настоящему времени исследованиями установлен ряд факторов риска, способствующих развитию БА, в основе которой лежит формирование атрофических изменений в головном мозге. Традиционно к ним относятся носительство гена аполипопротеина Е изоформы 4 (АПОЕ-4) и некоторых иных генов, пожилой возраст, черепно-мозговые травмы, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипергомоцистемия, мерцательная аритмия, заболевания щитовидной железы, курение, избыточная масса тела и ряд других [7, 8]. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли выступать в качестве подобного фактора также и ряда инфекционных агентов.

Классификация и клинические формы болезни Альцгеймера

В клинической практике при постановке диагноза используются положения, разработанные рабочей группой американского Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Ассоциацией по изучению болезни Альцгеймера и относящихся к ней нарушений (NINCDS-ADRDA) в 1984 г. Кроме того, для подтверждения наличия тяжелых когнитивных нарушений применяются критерии деменции, подробно изложенные в МКБ-10 в разделе «Органические, включая симптоматические, психические расстройства, код F00–F09» [9, 10]. В дополнение к этому, в связи с накоплением сведений о патогенезе заболевания, постепенным введением в клиническую практику новых методов лабораторной диагностики, таких как определение патологического белка β -амилоида, а также тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ликворе, а также необходимостью постановки диагноза на ранних стадиях, американским Национальным институтом старения и Альцгеймеровской ассоциацией (NIA-AA) были предложены усовершенствованные критерии [11–14]. На основании накопленных клинических данных и используемых классификационных градаций в настоящее время принято выделять ранний (пресенильный) и поздний (сенильный) типы болезни Альцгеймера. Для первого характерно развитие в возрасте до 65 лет, для второго — после обозначенной даты. Кроме того, у этих типов наблюдаются определенные от-

личия в скорости прогрессирования болезни, времени появления корковой дисфункции, сохранности реакции на болезнь, степень выраженности атрофии по данным нейровизуализации и ряд других особенностей [15]. Кроме классического варианта болезни Альцгеймера, начинающегося с прогрессирующей амнезии в соответствии с законом Рибо, встречаются также и атипичные варианты — первичная прогрессирующая афазия, задняя кортикальная атрофия, лобный вариант и иные формы, которые могут составлять до 14% от общего количества пациентов [9, 16, 17]. Нужно отметить, что причины таких вариаций, особенности их механизмов развития остаются неизвестными. Возможно, их формирование обусловлено влиянием определенных факторов риска, в том числе и инфекционной патологии, или их сочетанием. Однако такое предположение в настоящее время является гипотетическим и нуждается в серьезной проверке.

Предполагаемый механизм участия инфекционных агентов в патогенезе болезни Альцгеймера

В основе патогенеза БА лежит формирование экстраклеточных амилоидных отложений, называемых сенильными бляшками, состоящими преимущественно из патологического белка β -амилоида [18]. Последний образуется в результате альтернативного патологического процессинга протеина — предшественника APP под воздействием β - и γ -секретаз. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о том, что накопление агрегированной формы патологического β -амилоида, обладающего нейротоксическим действием, приводит к запуску каскада патологических реакций, таких как нарушение клеточного гомеостаза Ca^{++} , развитие эксайтотоксичности, активация медиаторов воспаления, а также формирование оксидантного стресса, что в конечном итоге способствует дегградации мембранных структур нейронов, проявлением которой, в частности, является гиперфосфорилирование ассоциированного с микротрубочками нейронального белка τ , участвующего при данной патологии в организации внутриклеточных нейрофибрилярных сплетений [19]. Эти изменения формируют нарушения синаптической передачи и в конечном итоге лежат в основе последующей атрофии структур головного мозга [11, 20].

Одной из патобиохимических составляющих развития нейродегенерации, возникающих в ответ на накопление β -амилоида, является формирование воспалительного ответа, протекающего с высвобождением цитокинов, активацией микроглии и астроцитозом [21]. В настоящее время установлено, что при БА и других деменциях на-

блюдается усиленная выработка ряда провоспалительных биомаркеров, таких как интерлейкины, TNF- α и др. [22, 23]. Вокруг сенильных бляшек отмечается активация микроглиальных элементов с накоплением провоспалительных цитокинов [24, 25]. Хроническая глиальная активация способствует поддержанию каскада воспалительных изменений и избыточному отложению β -амилоида, что приводит к пролонгированному во времени дополнительному нейрональному повреждению [26]. При этом известно, что инфекционные агенты, проникая в ткани центральной нервной системы, способны активировать иммунный ответ вследствие воздействия на глиальные элементы. Клетки микроглии обладают рядом антиген-распознающих рецепторов, в частности, Toll-класса. При их связывании микроглия переходит в активированное состояние и становится способна к синтезу провоспалительных цитокинов [27]. Именно через этот механизм возможна реализация патологического действия отдельных микроорганизмов, которые можно рассматривать как дополнительный фактор риска формирования нейродегенерации.

Основные инфекционные агенты, которые рассматриваются в современной литературе в качестве факторов риска болезни Альцгеймера

В качестве возможных представителей микромира рассматриваются различные его представители. Среди вирусов важное место отводится семейству герпетической группы [28]. В 2003 г. было проведено исследование, в котором приняли участие 383 пожилых пациента. Сыворотка крови последних изучена на наличие антител к вирусам герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2), а также цитомегаловируса (ЦМВ) и ряда других микроорганизмов. Для оценки состояния когнитивных функций использовали, в частности, краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), а также клиническую рейтинговую шкалу тяжести деменции (Clinical Dementia Rating scale). При этом было установлено, что наличие положительных титров антител к трем вирусам увеличивало в 2,5 раза риск развития когнитивных расстройств в течение 12 месяцев [29]. В другом исследовании приняли участие 512 пациентов старших возрастных групп, первоначально не имевших деменции. Наблюдение проводилось на протяжении 14 лет. Результаты показали, что наличие IgM к ВПГ значительно повышает вероятность возникновения БА (отношение рисков = 2,55) [30]. Аналогичные результаты установлены также другой группой исследователей, которые наблюдали на протяжении 11,3 лет 3432 пожилых пациента и установили двукратное повышение риска раз-

вития БА при наличии в крови IgM к ВПГ [31]. При этом сочетание носительства АПОЕ- ϵ 4 с наличием антител к ВПГ-1 увеличивало риск развития деменции в несколько раз [32]. В этой связи весьма интересным является установление положительной корреляции между увеличением титра антител в сыворотке крови к ВПГ-1 и уменьшением объемных характеристик билатеральных височных и орбитофронтальных отделов коры головного мозга у пациентов с БА по результатам МРТ [33]. Кроме того, о возможном участии ВПГ в формировании БА свидетельствует тот факт, что при герпетических энцефалитах наблюдается преимущественное поражение тех отделов головного мозга, которые ассоциируются с памятью и иными когнитивными функциями [34]. Также значимым является обнаружение нарастания титра IgG к ВПГ-1 и индекса avidности у пациентов с амнестическим вариантом умеренных когнитивных расстройств (УКР), по сравнению с лицами, не имеющими нарушений высших корковых функций. Эти результаты могут говорить о роли реактивации вирусной инфекции в формировании синдрома УКР [35].

На возможную связь между развитием БА и вирусом герпеса указывают и экспериментальные исследования. Так, на модели БА, воспроизведенной на трансгенных мышах, было установлено, что у животных после введения вируса псевдобешенства, относящегося к роду *Varicellovirus* семейству герпес-вирусов, в головном мозге происходит статистически достоверное увеличение содержания А β 40 и А β 42 по сравнению с группой контроля, не подвергшейся инфицированию [36]. Вирус был обнаружен в слизистой полости носа и в тройничных ганглиях животных. Был сделан вывод о значимости латентной герпес-вирусной инфекции в развитии БА. Здесь речь идет о варицелла-лавирусе, к которому относится *Varicella zoster virus* (VZV), способном вызывать такие заболевания, как ветряная оспа и опоясывающий герпес.

О значимости вируса простого герпеса (ВПГ), или *Herpes simplex virus* (HSV), в возникновении БА имеется несколько публикаций. Так, в частности, была показана корреляционная связь между обнаружением ДНК ВПГ-1 в тканях мозга у носителей аллели АПОЕ- ϵ 4 и развитием у них болезни Альцгеймера. Кроме того, отдельными исследованиями определено, что до 90% всех сенильных бляшек содержит ДНК ВПГ-1, а проведенные эксперименты показали резкое увеличение продукции патологического белка β -амилоида и τ -протеина в присутствии ВПГ-1 инфицированных клеточных культур [37–40]. Эти данные были представлены на симпозиуме Международной ассоциации геронтологии и гериатрии (IAGG), прошедшем в 2017 г.

Другим представителем этой группы, рассматриваемым в качестве фактора риска развития БА, является ЦМВ (цитомегаловирус, вирус герпеса 5 типа). В частности, посмертно проведенным исследованием установлено, что у лиц, страдавших при жизни БА, имеется значимая положительная корреляционная связь между наличием в сыворотке крови антител к ЦМВ и уровнем образования патологического белка β -амилоида ($p = 0,27$), а также τ -протеина ($p = 0,11$) [41]. Кроме того, показано, что наличие в крови антител к ЦМВ сопровождается более выраженным темпом снижения уровня когнитивных функций, а также увеличением вероятности возникновения деменции (отношение рисков = 2,15). Эти данные получены после проведенного в течение 5 лет наблюдения за когортой из 849 пожилых лиц, у которых в 93 случаях наблюдалось формирование БА [42]. Возможное влияние ЦМВ на когнитивные функции обнаружено и в другом исследовании. Так, при наблюдении в динамике за 1625 пациентами в группе лиц, имевших IgG к ЦМВ, установлены худшие результаты при тестировании по шкалам MMSE и телефонном интервьюировании когнитивного статуса (Telephone Interview for Cognitive Status) по сравнению с неинфицированными наблюдаемыми [43]. Также обнаружена взаимосвязь между титром антител и скоростью снижения эффективности высших корковых функций. При этом четырехлетнее наблюдение над группой из более чем 1000 пожилых лиц в возрасте от 60 до 100 лет позволило установить, что у пациентов с высоким уровнем IgG к ЦМВ формируется более высокий темп когнитивного снижения [44]. Кроме того, определено, что при формировании клинической картины БА наблюдается значительное нарастание титра IgG к ЦМВ, по сравнению с лицами без деменции [45].

На сегодняшний день получен ряд данных, что и иные представители *Herpesviridae* могут представлять интерес с позиций возникновения деменции альцгеймеровского типа. Так, в частности, некоторые исследования указывают на возможную роль вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ, вирус герпеса 4 типа). Установлено, что у 45% пациентов больных БА в крови обнаружены ДНК ВЭБ. При этом у лиц без нейродегенерации эта цифра составила только 31%. Полученные различия были статистически достоверными ($p = 0,05$). При посмертном исследовании в образцах тканей мозга вирус обнаружен у 6% больных. Интересным является тот факт, что все они являлись носителями гена АПОЕ- $\epsilon 4$ [46].

Некоторые исследователи указывают на возможное участие вируса герпеса 6 типа (ВПГ-6) в развитии БА. При этом было установлено, что в головном мозге пациентов, страдавших при жизни деменцией альцгеймеровского типа, ВПГ-6 обнаруживается в 70% случаев, в то время как в образ-

цах, полученных от лиц соответствующего возраста, но не имевших БА, данный вирус обнаружен только в 40% наблюдений ($p = 0,003$) [47]. Однако в других работах не установлено различий титров антител IgG ВПГ-6 при сравнении в группах больных с БА, синдромом УКН, а также пациентов, не страдающих расстройствами высших корковых функций [48].

Получены данные о возможности некоторых бактерий выступать в качестве факторов, провоцирующих развитие БА. Среди таких агентов, в частности, рассматривается *Chlamydia pneumoniae*. Было установлено, что инфицирование этим микроорганизмом способствует формированию иммунного ответа, приводя к избыточной экспрессии некоторых генов, обуславливающих повышенную секрецию ряда транскриптов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, а также белков теплового шока, фактора некроза опухоли и других. При этом проникновение возбудителя в моноциты обеспечивает преодоление гематоэнцефалического барьера и формирование воспалительного каскада в центральной нервной системе. Такие изменения способствуют осаждению белка β -амилоида и агрегации его в бляшки [49]. В более ранних исследованиях также указывается на возможную триггерную роль *Chlamydia pneumoniae* в формировании БА [50]. Также было установлено, что инфицирование астроцитов *Chlamydia pneumoniae* способствовало увеличению экспрессии и активности β -секретазы и снижению активности α -секретазы. Это приводит к направлению процессинга белка-предшественника APP по амилоидогенному пути [51].

В настоящее время накоплен ряд данных о влиянии бактерий, вызывающих пародонтит, на развитие БА [51]. Было показано наличие взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с пародонтитом и встречаемостью БА [52]. При этом бактерии провоцируют выброс в системный кровоток провоспалительных молекул, способствуя тем самым индукции иммунновоспалительного ответа, что может являться связующим звеном микробного воспаления с нейродегенерацией [53]. Среди микроорганизмов, вызывающих поражение тканей пародонта, возможная роль в формировании деменции альцгеймеровского типа принадлежит *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythensis* и *Eikenella corrodens* [54].

Интересные сведения были получены при изучении влияния изменений микробиоты кишечника, вызванной развитием *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), на развитие БА. Учитывая мультифункциональность кишечной микрофлоры, исследова-

ния, предпринятые в данном направлении, могут иметь большую практическую направленность [55]. Так, испытуемые в возрасте 60–90 лет, у которых был обнаружен данный микроорганизм, показали более низкие результаты при выполнении тестов на вербальную память, по сравнению с лицами, у которых *H. pylori* не был выявлен [56]. В группе пациентов с БА, у которых был обнаружен *H. pylori*, на фоне увеличения содержания TNF α , IL-1 β , и IL-6 отмечено повышенное содержание в сыворотке крови A β 40, A β 42 и общего A β [57]. В другом исследовании было установлено, что при наличии данного микроорганизма у больных с деменцией альцгеймеровского типа отмечаются худшие значения тестирования по шкале MMSE ($p=0,017$) [58]. Недавние исследования показали, что имеется положительная корреляционная связь между наличием *H. pylori* и уровнем гиперфосфорилирования белка τ , что открывает новые пути исследования развития БА [59]. Также на основании ряда исследований было предположено, что *H. pylori* может влиять на БА посредством вовлечения в несколько патофизиологических процессов, таких как внутриклеточная сигнализация, пролиферация, а также организация иммунного ответа [60].

Заключение

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о возможном участии различных микроорганизмов в развитии БА. Естественно, что в рамках обзора описать все патогены, которые рассматриваются в качестве факторов риска, не представляется возможным. Мы остановились только на тех из них, о влиянии которых на развитие нейродегенерации имеется на сегодняшний день достаточное количество данных. К сожалению, результаты проведенных исследований зачастую неполны и не позволяют однозначно судить о роли того или иного инфекционного агента в патогенезе деменции альцгеймеровского типа. Однако накопленный массив результатов с достаточно большой долей вероятности предполагает такую возможность. При этом нужно ответить как минимум на несколько вопросов. Необходимо установить точные механизмы влияния инфекционных агентов на клетки центральной нервной системы. Трудно себе представить, что их воздействие осуществляется дистанционно, без проникновения в головной мозг. Следовательно, отдельным направлением исследований должно стать изучение путей проникновения микроорганизмов через гематоэнцефалический барьер. Также значимым является определение, какие патогены действительно способны и способны ли оказывать в данном случае негативное влияние и провоцировать формирование нейродегенерации. Необходимо установить

место этого воздействия во всей патогенетической цепочке болезни Альцгеймера – является ли оно безусловно необходимым или представляет собой лишь дополнительный фактор риска, на каком этапе биохимических и патофизиологических событий оно включается в процесс. Получение положительного ответа потребует разработки терапевтических мероприятий, направленных на устранение патологической роли патогенов. Ответы на все эти вопросы можно получить только при комплексном всестороннем изучении проблемы на основе мультидисциплинарного подхода с широким проведением как экспериментальных исследований, так и клинических наблюдений.

Литература

1. Коберская, Н.Н. Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017) / Н.Н. Коберская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т.9, № 3. – С. 81–87.
2. Wimo, A. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. Alzheimer's Disease International website [Internet]. / A. Wimo, M. Prince // Available from: <http://alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>.
3. Barnes, D.E. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence / D.E. Barnes, K. Yaffe // Lancet Neurol. – 2011. – Vol. 10. – P. 819–828.
4. Gulland, A. Number of people with dementia will reach 65.7 million by 2030, says report / A. Gulland // Br. Med. J. – 2012. – Vol. 344. – P. 2604.
5. Sosa-Ortiz, A.L. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease / A.L. Sosa-Ortiz, I. Acosta-Castillo, M.J. Prince // Arch. Med. Res. – 2012. – Vol. 43 (8). – P. 600–608.
6. Livingston, G. Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 390 (10113). – P. 2673–2734.
7. Левин, О.С. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера / О.С. Левин, Н.А. Трусова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – Вып. 2, № 7. – С. 3–12.
8. Боголепова, А.Н. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к терапии деменции / А.Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2015. – № 10. – С. 28–32.
9. Яхно, Н.Н. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 272 с.
10. McKhann, G. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS–ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease / G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein [et al.] // Neurology. – 1984. – Vol. 34 (7). – P. 939–944.
11. Емелин, А.Ю. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера / А.Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 4. – С. 5–8.
12. Коберская, Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни / Н.Н. Коберская // Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 18–24.
13. Albert, M.S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup / M.S. Albert, S.T. Dekosky, D. Dickson [et al.] // Alzheimers Dement. – 2011. – Vol. 5. – P. 270–279.

14. McKhann, G.M. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup / G.M. McKhann, D.S. Knopman, H. Chertkow [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2011. — Vol. 5. — P. 263-269.
15. Гаврилова, С.И. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии / С.И. Гаврилова. — М.: Би., 2-е изд., перераб. и доп., 2018. — 136 с.
16. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 256 с.
17. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения: руководство для врачей / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, С.В. Воробьев. — М.: Т8 Издательские Технологии, 2019. — 416 с.
18. Парфенов, В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера / В.А. Парфенов // *Медицинский совет.* — 2015. — № 5. — С. 28–33.
19. Преображенская, И.С. Современные подходы к диагностике и лечению болезни Альцгеймера / И.С. Преображенская // *Медицинский совет.* — 2017. — № 10. — С. 26–31.
20. Воробьев, С.В. Нарушения синаптической передачи в патогенезе посттравматических когнитивных нарушений / С.В. Воробьев // *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.* — 2014. — № 2 (46). — С. 67–72.
21. Ещенко, Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней / Н.Д. Ещенко. — СПб.: СПбГУ, 2004. — 200 с.
22. McGeer, E.G. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy / E.G. McGeer, P.L. McGeer // *J. Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 19 (1). — P. 355–361.
23. Билютин-Асланян, Р.С. Влияние С-реактивного белка на когнитивные функции больных с сочетанной и изолированными формами атеросклероза церебрального и коронарного бассейнов / Р.С. Билютин-Асланян, А.Г. Васильев // *Педиатр.* — 2017. — Т. 8, Вып. 6. — С. 80–85.
24. Akiyama, H. Inflammation and Alzheimer's disease / H. Akiyama, S. Barger, S. Barnum [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2000. — Vol. 21 (3). — P. 383–421.
25. Rogers, J. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease / J. Rogers, L.F. Lue // *Neurochem. Int.* — 2001. — Vol. 39 (5–6). — P. 333–340.
26. Griffin, W.S. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression / W.S. Griffin, J.G. Sheng, M.C. Royston [et al.] // *Brain Pathol.* — 1998. — Vol. 8 (1). — P. 65–72.
27. Железникова, Г.Ф. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // *Журнал инфектологии.* — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 28–32.
28. Harris, S.A. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease / S.A. Harris, E.A. Harris // *Journal of Alzheimer's Disease.* — 2015. — Vol. 48. — P. 319–353.
29. Strandberg, T. Impact of viral and bacterial burden on cognitive impairment in elderly persons with cardiovascular disease / T. Strandberg, K. Pitkala, K. Linnavuori, R. Tilvis // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 2126-2131.
30. Letenneur, L. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: A populationbased cohort study / L. Letenneur, K. Pérès, H. Fleury [et al.] // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3. — P. 3637.
31. Lövheim, H. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease / H. Lövheim, J. Gilthorpe, R. Adolfsson [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2015. — Vol. 11. — P. 593599.
32. Lin, W.R. Alzheimer's disease, herpes virus in brain, apolipoprotein E4 and herpes labialis / W.R. Lin, J. Graham, S.M. MacGowan [et al.] // *Alzheimers Rep.* — 1998. — Vol. 1. — P. 173-178.
33. Mancuso, R. Titers of herpes simplex virus type 1 antibodies positively correlate with grey matter volumes in Alzheimer's disease / R. Mancuso, F. Baglio, M. Cabinio [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2014. — Vol. 38 (4). — P. 741-745.
34. Roos, K.L. Encephalitis / K.L. Roos // *Handb. Clin. Neurol.* — 2014. — Vol. 121. — P. 1377-1381.
35. Kobayashi, N. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / N. Kobayashi, T. Nagata, S. Shinagawa [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2013. — Vol. 430. — P. 907-911.
36. Tanaka, S. Establishment of an Alzheimer's disease model with latent herpesvirus infection using PS2 and Tg2576 double transgenic mice / S. Tanaka, H. Nagashima // *Exp. Anim.* — 2018. — Vol. 67 (2). — P. 185–192.
37. Itabashi, S. Herpes simplex virus and risk of Alzheimer's disease / S. Itabashi, H. Arai, T. Matsui [et al.] // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1102.
38. Zambrano, A. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1 / A. Zambrano, L. Solis, N. Salvadores [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 259–269.
39. Wozniak, M.A. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques / M.A. Wozniak, A.P. Mee, R.F. Itzhaki // *J. Pathol.* — 2009. — Vol. 217. — P. 131–138.
40. Fülöp, T. Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art — An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco / T. Fülöp, R.F. Itzhaki, B.J. Balin [et al.] // *Front. Genet.* — 2018. — Vol. 9. — Article 362.
41. Lurain, N.S. Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease / N.S. Lurain, B.A. Hanson, J. Martinson [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 208. — P. 564-572.
42. Barnes, L.L. Cytomegalovirus infection and risk of Alzheimer disease in older black and white individuals / L.L. Barnes, A.W. Capuano, A.E. Aiello [et al.] // *JID.* — 2015. — Vol. 211. — P. 230-237.
43. Katan, M. Infectious burden and cognitive function: The Northern Manhattan Study / M. Katan, Y.P. Moon, M.C. Paik [et al.] // *Neurology.* — 2013. — Vol. 80. — P. 1209-1215.
44. Aiello, A.E. The in uence of latent viral infection on rate of cognitive decline over 4 years / A.E. Aiello, M. Haan, L. Blythe [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1046-1054.
45. Carbone, I. Herpes virus in Alzheimer's disease: Relation to progression of the disease / I. Carbone, T. Lazzarotto, M. Ianni [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2014. — Vol. 35. — P. 122-129.
46. Lin, W.R. Herpesviruses in brain and Alzheimer's disease / W.R. Lin, M.A. Wozniak, R.J. Cooper [et al.] // *J. Pathol.* — 2002. — Vol. 197. — P. 395-402.
47. Agostini, S. Lack of Evidence for a Role of HHV-6 in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease / S. Agostini, R. Mancuso, F. Baglio [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2015. — Vol. 49. — P. 229-235.
48. Lim, C. Chlamydia pneumoniae infection of monocytes in vitro stimulates innate and adaptive immune responses relevant to those in Alzheimer's disease / C. Lim, C.J. Hammond, S.T. Hingley, B.J. Balin // *J. Neuroinflammation.* — 2014. — Vol. 11. — P. 217.
49. Balin, B.J. Chlamydia pneumoniae and the etiology of late-onset Alzheimer's disease / B.J. Balin, C.S. Little,

C.J. Hammond [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2008. — Vol. 13 (4). — P. 371-380.

50. Al-Atrache, Z. Astrocytes infected with *Chlamydia pneumoniae* demonstrate altered expression and activity of secretases involved in the generation of β -amyloid found in Alzheimer disease / Z. Al-Atrache, D.B. Lopez, S.T. Hingley, D.M. Appelt // *BMC Neurosci.* — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 6.

51. Noble, J.M. Serum Ig G antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease / J.M. Noble, N. Scarmeas, R.S. Celenti [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (12). — P. 114959.

52. Cestari, J.A. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls / J.A. Cestari, G.M. Fabri, J. Kalil [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2016. — Vol. 54. — P. 845.

53. Abbayya, K. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease / K. Abbayya, N.Y. Puthanakar, S. Naduwinmani, Y.S. Chidambar // *N. Am. J. Med. Sci.* — 2015. — Vol. 7 (6). — P. 241-246.

54. Sochocka, M. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease / M. Sochocka, K. Zwolińska, J. Leszek // *Current Neuropharmacology.* — 2015. — Vol. 15. — P. 996-1009.

55. Корниенко, Е.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты / Е.А. Корниенко // *Педиатр.* — 2013. — Т. IV, № 3. — С. 3–14.

56. Beydoun, M.A. Helicobacter pylori seropositivity and cognitive performance among US adults: evidence from a large national survey / M.A. Beydoun, H.A. Beydoun, M.R. Shroff [et al.] // *Psychosom. Med.* — 2013. — Vol. 75. — P. 486-496.

57. Bu, X.L. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease / X.L. Bu, X.Q. Yao, S.S. Jiao [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 1519-1525.

58. Roubaud-Baudron, C. Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results / C. Roubaud-Baudron, P. Krolak-Salmon, I. Quadrio [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2012. — Vol. 33 (1009). — P. 11-19.

59. Wang, X.L. Helicobacter pylori filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 β / X.L. Wang, J. Zeng, Y. Yang [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2015. — Vol. 43. — P. 153-165.

60. Boziki, M. A potential impact of Helicobacter pylori-related galectin-3 in neurodegeneration / M. Boziki, S.A. Polyzos, G. Deretzi [et al.] // *Neurochem. Int.* — 2017. — Vol. 113. — P. 137-151.

References

1. Koberskaya, N.N. Sovremennye predstavleniya o faktorah riska, diagnostike i terapii bolezni Al'cgejmerya (po materialam Mezhdunarodnoj konferencii Associacii bolezni Al'cgejmerya, London, 2017) / N.N. Koberskaya // *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika.* — 2017. — Т.9, № 3. — С. 81–87 [in Russian].

2. Wimo, A. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010: The global economic impact of dementia. Alzheimer's Disease International website [Internet]. / A. Wimo, M. Prince // Available from: <http://alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf>.

3. Barnes, D.E. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence / D.E. Barnes, K. Yaffe // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 819-828.

4. Gulland, A. Number of people with dementia will reach 65.7 million by 2030, says report / A. Gulland // *Br. Med. J.* — 2012. — Vol. 344. — P. 2604.

5. Sosa-Ortiz, A.L. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease / A.L. Sosa-Ortiz, I. Acosta-Castillo, M.J. Prince // *Arch. Med. Res.* — 2012. — Vol. 43 (8). — P. 600-608.

6. Livingston, G. Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta [et al.] // *Lancet.* — 2017. — Vol. 390 (10113). — P. 2673-2734.

7. Levin, O.S., Trusova N.A. Sosudistye faktory riska bolezni Al'cgejmerya / O.S. Levin, N.A. Trusova // *ZHurnal nevrologii i psihiatrii.* — 2013. — Vyp. 2, № 7. — С. 3-12 [in Russian].

8. Bogolepova, A.N. Modificiruemye faktory riska i sovremennye podhody k terapii demencii / A.N. Bogolepova // *Medicinskij sovet.* — 2015. — № 10. — С. 28-32 [in Russian].

9. Yahno, N.N. Demencii: rukovodstvo dlya vrachej / N.N. Yahno, V.V. Zaharov, A.B. Lokshina, Koberskaya N.N., Mhitarn E.A. — M.: MEDpress-inform, 2011. — 272 s [in Russian].

10. McKhann, G. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS—ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease / G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein [et al.] // *Neurology.* — 1984. — Vol. 34 (7). — P. 939–944.

11. Emelin, A.Yu. Novye kriterii diagnostiki bolezni Al'cgejmerya / A.Yu. Emelin // *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika.* — 2011. — № 4. — С. 5-8 [in Russian].

12. Koberskaya, N.N. Bolezn' Al'cgejmerya: novye kriterii diagnostiki i terapevticheskie aspekty v zavisimosti ot stadii bolezni / N.N. Koberskaya // *Medicinskij sovet.* 2017. № 10. — С. 18-24 [in Russian].

13. Albert, M.S. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup / M.S. Albert, S.T. Dekosky, D. Dickson [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2011. — Vol. 5. — P. 270-279.

14. McKhann, G.M. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup / G.M. McKhann, D.S. Knopman, H. Chertkow [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2011. — Vol. 5. — P. 263-269.

15. Gavrilova, S.I. Bolezn' Al'cgejmerya: sovremennye predstavleniya o diagnostike i terapii / S.I. Gavrilova. — M.: B.i., 2-e izd., pererab. i dop., 2018. — 136 s [in Russian].

16. Levin, O.S. Diagnostika i lechenie demencii v klinicheskoy praktike / O.S. Levin. — M.: MEDpress-inform, 2010. — 256 s [in Russian].

17. Emelin, A.Yu. Kognitivnye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachej / A.Yu. Emelin, V.YU. Lobzin, S.V. Vorob'ev. — M.: T8 Izdatel'skie Tekhnologii, 2019. — 416 s [in Russian].

18. Parfenov, V.A. Rannaya diagnostika i lechenie bolezni Al'cgejmerya / V.A. Parfenov // *Medicinskij sovet.* — 2015. — № 5. — С. 28-33 [in Russian].

19. Preobrazhenskaya, I.S. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu bolezni Al'cgejmerya / I.S. Preobrazhenskaya // *Medicinskij sovet.* — 2017. — № 10. — С. 26-31 [in Russian].

20. Vorob'ev, S.V. Narusheniya sinapticheskoy peredachi v patogeneze posttravmaticheskikh kognitivnykh narushenij / S.V. Vorob'ev // *Vestn. Ros. Voen.-med. akad.* — 2014. — № 2 (46). — С. 67-72 [in Russian].

21. Eshchenko, N.D. Biohimiya psicheskikh i nervnykh boleznej / N.D. Eshchenko. — Spb.: SPbGU, 2004. — 200 s [in Russian].

22. McGeer, E.G. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy / E.G. McGeer, P.L. McGeer // *J. Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 19 (1). — P. 355–361.

23. Bilyutin-Aslanyan, R.S. Vliyanie S-reaktivnogo belka na kognitivnye funktsii bol'nykh s sochetannoj i izolirovannymi formami ateroskleroza cerebral'nogo i koronarnogo bassejnov / R.S. Bilyutin-Aslanyan, A.G. Vasil'ev // *Pediatr.* — 2017. — Т. 8, Vyp. 6. — С. 80-85 [in Russian].

24. Akiyama, H. Inflammation and Alzheimer's disease / H. Akiyama, S. Barger, S. Barnum [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2000. — Vol. 21 (3). — P. 383–421.
25. Rogers, J. Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease / J. Rogers, L.F. Lue // *Neurochem. Int.* — 2001. — Vol. 39 (5–6). — P. 333–340.
26. Griffin, W.S. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression / W.S. Griffin, J.G. Sheng, M.C. Royston [et al.] // *Brain Pathol.* — 1998. — Vol. 8 (1). — P. 65–72.
27. Zheleznikova, G.F. Immunopatogenez infekcionno-vospalitel'nyh zabojevanij central'noj nervnoj sistemy / G.F. Zheleznikova, N.V. Skripchenko // *Zhurnal Infektologii.* — 2011. — T. 3, № 2. — S. 28–32 [in Russian].
28. Harris, S.A. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease / S.A. Harris, E.A. Harris // *Journal of Alzheimer's Disease.* — 2015. — Vol. 48. — P. 319–353.
29. Strandberg, T. Impact of viral and bacterial burden on cognitive impairment in elderly persons with cardiovascular disease / T. Strandberg, K. Pitkala, K. Linnavuori, R. Tilvis // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 2126–2131.
30. Letenneur, L. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: A populationbased cohort study / L. Letenneur, K. Pérès, H. Fleury [et al.] // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3. — P. 3637.
31. Lövheim, H. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease / H. Lövheim, J. Gilthorpe, R. Adolfsson [et al.] // *Alzheimers Dement.* — 2015. — Vol. 11. — P. 593599.
32. Lin, W.R. Alzheimer's disease, herpes virus in brain, apolipoprotein E4 and herpes labialis / W.R. Lin, J. Graham, S.M. MacGowan [et al.] // *Alzheimers Rep.* — 1998. — Vol. 1. — P. 173–178.
33. Mancuso, R. Titers of herpes simplex virus type 1 antibodies positively correlate with grey matter volumes in Alzheimer's disease / R. Mancuso, F. Baglio, M. Cabinio [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2014. — Vol. 38 (4). — P. 741–745.
34. Roos, K.L. Encephalitis / K.L. Roos // *Handb. Clin. Neurol.* — 2014. — Vol. 121. — P. 1377–1381.
35. Kobayashi, N. Increase in the IgG avidity index due to herpes simplex virus type 1 reactivation and its relationship with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / N. Kobayashi, T. Nagata, S. Shinagawa [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2013. — Vol. 430. — P. 907–911.
36. Tanaka, S. Establishment of an Alzheimer's disease model with latent herpesvirus infection using PS2 and Tg2576 double transgenic mice / S. Tanaka, H. Nagashima // *Exp. Anim.* — 2018. — Vol. 67 (2). — P. 185–192.
37. Itabashi, S. Herpes simplex virus and risk of Alzheimer's disease / S. Itabashi, H. Arai, T. Matsui [et al.] // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1102.
38. Zambrano, A. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1 / A. Zambrano, L. Solis, N. Salvadores [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* — 2008. — Vol. 14. — P. 259–269.
39. Wozniak, M.A. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques / M.A. Wozniak, A.P. Mee, R.F. Itzhaki // *J. Pathol.* — 2009. — Vol. 217. — P. 131–138.
40. Fülöp, T. Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art — An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco / T. Fülöp, R.F. Itzhaki, B.J. Balin [et al.] // *Front. Genet.* — 2018. — Vol. 9. — Article 362.
41. Lurain, N.S. Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease / N.S. Lurain, B.A. Hanson, J. Martinson [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 208. — P. 564–572.
42. Barnes, L.L. Cytomegalovirus infection and risk of Alzheimer disease in older black and white individuals / L.L. Barnes, A.W. Capuano, A.E. Aiello [et al.] // *JID.* — 2015. — Vol. 211. — P. 230–237.
43. Katan, M. Infectious burden and cognitive function: The Northern Manhattan Study / M. Katan, Y.P. Moon, M.C. Paik [et al.] // *Neurology.* — 2013. — Vol. 80. — P. 1209–1215.
44. Aiello, A.E. The influence of latent viral infection on rate of cognitive decline over 4 years / A.E. Aiello, M. Haan, L. Blythe [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1046–1054.
45. Carbone, I. Herpes virus in Alzheimer's disease: Relation to progression of the disease / I. Carbone, T. Lazzarotto, M. Ianni [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2014. — Vol. 35. — P. 122–129.
46. Lin, W.R. Herpesviruses in brain and Alzheimer's disease / W.R. Lin, M.A. Wozniak, R.J. Cooper [et al.] // *J. Pathol.* — 2002. — Vol. 197. — P. 395–402.
47. Agostini, S. Lack of Evidence for a Role of HHV-6 in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease / S. Agostini, R. Mancuso, F. Baglio [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2015. — Vol. 49. — P. 229–235.
48. Lim, C. Chlamydia pneumoniae infection of monocytes in vitro stimulates innate and adaptive immune responses relevant to those in Alzheimer's disease / C. Lim, C.J. Hammond, S.T. Hingley, B.J. Balin // *J. Neuroinflammation.* — 2014. — Vol. 11. — P. 217.
49. Balin, B.J. Chlamydia pneumoniae and the etiology of late-onset Alzheimer's disease / B.J. Balin, C.S. Little, C.J. Hammond [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2008. — Vol. 13 (4). — P. 371–380.
50. Al-Atrache, Z. Astrocytes infected with Chlamydia pneumoniae demonstrate altered expression and activity of secretases involved in the generation of β -amyloid found in Alzheimer disease / Z. Al-Atrache, D.B. Lopez, S.T. Hingley, D.M. Appelt // *BMC Neurosci.* — 2019. — Vol. 20 (1). — P. 6.
51. Noble, J.M. Serum Ig G antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease / J.M. Noble, N. Scarmeas, R.S. Celenti [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (12). — P. 114959.
52. Cestari, J.A. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls / J.A. Cestari, G.M. Fabri, J. Kalil [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* — 2016. — Vol. 54. — P. 845.
53. Abbayya, K. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease / K. Abbayya, N.Y. Puthanakar, S. Naduwinmani, Y.S. Chidambar // *N. Am. J. Med. Sci.* — 2015. — Vol. 7 (6). — P. 241–246.
54. Sochocka, M. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease / M. Sochocka, K. Zwolińska, J. Leszek // *Current Neuropharmacology.* — 2017. — Vol. 15. — P. 996–1009.
55. Kornienko, E.A. Sovremennyye predstavleniya o vzaimosvyazi ozhireniya i kishhechnoj mikrobioty / E.A. Kornienko // *Pediatr.* — 2013. — T. IV, № 3. — S. 3–14 [in Russian].
56. Beydoun, M.A. Helicobacter pylori seropositivity and cognitive performance among US adults: evidence from a large national survey / M.A. Beydoun, H.A. Beydoun, M.R. Shroff [et al.] // *Psychosom. Med.* — 2013. — Vol. 75. — P. 486–496.
57. Bu, X.L. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease / X.L. Bu, X.Q. Yao, S.S. Jiao [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 1519–1525.
58. Roubaud-Baudron, C. Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results / C. Roubaud-Baudron, P. Krolak-Salmon, I. Quadrio [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2012. — Vol. 33 (1009). — P. 11–19.

59. Wang, X.L. Helicobacter pylori filtrate induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 β / X.L. Wang, J. Zeng, Y. Yang [et al.] // J. Alzheimers. Dis. — 2015. — Vol. 43. — P. 153-165.

60. Boziki, M. A potential impact of Helicobacter pylori-related galectin-3 in neurodegeneration / M. Boziki, S.A. Polyzos, G. Deretzi [et al.] // Neurochem. Int. — 2017. — Vol. 113. — P. 137-151.

Авторский коллектив:

Воробьев Сергей Владимирович — профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)328-98-43, e-mail: sergiognezdo@yandex.ru

Шалепо Кира Валентиновна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.б.н.; тел.: 8(812)328-98-43, e-mail: 2474151@mail.ru

Спасибова Елена Владимировна — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-бактериолог Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; тел.: 8(812)328-98-43, e-mail: elena.rybina@gmail.com

Савичева Алевтина Михайловна — заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующая лабораторией микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)323-75-44, e-mail: savitcheva@mail.ru

Григорьев Алексей Николаевич — научный сотрудник лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; тел.: 8(812)323-75-44, e-mail: galexey08081978@gmail.com