



С. А. Налькин

Генерализованная форма и длительность заболевания – предикторы развития когнитивных расстройств у больных миастенией



М. Г. Соколова

С. А. Налькин, аспирант кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова
М. Г. Соколова, д.м.н., доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова
С. В. Лобзин, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова

В. Л. Кокоренко, к. псих. н., доцент кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии

Н. В. Васильева, д.б.н., заслуженный деятель науки России, дир. НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина

Е. В. Фролова, к.м.н., зав. НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина

О. В. Аак, к.х.н., в.н.с. НИЛ иммунологии и аллергологии НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина

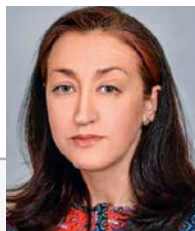


С. В. Лобзин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Generalized form and duration of myasthenia gravis as predictors of cognitive impairment

S. A. Nalkin, M. G. Sokolova, S. V. Lobzin, V. L. Kokorenko, N. V. Vasileva, E. V. Frolova, O. V. Aak
 North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia



В. Л. Кокоренко

Резюме

Проведено клинико-неврологическое, нейропсихологическое и лабораторное обследование 30 больных в возрасте от 25 до 69 лет ($49,0 \pm 14,6$ года), 11 мужчин и 19 женщин с подтвержденным диагнозом «миастения». Среди обследованных генерализованная форма заболевания диагностирована у 20 (66,7%) пациентов, из них у 4 (20,0%) выявлена тяжелая форма миастении, у 16 (80,0%) – средней степени тяжести. Глазная форма миастении встречалась в 10 (33,3%) случаях. Нейропсихологическое тестирование выявило нарушения памяти у 15 (50,0%), внимания – 11 (36,7%), эмоциональной сферы – у 13 (43,3%) пациентов с миастенией. Отмечено достоверное снижение концентрации мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) в сыворотке крови больных миастенией по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,01$). При сопоставлении данных нейропсихологического тестирования, уровня нейротрофина МНТФ и данных анамнеза заболевания выявлено, что у пациентов с генерализованной формой миастении и длительностью болезни более 3 лет отмечается более низкая концентрация ростового фактора МНТФ, коррелирующая с когнитивными расстройствами.

Ключевые слова: миастения, когнитивные нарушения, мозговой нейротрофический фактор, нейропсихологическое обследование.

Summary

We performed a clinical, neurological, neuropsychological and laboratory examination of 30 patients with a confirmed diagnosis of myasthenia gravis, aged 25 to 69 years (49.0 ± 14.6 years), 11 men and 19 women. Among the examined patients, the generalized form of myasthenia was diagnosed in 20 (66.7%) patients: 4 (20.0%) cases of severe and 16 (80.0%) of moderate forms. The ocular form of myasthenia was found in 10 (33.3%) cases. Neuropsychological testing revealed memory impairment in 15 (50.0%), attention – 11 (36.7%), emotional disturbances – 13 (43.3%) patients with myasthenia gravis. A significant decrease in the concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the blood serum of patients with myasthenia was noted, compared with the control group ($p < 0.01$). When comparing the data of neuropsychological testing, the level of BDNF and the history of the disease, it was found that patients with a generalized form of myasthenia gravis and a disease duration of more than three years have a lower level BDNF, which has a reliable correlation with lower cognitive function scores.

Key words: myasthenia gravis, cognitive impairment, brain-derived neurotrophic factor, BDNF, neuropsychological examination.

Миастения является тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся патологической утомляемостью скелетных мышц вследствие выработки антител к различным антигенным мишеням нервно-мышечного синапса [1]. В настоящее время широко изучаются вопросы, касающиеся оценки когнитивных функций у пациентов

с миастенией. Несмотря на то что при миастении поражается преимущественно периферическая нервная система, около 60% больных предъявляют жалобы на нарушение памяти, внимания и других когнитивных функций, что может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс различных отделов головного мозга [2, 3].

Механизмы формирования когнитивных нарушений у больных миастенией до настоящего времени изучены не полностью. Предполагается, что ведущую роль в патогенезе когнитивных расстройств играет дисфункция холинергической системы мозга, развивающаяся в результате иммунологических реакций, направленных на N-ацетилхолиновые рецеп-

торы и проводящие пути центральной нервной системы [4]. Базальная холинергическая система играет важную роль в поддержании функциональной активности различных отделов коры больших полушарий, регулирует уровень внимания и обеспечивает запоминание новой информации [5, 6]. Основными источниками холинергической иннервации коры головного мозга являются базальное крупноклеточное ядро Мейнерта, педункулопонтинное ядро и смежные ядра ствола мозга. Образуя многочисленные связи с гипоталамусом, гиппокампальной извилиной, миндалиной, лимбической системой и префронтальной корой, базальная холинергическая система участвует в формировании циркадных ритмов, инициирует фазу быстрого сна, а также играет важную роль в регуляции эмоционального поведения [7].

Когнитивные нарушения при миастении могут оставаться вне поля зрения как клинициста, так и самого пациента, и выявляются лишь при углубленном нейропсихологическом тестировании, требующем больших временных затрат. Интересным направлением научного поиска может быть изучение роли нейротрофинов в формировании когнитивных расстройств вследствие того, что данные факторы участвуют в процессах созревания, дифференцировки и выживания нейронов, а также в их адаптации к внешним воздействиям [8, 9, 10, 11]. Среди нейротрофинов наиболее изученным является мозговой нейротрофический фактор (МНТФ; brain-derived neurotrophic factor, BDNF). МНТФ оказывает нейротрофическое действие в условиях церебральной ишемии, гипогликемии и при действии различных нейротоксинов, обеспечивая пластичность нервной ткани [12, 13]. Установлено, что у больных мышечной дистрофией Дюшенна и выраженными когнитивными нарушениями имеет место снижение концентрации МНТФ в плазме крови [14]. Исследования, посвященные изучению концентрации МНТФ в сыворотке крови больных миастенией, единичны и выполнены без учета данных когнитивного и эмоционального статуса пациентов.

Актуальность настоящего исследования определяется не только медико-социальной значимостью заболевания, но и недостаточным количеством в отечественной и зарубежной литературе данных об участии МНТФ в развитии нарушений когнитивных функций у пациентов с миастенией.

Цель исследования: на основании комплексного клинико-лабораторного исследования с проведением расширенного нейропсихологического тестирования изучить вклад различных факторов в развитие когнитивных расстройств у больных миастенией для дальнейшего использования в качестве прогностических критериев.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», отделения неврологии клинической больницы им. Петра Великого (г. Санкт-Петербург). Были обследованы 30 больных миастенией в возрасте от 25 до 69 лет (средний возраст $49,0 \pm 14,6$ года), 11 мужчин и 19 женщин. Средняя продолжительность заболевания составила $96,0 \pm 96,1$ месяца.

Критерии включения в исследование: пациенты с установленным диагнозом «миастения» в возрасте от 18 до 80 лет, выразившие согласие на участие в клиническом исследовании. Из обследования были исключены пациенты, перенесшие за предшествующие 6 месяцев до исследования инсульт, инфаркт миокарда или черепно-мозговую травму; больные, имеющие сердечно-сосудистые, респираторные или гематологические заболевания в стадии декомпенсации; пациенты, принимающие лекарственные препараты, оказывающие потенциально неблагоприятное влияние на состояние когнитивных функций.

Группа контроля составила 30 человек, 8 мужчин и 22 женщины, в возрасте от 28 до 63 лет (средний возраст $48,6 \pm 10,8$ года), которые прошли комплексное обследование в рамках диспансеризации.

На проведение исследования получено одобрение локального этического комитета Северо-Западно-

го государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Все больные были проинформированы о предстоящем исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

Были проведены клинико-неврологическое обследование, прозеринальная проба (оценка выполнялась через 30 минут после подкожного введения 0,05 %-ного раствора неостигмина метилсульфата), стимуляционная и игольчатая электромиография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов переднего средостения.

Для оценки состояния когнитивных функций выполнялось нейропсихологическое обследование, включавшее стандартные и общепринятые тесты: краткую шкалу оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), батарею лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), тест рисования часов, методику заучивания 10 слов по А. Р. Лурия, методику «Таблицы Шульце». Изучение показателей личностной и ситуативной тревожности осуществляли при помощи шкалы тревоги Спилбергера – Ханина.

Определение концентрации МНТФ выполняли иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови с использованием коммерческих наборов фирмы R&D Systems ELISA в соответствии с инструкциями производителя. Пороговая величина определения МНТФ – 20 пг/мл.

Результаты исследования обрабатывались при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США). Исследование корреляционной связи при нормальном распределении данных выполнялось при помощи коэффициента Пирсона, при ненормальном распределении с использованием коэффициента Спирмена. Полученные данные признавались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Согласно результатам обследования генерализованная форма миастении выявлена у 20 (66,7%) пациентов, из них у 4 (20,0%) больных диагно-

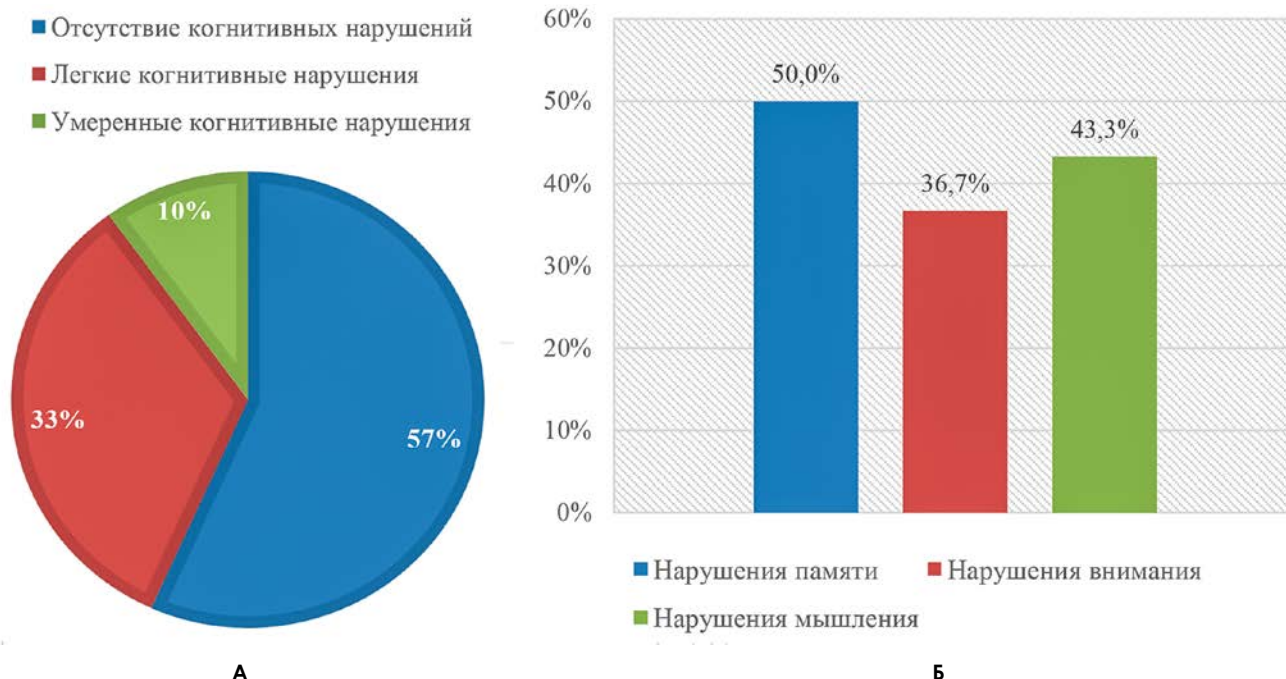


Рисунок 1. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с миастенией.

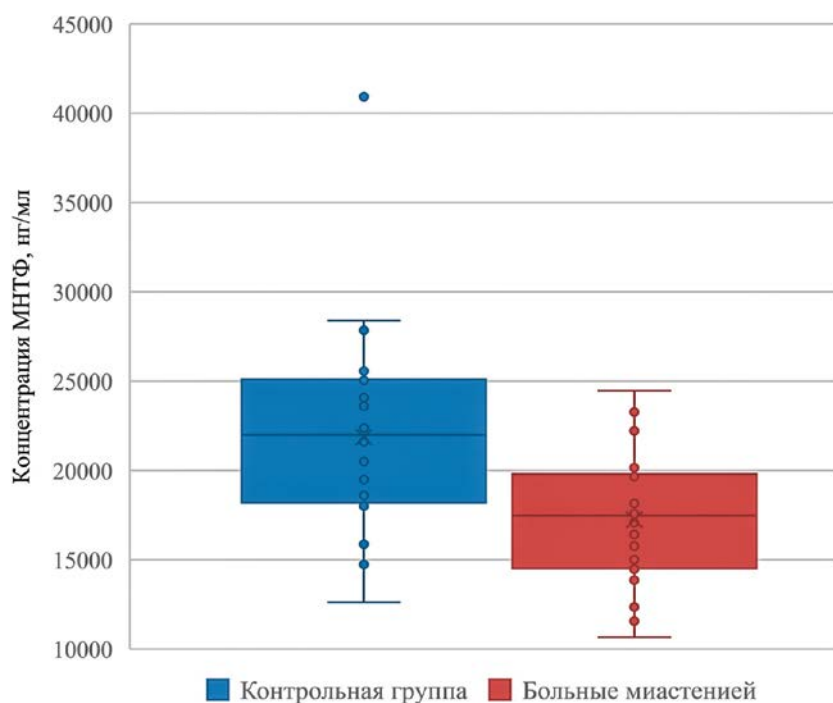


Рисунок 2. Концентрация МНТФ в сыворотке крови у обследованных групп.

стирована тяжелая форма заболевания, у 16 (80,0%) – средней степени тяжести. Глазная форма миастении встречалась в 10 (33,3%) случаях. Средний возраст дебюта заболевания составил $38,0 \pm 16,0$ года (минимум – 15, максимум – 68 лет). В возрасте до 40 лет заболевание дебютировало у 18 (60,0%), после 40 – у 12 (40,0%) пациентов. Тимоста, по данным компьютерной или магнитно-резонанс-

ной томографии органов переднего средостения, выявлена у 10 (33,3%) больных, среди них тимэктомиа на момент обследования была выполнена в 7 (23,3%) случаях.

По данным комплексного нейропсихологического обследования, легкие когнитивные нарушения были диагностированы у 10 (33,3%), умеренные – у 3 (10,0%) больных миастенией (рис. 1А). Нарушения памяти вы-

явлены у 15 (50,0%), внимания – у 11 (36,7%), мышления – у 13 (43,3%) пациентов (рис. 1Б). В группе контроля легкие когнитивные расстройства выявлены в 2 (6,7%) случаях.

У больных генерализованной формой миастении легкие когнитивные нарушения выявлены в 7 (35,0%), умеренные – в 2 (10,0%) случаях. Среди больных глазной формой заболевания легкие когнитивные нарушения диагностированы у 3 (30,0%), умеренные – у 1 (10,0%) обследованного.

В группе пациентов с длительно-стью миастении менее 3 лет когнитивные нарушения были выявлены в 2 (22,2%) случаях, тогда как в группе пациентов, болеющих миастенией более 3 лет – в 9 (42,9%).

Общее количество баллов по шкале MMSE в группе больных миастенией ($27,1 \pm 1,3$) оказалось достоверно ниже, чем у контроля ($28,4 \pm 1,2$; $p < 0,05$).

Признаки умеренной лобной дисфункции, по данным шкалы FAB, выявлены у 12 (40,0%) пациентов с миастенией и у 2 (6,7%) лиц контрольной группы. Средний балл у больных основной группы составил $15,9 \pm 1,9$, у группы контроля – $17,2 \pm 1,6$ ($p < 0,05$).

Нарушения зрительно-конструктивной деятельности, по данным теста рисования часов (сумма баллов 8 и ме-

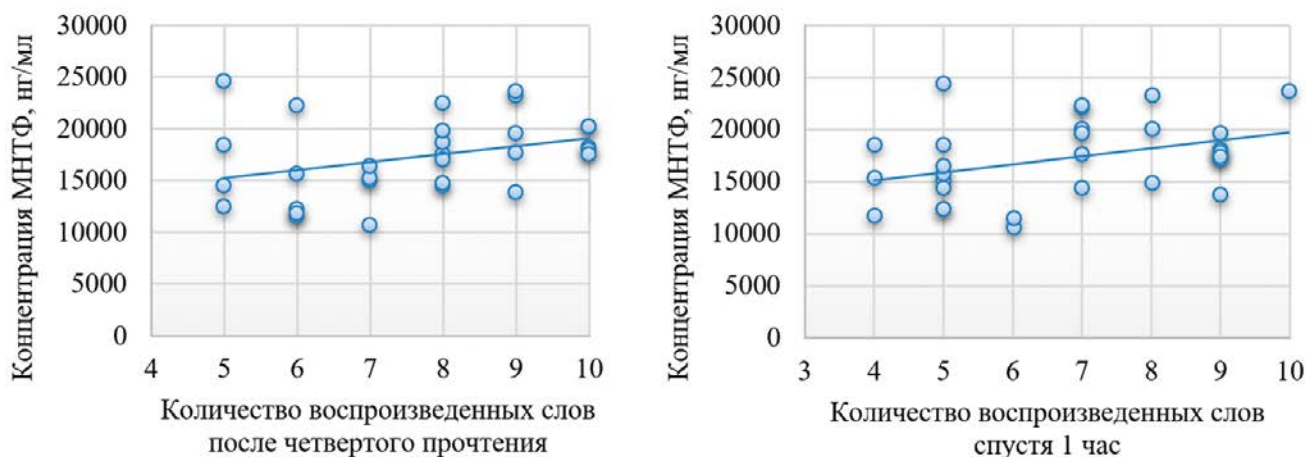


Рисунок 3. Зависимость выполнения пробы на заучивание 10 слов (по А.Р. Лурия) от уровня МНТФ в сыворотке крови больных миастенией.

нее), выявлены у 13 (43,3%) пациентов с миастенией и у 5 (16,7%) лиц контрольной группы.

Тест заучивания 10 слов выявил нарушения слухоречевой памяти после четвертого прочтения у 20 (66,7%) больных миастенией и у 11 (36,7%) – контрольной группы. У 8 (26,7%) пациентов основной группы встречались литеральные и вербальные парафазии, а также инертные повторы.

Средняя продолжительность работы над каждой таблицей пробы Шульте в группе больных миастенией оказалась достоверно больше ($46,1 \pm 14,0$ с), чем в контрольной группе ($39,4 \pm 7,9$ с; $p < 0,01$). Степень вбрасываемости в основной группе составила $1,037 \pm 0,123$, в контрольной – $1,004 \pm 0,100$. Показатель психической утомляемости в группе больных миастенией составил $1,028 \pm 0,135$, в контрольной группе – $1,020 \pm 0,168$.

При оценке уровня тревоги и адаптации установлено, что высокий уровень ситуативной тревожности был выявлен у 13 (43,3%) пациентов основной и у 8 (26,7%) – контрольной группы. Высокий уровень личностной тревожности наблюдался у большинства лиц контрольной группы – 18 (60,0%) и у 13 (43,3%) больных миастенией.

Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрация МНТФ в сыворотке крови больных миастенией (17253 ± 3763 пг/мл) статистически ниже, чем в контрольной группе (21878 ± 5470 пг/мл; $p < 0,01$). Уровень МНТФ в сыворотке

крови группы контроля варьировал от 12611 до 40920 пг/мл, в то время как у пациентов с миастенией – в интервале от 10657 до 24475 пг/мл (рис. 2).

Содержание МНТФ в сыворотке пациентов с миастенией не имело достоверных различий по полу ($r = -0,18$; $p < 0,05$) и возрасту ($r = 0,14$; $p < 0,05$).

У больных генерализованной формой миастенией отмечена более низкая концентрация МНТФ (15608 ± 2306 пг/мл), в сравнении с больными глазной формой заболевания (18302 ± 4065 пг/мл).

Концентрация МНТФ в группе больных миастенией с легкими когнитивными нарушениями составила 18447 ± 6013 , с умеренными когнитивными нарушениями – 14177 ± 2509 пг/мл. Проведенный корреляционный анализ выявил обратную связь между выраженностью когнитивных нарушений ($r = -0,32$; $p < 0,01$) и концентрацией МНТФ в сыворотке крови больных миастенией. Таким образом, пациенты с низким количеством баллов при нейропсихологическом тестировании имели сниженную концентрацию МНТФ в сравнении с больными, набравшими высокое количество баллов.

В группе пациентов болеющих миастенией до трех лет уровень МНТФ составил 16605 ± 2408 , в группе больных миастенией более трех лет – $13765,5 \pm 6605$ пг/мл ($p < 0,05$). При сопоставлении данных нейропсихологического тестирования, уровня нейротрофина МНТФ и данных

анамнеза заболевания было выявлено, что у пациентов с генерализованной формой миастенией и длительностью болезни более 3 лет отмечается более низкий уровень ростового фактора МНТФ ($p < 0,05$).

По данным пробы А. Р. Лурия, отмечена прямая корреляционная связь между уровнем МНТФ и количеством воспроизводимых слов после четвертого прочтения ($r = 0,34$; $p < 0,01$) и спустя час ($r = 0,37$; $p < 0,01$) (рис. 3).

У больных генерализованной миастенией выявлена прямая достоверная связь уровня личностной тревожности с концентрацией МНТФ ($r = 0,42$; $p < 0,01$). При сопоставлении данных нейропсихологического тестирования, уровня нейротрофина МНТФ и данных анамнеза заболевания было выявлено, что у пациентов с генерализованной формой миастенией и длительностью болезни более 3 лет отмечается более низкий уровень ростового фактора МНТФ ($p < 0,05$).

Обсуждение

Последние десятилетия активно изучаются ростовые факторы и их роль в развитии заболеваний нервной системы. Известно, что МНТФ вовлечен в патогенетические механизмы при различных неврологических и психических заболеваниях, контролируя процессы выживаемости, дифференцировки и пластичности нейронов [15, 16, 17]. В настоящее время нет единого мнения о точных механизмах функционирования всей системы нейротрофической регуляции и влиянии отдельных нейротрофинов

на развитие патологического процесса. Установлено, при нервно-мышечной патологии уровни нейротрофина МНТФ могут быть различными, например при мышечной дистрофии Дюшенна было выявлено снижение МНТФ у больных с когнитивным дефицитом, а при спинальной мышечной атрофии II типа уровень нейротрофина МНТФ оставался в пределах нормы и, что важно отметить, когнитивных расстройств у данных больных выявлено не было [14, 18, 19, 20]. По данным различных исследований, установлено, что уровень МНТФ снижается при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений, таких как болезни Альцгеймера [21], Паркинсона [22], Гентингтона [23], а также у лиц, длительно страдающих невропатической болью [24], шизофренией [25] и тяжелой депрессией [26].

Учитывая, что миастения – это аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, поражающее периферическую нервную систему на уровне постсинаптической мембраны, трудно объяснить развитие когнитивных расстройств у исследованных больных, тем более что проведенное обследование включало пациентов в возрасте $49,0 \pm 14,6$ года без тяжелых хронических заболеваний, оказывающих влияние на когнитивные функции. Однако нами было выявлено, что развитие когнитивных нарушений коррелирует с действием таких факторов, как длительность течения миастении и генерализованная форма. Аутоиммунное хроническое заболевание, в основе которого лежит повреждение постсинаптической мембраны, по нашему мнению, приводит к усилению синаптогенеза, направленного на восстановление поврежденного рецепторного аппарата. На основании полученных нами данных, можно гипотетически предположить, что у лиц с генерализованной формой миастении и длительным течением болезни происходит постепенное истощение синтеза нейротрофина МНТФ и это обстоятельство может стать отправной точкой в патогенезе

когнитивных расстройств у больных миастенией. Таким образом, можно предположить, что когнитивные нарушения в группе больных миастенией могут быть обусловлены снижением концентрации нейротрофина МНТФ вследствие дефицита, возникающего на фоне хронического аутоиммунного процесса в нервно-мышечном синапсе.

Заключение

Исследование позволило выявить предикторы развития когнитивных расстройств у больных миастенией – генерализованная форма и длительность заболевания, которые приводят к снижению концентрации нейротрофина МНТФ в сыворотке крови и способствуют развитию умеренных когнитивных расстройств. Полученные данные необходимо учитывать при проведении комплексной терапии больных генерализованной формой миастении для профилактики развития когнитивных расстройств.

Список литературы

1. Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О.П. Миастения и врожденные миастенические синдромы. М.: МИА, 2013. 244 с.
2. Sherifa A.H., Ahmad H.Y., Mohamad A., Abd El H. et al. Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis. *Neuroimmunol Neuroinflammation*, Vol 1, Issue 3, Dec, 2014. P. 141–146. DOI: 10.1013/2347-8659.143671.
3. Налькин С.А., Лобзин С.В., Соколова М.Г. Особенности когнитивных функций у пациентов с миастенией // Медицинский академический журнал. 2018. Т. 18. № 3. С. 41–45. DOI: 10.17816/MAJ18341–45.
4. Kalliatou A., Fotiou D., Tsiptsios T. et al. Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis // *BBA Clinical* Vol. 3, June 2015. P. 299–303. DOI: 10.1016/j.bba-clin.2015.04.003. PMID: 26672759.
5. Cuello A. C. Basal Forebrain Cholinergic Neurons // *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer Berlin Heidelberg, 2010. P. 201.
6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в неврологической практике. 4-е издание. М. МЕДпресс-информ, 2014. 256 с.
7. Woolf N. J., Butcher L. L. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness // *Behavioural brain research*. 2011. Vol. 221. N2. P. 488–498. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.046. PMID: 20060422.
8. Полунина А.Г., Брюн Е.А. Эпизодическая память: неврологические и нейромедиаторные механизмы // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012. Т. 6. № 3. С. 53–60.
9. Соколова М.Г., Алексеева Т.М., Лобзин С.В. и др. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии // *Вестник Северо-Западного гос. мед. университета им. И.И. Мечникова*. 2014. Т. 6. № 3. С. 75–81.
10. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы и серотонинергическая система мозга обзор // *Биохимия*. 2017. Т. 82. № 3. С. 449–459. DOI: 10.1134/S0006297917030099. PMID: 28320272.

11. Острова, И.В., Голубева, Н.В., Кузовлев, А.Н. и др. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) // *Общая реаниматология*. 2019. Т. 15. № 1. DOI: 10.15360/1813–9779–2019–1–70–86.
12. Leal G., Afonso P. M., Salazar I. L. et al. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF // *Brain research*. 2015. Vol. 1621. P. 82–101. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.019. PMID: 25451089.
13. Kimura A., Namekata K., Guo X. et al. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signaling in retinal degeneration // *International journal of molecular sciences*. 2016. Vol. 17. № 9. P. 1584. DOI: 10.3390/ijms17091584. PMID: 27657046.
14. Соколова М.Г., Лобзин С.В., Литвиненко И.В. и др. К вопросу о патогенезе когнитивных расстройств при мышечной дистрофии Дюшенна в клинико-лабораторном и молекулярно-генетическом исследовании // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. 117 (12). С. 78. № 84. DOI: 10.17116/jnevro201711712178–84.
15. Белоусова Н.П., Громова О.А., Пепеляев Е.Г. и др. Взаимосвязь когнитивных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста // *Медицина в Кузбассе*. 2017. № 4. С. 39–43.
16. Соколова М.Г., Лобзин С.В., Лопатина Е.В. и др. Роль ростовых полипептидных соединений в механизме пластичности ЦНС у больных наследственной патологией периферического двигательного нейрона // *Биомедицинская химия*. 2017. Т. 63. вып. 5. С. 453–456. DOI: 10.18097/PBMC20176305453.
17. Hempstead B. L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2015. Vol. 126. P. 9. PMID: 26330656.
18. Соколова М.Г., Лобзин С.В., Резванцев М.В. Особенности нейротрофической регуляции у больных спинальной мышечной атрофией 2-го типа // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2015. № 3. С. 12–18.
19. Sokolova M., Penniyaynen V., Kipenko A. et al. Study of reinnervation process in patients with 2 type of spinal muscular atrophy: clinical experimental study // *Act Nerv Super Rediviva*. 2015. Vol. 57, N4. P. 128–131. DOI: 10.17816/mechnikov20146445–51.
20. Sokolova M.G., Penniyaynen V.A., Lobzin S.V. et al. Importance of high concentration of BDNF and NGF in neurite-inhibition effect when analyzing blood serum of patients with 2 type Spinal Muscular Atrophy in organotypic tissue culture // *Proceedings of the 5th International congress of myology*. Lyon, 2016. Poster presentation.
21. Beerl M.S., Sonnen J. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer disease progression. 2016. Vol. 86. N8. P. 702. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002389. PMID: 26819454.
22. Paillard T., Rolland Y., de Souto Barreto P. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review // *Journal of clinical neurology*. 2015. Vol. 11. N3. P. 212–219. PMID: PMC4507374 DOI: 10.3988/jcn.2015.11.3.212.
23. Nguyen K. Q., Rymar V. V., Sadikot A. F. Impaired TrkB signaling underlies reduced BDNF-mediated trophic support of striatal neurons in the R6/2 mouse model of Huntington's disease // *Frontiers in cellular neuroscience*. 2016. Vol. 10. P. 37. PMID: 27013968 DOI: 10.3389/fncel.2016.00037.
24. Khan N., Smith M. T. Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology // *Molecules*. 2015. Vol. 20. N6. P. 10657–10688. PMID: 26065639. DOI: 10.3390/molecules200610657.
25. Libman-Sokołowska M., Drozdowicz E., Nasierowski T. BDNF as a biomarker in the course and treatment of schizophrenia // *Psychiatr Pol*. 2015. Vol. 49. N6. P. 1149–1158. PMID: 26909392. DOI: 10.12740/PP/37705.
26. Youssef M. M., Underwood M. D., Huang Y. Y. et al. Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 21. N6. P. 528–538. PMID: 29432620. DOI: 10.1093/ijnp/psy008.

Для цитирования: Налькин С.А., Соколова М.Г., Лобзин С.В., Кокоренко В.А., Васильева Н.В., Фролова Е.В., Аак О.В. Генерализованная форма и длительность заболевания – предикторы развития когнитивных расстройств у больных миастенией. *Медицинский алфавит*. 2020; (22): 60–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-60-64>

For citation: Nalkin S.A., Sokolova M.G., Lobzin S.V., Kokorenko V.L., Vasileva N.V., Frolova E.V., Aak O.V. Generalized form and duration of myasthenia gravis as predictors of cognitive impairment. *Medical alphabet*. 2020; (22): 60–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-60-64>

