

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



СОИБНАЗАРОВ О.Э.

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ХЕМОКИНЫ В
НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

МОНОГРАФИЯ

САМАРКАНД - 2024

ББК 58.4.(Ўзб)
UO'S 750.561.582.17
B-15

Monografiya. /Tig' o'lchami turlicha bo'lgan pichoqlar bilan yetkazilgan jarohatlarning sud tibbiy jihatlari/ Toshkent. Fan ziyosi 2024-84 b.

Авторы:

О.Э. Соибназаров – ассистент кафедры неврологии ФПДО СамГМУ, PhD

Рецензенты:

Ш.Х. Зиядуллаев – Заместитель директора по научной работе Институт Иммунологии и геномики человека АН РУЗ. д.м.н., профессор

А.А. Гайбиев – Доцент кафедры неврологии СамГМУ. DSc, доц.

Аннотация. В монографии изложены иммунологические аспекты клинического течения болезни Альцгеймера на различных стадиях. Автором разработан и обоснован комплекс особенностей клинического течения и лабораторных показателей у пациентов с болезнью Альцгеймера. На основании высокоинформативных методов диагностики клинико-функционального состояния больных с болезнью Альцгеймера впервые предложены патогенетически ориентированные способы терапевтического лечения с использованием разработанных методов.

Разработаны практические рекомендации по лечебным мероприятиям при болезни Альцгеймера, обоснован оптимизированный перечень диагностического и лечебного оборудования для оказания высококвалифицированной медицинской помощи и проведения реабилитационных мероприятий больным с болезнью Альцгеймера.

Монография рассчитана на врачей-терапевтов, врачей иммунологов и врачей общей практики.

ISBN 978-9910-742-73-6

© F Boymanov
“Fan ziyosi” 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	7
§1.1. Современная концепция этиологии и патогенеза нейродегенеративных заболеваний	7
§1.2. Клиническая характеристика различных стадий болезни Альцгеймера.....	14
§1.3. Роль иммуногенетических факторов в развитии болезни Альцгеймера.....	21
§1.4. Дифференциальная диагностика нейродегенеративных заболеваний.....	31
ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
§2.1. Характеристика пациентов с болезнью Альцгеймера.....	35
§2.2. Методы исследования.....	37
§2.2.1. Нейропсихологическое обследование.....	37
§2.2.2. Нейровизуализационное исследование.....	38
§2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	39
§2.2.4. Иммунологические методы исследования.....	39
§2.2.5. Статистические методы исследования.....	40
ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА	42
§3.1. Результаты клинико-неврологического, нейропсихологического и нейровизуализационного обследования пациентов с болезнью Альцгеймера	42
§3.2. Результаты лабораторных исследований пациентов с болезнью Альцгеймера	48

ГЛАВА IV. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ	56
§4.1. Цитокиновый профиль пациентов с болезнью Альцгеймера	58
§4.2. Хемокиновый профиль пациентов с болезнью Альцгеймера.....	64
§4.2.1. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных легкой степенью когнитивных нарушений болезни Альцгеймера	64
§4.2.2. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных умеренной степенью когнитивных нарушений болезни Альцгеймера.	68
§4.2.3. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных тяжелой степенью когнитивных нарушений болезни Альцгеймера....	72
§4.3. Хемокиновый профиль пациентов с болезнью Альцгеймера.....	77
§4.3.1. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных легкой степенью когнитивных нарушений БА.....	77
§4.3.2. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных умеренной степенью когнитивных нарушений БА.....	81
§4.3.3. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных тяжелой степенью когнитивных нарушений БА.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы нейродегенеративные заболевания, особенно болезнь Альцгеймера, стали одной из важнейших проблем, поскольку специфические изменения в головном мозге, прогрессирующая дегенерация нервных клеток приводят к стойким и прогрессирующим нарушениям всех когнитивных функций (памяти, внимания, мышления, праксис, гнозис и контроль). Следует отметить, что сложность патогенеза болезни Альцгеймера, наносящая социально-экономический ущерб, вызывающая инвалидность и негативно влияющая на качество жизни, в свою очередь, требует ее ранней диагностики, проведения клиничко-иммунологических исследований, разработки лечебных мероприятий и их применения в практической медицине.

В глобальном масштабе особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование мер диагностики, профилактики и лечения нейродегенеративных патологий, болезни Альцгеймера на ранней стадии. В связи с этим определение особенностей клинического течения болезни Альцгеймера, определение факторов риска ее возникновения и развития, определение состояния биохимических и иммунологических показателей при заболевании, определение важных иммуногенетических маркеров патологии, определение уровня продукции цитокинов иммунной системы при различных клинических состояниях болезни Альцгеймера, системный подход к лечению и профилактике заболевания, реализация научных исследований, направленных на улучшение качества жизни пациентов, являются одной из актуальных проблем, с которыми сталкиваются специалисты в данной области.

Одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний во всем мире является Болезнь Альцгеймера (БА). Во время постановки диагноза в головном мозге происходят значительные патологические изменения, приводящие к развитию деменции. Однако отклонения на молекулярном уровне возникают за 5-10 лет до первых клинических проявлений заболевания, поэтому наиболее раннее их обнаружение позволило бы своевременно ставить диагноз и начинать лечение, что улучшило бы прогноз и качество жизни пациентов. Кроме

того, выявление биохимических механизмов болезни необходимо для построения единой концепции патогенеза, динамического наблюдения за состоянием больного и поиска эффективных медикаментозных средств лечения [M. Rochoy, 2019, R. Hodson, 2018. S. Nasrabady2018].

БА характеризуется накоплением внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (NFT), β -амилоида ($A\beta$), бляшек, которые состоят из гиперфосфорилированного τ -белка и располагаются в нейронах головного мозга, что приводит к когнитивным нарушениям и атрофии мозга [Gallardo and Holtzman, 2019]. В настоящее время не существует эффективных методов лечения болезни Альцгеймера, и большинство исследований сосредоточено на снижении уровня тау-белка и β -амилоида ($A\beta$). Работа S. Hong et al (2021) показала, что при БА $A\beta$ и гиперфосфорилированный τ -белок связываются с компонентом C1q и активируют путь комплемента, что приводит к активации классического пути комплемента и потере синапсов.

По мнению авторов, ключевую роль в этом процессе играет микроглия. Микроглия играет важную роль в фагоцитозе амилоидного белка и воспалительной реакции при АК. Были идентифицированы два механизма использования токсичных олигомеров амилоида в мозге. Первый опосредован несколькими рецепторами, экспрессируемыми на микроглии, включая рецептор комплемента FcRs и TREM2.

Второй механизм инициирует распад амилоидов при участии ферментов: неприлизина, инсулиндеградирующих ферментов, матриксных металлопротеаз и катепсина В. Мозговой клиренс амилоидов, опосредованный микроглией, зависит от возраста и стадии развития БА [Волобуев А.Н. 2016]. Фагоцитарная активность микроглии ослабляется противовоспалительным действием цитокинов - интерферона- γ (INF- γ), интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α), которые способны снижать микроглиальную активность. Другое исследование показало локализацию компонента комплемента C3 в реактивных астроцитах пациентов с БА, что также может способствовать потере синапсов [Heppner F. L., Ransohoff R. M., Becher B. 2015].

Активность протеолитических ферментов представляют собой весьма чувствительный маркер клеточного «неблагополучия», а сведения об уровне активности протеаз могут быть использованы для изучения патогенетических механизмов, ранней диагностики, определения степени тяжести, поиска терапевтических мишеней при БА [Бачинская, Н.Ю. 2013; Соколик, В.В. 2007; Фурман, Ю.В. 2017.]. Все имеющиеся на данный момент данные могут быть использованы в качестве маркера в диагностике БА, что требует дальнейшего изучения. В связи с этим одновременное и комплексное выявление цитокинов и хемокинов при БА является актуальной проблемой как с научной, так и с практической точки зрения.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

По данным Всемирной организации здравоохранения число больных деменцией неуклонно растет с каждым годом. Если в 2011 году число больных, страдающих деменцией, составляло 35,6 млн, а в 2016 – 47,5млн, то к 2030 прогнозируется рост заболеваемости до 74,7 млн, к 2050 – 115,4млн. Среди основных причин деменции БА занимает лидирующие позиции во всех странах мира, особенно среди пациентов старше 65-70 лет. БА является причиной 60-70% всех случаев деменции в мире [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.19., Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с. 771-775., Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.59-70., Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.648-661.**].

Несмотря на то, что впервые болезнь Альцгеймера (БА) была описана еще в 1907 году, до сих пор не разработана единая концепция патогенеза заболевания, что создает ряд трудностей: не принят единый подход к ранней диагностике заболевания, отсутствуют эффективные методы своевременной профилактики и лечения заболевания. Доказано, что изменения на молекулярном уровне при нейродегенеративных заболеваниях возникают за 5-10 лет до первых клинических проявлений деменции [9; с.77-81.,10; с.18-24.,135; с.1-10]. Поэтому исследования информативных биохимических и иммуногенетических маркеров в доступных для прижизненной диагностики тканях представляет собой важную и перспективную область исследований в контексте БА.

§1.1. Современная концепция этиологии и патогенеза нейродегенеративных заболеваний

Согласно определению ВОЗ, деменция – это хроническое, стойкое и прогрессирующее нарушение всех когнитивных функций (памяти, внимания, мышления, праксиса, гнозиса и регуляторных функций), без воздействия на

уровень сознания, являющееся одной из основных причин инвалидизации социальной дезадаптации пациента [177].

Современная концепция этиологии и патогенеза нейродегенеративных заболеваний представляет собой сложный и многогранный набор идей, основанный на результате многолетних исследований в области нейронауки и медицины. Нейродегенеративные заболевания характеризуются прогрессирующей дегенерацией нервных клеток, что приводит к функциональному ухудшению соответствующих нейронных сетей и, в конечном итоге, к клиническим симптомам.

Представления об этиологии БА подразумевают сложную природу этого нейродегенеративного заболевания. БА связывают с множеством разнообразных факторов и механизмов, которые взаимодействуют и влияют на развитие болезни. Согласно многолетним исследованиям на сегодняшний день, выделяют ключевые аспекты современной концепции:

Белок-предшественник А β

Белок-предшественник А β (APP) был первым геном, имеющим аутосомно-доминантные мутации, вызывающие БА. Будучи предшественником агрегированного пептида в амилоидных бляшках, его открытие в 1991 году Джоном Харди и его коллегами привело к «амилоидной гипотезе», которая утверждает, что токсичное накопление А β запускает каскад событий, приводящих к нейрональным нарушениям, смерти и болезни [84; с.184., 85; с.383-388]. В настоящее время известно более 50 мутаций APP, что составляет примерно 10% семейных случаев. Широко изученные мутации включают Лондонскую (V717I)[65; с.2087-2089]., Шведскую (KM670/671NL) 133; с.345-347, Индианскую (V717F) и Арктическую (E693G) [137; с.,887-893] мутации, и большинство из них группируются вокруг сайтов расщепления β и γ -секретаза [55; с.1665-1671]. Исследования показывают, что многие из этих мутаций увеличивают выработку А β или соотношение А β 42:40, что приводит к увеличению накопления амилоида. В очень редких случаях дупликация APP или мутации промотора могут вызвать БА [130; с. 13-21., ,171; с. 936-946]. Интересно, что исследования также показали,

что существует мутация APP (исландский — A673T), которая снижает β-защитот БА [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.96-99].

Пресенилины

Пресенилин 1 (*PSEN1*) и Пресенилин 2 (*PSEN2*) кодируют каталитические компоненты γ-секретазы, ферментного комплекса, участвующего в процессинге APP [39; с.769-792.]. Мутации пресенилина вызывают аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера, при этом варианты *PSEN1* являются наиболее известной менделевской генетической причиной, на которую, по оценкам, приходится около 30–50% семейных случаев EOAD [161с. 2467-2474]. Исследования показывают, что мутации *PSEN1* и *PSEN2* изменяют выработку Аβ, подобно мутациям *APP*, но парадоксально имеют тенденцию приводить к потере функции, что поднимает вопросы о том, как это соответствует гипотезе амилоида [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.141-146., Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.967-981].

Другие генетические факторы риска

Другие гены, которые, как известно, имеют варианты, связанные с риском БА, включают *TREM2* [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.117-127., Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.921-923.], *CLU* [87; с.1088-1093., Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.1094-1099, Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.320-328.], *SORL1*, *BIN1* и *PICALM* [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.; с.1088-1093]. АПОЕ (аполипопротеин Е) представляет собой белок, участвующий в жировом обмене, и его аллель Е4 является наиболее распространенным генетическим фактором риска развития БА с частотой аллелей ~13,7% [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.с. 106-118] Гетерозиготность поэтому аллелю увеличивает риск в 3 раза. Вариант *TREM2* R47H (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2), хотя и встречается реже, имеет аналогичный эффект [102; с.107-116]. *TREM2* представляет собой рецептор, экспрессирующийся на нескольких типах клеток иммунного ответа, и его ассоциация подтверждает роль воспаления в патогенезе БА.

Воспаление

Спорадическая БА часто возникает в результате сочетания генетических и экологических факторов риска, причем наиболее распространенными из них являются церебральная гипоперфузия [63с. 2451-2468] и воспаление [107; с. 575-590]. Воспаление, вызванное травмой, сепсисом и инфекцией, связано как с краткосрочными, так и с долгосрочными когнитивными нарушениями [97; с. 1787-1794., 24; с. 61-69., 33.]. Черепно-мозговая травма и даже переломы костей у пожилых людей связаны с риском деменции [70; с. 424-431., 173; с. 188]. Более высокие уровни маркеров воспаления, таких как интерлейкин 6 (IL-6), связаны с повышенным риском развития БА и сосудистой деменции [66; с. 668-672]. Пациенты с БА часто имеют более высокие уровни определенных маркеров воспаления и активированной микроглии и астроцитов в головном мозге, которые имеют тенденцию окружать бляшки и клубки **[Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.;** с. 357752]. Наконец, более высокие уровни этих маркеров связаны с более быстрым снижением когнитивных функций [144; с. 7218-7226].

Церебральные, сердечно-сосудистые заболевания и диабет

Существует тесная связь между сосудистыми заболеваниями и деменцией. Сердечно-сосудистые заболевания, включая высокое кровяное давление и сердечный приступ, а также цереброваскулярные заболевания, такие как ишемия, связаны с повышенным риском развития БА [162; с.211-223]. Метаболические факторы и факторы риска развития сосудистых заболеваний, включая неправильное питание, ожирение, высокий уровень холестерина и малоподвижный образ жизни, также являются факторами риска развития деменции [19; с. 957-968., 54; с. 1-9]. Плохое питание и высокий уровень холестерина могут вызвать метаболические изменения как системно, так и в мозге, а также изменить уровень кислорода [174] Кроме того, диабет 2 типа примерно удваивает риск развития деменции [34; с. 64-74., 41; с. 1693-1706]

Другие факторы экологического риска

Обсуждаемый здесь список экологических и метаболических факторов риска не претендует на полноту, тем более что характер эпидемиологии в

популяциях с разнообразной генетикой и образом жизни означает, что важные механизмы не всегда дадут убедительные доказательства. Другие факторы риска включают загрязнение окружающей среды, стресс и воздействие тяжелых металлов[25; с. 87-105., 49; с. 718-726., 103; с. 127-133., 42; с. 1022]. Многие из этих факторов риска имеют некоторые общие характеристики, что может затруднить определение того, как их присутствие влияет на мозг. Некоторые из них могут действовать посредством схожих механизмов, таких как воспаление или окислительный стресс, которые будут обсуждаться позже.

Патогенез БА является сложным, многофакторным и не до конца изученным процессом (Рис.1.1.).

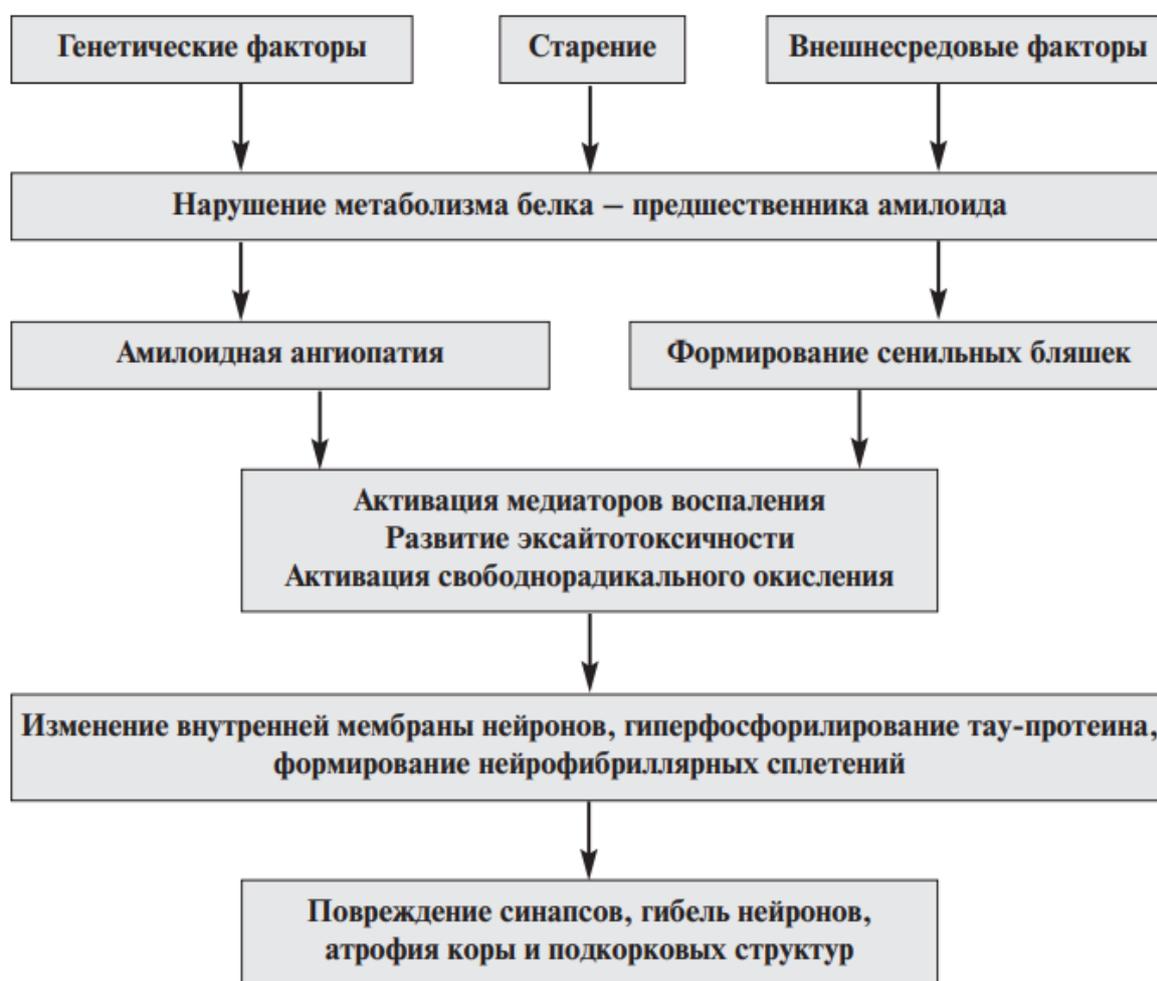


Рис.1.1. Патогенез БА [Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с.]

За последние годы было выдвинуто множество гипотез о патогенезе развития заболевания. Однако признаны и достоверно изучены были немногие из них. Выделим несколько наиболее распространённых.

Гипотеза амилоидного каскада

Гипотеза амилоидного каскада была сформулирована в начале 90-х годов и является основной в настоящее время. Известно, что одним из основных звеньев развития деменции при БА, является образование и отложение амилоидных бляшек. Основным компонентом внеклеточных амилоидных бляшек является β -амилоидный пептид ($A\beta$), который синтезируется из более крупного белка-предшественника амилоида (APP) под действием согласованного действия β - и ϵ -секретаз [3.], альтернативный протеолитический процессинг APP продуцирует ряд сложных видов $A\beta$. Кроме того, пептиды $A\beta$ подвергаются обширной посттрансляционной модификации (ПТМ) [134; с. 289-305]. Согласно данной гипотезе, происходит сбой в процессинге $A\beta$ -пептида и его накопление в клеточном пространстве. В свою очередь он начинает оказывать токсическое действие и запускает ряд патологических процессов, таких как нарушение функций синапсов и клеточного взаимодействия, активация клетки глии, нарушение ионного гомеостаза, окислительные повреждения, нарушение функций митохондрий, гиперфосфорилирование тау-белка, образование нейрофибриллярных клубков и, в конечном счете, развитие деменции [17; с.39-41].

Гипотеза, ассоциированная с Тау-белком

Следующая гипотеза в патогенезе развития БА принадлежит Тау-белку, который проходит процесс гиперфосфорилирования из-за амилоидного каскада. Суть гипотезы сводится к нарушению функционирования Тау-белка. Для начала необходимо понять, что все нейроны связаны между собой с помощью цитоскелета. Он, в свою очередь, состоит из микротрубочек, которые обеспечивают связь и обмен молекул между отдельными частями клетки. Таубелки находятся на поверхности этих микротрубочек и стабилизируют их структуру [86; с. 353-356]. Гиперфосфорилированный тау-белок индуцирует

дезорганизацию микротрубочек, что в конечном итоге приводит к потере нейроном сигнальной функции. Вследствие этого происходит гибель клетки [17; с.353-356].

Холинергическая гипотеза

Холинергическая гипотеза развития БА была впервые предложена в 1976 году Питером Дэвисом и А. Дж. Ф. Мэлони. Основной причиной развития БА в этой гипотезе стал дефицит одного из наиболее важных нейромедиаторов - ацетилхолина. Согласно этой гипотезе, с возрастом происходит нарушение в адекватном соотношении между потребностями и количеством производимого ацетилхолина. Все лекарства от болезни Альцгеймера первого поколения основаны на этой гипотезе и работают на сохранение ацетилхолина путем ингибирования ацетилхолинэстераз. Эти препараты действительно приводят к купированию определенной симптоматики, однако полному излечению и замедлению прогрессирования заболевания не способствуют, что свидетельствует о наличии другого патогенетического механизма развития БА [3]

Таким образом, современные исследования в области нейродегенеративных заболеваний активно фокусируются на молекулярных, клеточных и системных аспектах этих патологий с целью разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики. Эти исследования предоставляют ценные научные данные, которые способствуют более глубокому пониманию механизмов заболеваний и расширению возможностей в медицинской практике. В итоге, современные исследования по нейродегенеративным заболеваниям имеют потенциал не только расширить наше знание о болезнях этого спектра, но и привести к разработке более эффективных методов диагностики и лечения для пациентов.

§1.2. Клиническая характеристика различных стадий болезни Альцгеймера

В настоящее время, согласно классификации МКБ-10, выделяют **пресенильную** (G30.0 или F00.0) и **сенильную** (G30.1 или F00.1) формы БА.

Симптомы пресенильной БА развиваются в возрасте до 65 лет, а сенильной формы – после 65 лет. Патоморфологически данные формы не отличаются. Однако имеются некоторые различия в клинических проявлениях.

Пресенильная форма характеризуется более быстрым прогрессированием и ранним нарушением различных когнитивных функций; в большинстве случаев можно проследить семейный анамнез заболевания.

Сенильная форма БА длительное время может быть представлена только нарушениями памяти. При ней наблюдается медленное прогрессирование и часто не прослеживается семейный анамнез.

Кодирование может осуществляться по классам V «Психические расстройства и расстройства поведения» (F) и VI «Болезни нервной системы» (G). Установление кода определяется ведущим заболеванием с указанием сопутствующей патологии.

Класс «Болезни нервной системы» (G):

G30.0 – Болезнь Альцгеймера с ранним началом

G30.1 – Болезнь Альцгеймера с поздним началом

G30.8 – Другие формы болезни Альцгеймера

G30.9 – Болезнь Альцгеймера неуточненная

Класс «Психические расстройства и расстройства поведения» (F):

F00.0 – Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом

F00.1 – Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом

F00.8 – Деменция при болезни Альцгеймера атипичная или смешанного типа

F00.9 – Деменция при болезни Альцгеймера неуточненная

Согласно критериям Международной рабочей группы (International Working Group, IWG-2, B. Dubois с соавт.) 2014 года выделяют 3 формы БА: **типичную, атипичную и смешанную.**

Типичная форма БА

По данным клинико-морфологических сопоставлений, дегенеративный процесс при БА начинается не менее чем за 15 лет до появления первых клинических симптомов (доклиническая стадия) [40]. Затем формируются и постепенно усиливаются нарушения памяти. Довольно сложно установить время начала болезни. Первым клиническим проявлением БА чаще всего является снижение памяти на текущие события. Сначала забываются эмоционально незначимые для пациента события, отдельные детали, новые имена, содержание недавно прочитанных книг и т.д. Данный этап характеризуется сохранной критикой к своему состоянию и относительной сохранностью других когнитивных функций (кроме памяти). В соответствии с современной классификацией когнитивных нарушений подобные расстройства обозначают как амнестический тип умеренных когнитивных нарушений [18; с.75-97., 5; с. 416., 77; с. 1-10].

Диагностические критерии амнестического типа синдрома умеренных когнитивных нарушений предполагают:

жалобы на ухудшение памяти со стороны больного и/или окружающих его лиц;

объективное подтверждение амнестических расстройств с помощью нейропсихологических тестов;

относительную сохранность других когнитивных функций;

отсутствие ограничений в повседневной жизни; отсутствие деменции [18; 75-97., 5; с.416., **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; 303-308.].

Основные клинические характеристики заболевания представлены в табл. 1.1.

Таблица 1.1.

Основные клинические характеристики болезни Альцгеймера

	Дебют (стадии умеренного когнитивного расстройства и легкой деменции)	Умеренная деменция	Тяжелая деменция
Когнитивные функции	Нарушения памяти на текущие события; Долговременная память сохранена; Нарушения ориентировки в малознакомой местности	Выраженные нарушения памяти, расстройства пространственной ориентировки, дезориентировка во времени, речевые нарушения (афазия), апракто-агностический синдром	Грубые полимодальные когнитивные расстройства; возможно отсутствие речи
Эмоциональные и поведенческие нарушения	Расстройства тревожно-депрессивного спектра	Подозрительность, агрессивность, бредовые идеи ущерба	Апатия
Неврологический статус	отсутствия нарушений	Нарушения как правило отсутствуют (возможен симптом противодействия, повышение мышечного тонуса по пластическому типу)	Нарушения ходьбы и контроля за тазовыми функциями

Описываемые проявления относятся к типичной форме БА. Кроме типичных проявлений, встречается также и атипичное течение БА, обусловленное повреждением на начальных стадиях заболевания областей головного мозга, реже вовлекаемых в патологический процесс.

К атипичным формам БА относят:

Лобный вариант БА, который проявляется нарушением управляющих функций с нарушениями поведения в сочетании с другими когнитивными нарушениями.

Логопенический вариант синдрома первично-прогрессирующей афазии: нарушение речи (с трудностями подбора слов, аномией, нарушением повторения слов и предложений, при условии отсутствии аграмматизмов и сохранности понимания речи) в сочетании с другими когнитивными нарушениями.

Заднюю корковую атрофию, при которой доминируют зрительно-пространственные нарушения с развитием зрительной агнозии (правильно опознавая отдельные объекты и их детали, пациент не способен установить связи между ними), нарушений чтения (алексия), письма (аграфия).

По некоторым данным атипичные варианты БА могут встречаться в 14% случаев [77; с. 1-10., **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.;** с.96-106].

Наследственная форма БА и раннее начало болезни

Болезнь Альцгеймера подразделяют на подвиды в зависимости от причины заболевания и времени появления симптомов. Различают две формы БА: наследственную (НФБА), которая развивается до 65 лет, чаще — до 40–50 лет, и спорадическую (СФБА), которая развивается после 65 лет. Ключевыми признаками БА становятся накопление нейротоксических форм пептида бета-амилоида (amyloid beta, A β), приводящее к образованию амилоидных бляшек, гиперфосфорилирование тау-белка и формирование нейрофибриллярных клубков, синаптическая недостаточность, а также гибель нейронов, воспаление, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс.

БА можно классифицировать по тому, когда проявляется заболевание и передается ли оно по наследству. БА с ранним началом (EOAD) возникает в возрасте до 65 лет, тогда как БА с поздним началом (LOAD) составляет более 95% случаев [175; с. 612-623] и манифестирует после 65 лет. Семейный БА демонстрирует менделевское (обычно доминантное) наследование, в то время как

спорадическое БА не показывает простой семейной связи[166; с. 4833-4864] Почти все EOAD являются семейными, поскольку эти случаи обусловлены мутациями в *APP*, *PSEN1* или *PSEN2*, а подавляющее большинство LOAD являются спорадическими. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) и секвенирование в настоящее время выявили в общей сложности более 20 локусов риска, которые способствуют спорадическим случаям [52; с. 857-868], но часто не существует идентифицируемой генетической причины.

Большинство случаев болезни Альцгеймера носит спорадический характер, с поздним началом (старше 65 лет) и неуточненной этиологией. Риск развития заболевания лучше всего предсказывается по возрасту пациентов. Вместе с тем, от 5 до 15% случаев заболевания носит семейный характер, половина из них характеризуется ранним началом (моложе 65 лет) и обычно связана со специфическими генетическими мутациями[23; 321-387]

По меньшей мере, 5 различных локусов, расположенных на 1, 12, 14, 19 и 21 хромосомах, оказывают влияние на возникновение и прогрессирование болезни Альцгеймера.

На ранних стадиях самыми первыми доменами когнитивных функций, подверженными нарушению у большинства людей с БА, являются невербальная и вербальная память. Деменция при БА характеризуется нарушениями нескольких доменов когнитивных функций: память, ориентация, восприятие, навыки вычисления, способность к обучению, языковые навыки и способность к критической оценке. Нарушения когнитивных функций как правило сопровождаются (а в некоторых случаях им предшествуют) расстройства эмоционального контроля, социального поведения или мотивации[178., 30; с. 266-273., 64; с.118-129., 67; с. 771-778., 154; с. 793-806]. БА также связана с непрерывным и прогрессирующим ухудшением функций и способности выполнять некоторые виды повседневной деятельности (ADL). Хотя на очень ранней стадии развития БА наблюдается незначительная потеря памяти, по мере прогрессирования заболевания симптомы начинают оказывать влияние на способность человека заботиться о себе самостоятельно [38; с. 617-626].

Важно отметить, что помимо классификации болезни Альцгеймера, принято выделять три степени тяжести деменции:

Легкая: профессиональная деятельность и социальная активность отчетливо ограничены, хотя возможны, сужен круг общения и интересов; сохраняется самостоятельность в быту, при когнитивной деятельности могут требоваться напоминания и применение стратегий запоминания, помощь при освоении новой информации, решении финансовых вопросов, чаще всего имеет место сенильное изменение личности, психопатоподобное заострение личностных черт.

Умеренная: снижение как инструментальной (возможность пользоваться бытовыми приборами), так и базисной (гигиена, одевание, приготовление пищи, передвижение) повседневной деятельности, трудности в самостоятельном проживании, однако пациента можно оставить на какое-то время одного.

Тяжелая: полная утрата бытовой автономии, нуждается в помощи практически во всех действиях, нужен постоянный посторонний контроль.

Болезнь Альцгеймера подразделяют на подвиды в зависимости от причины заболевания и времени появления симптомов [36; с.180., 28; с.1-13].

Согласно рекомендациям Национального института по проблемам старения Альцгеймеровской ассоциации (National Institute of Aging/Alzheimer's Association) NIA-AA от 2011 г., предложено выделять три стадии БА [123; с.708-714., 98; с.257-262] (рис.1.2.):

Доклиническая БА (в практической работе не актуальна). На данной стадии при отсутствии клинических проявлений выявляются биомаркеры БА по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (накопление бета-амилоида и/или нейродегенерация) и выявления аномальных белков (Аβ, фосфорилированного и общего тау-протеина) в спинномозговой жидкости.

Додементная (стадия умеренных когнитивных расстройств с нейровизуализационными признаками БА – продромальная БА).

Деменция при БА: легкая, умеренная и тяжелая, определяемая по результатам обследований и тяжести социально-бытовой дезадаптации пациента.

0. Доклиническая стадия

Клинических проявлений нет, однако есть положительный статус маркеров заболевания (ликвора и ПЭТ-маркеры)



Рис.1.2. Стадирование БА согласно рекомендациям NIA-AA

Таким образом, современные исследования направленные на изучение этиологии и патогенез нейродегенеративных заболеваний в значительной степени сосредоточены на раскрытии молекулярных и клеточных механизмов, приводящих к утрате нейронов и появлению симптомов этих заболеваний. Исследования в этой области не только углубляют наше понимание механизмов нейродегенеративных заболеваний, но также предоставляют новые перспективы для разработки более точных методов диагностики, профилактики и лечения этих тяжелых состояний.

§1.3. Роль иммуногенетических факторов в развитии болезни Альцгеймера

Микроглия — это резидентные иммунные клетки ЦНС, происходящие из примитивных миелоидных предшественников в желточном мешке и проникающие в мозг на очень ранних стадиях эмбрионального развития [79; с. 841-845]. Нейротоксическое и нейрорегенеративное действие этих клеток в зависимости от их фенотипа хорошо изучено на протяжении многих лет. Микроглия выполняет две определяющие функции: иммунную защиту и

поддержание гомеостаза ЦНС, что они выполняют, исследуя местное микроокружение, мигрируя к очагу соответствующего повреждения и фагоцитируя клеточный мусор или патологические накопления, отложившиеся в мозге [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 488., 53; с.3681-3694].

Фундаментально микроглия была упрощенно разделена на три состояния: M0 (покоящаяся/разветвленная микроглия): известно, что в нормальных условиях они участвуют в гомеостатической активности; их длинные, подвижные и разветвленные отростки помогают контролировать микроокружение ЦНС на предмет токсинов, неправильно свернутых белков, поврежденных нейронов, травм и вторгающихся патогенов. Это состояние также участвует в рутинном фагоцитарном очищении от клеточного мусора. Микроглия может демонстрировать двойные способы активации: состояние M1 соответствует классическому способу активации и подтверждает провоспалительную, потенциально цитотоксическую склонность микроглии [53; с. 3681-3694., 167; с. 1181-1194]. Известно, что этот фенотип секретирует цитокины, способствующие распространению воспаления, такие как TNF- γ , IL-1 β , TNF- α и IL-6, а также активные формы кислорода (АФК) и оксида азота (NO) после травмы. Состояние M2 относится к альтернативному способу активации и подтверждает противовоспалительный фенотип микроглии, соответствующий восстановлению тканей, реконструкции внеклеточного матрикса и секреции противовоспалительных цитокинов [26; с.488., 167; с.1181-1194].

За последние два десятилетия исследования начали изучать профили экспрессии генов, а не абсолютные фенотипы M1/M2. Исследования секвенирования одноклеточной РНК (scRNA-seq) проанализировали различные гетерогенные кластеры микроглии, экспрессирующие гены, связанные с заболеванием, и выявили подтип микроглии человека, специфически связанный с болезнью Альцгеймера [141; с.6129]. Микроглия, совпадающая с прогрессированием заболевания, т.е. микроглия, специфичная для стадии, особенно чувствительная к интерферону типа I и типа II, также была распознана с

помощью РНК-секвенирования (scRNA-seq) на моделях мышей с АД по сравнению с контролем [126; с. 366-280].

В настоящее время лечение болезней Альцгеймера представляет собой симптоматическую терапию. Обнаружение существенного влияния нейровоспаления на развитие и прогрессирование этих заболеваний подчеркивает потенциал разработки стратегий иммуномодуляции в методах лечения. Кроме того, адекватная модуляция иммунного ответа может быть полезной даже в случае острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), поскольку послеинсультное нейровоспаление играет роль в замедленной фазе нейрональной гибели в зоне пенумбры [32; с. 461.].

Нейровоспаление представляет собой иммунный ответ на повреждение ЦНС независимо от его происхождения. В случае острого нейровоспаления эволюционно запрограммированные репаративные эффекты микроглии и астроцитов могут проявляться в локальных процессах [183; с. 4-9]. Хроническое нейровоспаление существенно отличается от активации иммунной системы при "классических" нейровоспалительных заболеваниях, таких как рассеянный склероз и энцефалиты. Оно характеризуется выраженной реакцией врожденного иммунитета, включая резидентную микроглию, периваскулярные макрофаги и клетки моноцитарно-макрофагального ряда, а также меньшим вовлечением адаптивного звена иммунного ответа, таких как Т- и В-лимфоциты [91; с.358-372., 99; с.84-94.]. Продолжительное воздействие стрессовых факторов на глиальные клетки в условиях нейродегенеративного заболевания или хронической церебральной гипоперфузии приводит к избыточной секреции цитокинов и хемокинов, нарушению функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усилению инфильтрации центральной нервной системы циркулирующими иммунными клетками и, в конечном итоге, гибели нервных клеток [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа...**, 75; с.1-13]. Представление нейровоспаления как каскада следующих друг за другом событий удобно для идентификации терапевтических мишеней (рис. 1.3.).

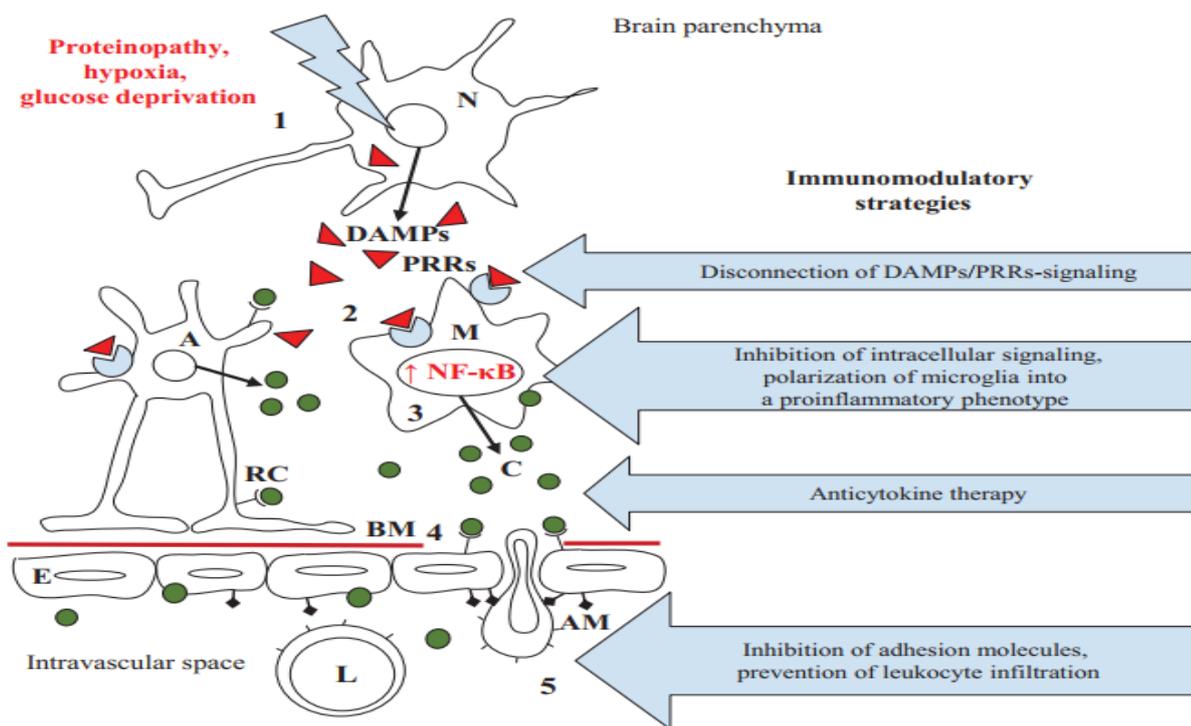


Рис.1.3. Схематичное представление развития нейровоспаления на уровне гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)/нейроваскулярной единицы при нейродегенеративной патологии, церебральной ишемии и точки приложения иммуномодулирующих стратегий

В условиях стресса (протеинопатия, гипоксия, депривация глюкозы) поврежденные, погибающие нейроны и глиальные клетки генерируют свободные радикалы, высвобождают DAMPs (1). DAMPs связываются с PRRs на поверхности микроглии и астроцитов (2) и индуцируют пути передачи внутриклеточного сигнала, NF-κB, поляризацию микроглии и астроцитов в провоспалительный фенотип с усилением экспрессии генов — регуляторов продукции цитокинов и других провоспалительных факторов (3). Провоспалительные медиаторы также повышают экспрессию адгезионных молекул на поверхности эндотелиальных клеток (4). Нарушение ГЭБ и активация клеток церебральных сосудов делают возможными роллинг и адгезию лейкоцитов на просветной (люминальной) поверхности кровеносных сосудов и затем перемещение их из сосудистого компартмента в церебральную паренхиму (5). Мигрировавшие клетки белой крови с активированной микроглией и астроцитами

могут поддерживать их взаимную активацию, генерируют провоспалительные молекулы, что в конечном итоге результирует в самоподдерживающийся воспалительный ответ. Дополнительные пояснения можно найти в тексте статьи. Красная стрелка (↑) указывает на усиление регуляции уровня молекулы. Жирные стрелки иллюстрируют секрецию молекул из клеток в межклеточное пространство. Синие стрелки указывают стратегии иммуномодулирующей терапии. Н — нейрон; М — микроглия; А — астроцит; Э — эндотелиальная клетка; Л — лейкоцит; БМ — базальная мембрана; DAMPs — danger-/damage-/death-associated molecular patterns, молекулы — «сигналы опасности»; PRRs — pattern recognition receptors, паттерн-распознающие рецепторы; Ц — цитокин; PC — рецепторы к цитокинам; AM — адгезионные молекулы; NF-κB — нуклеарный фактор

Иницилирующим шагом в процессе нейровоспаления является активация микроглии эндогенными молекулами, ассоциированными с повреждениями (danger/damage/death-associated molecular patterns, DAMPs) через образ-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs) [27., 148; с.3856], важными представителями которых являются пуринергические рецепторы, толл-подобные рецепторы 2-го и 4-го типа (toll-like receptors, TLR2 и TLR4) [27., 145; с. 383], а также рецепторы конечных продуктов неферментативного гликозилирования (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) [27., 145; с. 383]. Взаимодействие патогенов, инфекционных агентов, нейротоксинов и DAMPs, включая модифицированные или неправильно упакованные белки, с PRRs на поверхности микроглии приводит к активации внутренних сигнальных путей. Наиболее значимым из этих путей является транскрипционный фактор κB (ядерный фактор kappa light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB)[27., 159; с. 624-633].

Активация NF-κB, ihrerseits, приводит к увеличению экспрессии генов, контролирующей производство провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α), хемокинов, индуцируемых энзимов: индуцируемой окиси азота и циклооксигеназы-2, что сопровождается образованием оксида азота (NO), перекиси

водорода, и простагландина E2 [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 918-934]. Описанные изменения в микроокружении нервной ткани также способствуют активации астроцитов и эндотелиальных клеток нейроваскулярных единиц, которые производят провоспалительные факторы [13; с. 138-148]. Активированные эндотелиальные клетки проявляют повышенную экспрессию молекул адгезии и хемоаттрактантов. Вовлечение компонентов, ответственных за создание барьерных структур в ЦНС, приводит к нарушению целостности ГЭБ. Это также сопровождается инфильтрацией паренхимы головного мозга иммунными клетками из периферической крови [182; с.41-56], облегчая условия презентации антигенов Т-клеткам и запуская адаптивный иммунный ответ. Провоспалительные факторы, такие как TNF- α , свободные радикалы и другие, которые проникают в центральную нервную систему (ЦНС) вместе с мигрировавшими в нее лейкоцитами, могут причинять повреждения нейронам и глиальным клеткам. Это увеличивает количество опасных молекул DAMPs и способствует формированию самоподдерживающегося процесса, подобного "порочному кругу". Важно отметить, что гиперактивированные глиальные клетки, обладающие так называемым провоспалительным фенотипом M1, утрачивают свои гомеостатические функции, характерные для фенотипа M2 [4; с.790-798]. В состоянии провоспалительного фенотипа M1 глиальные клетки прекращают достаточное синтезирование нейротрофических факторов и менее эффективно утилизируют неправильно сконформированные белки и продукты тканевого обмена [109; с. 60921].

Иммунопатогенез БА

Прогрессирующую нейродегенерацию при БА связывают с избыточной внеклеточной аккумуляцией нейротоксического β -амилоида (A β) и внутриклеточным накоплением нейрофибрилярных клубков (НФК), составленных из гиперфосфорилированного тау-протеина [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.624-633]. Данные аутопсий, а также результаты применения позитронно-эмиссионной томографии с радиоактивным индикатором для тау-протеина [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.375-

383., 147; с.748-763] выявили корреляцию между агрегированным тау-белком, НФК и КН у пациентов с БА. Предполагается, что церебральный амилоидоз предшествует таупатии и запускает ее развитие через нейровоспаление [90; с. 463-477]. Недавнее исследование E. Takada и соавт. показало, что фибриллы A β 42 провоцируют запуск воспалительного сигналинга через различные PRRs с последующим апоптозом [165; с. 796-805]. Микроглиальная активация повышает фосфорилирование тау-протеина и формирование НФК [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.337-351]. Помимо активации врожденного иммунного ответа A β способен выступать в роли аутоантигена, запуская адаптивный иммунный ответ, что подтверждается обнаружением у пациентов с БА, циркулирующих A β -реактивных В- и Т-клеток [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.2275-2282., **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.438-446]. На развернутых стадиях БА в периферической крови отмечается повышение концентрации Т-хелперов 17-го типа и снижение Т-регуляторных клеток [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.367690].

БА — мультиэтиологическое заболевание, краеугольным камнем патологии которого считается амилоидогенный путь. Изменения, связанные с тау-белком, и нейровоспалительные процессы также играют важную роль в прогрессировании нейродегенерации. Повышение активности микроглии было установлено в исследованиях *in vivo* с участием пациентов с БА [44; с.461-467], что позволяет предположить, что нейровоспаление является ранним событием патогенеза БА. Также отмечено, что уровни воспалительных цитокинов (TNF α , IL1, IL6, IL8, IL10 и др.) различаются у пациентов с БА по сравнению с когнитивно здоровыми людьми как в периферической крови, так и в спинномозговой жидкости [37; с. 534-544., 168; с.255-260]. Нейровоспалительные процессы могут вызывать нарушение гематоэнцефалического барьера на ранней стадии патологии БА [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.245]. Выявлено, что широкий спектр полиморфизмов генов цитокинов связан с риском БА, но большинство данных остаются противоречивыми или могут отличаться из-за специфических

этнических особенностей ДНК [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.469-480].

TNF α является одним из наиболее изученных провоспалительных факторов, связанных с нейродегенерацией. TNF α как центральный медиатор регулирует различные процессы в ЦНС, включая развитие нейронов, выживание клеток, синаптическую передачу и нейрональный ионный гомеостаз [143; с.977-983]. TNF- α находится в тесном родстве с бета-амилоидом (A β), который, возможно, стимулирует Toll-подобные рецепторы и экспрессию TNF- α [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 1-10]. С другой стороны, стимуляция нейровоспаления и передачи сигналов TNF- α может индуцировать или поддерживать выработку нового патогенного бета-амилоида [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.977-983]. Несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) TNF α были предложены в качестве возможных генетических факторов риска развития БА. Полиморфизм в промоторной области (-850) гена TNF α (TNF α -850C > T, rs1799724) связан с более высоким риском развития БА и синергическим эффектом с аллелем эpsilon 4 APOE (APOE ϵ 4) [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.436-439., **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 29-35., 57; с.60-68]. Однако роль TNF α -850T остается сомнительной, поскольку исследования в других популяциях не смогли подтвердить связь между риском БА и полиморфизмом TNF α -850T [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.469-480., **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 71-73].

IL1 – еще один провоспалительный цитокин, связанный с БА. Сообщалось, что IL1 ограничивает функцию холинергических систем [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 149-155] и способствует отложению бета-амилоидных бляшек и накоплению нейрофибриллярных клубков [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.233-238]. Сообщалось, что полиморфизм гена, кодирующего IL1-альфа (IL1A), в его 5'-регуляторной области IL1A -889 C>T (rs1800587) связан с риском БА у представителей европеоидной расы [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.469-893., 118; с. 1183-1190., 150; с. 1519-1529], но результаты

других исследований были противоречивыми [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.187., **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.756-761].

IL6 был предложен в качестве основного провоспалительного цитокина в ЦНС, играющего важную роль в патогенезе основных нейродегенеративных патологий, таких как БА, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Хантингтона и даже некоторых психических расстройств [68; с.1254]. Сверхэкспрессия IL6 наблюдалась в мозге пациентов с АД, где она была связана с амилоидогенезом [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.269-278]. Было обнаружено повышение уровня IL6 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови при БА [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.136-144], и было продемонстрировано, что уровни IL6, возможно, могут указывать на тяжесть БА [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.876-882]. Наблюдалась защитная роль полиморфизма промотора гена IL6-174G>C (rs1800795, типинтрона) [74; с. 1184-1186., 72; с. 230-236., 94; с. 626-635], в то время как другие авторы сообщали о противоположных результатах [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.177-182].

Недавно было выявлено, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который был в первые выделен из кондиционированной среды фолликулярных звездчатых клеток бычьего гипофиза [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 278-286] и является одним из основных регуляторов ангиогенеза, может быть связан с патогенезом БА. Сообщается, что VEGF играет сложную роль в развитии БА. Более низкие концентрации VEGF были обнаружены в сыворотке пациентов с БА, а снижение уровня VEGF в сыворотке было связано с БА дозозависимым образом [125; с. 56-58]. Более того, сниженная иммунореактивность VEGF наблюдалась в особенно склонных к поражениям участках мозга при болезни Альцгеймера по сравнению с контрольным мозгом [149; с.199-205]. Однако другие данные показали, что интратекральные уровни VEGF были значительно увеличены у пациентов с БА [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 237-243], а микрососуды, выделенные из мозга БА, экспрессировали и значительно более высокие уровни VEGF, чем микрососуды,

полученные из контрольного мозга [172; с. 111-118]. Более того, повышенная иммунореактивность VEGF присутствует вне окортексе мозга при БА по сравнению с контрольным мозгом [104; с.101-105]. Эти данные позволяют предположить, что VEGF может оказывать двойное влияние на патологический механизм БА.

Более того, согласно исследованиям Mateo I и др. (2007), Tarkowski E и др (2002), Thirumangalakudi L и др (2006) у пациентов с БА наблюдаются повышенные или пониженные уровни экспрессии VEGF по сравнению с контрольной группой [125; с. 56-58., 169; с. 237-243., 172; с.111-118]. Следовательно, полиморфизм промотора VEGF может быть связан с дифференциальными уровнями экспрессии VEGF, связанными с риском развития болезни Альцгеймера. В последнее время во многих исследованиях горячо обсуждается связь между двумя полиморфизмами (-1154G/A и -2578C/A) промотора VEGF и риском развития болезни Альцгеймера. Однако выводы этих исследований неоднозначны, а достаточная оценка связи до сих пор отсутствует.

Трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), связан с нейропротекцией, иммунорегуляцией и модуляцией роста-дифференцировки-выживания на клеточном уровне. Он имеет три изоформы TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, которые конститутивно экспрессируются в центральной нервной системе. TGF- β 1, наиболее изученная изоформа, действует как нейротрофический фактор, участвующий в иницировании и поддержании гомеостаза мозга, синаптической пластичности и дифференцировке нейронов. Его экспрессия и высвобождение астроцитами и микроглией значительно усиливаются в поврежденном мозге [46; с.291-301]. Физиологическая роль передачи сигналов TGF- β в головном мозге четко не определена, но считается, что она охватывает области развития ЦНС, синаптической передачи и нейроэндокринной регуляции [Ошибка! **Неизвестный аргумент ключа.**; с. 8219-8258]. Глиальный TGF- β 1 может служить сигналом для нейронного перехода из «состояния роста» в

«синаптогенное состояние» [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 8219-8258].

Регуляция, опосредованная TGF- β , происходит на уровне выживания и дифференцировки нейронов, активации глии (астроцитов и микроглии), продукции внеклеточного матрикса, продукции-распределения-выведения амилоида и образования нейрофибрилярных клубков, и все это способствует патофизиологии болезни Альцгеймера [46; с.291-301]. Различные исследования предполагают, что снижение передачи сигналов TGF- β 1 тесно связано с увеличением отложения A β и NFTs на животных моделях болезни Альцгеймера [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 291-301]. По сравнению со здоровыми лицами пожилого возраста в плазме и сыворотке пациентов с БА наблюдалось снижение уровней TGF- β 1 (включая активную (25 кДа), а также неактивную (50 кДа) формы) наряду со снижением уровня TGF- β 1, высвобождаемого из периферической крови [47; с.237-249., **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 393-400]. Было обнаружено, что пациенты с легкими когнитивными нарушениями и подвергаются большему риску развития БА из-за снижения выработки противовоспалительного TGF- β и увеличения выработки провоспалительного TNF α [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 1200-1205].

Напротив, наблюдалось увеличение доли TGF- β 1 в спинномозговой жидкости пациентов с болезнью Альцгеймера. Другое противоречивое исследование показало увеличение TGF- β 1 в ЦНС у людей с болезнью Альцгеймера [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.529-534]. Положительная корреляция этого увеличения TGF- β 1 была обнаружена с отложениями амилоида, накапливающимися и нарушающими сосудистую систему головного мозга, что объясняет церебральную амилоидную ангиопатию (САА), наблюдаемую при болезни Альцгеймера. Соответственно, коррелированное увеличение уровня эндоглина в сыворотке крови (трансмембранного гликопротеина эндотелиальных клеток) наряду со снижением

уровня TGF- β 1 было связано с проблемами в микроциркуляторном русле головного мозга [106; с.151].

Также известно, что некоторые генетические вариации TGF- β 1, в частности SNP, влияют на его экспрессию, тем самым представляя TGF- β 1 в качестве заметного фактора риска болезни Альцгеймера с поздним началом (LOAD) [58; с. 38-41]. Тенденция повышения уровня TGF- β с возрастом наблюдается у здоровых пожилых людей [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 147-156., 71; с.899-905]. Это может коррелировать с аналогичным увеличением заболеваемости БА после 85 лет и истощением TGF β R2 в мозге пациентов с АД.

Таким образом, научные исследования в области иммуногенетики при БА продолжаются, хотя точные механизмы болезни не полностью выяснены, некоторые иммунологические и молекулярно-генетические аспекты играют роль в диагностике и прогнозе этого нейродегенеративного заболевания. Несмотря на эти интересные направления исследований, важно отметить, что многие вопросы о роли иммуногенетических факторов в БА остаются открытыми. Дальнейшие исследования необходимы для лучшего понимания роли иммуногенетических маркеров в диагностику, прогнозирование и возможно лечение болезни Альцгеймера.

§1.4. Дифференциальная диагностика нейродегенеративных заболеваний

Дифференциальная диагностика нейродегенеративных заболеваний — это сложный процесс, поскольку многие из этих заболеваний имеют схожие клинические проявления. Ниже представлен обзор некоторых наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний и принципы их дифференциальной диагностики:

Болезнь Альцгеймера (БА):

Клинические признаки: Постепенное ухудшение когнитивных функций, особенно памяти, дезориентация в пространстве и времени, изменения в поведении.

Дифференциальная диагностика: необходимо отличать от других форм деменции, таких как сосудистая деменция, фронтотемпоральная деменция и др.

Болезнь Паркинсона:

Клинические признаки: Дрожь, жесткость мышц, замедление движений, нарушения походки.

Дифференциальная диагностика: следует различать синдром Паркинсона от других видов паркинсонизма, таких как синдром Множественных систем (МСА), прогрессивная супрануклеарная паралич (ПСНП) и другие.

Болезнь Гентингтона:

Клинические признаки: Неумолимые двигательные нарушения, характеризующиеся хореей (непроизвольные резкие движения), когнитивные и психиатрические симптомы.

Дифференциальная диагностика: необходимо исключить другие наследственные нейродегенеративные заболевания, такие как семейная амиотрофия боковых полушарий и другие.

Амиотрофический боковой склероз (АБС):

Клинические признаки: Прогрессирующая слабость мышц, паралич, проблемы с дыханием.

Дифференциальная диагностика: важно отличать от других заболеваний с прогрессирующей мышечной слабостью, таких как миастения гравис, миопатии, синдром гипертонуса мышц и др.

Фронтотемпоральная деменция (ФТД):

Клинические признаки: Изменения в поведении и личности, афазия, когнитивные нарушения.

Дифференциальная диагностика: необходимо отличать от БА и других форм деменции, таких как лобная деменция, синдром Корсакова и другие.

Дифференциальная диагностика этих заболеваний основывается на обширном клиническом обследовании, использовании нейромиджинга (например, магнитно-резонансной томографии) и нейрофизиологических тестов.

Генетические исследования также могут быть важными для уточнения диагноза, особенно при наличии семейного анамнеза.

Дифференциальная диагностика БА включает в себя комплексный подход, включающий клиническую оценку, лабораторные и инструментальные исследования. Вот основные этапы диагностики БА:

Клиническое обследование:

История болезни и анамнез: Врач уточняет информацию о проявлении симптомов, их характере, динамике, а также факторах риска.

Оценка когнитивных функций: используются различные тесты для оценки памяти, внимания, абстрактного мышления и других когнитивных функций.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови и мочи: проводится для исключения других состояний, которые могут имитировать симптомы деменции.

Оценка уровня витаминов и метаболитов: в некоторых случаях дефицит витаминов, таких как B12 и D, может влиять на когнитивные функции.

Образовательные и невропсихологические тесты:

Мини-Ментальное Тестирование (ММТ): Оценка краткосрочной памяти, ориентирования в пространстве и времени, математических способностей и других аспектов когнитивных функций.

Тест на часы: Пациенту предлагается нарисовать циферблат часов, что может предоставить информацию о пространственных и когнитивных навыках.

Инструментальные исследования:

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: позволяет исследовать структуру мозга и выявить изменения, связанные с деменцией.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ): используется для оценки активности мозга и обнаружения амилоидных бляшек и нейрофибриллярных плетей, характерных для БА.

Биомаркеры:

Определение уровня бета-амилоида и белка тау в жидкости спинномозгового мозга (ликвора): это может быть полезным для подтверждения диагноза и определения стадии заболевания.

Генетическое тестирование:

Тестирование генов, связанных с БА: Исследование наличия аллелей гена АРОЕ может помочь в оценке генетического риска.

Таким образом, диагностика БА является сложным процессом, и иногда она требует исключения других возможных причин когнитивных нарушений. Дифференциальная диагностика БА включает выявление и исключение других возможных причин когнитивных нарушений. Важно отличать БА от других форм деменции, таких как сосудистая деменция, лобная деменция, фронтотемпоральная деменция, смешанные формы деменции, а также от ряда редких нейродегенеративных заболеваний.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Характеристика пациентов с болезнью Альцгеймера

Базой данного исследования стала кафедра психиатрии ФДПО Самаркандского государственного медицинского университета.

В исследуемую группу вошли 105 пациентов с болезнью Альцгеймера. Распределение пациентов по гендерной структуре и основным вариантам БА представлено в таблице 2.1. Пациенты находились на стационарном лечении и диспансерном наблюдении в Самаркандской областной психиатрической больнице.

Таблица 2.1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Пол	Формы БА		Всего
	Пресенильная форма	Сенильная форма	
Мужчины	15 (%)	29 (%)	44 (%)
Женщины	24 (%)	37 (%)	61 (%)
Итого	39 (%)	66 (%)	105 (100%)

Диагноз «Болезнь Альцгеймера», устанавливали в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (рубрика G30.0 или F00.0 и G30.1 или F00.1 по МКБ-10), утвержденной ВОЗ, согласно диагностическим критериям Международной рабочей группы [62; с. 614-629., 62; с. 614-629]. Диагностика БА включала жалобы и анамнестические сведения (*амнестический синдром: снижение памяти на текущие события (которые произошли вчера, неделю или несколько недель назад) при относительной сохранности воспоминаний на отдалённые события; афатические нарушения: трудности в подборе слов, жалобы на забывание названий предметов (аномия); зрительно-пространственные нарушения, нарушение топографической ориентировки (сперва в незнакомой, а затем и в знакомой местности); акалькулия, аграфия (трудности в счете, письме); психотические нарушения:*

обвинения родственников или других людей в том, что они хотят навредить пациенту или обидеть его (бред ущерба); поведенческие расстройства: агрессивность, бесцельная двигательная активность, бродяжничество, дневная сонливость и психомоторное возбуждение ночью и др.), лабораторное и инструментальное обследование (клинический анализ крови, оценка функции печени и почек, исследование концентрации витамина B12, фолиевой кислоты, тиреотропного гормона, кальция, глюкозы, КТ или МРТ головного мозга для установления локализации и характера атрофических изменений).

В прошлом для окончательного диагноза БА требовалось посмертное neuropathological обследование с использованием морфологических признаков нейрофибриллярной дегенерации по Браак, оценки Консорциума по созданию реестра болезни Альцгеймера (CERAD), присутствие корковых микроинфарктов, нейрофибриллярных клубков, отложения β -амилоида. Хотя посмертное neuropathological обследование остается золотым стандартом для окончательного диагноза БА, с развитием технологий нейровизуализации мы можем начать оценивать случаи *in vivo*. В настоящее время для нейровизуализации патологического процесса применяют несколько методов, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). В нашем исследовании всем 105 пациентам с БА выполнены методы структурной нейровизуализации: магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга.

Учитывая отсутствие типичных соматических, неврологических признаков, а также выраженных нейровизуализационных изменений на ранних стадиях заболевания, именно нейропсихологическое обследование играет ведущую роль в постановке данного диагноза. В нашей работе выполнена оценка тяжести когнитивного расстройства с применением Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) или развернутое (расширенное) нейропсихологическое обследование [73; с. 189-198]. Общий балл по шкале составляет максимум 30 баллов. 25-30 баллов – недементные когнитивные расстройства или норма 24 балла и менее – деменция (ориентировочно 20 - 24 балла - деменция легкой

степени выраженности; 11 - 19 баллов - деменция умеренной степени выраженности; 0 – 10 баллов - тяжелая деменция).

Углубленные иммунологические исследования проводились в контингенте всех пациентов с БА и здоровых лиц, у которых в ходе исследований нами были изучены показатели хемокинового и цитокинового статуса.

Пациенты с БА получали холинергическую терапию (ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил – производное пиперидина и селективный антихолинэстеразное средство (ИХЭ), что может уменьшать частоту возникновения побочных эффектов, галантамин – алкалоид фенантреновой группы, селективное конкурентное и обратимое антихолинэстеразное средство (ИХЭ), кроме того, его фармакологические эффекты связаны с аллостерической модуляцией холинорецепторов, ривастигмин – карбонатное соединение и представляет собой селективный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстераз головного мозга)), антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат-связывающий рецептор) рецепторов, нейропротекторные препараты.

§2.2. Методы исследования

§2.2.1. Нейропсихологическое обследование.

Исследование состояния интеллектуально-мнестических функций выполнялось всем пациентам. Обследование проводилось в утренние часы в отдельном помещении при достаточном освещении и исключении внешних звуковых раздражителей. Необходимым условием для обследованных лиц была способность слышать, понимать обращенную речь, иметь остроту зрения, достаточную для восприятия заданий (допускалось использование очков для чтения). Для оценки тяжести когнитивного расстройства в диссертационной работе использован Mini Mental State Examination (MMSE).

Шкала оценки психического статуса MMSE

КОГНИТИВНАЯ СФЕРА	ОЦЕНКА (баллы)
1.Ориентировка во времени: Назовите (год), (время года), (месяц), (число), (день недели)	0 – 5

2.Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 – 5
3.Восприятие: Повторите три слова: яблоко, стол, Монета	0 – 3
4.Концентрация внимания: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз Либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 – 5
5.Память: Припомните 3 слова (смотрите п.3)	0 – 3
6.Речевые функции: Называние предметов (ручка и часы) Повторите предложение: "Одно нынче лучше двух завтра" 3-этапная команда: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол" Прочтите и выполните: "Закройте глаза" Напишите предложение Срисуйте рисунок	0 - 2 0 - 1 0 - 3 (по 1 баллу за каждое верное действие) 0 - 1 0 - 1 0 – 1
Общий балл	0 – 30

§2.2.2. Нейровизуализационное исследование

С целью первичной дифференциации патологического процесса, приводящего к нарушению интеллектуально-мнестических функций, всем пациентам были выполнены методы структурной нейровизуализации: магнитнорезонансная, а при невозможности - компьютерная томография головного мозга. Компьютерная томография выполнялась на компьютерном мультиспиральном томографе «.....», МРТ на установках серии фирмы «.....» (.....) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и 0,2 Т. При исследовании использовали стандартную поверхностную катушку для головы. Выполнялись стандартные последовательности в аксиальной, корональной и саггитальной плоскостях. По результатам полученных изображений анализировался генез развития нарушений когнитивных функций, принималось решение об участии пациента в исследовании.

§2.2.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторные анализы крови выполнялись на базе клинической лаборатории Самаркандской областной психиатрической больницы и включали: развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови с исследованием глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, расчетом коэффициента атерогенности.

§2.2.4. Иммунологические методы исследования

Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммунорегуляция в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

Иммунологическое исследование проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с изучением содержания в сыворотке крови провоспалительного интерлейкина-8 (ИЛ-8/IL-8), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α /TNF α), интерферона-гамма (ИФН γ /IFN γ), моноцитарного хемоаттрактантного белка -1 (MCP-1) с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

Забор проводили во время комплексного обследования у пациентов. Затем эппендорфы с исследуемым материалом замораживались в морозильной камере и хранились при температуре минус 20°C до их определения.

Для определения содержания интерлейкинов в биологическом материале исследуемых, использовали методику трехстадийного «сэндвича» – это вариант трехфазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител. Исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Цитокин, имеющийся в образцах, связывается с иммобилизованными антителами. Затем, при инкубации он вступает в реакцию с конъюгатом №1 (антитела к цитокину человека с биотином). Далее связавшийся конъюгат №1, состоящий из биотинилированных антител к данному цитокину, взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Число связавшегося конъюгата №2 определяют с использованием цветной реакции с внедрением субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и

хромогена – тетраметилбензидина. Чем больше интенсивность окрашивания пропорциональна, тем больше количество имеющегося в образце.

Все полученные результаты подвергаются измерению оптической плотности (интенсивности окрашивания) раствора в лунках и на основании эталонных образцов с известной концентрацией рассчитывается концентрация интерлейкинов TNF α , IL-10 в исследуемых образцах.

§2.2.5. Методы статистической обработки результатов

Полученные нами данные мы подвергали статистической обработке, которую проводили с помощью программы Statistics.6.0. Рассчитывали стандартную ошибку среднего (m), среднее арифметическое (M). Различия между анализируемыми показателями при уровне значимости $p < 0,05$ считали достоверными. Выполняли математическое сопоставление показателей с аналогичным описанием закономерностей, проводили математический и логический анализ полученных данных, их обобщение и системный многофакторный анализ величин изучаемых критериев.

Для оценки статистически значимых различий средних величин нами был использован t-критерий Стьюдента. Наиболее частые случаи применения t-критерия были связаны с проверкой статистических различий средних значений со средним отклонением в двухвыборках

Распределение генотипов исследованных полиморфизмов проверяли на соответствие ожидаемого при равновесии Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера (Вейр, 1995).

Для сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса или точный тест Фишера. Для оценки ассоциаций полиморфизмов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель «отношение шансов» - OR. Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Шапиро-Уилка. Для каждого полиморфизма и гаплотипа были рассчитаны OR, величина

P, и 95% доверительный интервал. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера представляет собой разрушительное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся такими симптомами деменции, как ухудшение памяти и обучения, дезориентация, дефицит управляющих функций, а также поведенческие и психологические симптомы деменции [111; с. 297-307]. По данным Международной организации по борьбе с болезнью Альцгеймера, общее число пациентов с деменцией в 2015 году оценивалось в 46,8 миллиона человек, и это число будет почти удваиваться каждые 20 лет, при этом основным типом деменции (60–90% случаев деменции) является БА [153; с.346]. В настоящее время увеличение числа пациентов с БА ставит серьезные экономические обязательства перед странами, ложится значительным физическим и психологическим бременем на пациентов с АД и лиц, осуществляющих уход за ними.

§3.1. Результаты клинико-неврологического, нейропсихологического и нейровизуализационного обследования пациентов с болезнью Альцгеймера

Жалобы, анамнестические сведения и клинико-неврологическая симптоматика были изучены у 105 пациентов с БА. Характеристика клинических симптомов заболевания представлена в табл. 3.1. Так, симптом головной боли наблюдался у 95 (90,5%), головокружения у 90 (85,7%), чувства тошноты у 81 (77,1%), нарушения сна у 98 (93,3%), анорексии у 89 (84,7%), общей слабости у 89 (84,7%), снижения массы тела у 74 (70,4%), нарушения пигментации волос (седина) у 57 (54,3%), психотических нарушений у 101 (96,2%), нарушения речи у 81 (77,1%), возникшей трудности в письме у 72 (68,6%) обследованных пациентов с БА вошедших в исследование. Среди всех симптомов наиболее часто встречались такие как головная боль, головокружение, нарушение сна, анорексия, общая слабость и психотические нарушения.

Таблица 3.1

Характеристика клинических симптомов заболевания

Клинические симптомы заболевания	Гендер пациентов		Абс.	%
	Мужчины	Женщины		
Головная боль	39	56	95	90,5
Головокружение	36	54	90	85,7
Чувство тошноты	32	49	81	77,1
Нарушение сна	40	58	98	93,3
Анорексия	33	56	89	84,7
Слабость	35	54	89	84,7
Снижение массы тела	31	43	74	70,4
Нарушение пигментации волос (седина)	21	36	57	54,3
Психотические нарушения	42	59	101	96,2
Нарушение речи	32	49	81	77,1
Трудности в письме	30	42	72	68,6

Длительность заболевания у пациентов с БА составила **..±..** лет. Выявленные факторы риска нейродегенеративной патологии у пациентов с БА представлены в табл. 3.1. При анализе основных факторов риска у пациентов с различными формами БА выявлено, что более высокая частота травмы головы в анамнезе, ГБ и атеросклероза обнаружена в группе пациентов с пресенильной формой, а такие факторы риска как сахарный диабет II типа, хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность чаще обнаружены в группе пациентов с сенильной формой заболевания.

Таблица 3.2

Частота встречаемости факторов риска у пациентов с БА

Факторы риска	Формы БА	
---------------	----------	--

	Пресенильная форма		Сенильная форма		Оценка значимости различий
	Абс	%	Абс	%	
Артериальная гипертензия	57	23,6	18	25	3,17
Атеросклероз	34	14,1	10	13,9	3,4
Травма головы в анамнезе	29	12	7	9,7	4,14
Сахарный диабет II типа	39	16,2	10	13,9	3,9
Хроническая болезнь почек	33	13,7	13	18	2,54
Хроническая сердечная недостаточность	49	20,4	14	19,5	3,5

Для пациентов с болезнью Альцгеймера доминирующим симптомом является нарушение памяти на текущие события, при этом долговременная память сохраняется неплохо. Нами изучена степень выраженности нарушений памяти у пациентов с БА. Так, нарушения памяти различной степени выраженности выявлены у 100% пациентов с БА. Легкие расстройства памяти выявлены у 36 (34,3%), гипомнезия (снижение памяти) у 47 (44,8%) и амнезия (полное отсутствие) у 22 (20,9%) обследованных пациентов с БА.

Таблица 3.3

Характеристика пациентов с БА в зависимости от степени нарушения памяти

Степень нарушения памяти	Гендер пациентов		Всего	%
	Мужчины	Женщины		
Легкие расстройства памяти	18	18	36	34,3
Гипомнезия (снижение)	20	27	47	44,8
Амнезия (отсутствие)	6	16	22	20,9

Нейропсихологическое исследование с применением комплексной оценки шкалы психического статуса Mini Mental State Examination (MMSE) проведено всем обследованным пациентам. Пациенты с БА в целом, характеризовались менее выраженными интеллектуально-мнестическими нарушениями.

Таблица 3.4

Результаты нейропсихологического исследования пациентов с болезнью Альцгеймера

№	Методика	Гендер пациентов		Оценка значимости различий
		Мужчины	Женщины	
1	MMSE (Общий балл)	15,3±1,17	19,9±0,71	p<0,01
2	MMSE (Ориентировка во времени)	3,3±1,03	3,8±0,92	Нд
3	MMSE (Ориентировка в месте)	3,6±1,53	4,1±1,24	Нд
4	MMSE (Восприятие)	1,7±0,67	2,4±0,83	Нд
5	MMSE (Концентрация внимания)	3,1±0,21	3,8±0,72	Нд
6	MMSE (Память)	1,0±0,52	1,4±0,69	Нд
7	MMSE (Речевые функции)	5,2±1,41	7,7±1,47	p<0,01

По шкале MMSE у пациентов с БА средний балл составил 17,6±1,4. Следует отметить наличие существенной разницы в нейропсихологическом профиле между обследованными мужчинами и женщинами. Различия были обнаружены в среднем балле по шкале MMSE. Так, по комплексному тесту психического статуса MMSE результат у пациентов мужчин с БА был хуже (15,3±1,17), чем у больных

женщин с БА ($19,9 \pm 0,71$; $p < 0,01$). Средний балл субшкалы расстройств MMSE ориентировки во времени составил $3,7 \pm 1,3$, MMSE памяти $1,1 \pm 0,7$, а MMSE концентрация внимания составил $3,2 \pm 0,6$. Пациенты с БА мужского пола хуже выполняли задания субшкалы «речевые функции» ($5,2 \pm 1,41$) по сравнению с больными с БА женского пола ($7,7 \pm 1,47$; $p < 0,001$).

Согласно рекомендациям Американского института изучения старения и Альцгеймеровской ассоциации (NIAAA), выявление атрофии преимущественно в медиобазальных отделах височной коры и медиальных отделах теменной коры может рассматриваться как биомаркер нейродегенерации альцгеймеровского типа [98; с. 257-262]. Шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA) представляет собой полуколичественную систему оценки, разработанную для верификации атрофии головного мозга, особенно при нейродегенеративных заболеваниях [88; с. 1225-1233]. Шкала GCA позволяет оценивать атрофические изменения по данным МРТ в 13 областях мозга. В каждом полушарии отдельно оценивается состояние борозд лобной, теменно-затылочной и височной областей, желудочковой системы в диапазоне от 0 до 3 баллов, где 0 баллов – нормальный объем/нет расширения желудочков; 1 балл – расширение борозд/легкое расширение желудочков; 2 балла – снижение объема извилин/умеренное расширение желудочков; 3 балла – атрофия по типу “лезвия ножа”/выраженное расширение желудочков. Выполненные нами методы структурной нейровизуализации у пациентов с БА (магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга) представлены в табл. 3.4.

Так, в наших исследованиях у всех 105 пациентов с БА отмечалось снижение общего объема серого вещества головного мозга по шкале глобальной кортикальной атрофии GCA. Атрофические изменения головного мозга по данным нейрорадиологической шкалы GCA в среднем составили $18,1 \pm 1,32$ баллов. Достоверных различий между пациентами женского и мужского пола выявлено не было.

Таблица 3.5

Использованные в работе методы структурной нейровизуализации у пациентов с БА

Метод нейровизуализации	Гендер пациентов		Всего	%
	Мужчины	Женщины		
МРТ	12	30	42	40
КТ	26	37	63	60

Атрофические изменения, сопровождающие прогрессирование БА, затрагивают также и теменные отделы коры. Шкала оценки атрофии теменной области (шкала Koeдам) предназначена для визуальной оценки атрофии теменных долей, в особенности при атипичной форме БА [108; с.2618-2625.]. Для количественной оценки степени выраженности атрофии используют визуальную шкалу от 0 до 3, где 0 – борозды маленькие, атрофии извилин нет; 1 – умеренное расширение борозд и умеренная атрофия извилин; 2 – выраженное расширение борозд и выраженная атрофия извилин; 3 – атрофия извилин по типу “лезвие ножа”.

Так, у пациентов с БА включенных в наше исследование наблюдалась также атрофия теменных долей коры головного мозга, суммарный балл по шкале Koeдам составил $2,3 \pm 0,21$. Достоверных различий между суммарными баллами пациентов женского и мужского пола выявлено не было.

Таким образом, при болезни Альцгеймера важными факторами риска выступают травма головы в анамнезе, гипертоническая болезнь и атеросклероз, неврологическая симптоматика пациентов с БА в большей степени сопровождается с симптомами головной боли, головокружения, нарушения сна, анорексии, общей слабости и психотическими нарушениями, наибольшей диагностической значимостью для верификации генеза интеллектуально-мнестических нарушений при использовании структурной нейровизуализации и психического статуса обладают шкалы GCA и MMSE.

§3.2. Результаты лабораторных исследований пациентов с болезнью Альцгеймера

Точная этиология болезни Альцгеймера остается неясной, воспаление и иммунный ответ все чаще участвуют в ее патогенезе.

В нашем исследовании у пациентов с БА зарегистрирован низкий уровень лейкоцитов периферической крови. Однако, повышенные уровни специфических иммунных клеток — нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов — наблюдаются у пациентов с БА, что позволяет предположить, что иммунная система играет решающую роль в прогрессировании заболевания.

Исследования показали, что нейтрофилы повышены в периферической крови и мозге пациентов с БА. Они могут проникать в мозг, где взаимодействуют с амилоидными бляшками, что является отличительным признаком патологии Альцгеймера [Aries M L, Hensley-McBain T. 2023.]. Нейтрофилы могут усугублять токсичность бета-амилоида (A β) за счет высвобождения АФК и протеолитических ферментов, что приводит к повреждению нейронов [Pietronigro E C, Della Bianca V, Zenaro E, Constantin G. 2017]. Кроме того, в мозге при болезни Альцгеймера были обнаружены нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), которые представляют собой сети внеклеточных волокон, состоящих из ДНК и антимикробных белков, и могут способствовать воспалительным процессам и гибели клеток [Mutua V, Gershwin L J. A. 2021]. Следуя нашим и данным источников можно предположить, что высокий уровень нейтрофилов можно наблюдать при БА.

Из таблицы 3.5 можно увидеть, что уровень нейтрофилов значительно повышен у пациентов с БА. Нейтрофилы являются наиболее распространенным типом лейкоцитов и первыми реагируют на инфекции и травмы. Они традиционно известны своей ролью в остром воспалении, когда они мигрируют к местам инфекции, поглощают патогены и выделяют ферменты и активные формы кислорода для уничтожения патогенов. Однако в контексте болезни Альцгеймера нейтрофилы могут способствовать хроническому воспалению и нейродегенерации.

Более того, в таблице 3.5 можно увидеть повышенный уровень лимфоцитов у пациентов с БА по сравнению с показателями здоровых доноров. Лимфоциты, в состав которых входят Т-клетки и В-клетки, являются важнейшими компонентами адаптивной иммунной системы. При болезни Альцгеймера в патологический процесс вовлечены как Т-клетки, так и В-клетки. Повышенные уровни этих лимфоцитов наблюдается у пациентов с БА, и их роль в нейровоспалении привлекает все больше внимания. Т-клетки могут проникать в мозг и способствовать воспалению за счет выработки цитокинов. В частности, было показано, что CD4⁺ Т-клетки способствуют нейровоспалению путем активации микроглии и астроцитов, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов. Регуляторные Т-клетки, которые обычно подавляют иммунные реакции, часто оказываются дисфункциональными при БА, что приводит к неконтролируемой воспалительной реакции [González H, Pacheco R. 2014]. С другой стороны, В-клетки, могут вырабатывать антитела против нейрональных антигенов и бета-амилоида. Хотя некоторые из этих антител могут оказывать защитное действие, другие могут способствовать повреждению нейронов и образованию иммунных комплексов, которые усугубляют воспаление [Biragyn A, Aliseychik M, Rogaeв E. 2019]. Следовательно, можно отметить важность лимфоцитов при болезни Альцгеймера и повышенный уровень лимфоцитов наблюдается в нашем и других исследованиях.

Таблица 3.5.

Характеристика периферической крови у обследуемых пациентов с БА

№	Показатель	Значение пациентов	Показатели здоровых лиц
1	Лейкоциты (WBC)	7,04±0,21	9,71±0,48
2	Эритроциты (RBC)	4,66±0,05	3,81±0,12
3	Концентрация гемоглобина (HGB)	12,20±0,19	13,0±1,08
4	Тромбоциты (PLT)	263,84±9,09	300,11±10,0
5	Нейтрофилы	60,48±0,96	55,14±1,54
6	Лимфоциты	27,65±0,86	23,42±1.21
7	Моноциты	8,25±0,18	5,07±0.21
8	Эозинофилы	2,92±0,26	3,04±0.13
9	СОЭ	18,06±0,85	12,11±0,04

Также не стоит забывать про моноциты, которые повышены в наших исследованиях у пациентов с БА. Моноциты являются предшественниками макрофагов и дендритных клеток, играя ключевую роль во врожденном иммунитете и воспалении. Попав в мозг, моноциты могут дифференцироваться в макрофаги, которые участвуют в очистке бета-амилоида посредством фагоцитоза. Однако хроническая активация этих клеток может привести к устойчивому воспалению. Активированные моноциты и макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины, АФК и протеазы, которые могут повредить нейрональные клетки и усугубить патологию БА [Mandrekar-Colucci S, Landreth GE. 2010].

Таблица 3.6 демонстрирует нормальный уровень ALT,ASTи незначительные изменения в уровне общегобилирубина. Билирубин – желтый пигмент, образующийся в процессе распада эритроцитов. Он является продуктом метаболизма гема, компонента крови, который содержится в эритроцитах и ответственен за перенос кислорода в ткани. После распада гемоглобина

билирубин выходит из эритроцитов и переходит к печени, где он метаболизируется и выводится из организма через желчь.

Таблица 3.6.

Характеристика биохимических показателей у обследуемой когорты пациентов с БА

№	Показатель	значение пациентов	показатели здоровых лиц
1	Аланинаминотрансфераза (ALT)	36,71±0,99	40,47±10,11
2	Аспаратаминотрансфераза (AST)	34,21±0,91	25,14±10,04
3	Общий билирубин	22,74±0,63	15,24±0,61
4	Прямой билирубин	12,28±0,34	3,15±0,22

Общий билирубин включает как прямой (конъюгированный), так и непрямой (неконъюгированный) билирубин. Прямой билирубин растворим в воде и перерабатывается печенью, тогда как непрямой билирубин не растворим в воде и должен быть преобразован печенью в растворимую форму. Три основные функции билирубина: общий билирубин представляет собой сумму прямого и непрямого билирубина в крови. Он обеспечивает комплексное измерение уровня билирубина в организме и может использоваться для оценки функции печени, диагностики желтухи и мониторинга прогрессирования заболеваний печени и гемолитических заболеваний. Прямой билирубин – это билирубин, переработанный печенью. Вот ключевые функции и роли прямого билирубина: Водорастворимый: прямой билирубин конъюгируется с глюкуроновой кислотой в печени, что делает его водорастворимым. Эта растворимость необходима для его выведения из организма. Выведение: после конъюгации прямой билирубин секретруется в желчь, а затем транспортируется в кишечник. Оттуда он выводится из организма через фекалии. Этот процесс имеет решающее значение для удаления отходов распада эритроцитов.

Клинический маркер: повышенный уровень прямого билирубина часто указывает на дисфункцию печени или обструкцию желчных протоков, поскольку конъюгированный билирубин не может должным образом выводиться с желчью. Такие состояния, как гепатит, цирроз печени и камни в желчном пузыре, могут привести к повышению уровня прямого билирубина.

Три примера связи повышения билирубина при Альцгеймере (<https://www.medpagetoday.com/neurology/alzheimersdisease/81328>):

Окислительный стресс. Известно, что билирубин обладает антиоксидантными свойствами. При болезни Альцгеймера окислительный стресс является важным фактором, способствующим повреждению нейронов. Повышенный уровень билирубина может быть реакцией на усиление окислительного стресса в мозге, попыткой противодействовать повреждению, вызванному свободными радикалами.

Дисфункция печени. Функция печени имеет решающее значение для правильного метаболизма билирубина. Любая дисфункция печени может привести к повышению уровня билирубина. Некоторые исследования показывают, что при болезни Альцгеймера преобладает системное воспаление и метаболическая дисрегуляция, которое может повлиять на функцию печени.

Нейропротекция. Некоторые исследования показывают, что билирубин может оказывать нейропротекторное действие. Предполагается, что более высокие уровни билирубина могут играть защитную роль при нейродегенеративных заболеваниях, смягчая окислительные повреждения.

Таким образом, можно утверждать, что при БА может наблюдаться изменения в уровне билирубина.

Таблица 3.7.

Показатели коагулограммы у пациентов с БА

Показатели	Нормальные показатели	Показатели у обследуемой группы
Время свёртываемости (Начало)	1,51±0,11	1,41±0,03
Время свёртываемости (Конец)	4,71±0,03	4,05±0,04
Тромбиновое время	13,3±3,14	16,77±0,10
Протромбиновое время	10,9±1,11	12,29±1,09
Фибриноген	2,19±0,03	3,5±1,17*

В коагулограмме наблюдалось незначительное понижение в уровне фибриногена. Болезнь Альцгеймера (БА) связана с изменениями параметров свертывания крови, отражающими изменения в механизмах свертывания крови. Эти изменения в профиле коагуляции, также известные как коагулограмма, могут дать представление о прогрессировании заболевания и его системных эффектах. Ключевые изменения из таблицы 3.7 у пациентов с БА наблюдаются в показателе фибриногена, остальные показатели в пределах нормы.

Повышенные уровни фибриногена все чаще связывают с болезнью Альцгеймера (БА) из-за его значительной роли в воспалении и нейрососудистой дисфункции. Сосудистый компонент болезни Альцгеймера: Болезнь Альцгеймера часто сопровождается нарушениями мозгового кровообращения, включая снижение кровотока и дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Участие фибриногена в развитии БА подчеркивается его способностью проникать через ГЭБ, где он накапливается и способствует патологическим процессам. Это накопление усугубляет проницаемость ГЭБ и сосудисто-нервное повреждение, ухудшая когнитивный дефицит (https://lab.rockefeller.edu/strickland/fibrin_alzheimer).

В заключении можно сказать, что показатели в коагулограмме такие как время свёртываемости (начало), время свёртываемости (конец),

тромбиновое время, протромбиновое время находятся в пределах нормы, но фибриноген незначительно повышен у пациентов с БА.

Историческое представление связи между липидным профилем и болезнью Альцгеймера возникло из наблюдаемых отношений между здоровьем сердечно-сосудистой системы и когнитивными функциями. Высокий уровень холестерина и другие дислипидемии рассматривались как факторы риска развития атеросклероза и цереброваскулярных заболеваний, которые, в свою очередь, оказывали влияние на здоровье мозга и потенциально приводили к нейродегенеративным состояниям, таким как болезнь Альцгеймера.

Таблица 3.8.

Показатели липидного профиля у пациентов с БА

Показатели	Нормальные показатели	Показатели у обследуемой группы
Холестерин общий	4,61±1,31	2,98±0,06
Холестерол-ЛПВП	1,14±0,33	0,48±0,02
Холестерол-ЛПНП	3,11±1,34	2,44±0,06
Триглицериды	1,01±0.61	1,49±0,05

Эта точка зрения была дополнительно подкреплена исследованиями, показавшими, что липиды могут влиять на образование амилоидных бляшек и тау-клубков, характерных для болезни Альцгеймера. Однако недавние исследования и открытия несмотря на эти ранние теории, все равно не нашла связи между БА и липидным профилем [WeinerMW, VeitchDP, AisenPS, BeckettLA, CairnsNJ, GreenRC, HarveyD, JackCR, JagustW, LiuE, MorrisJC, PetersenRC, SaykinAJ, SchmidtME, ShawL, ShenL, SiuciakJA, SoaresH, TogaAW, TrojanowskiJQ., 2013; Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, DeCarli C, Green RC, Harvey D, Jack CR Jr, Jagust W, Landau SM, Morris JC, Okonkwo O, Perrin RJ, Petersen RC, Rivera-Mindt M, Saykin AJ, Shaw LM, Toga AW, Tosun D, Trojanowski JQ., 2022]. Наши исследования также не проявили связи между БА и липидным профилем, поскольку показатели общего холестерина, холестерина-

ЛПВП, холестерина-ЛПНП были в пределах нормы и не наблюдалось достоверных изменений.

IV ГЛАВА. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ

Болезнь Альцгеймера (БА) — прогрессирующее и необратимое нейродегенеративное заболевание — в настоящее время является наиболее распространенной причиной деменции у пожилых людей. У больных БА память и когнитивные функции постепенно разрушаются и со временем перерастают в комплексную когнитивную дисфункцию. Основными neuropathological признаками БА являются сенильные бляшки (СБ), которые образуются за счет внеклеточного отложения амилоидного β -белка ($A\beta$), внутриклеточные нейрофибриллярные клубки, состоящие из тау-белка, а также отсутствие нейронов и синапсов [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 8342].

В течение многих лет центральная нервная система (ЦНС) рассматривалась как «иммунопривилегированный» орган, не чувствительный к воспалительным стимулам и не формирующий воспалительных реакций. В настоящее время общепризнано, что резидентные клетки ЦНС в ответ на повреждение или внедрение инфекционных агентов развивают воспалительный и иммунный ответ, направленный на восстановление гомеостаза мозга [122; с. 232-240.]. Ранний и эффективный локальный ответ тем более необходим, что ЦНС изолирована гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) от клеток иммунной системы и гуморальных факторов иммунной защиты. В связи с этим иммунная система мозга способна осуществлять лишь механизмы врожденного иммунитета, тогда как клетки специфического адаптивного иммунного ответа (Т- и В-лимфоциты) поступают из циркуляции с помощью специальных механизмов преодоления ГЭБ [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с.28-32].

Патогенез БА довольно сложен, однако все больше исследований доказывают, что БА можно рассматривать как хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Воспалительные цитокины и хемокины могут играть жизненно важную роль в возникновении и развитии БА. Иммуногены, образующиеся в результате аномального отложения $A\beta$ у пациентов с БА, приводят к активации микроглии, астроцитов (АС), комплемента и

высвобождению воспалительных цитокинов, приводят к повреждению нейронов посредством прямого или непрямого токсического воздействия со стороны хронического иммунного ответа [89; с. 919-947].

Цитокины — ключевые сигнальные белки регуляции иммунитета и многих параметров гомеостаза, продуцирующиеся иммунными и вспомогательными клетками (эндотелио-, астроциты, клетки микроглии головного мозга и др.) [12; с. 39-43]. Именно поэтому цитокиновая регуляция имеет огромное значение как в норме, так при различных патологических процессах и состояниях [14; с. 82-98].

При метаанализе нами публикаций по исследованию цитокинового профиля при БА был выявлен парадоксальный факт: чем чаще изучается тот или иной из цитокинов, тем более противоречивы результаты исследований. Различия в результатах исследований могут быть обусловлены отсутствием учета клинической стадии заболевания, анализом данных без учета раннего и позднего начала БА, гетерогенностью больных [37; с. 534-544]. Однако по мнению исследователей, иммуногенетические параметры могут играть решающую роль в патогенезе БА.

Важно отметить, что помимо классификации болезни Альцгеймера, принято выделять три степени тяжести деменции, поэтому все обследованные больные были разделены на соответствующие группы.

На основании вышесказанного, в настоящем исследовании были изучены особенности синтеза провоспалительного интерлейкина-8 (ИЛ-8/IL-8), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО α /TNF α), интерферона-гамма (ИФН γ /IFN γ) у 63 (женщин и мужчин) пациентов с БА, которые были разделены на 3 группы (24 – легкой (легкая степень когнитивных нарушений), 21 – умеренной (умеренная степень когнитивных нарушений) и 18 тяжелой (тяжелая степень когнитивных нарушений) стадиями БА) и у 28 практически здоровых женщин и мужчин без признаков нейродегенеративных заболеваний. Следует учесть, что в исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте от 30 до 55 лет (... \pm).

§4.1. Исследование связи цитокинов и хемокинов сыворотки крови с гендерными различиями, выраженностью атрофии мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера

Цитокиновый каскад является одним из ключевых механизмов нейровоспаления при старении, связанных с когнитивными способностями (Bradburn, S., Sarginson, J., & Murgatroyd, C. A., 2018) иструктурным ухудшением мозга с течением времени. Увеличение содержания медиаторов воспаления в периферической крови больных БА может быть обусловлено нейровоспалением и выбросом цитокинов через гематоэнцефалический барьер. Поскольку его целостность нарушается при БА (Gosselet, F., Saint-Pol, J., Candela, P., & Fenart, L., 2013.) и такая дисфункцияз ависитот Аβ 25–35 – индуцированной измененной экспрессии белков плотных соединений (Cuevas, E., Rosas-Hernandez, H., Burks, S. M., Ramirez-Lee, M. A., Guzman, A., Imam, S. Z., & Sarkar, S., 2019), уровни сывороточных цитокинов могут отражать изменения цитокинов головного мозга. Так, сравнение содержания медиаторов воспаления в периферической крови по основным вариантам БА представлены в таблице 4.1. Средний уровень TNF-α в периферической крови рассматривающийся как прототип семейства молекул, с одной стороны, играющий важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой – выступающий в роли медиаторов воспалительных процессов у больных с пресенильной и сенильной формой БА составил $113,87 \pm 2,51$ и $73,76 \pm 2,49$ соответственно. Видно, что наиболее низкий уровень данного показателя зарегистрирован у пациентов с сенильной формой. При анализе уровня продукции IFN-γ, отражающего потенциальную противовирусную активность организма обнаружены незначительные отличия его уровня в группах с различными вариантами болезни Альцгеймера БА.

Сывороточный уровень одного из наиболее мощных и часто экспрессируемых хемокинов в головном мозге - моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) отличался значительным повышением в группе пациентов с сенильной формой ($628,94 \pm 35,32$ по сравнению с

430,25,6±25,46, p<0.05). Сравнивая уровень IL-8 в обследуемых группах выявлено, что у пациентов с сенильной формой БА исследуемый показатель отличался значительным повышением как по отношению показателей группы контроля (81,49±4,00 по сравнению 14,46±1,14, p<0.01), так и группы больных с пресенильной формой БА (45,67±1,73 по сравнению 14,46±1,14, p<0.05).

Таблица 4.1.

Содержание цитокинов и хемокинов сыворотки крови с различными формами болезни Альцгеймера

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа	Формы БА	
		Пресенильная форма	Сенильная форма
TNF-α	20,17±1,04	113,87±2,51*	73,76±2,49*
IFN-γ	26,76±1,04	76,42±2,19*	83,09±3,14*
MCP-1	160,54±8,06	430,25±25,46*	628,94±35,32*
IL-8	14,46±1,14	45,67±1,73*	81,49±4,00*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с данными в контрольной группе (p<0,05).

В целом, при анализе особенностей иммунного дисбаланса в двух группах исследованных лиц обнаружены более глубокие нарушения цитокинового статуса в группе пациентов с сенильной формой БА, которые требуют рассмотрения включения иммунокорректирующих препаратов в комплекс терапии с целью восстановления баланса показателей цитокинового статуса.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных БА наблюдается нарушение иммунологических механизмов регуляции цитокинового каскада с усилением нейротоксического профиля провоспалительных цитокинов наряду с повышенным уровнем хемокинов. Результаты цитокинов и хемокинов в целом показали одинаковый профиль, демонстрируя

нейропротекторные эффекты, которые были специфичны для сенильной формы патологии.

За последние 10–15 лет ряд данных помог выяснить патофизиологические механизмы, лежащие в основе основных нейродегенеративных заболеваний, а также предложил конкретные протоколы профилактики и лечения этих заболеваний (Strafella, C., Caputo, V., Galota, M. R., Zampatti, S., Marella, G., Mauriello, S., ... & Giardina, E., 2018). Однако эти протоколы не учитывают половую/гендерную стратификацию, что, вероятно, приводит к задержке накопления знаний, связанных с диагностикой и лечением таких заболеваний, как БА. Подтвержденные гендерные различия описаны при таких заболеваниях, как психические расстройства (Riecher-Rössler A., 2017). И сердечно-сосудистые заболевания (Colafella K.M.M., & Denton K.M., 2018); онитакжебылипредложеныдлялеченияразличныхневрологическихзаболеваний, такихкакмигрень (Vetvik, K. G., & MacGregor, E. A., 2017) и инсульт (Cordonnier, C., Sprigg, N., Sandset, E. C., Pavlovic, A., Sunnerhagen, K. S., Caso, V., ... & Women Initiative for Stroke in Europe (WISE) group., 2017). Сравнительно недавние данные, позволяют предположить наличие специфических стратифицированных по полу и гендеру фенотипов БА в отношении описательных эпидемиологических показателей, клинических особенностей и биомаркеров. Исследования морфологической магнитно-резонансной томографии (МРТ) указывают на большее уменьшение объема мозга в лобно-височных областях у мужчин, чем у женщин (Gur, R. C., Sara, R., Hagendoorn, M., Marom, O., Hughett, P., Masy, L., ... & Gur, R. E., 2002), и более симметричное распределение атрофии мозга у женщин, что является у мужчин преимущественно локализуется в левом полушарии (Gur, R. C., Mozley, P. D., Resnick, S. M., Gottlieb, G. L., Kohn, M., Zimmerman, R., ... & Berretta, D., 1991). Более того, описано ускорение потери объема мозга у женщин после менопаузы. Однако эти данные часто собирались в небольших сериях случаев, которые характеризуются противоречивыми результатами (Nicoletti, A., Baschi, R., Cicero, C. E., Iacono, S., Re, V. L., Luca, A., ... & Monastero, R., 2023). Выявленные различия в содержании цитокинов и

хемокинов в зависимости от гендерной принадлежности у пациентов с БА представлены в табл.4.2.

Таблица 4.2.

Содержание цитокинов и хемокинов сыворотки крови с различной гендерной принадлежности болезни Альцгеймера

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа	Гендер пациентов с БА	
		Мужчины	Женщины
TNF-α	20,17 \pm 1,04	64,81 \pm 2,32*	104,98 \pm 2,49*
IFN-γ	26,76 \pm 1,04	49,69 \pm 2,83*	81,57 \pm 4,28*
MCP-1	160,54 \pm 8,06	400,2 \pm 37,15*	678,82 \pm 22,38*
IL-8	14,46 \pm 1,14	58,93 \pm 2,87*	95,59 \pm 2,51*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с данными в контрольной группе ($p < 0,05$).

Так, при сопоставлении параметров цитокинов и хемокинов практически здоровых с группами больных мужчин и женщин выявилось, что обнаруженное при БА снижение уровня как фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), так и IFN- γ , отражающего потенциальную противовирусную активность организма более характерен для больных мужского пола. В обеих группах отмечалось достоверное снижение по сравнению с контролем. Такая же тенденция прослеживалась в отношении уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и основного хемокина, стимулирующего миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов IL-8.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что при болезни Альцгеймера выявляемые нарушения цитокинового каскада носят более глубокий характер у больных мужского пола, в отличие от сравниваемой группы пациентов – женщин, включая в себя иммунологическое состояние, характеризующее аномальное воспаление.

Для уточнения связи и характера иммунологических расстройств при изучаемой патологии с клиническими проявлениями заболевания мы провели сопоставительный анализ исследованного спектра иммунологических параметров в зависимости от выраженности атрофии головного мозга по Шкале глобальной кортикальной атрофии (GCA). Содержание цитокинов и хемокинов сыворотки крови с различной выраженностью атрофии головного мозга по Шкале глобальной кортикальной атрофии (GCA) у пациентов с БА представлены в табл. 4.3. Так, выполненные исследования, как видно по представленным в таблице данным, свидетельствуют о том, что снижение уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и IFN- γ , отражающего потенциальную противовирусную активность организма характерно для обеих групп больных БА по сравнению с показателями контрольной группы. Наиболее высокий уровень этих провоспалительных цитокинов зарегистрирован в группе больных БА GCA >18,1, составляя в среднем $107,77 \pm 4,25$ и $81,51 \pm 1,55$ пг/мл соответственно.

Представляет интерес тот факт, что среди сравниваемых групп больных более глубокое снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), наблюдается в группе больных БА GCA >18,1. Так, по данным представленным в таблице можно видеть, что уровень основного хемокина, стимулирующего миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов - IL-8 в группе больных БА GCA <18,1 составил $88,11 \pm 3,12$ ($p < 0,02$ в сравнении с группой БА GCA >18,1).

Таблица 4.3.

Содержание цитокинов и хемокинов сыворотки крови с различной выраженностью атрофии головного мозга по Шкале глобальной кортикальной атрофии (GCA) при болезни Альцгеймера

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа	Выраженность атрофии головного мозга по GCA при БА	
		GCA>18,1	GCA<18,1
TNF-α	20,17 \pm 1,04	107,77 \pm 4,25*	49,54 \pm 3,41*
IFN-γ	26,76 \pm 1,04	81,51 \pm 1,55*	38,67 \pm 3,54*
MCP-1	160,54 \pm 8,06	334,67 \pm 10,14*	671,27 \pm 7,24
IL-8	14,46 \pm 1,14	41,41 \pm 1,24*	88,11 \pm 3,12*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с данными в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, изучение показателей цитокинов и хемокинов показало, что при болезни Альцгеймера с выраженностью атрофии головного мозга по Шкале глобальной кортикальной атрофии (GCA) GCA >18,1 имеет место повышение показателей провоспалительных цитокинов. Анализ хемокинов MCP-1 и IL-8у больных с БАс GCA <18,1 свидетельствует, что уровень концентрации как моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) так и IL-8 при этой форме БА более высокий. Более высокие концентрации MCP-1 и IL-8 связаны с более низкими уровнями выраженности атрофии головного мозга по Шкале глобальной кортикальной атрофии (GCA), что позволяет предположить нейропротекторную роль нейровоспалительного ответа.

§4.2. Цитокиновый профиль пациентов с болезнью Альцгеймера

В основе патогенеза деменций альцгеймеровского типа лежат нейровоспаление и нейродегенерация [61; с.1-14.]. Эффекторами повреждения и воспаления являются клетки микроглии, вызывающие локальный окислительный стресс за счет секреции цитокинов и других воспалительных белков. Известно, что воспалительные процессы увеличивают риск развития БА [110; с. 753-761., **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.;** с. 1-9].

Эффекты цитокинов разнообразны, зависят от многих факторов (репертуар белков окружения, состояние иммунных клеток и т.д.), особенно их локальной или системной концентрации. По экспериментальным данным, избыточное количество провоспалительных цитокинов оказывает повреждающее действие на нейроны и угнетает когнитивные функции. Изменение системного содержания цитокинов может быть одним из триггеров нейровоспаления и служить его маркером [12; с. 39-43]

§4.2.1. Сывороточное содержание провоспалительных цитокинов в группе больных с БА легкой степенью когнитивных нарушений

Болезнь Альцгеймера (БА) с легкой степенью когнитивных нарушений обычно относится к начальному этапу этого нейродегенеративного заболевания. Легкая степень когнитивных нарушений (Mild Cognitive Impairment, MCI) может быть предшественником развития клинических симптомов БА, таких как проблемы с памятью, когнитивные дефициты и изменения в поведении, в частности, профессиональная деятельность и социальная активность отчетливо ограничены, хотя возможны, сужен круг общения и интересов; сохраняется самостоятельность в быту, при когнитивной деятельности могут требоваться напоминания и применение стратегий запоминания, помощь при освоении новой информации, решении финансовых вопросов, чаще всего имеет место сенильное изменение личности, психопатоподобное заострение личностных черт.

Важно отметить, что MCI не всегда приводит к развитию БА. У некоторых людей MCI может оставаться стабильным состоянием, а у других оно может улучшиться. Однако у пациентов с MCI есть повышенный риск развития БА по

сравнению с лицами без МСІ, поэтому важно обращаться к врачу и получать регулярное медицинское наблюдение для своевременной диагностики и управления состоянием.

Согласно поставленным задачам настоящего исследования, первым этапом иммунологических исследований стало определение сывороточных уровней фактора некроза опухолей-альфа и интерферона-гамма в группах с различными когнитивными нарушениями пациентов с БА.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО α /TNF α) - мощный провоспалительный цитокин, синтезируемый микроглией и астроцитами, который влияет на гибель нейронов, запуская процесс апоптоза. В головном мозге TNF α в норме участвует во многих процессах, но при травме его концентрация увеличивается и вызывает прогрессирование заболевания, воспаление и другие процессы [152; с. 248-256]. Механизм действия TNF α на клеточном уровне обусловлен активацией им рецепторов TNF-R1 (p55) и TNF-R2 (p75). Запуск дальнейших каскадных реакций приводит к гибели клеток путём апоптоза [48; с. 22-32]. После взаимодействия с рецепторами на мембране клеток он может активировать каскад воспалительных реакций и апоптоз.

Полученные результаты приведены ниже на табл.4.4.

Предполагают, что TNF α - один из ключевых белков нейровоспаления и повреждения нейронов. Известно, что А β индуцирует апоптоз нейронов с участием рецептора TNF α [21.]. Кроме того, TNF α может повышать синтез А β , снижать его клиренс, увеличивать эксайтотоксичность глутамата и гиперфосфорилирование тау-белка [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**; с. 1008-1016., 176.]. В одном из исследований было показано, что TNF α стимулирует продукцию NO и свободнорадикальные процессы [31; с. 839-847].

Таблица 4.4.

Уровень сывороточных провоспалительных медиаторов иммунного ответа в группе обследованных пациентов с БА легкой степенью

Группа	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контроль, n=28				
TNF-α	20,17±1,04	20,54 [15,30; 24,27]	11,47	32,48
IFN-γ	26,76±1,04	27,80 [19,81; 31,52]	17,90	33,53
Легкая ст., n=24				
TNF-α	64,96±2,74***	67,11 [54,88; 74,42]	35,41	88,26
IFN-γ	56,41±2,72***	54,50 [48,40; 60,95]	33,70	98,25

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

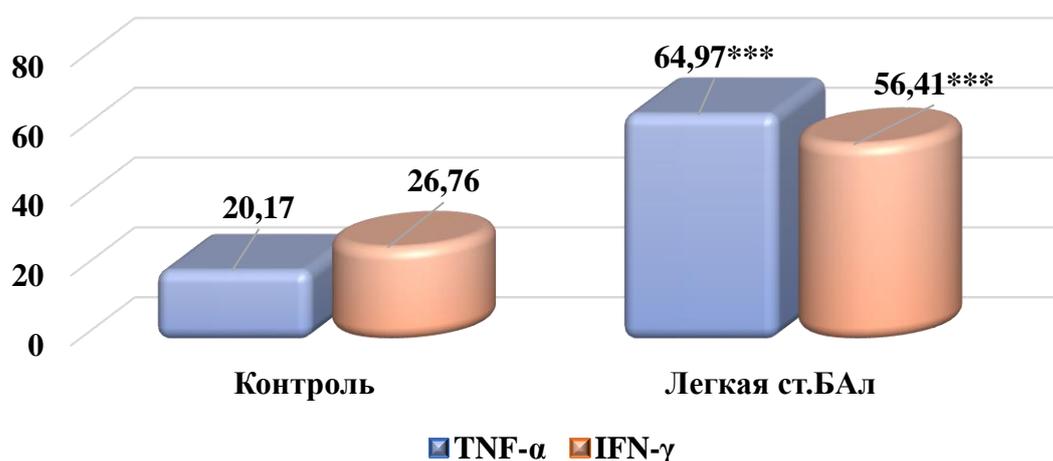


Рис.4.1. Сывороточное содержание TNFα и IFNγ в группе пациентов с легкой степенью БА, пг/мл. Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, * - P<0,001).**

Анализ полученных данных, приведенный на рис.4.1. выявил достоверно значимые показатели в группе пациентов с легкой степенью БА. Так содержание TNFα в сыворотке крови в 1-ой группе пациентов с легкой степенью БА было

повышено в 3,2 раза, со средним значением $64,96 \pm 2,74$ пг/мл ($P < 0,001$) с индивидуальным размахом от 35,4 до 88,2 пг/мл, тогда как в группе практически здоровых лиц данный показатель составил $20,17 \pm 1,04$ пг/мл.

Роль IFN- γ в развитии деменций альцгеймеровского типа изучена мало, но предполагается его участие в воспалении. Поэтому, следующим этапом настоящего исследования было определение интерферонов статуса пациентов с БА на различных стадиях. Интерферон-гамма (ИФН γ /IFN γ) занимает в семействе интерферонов особое место. Он обладает сильным иммунорегуляторным действием и занимает одно из центральных мест в регуляции адаптивного иммунного ответа. Участвует в гибели клеток и воспалительной реакции, стимулирует аутоиммунные расстройства путем подавления воспалительной реакции [127; с. 447-454]. Это единственный член семейства интерферонов II-типа, который секретируется преимущественно активированными иммунными клетками, такими как Т-клетки и естественные NK [155; с. 41-101]. Напротив, члены семейства I типа (IFN α и β) секретируются почти всеми клетками, когда клетка инфицирована или повреждена. В рамках ответа хозяина IFN γ активирует другие иммунные клетки и увеличивает экспрессию МНС I и II типа на клетках-мишенях, помогая создать устойчивый иммунный ответ [140; с. 309-322]. Помимо этих функций, IFN γ также действует непосредственно на нервные клетки [138; с. 1915-1923]. С другой стороны, IFN γ также играет роль в нейродегенерации при многих заболеваниях ЦНС [156; с. 679-689., 157; с. 131-141.].

Изучение сывороточной концентрации IFN γ выявила достоверно повышенное значение в группе больных с легкой степенью БА. Так, содержание IFN γ в 1-ой группе пациентов с БА было повышено в 2,1 раза, со средним значением $56,41 \pm 2,72$ пг/мл ($P < 0,001$), с индивидуальным размахом от 33,7 до 98,2 пг/мл, по сравнению с контрольными значениями, которые в среднем составили $26,76 \pm 1,04$ пг/мл (Рис.4.1.).

Полученные нами результаты настоящего исследования показали, что уровни TNF- α и IFN- γ , вероятно повышены и могут указывать на воспалительные процессы, которые сопровождают начальные стадии БА. Мы предполагаем

некоторые ключевые моменты, связанные с повышенными уровнями TNF- α и IFN- γ , такими как 1) воспаление, т.к., TNF- α и IFN- γ ключевые цитокины, которые участвующие в воспалительных процессах в организме; 2) влияние на нейродегенерацию - высокие уровни TNF- α и IFN- γ могут способствовать нейродегенеративным процессам и повреждению нейронов, что является характерным для БА, также как и повышенное содержание изученных сывороточных цитокинов могут быть связаны с появлением симптомов MCI и ухудшением когнитивных функций у пациентов; 3) возможно, они могут служить потенциальными мишенями для лечения.

§4.2.2. Сывороточное содержание провоспалительных цитокинов в группе больных с БА умеренной степенью когнитивных нарушений

Болезнь Альцгеймера (БА) с умеренной степенью когнитивных нарушений представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое обычно следует за начальной стадией легкой степени когнитивных нарушений (MCI) и предшествует тяжелой стадии БА. У пациентов с умеренной степенью когнитивных нарушений наблюдаются более выраженные и широкие когнитивные дефициты, включая проблемы с памятью, аналитическим мышлением, поведением. Важно учитывать и снижение как инструментальной (возможность пользоваться бытовыми приборами), так и базисной (гигиена, одевание, приготовление пищи, передвижение) повседневной деятельности, трудности в самостоятельном проживании, однако пациента можно оставить на какое-то время одного.

Исследования цитокинового профиля при БА и умеренной степени MCI важны для понимания патогенеза заболевания и разработки потенциальных методов диагностики и лечения.

TNF- α имеет сложную роль в нейродегенеративных заболеваниях обсуждается и исследуется в научном сообществе, и она может быть двойственной, которые состоят из воспаления, нейротоксичности, воздействия на

микроглию, влияющая на амилоид и тау белки и рассматривается как потенциальное провоспалительное воздействие.

Согласно полученным результатам, приведенные на табл. 4.5. выявлены достоверно значимые показатели изученных медиаторов иммунного ответа у пациентов в группе больных с умеренной степенью БА. Так концентрация TNF α в сыворотке крови во 2-ой группе пациентов с умеренной степенью БА была повышена в 4,9 раза, со средним значением 87,46 \pm 2,84 пг/мл (P<0,001) с индивидуальным размахом от 69,7 до 109,0 пг/мл, тогда как в группе практически здоровых лиц данный показатель составил 20,17 \pm 1,04 пг/мл (Рис.4.2.).

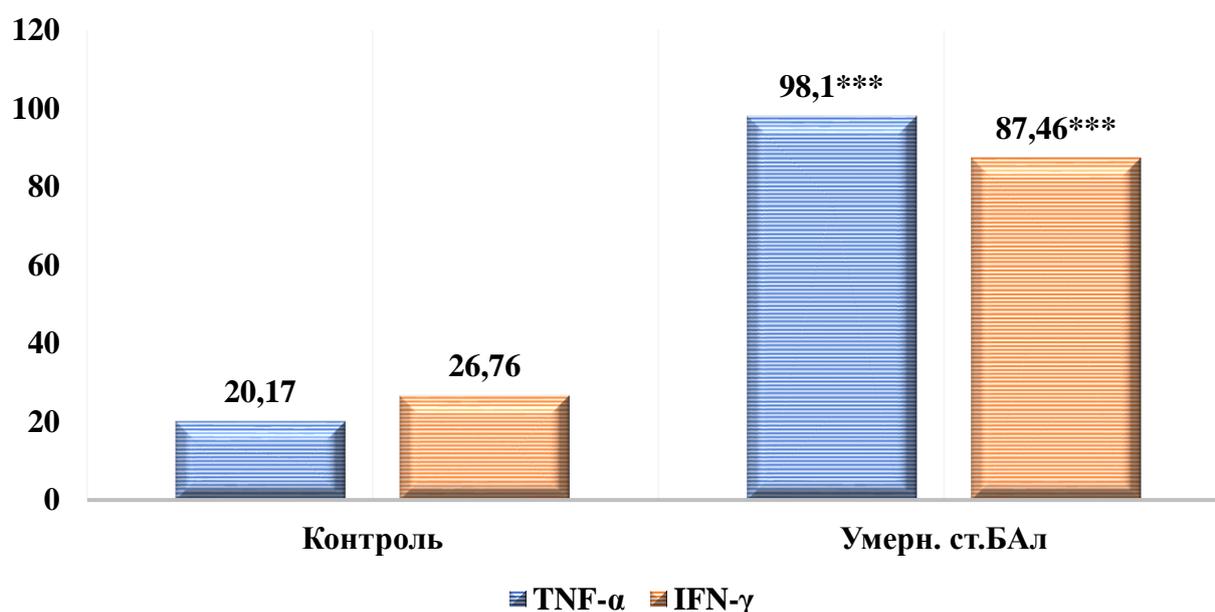
Таблица 4.5.

Уровень сывороточных провоспалительных медиаторов иммунного ответа в группе обследованных пациентов с БА умеренной степенью

Группа	M \pm m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контроль, n=28				
TNF-α	20,17 \pm 1,04	20,54 [15,30; 24,27]	11,47	32,48
IFN-γ	26,76 \pm 1,04	27,80 [19,81; 31,52]	17,90	33,53
Умеренной ст., n=21				
TNF-α	87,46 \pm 2,84***	83,20 [77,44; 99,60]	69,70	109,02
IFN-γ	65,06 \pm 3,35***	67,80 [50,70; 72,70]	39,40	89,30

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(перцентиль) – 25%, Q3 (перцентиль) – 75%.

На протяжении более десяти лет широко признавалось, что микроглия была единственным типом клеток, ответственным за экспрессию IFN γ в мозге, но с тех пор данные показали, что многие клетки-резиденты ЦНС, включая нейроны и астроциты, а также микроглия, могут производить IFN γ . провоспалительный цитокин в ответ на инфекцию или другие патологические стимулы. Более поздние исследования показали, что экспрессия IFN γ в мозге значительно индуцируется в ответ на инфекции, вызванные вирусом простого герпеса-1. Более того, увеличение патогенной нагрузки каждого из этих инфекционных агентов было связано, хотя и противоречиво, с повышенным риском развития спорадической болезни Альцгеймера. Такие провокационные результаты повышают вероятность того, что индуцированная патогеном экспрессия IFN γ , которая вполне может происходить на субклиническом уровне в течение жизни из-за периодических волн латентной фазы и фаз реактивации инфекции, может служить активным участником обострения заболевания. и/или клеточные процессы, улучшающие течение заболевания. Эти наблюдения в совокупности указывают на то, что IFN γ вызывает ряд потенциально противоречивых эффектов в контексте дегенерации мозга, связанной с болезнью Альцгеймера, очевидно, управляя как способствующими развитию заболевания, так и функциями, облегчающими заболевание.



Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Рис.4.2. Сывороточная концентрация TNF α и IFN γ в группе пациентов с умеренной степенью БА, пг/мл.

Определение сывороточной концентрации IFN γ выявила значимые показатели в исследуемой группе. Так, содержание IFN γ во 2-ой группе пациентов с умеренной степенью БА было повышено в 2,1 раза, со средним значением $90,69 \pm 4,14$ пг/мл ($P < 0,001$), с индивидуальным размахом от 59,6 до 121,5 пг/мл, по сравнению с контрольными значениями, которые в среднем составили $26,76 \pm 1,04$ пг/мл (Рис.4.2.).

Установленное сывороточное содержание TNF- α и IFN- γ у пациентов с умеренной степенью когнитивных нарушений при БА, исходя из патомеханизмов изученных медиаторов иммунного ответа, позволяет нам предположить, что усиление синтеза вероятно объясняется такими факторами как 1) воспаление: БА сопровождается хроническим воспалением мозга, которое играет важную роль в патогенезе этого заболевания. TNF- α и IFN- γ - цитокины, которые активируют воспалительные процессы. 2) амилоидный белок: Накопление амилоидных белков (бета-амилоида) в мозге является характерной особенностью БА. Множество исследований показали, что TNF- α и IFN- γ могут влиять на метаболизм и образование бета-амилоида. 3) влияние на нейродегенерацию: Эти цитокины могут способствовать нейродегенеративным процессам и повреждению нейронов. Уровни TNF- α и IFN- γ могут коррелировать с тяжестью когнитивных нарушений у пациентов. 4) Микроглия и макрофаги: Эти цитокины могут активировать микроглию и макрофаги, иммунные клетки, которые участвуют в воспалительных процессах и фагоцитозе амилоидных белков. 5) Генетические факторы: Индивидуальная чувствительность к воспалению и уровни цитокинов могут варьировать в зависимости от генетических факторов, что также может влиять на уровни TNF- α и IFN- γ у разных пациентов.

§4.2.3. Сывороточное содержание провоспалительных цитокинов в группе больных с БА тяжелой степенью когнитивных нарушений

Болезнь Альцгеймера (БА) с тяжелой степенью когнитивных нарушений представляет собой продвинутую и серьезную стадию этой нейродегенеративной болезни. На этой стадии пациенты испытывают глубокие и широкие когнитивные дефициты, потерю самообслуживания и сильные изменения в поведении. Вот некоторые характеристики БА с тяжелой степенью когнитивных нарушений: память, ориентация, коммуникация, потеря навыков, поведение, социальные и семейные взаимодействия, физическое состояние. Кроме вышеперечисленного, полная утрата бытовой автономии, нуждается в помощи практически во всех действиях, нужен постоянный посторонний контроль.

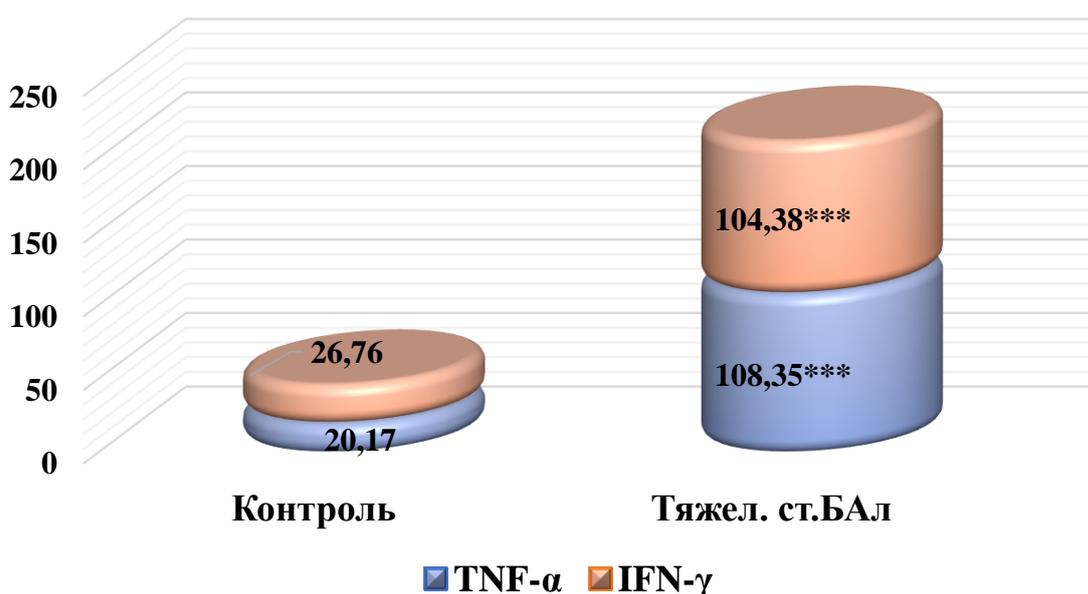
Таблица 4.6.

Уровень сывороточных провоспалительных медиаторов иммунного ответа в группе обследованных пациентов с БА тяжелой степенью

Группа	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контроль, n=28				
TNF-α	20,17±1,04	20,54 [15,30; 24,27]	11,47	32,48
IFN-γ	26,76±1,04	27,80 [19,81; 31,52]	17,90	33,53
Тяжелой ст., n=18				
TNF-α	108,34±3,65***	100,23 [95,65; 121,35]	89,60	133,50
IFN-γ	104,37±2,61***	99,95 [97,80; 115,02]	87,10	122,20

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$). Ме – медиана, Q1(перцентиль) – 25%, Q3 (перцентиль) – 75%.

БА с тяжелой степенью когнитивных нарушений сопровождается комплексными изменениями в иммунной системе. Эти изменения связаны с патологическими процессами в мозге, а также связаны со сложными изменениями в иммунном ответе. При этой стадии заболевания мозг пациента, согласно литературным данным, может быть серьезно поврежден, и возникает хроническое воспаление, которое может воздействовать на иммунный статус и иммунные ответы.



Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$). (* -

Рис.4.3. Сывороточный уровень TNFα и IFNγ в группе пациентов с тяжелой степенью БА, пг/мл.

Мозг пациентов с тяжелой степенью когнитивных нарушений при БА часто характеризуется хроническим воспалением. Цитокины играют ключевую роль в медиации воспалительных ответов, могут оказывать нейротоксическое воздействие, что приводит к повреждению нейронов и синапсов, могут активировать микроглию и макрофаги, и другие иммунные клетки мозга, которые участвуют в воспалительных ответах и фагоцитозе амилоидных белков. Исследования в этой области продолжаются, и понимание роли цитокинов в БА с

тяжелой степенью когнитивных нарушений важно для разработки потенциальных методов лечения и ухода для этих пациентов.

Анализ полученных данных, приведенный на табл.4.6. выявил максимальные показатели в 3-ей группе пациентов с БА. Так уровень TNF α в сыворотке крови пациентов с тяжелой степенью БА было повышено в 5,4 раза, со средним значением $108,34 \pm 3,65$ пг/мл ($P < 0,001$) с индивидуальным размахом от 89,6 до 133,5 пг/мл, против показателей группы практически здоровых лиц, который составил $20,17 \pm 1,04$ пг/мл (Рис.4.3.).

Изучение сывороточного уровня IFN γ выявила достоверно максимальное значение в группе больных с поздней степенью БА, что вероятно является особенностью течения данного заболевания. Так, содержание IFN γ в 3-ей группе больных с БА наблюдалось повышение сывороточной концентрации в 3,9 раза, со средним значением $104,37 \pm 2,61$ пг/мл ($P < 0,001$), с размахом от 87,1 до 122,2 пг/мл, по сравнению с контрольными значениями, которые в среднем составили $26,76 \pm 1,04$ пг/мл (Рис.4.3.).

Полученные нами результаты позволяют нам предположить, что повышенное сывороточное содержание TNF- α у пациентов с тяжелой степенью когнитивных нарушений при БА может быть связано с рядом особенностей и патологическими процессами такими, как, воспаление: уровни TNF- α обычно повышаются в ответ на воспалительные процессы. Мозг пациентов с тяжелой степенью БА часто подвергается хроническому воспалению, и это может быть одной из причин повышения уровня TNF- α ; микроглия и макрофаги: в мозге пациентов с БА активируются микроглия и макрофаги, другие иммунные клетки, которые участвуют в образовании очага воспаления, а эти клетки могут вырабатывать TNF- α в ответ на патологические изменения в мозге, такие как накопление бета-амилоидных белков; воздействие на нейродегенерацию: повышенные уровни TNF- α могут способствовать нейротоксичности и нейродегенерации, что приводит к повреждению нейронов и синапсов, которое может ухудшать когнитивные функции; системный иммунитет: повышенные уровни TNF- α в сыворотке крови могут свидетельствовать о системной активации

иммунной системы и воспалении, что может отражать общее состояние пациента; а также генетические факторы у разных пациентов.

Повышенный уровень TNF- α , может быть, одним из показателей воспалительного процесса и патологических изменений, которые происходят в мозге при тяжелой степени когнитивных нарушений при БА. Понимание роли TNF- α и его взаимосвязи с другими аспектами патологии БА является важным для разработки методов лечения и ухода для этих пациентов. Исследования в этой области продолжаются с целью выявления точных механизмов действия и разработки целевых методов лечения.

Полученные нами результаты вероятно указывают на то, что повышенное содержание IFN- γ у пациентов на разных стадиях болезни Альцгеймера несколькими общими и стадийно-специфичными механизмами такими как, воспалительный процесс в патогенезе БА. Микроглия — клетки-макрофаги ЦНС — участвует в различных гомеостатических функциях ЦНС и первой реагирует на любое повреждение в паренхиме головного мозга. Активация микроглии опосредована большим количеством цитоплазматических рецепторов (например, к интерферону (ИФН)- γ или ядерным белкам), которые позволяют реагировать на широкий спектр экзогенных факторов повреждения или изменения состояния в головном мозге. Чрезмерный синтез ключевых медиаторов иммунного ответа, приводит в конечном счете хроническому нейровоспалению, существенно отличающемуся от активации иммунной системы при «классических» нейровоспалительных заболеваниях. Накопление амилоидных бета-бляшек и нейрофибриллярных узлов, характерных для БА, стимулируют продукцию IFN- γ , а эти белковые агрегаты в больших количествах присутствуют в тяжелой степени БА. Как следствие, формируются микроишемии и нарушения кровообращения, которые могут способствовать хронизации воспаления, сверхэкспрессией провоспалительных цитокинов, включая IFN- γ . Высокий уровень оксидативного стресса, связанный с повреждением клеток и тканей, может стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, который также связан с повреждением клеток и тканей.

Однако нельзя обойти факт активации и компенсаторные механизмы иммунной системы. Так, на разных стадиях БА могут происходить изменения в иммунной системе, и IFN- γ может быть вовлечен в регуляцию иммунных ответов.

Таким образом, согласно полученным данным, изученные медиаторы иммунного ответа могут играть двойные роли на разных стадиях (стадиях) БА, но общим фактором остается хроническое воспаление гиперсекрецией цитокинов, которые сопровождают это нейродегенеративное заболевание. Понимание роли TNF- α и IFN- γ в патогенезе БА может помочь в разработке новых методов диагностики и лечения болезни, направленных на модуляцию воспалительных ответов в мозге и защиту нейронов. Эти воспалительные механизмы могут способствовать прогрессированию болезни и ухудшению симптомов.

§4.3. Хемокиновый профиль пациентов с болезнью Альцгеймера

Хемокиновые реакции представляют собой раннюю и комплексную реакцию микроглиальных клеток на изменения паренхиматозного микроокружения головного мозга. Пространственная локализация и активация резидентной микроглии включает в себя иммунный ответ на повреждения головного мозга. Теоретически процесс мобилизации микроглии служит механизмом обратной связи для сохранения гомеостатических условий в мозге. В действительности, при определенных условиях, в том числе связанных с заболеванием, воспалительная микросреда, возникающая из накопленной и реактивной микроглии, может быть вредной для жизнеспособности клеток-свидетелей, включая нейроны [129; с. 2161].

§4.3.1. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных легкой степенью когнитивных нарушений БА

Хемокины представляют собой группу белков, «привлекающих» иммунные клетки в зону воспаления. Они подразделяются на четыре класса в зависимости от положения ключевых остатков цистеина: C, CC, CXC и CX3C. Хемокины включают CCL2/MCP-1, CXCL12/SDF-1 α , CX3CL1/фракталкин, CXCL10/IP10,

CCL3/MIP-1 α и CCL5/RANTES. Они оказывают своё действие как через специфические, так и через общие рецепторы, связанные с G-белком, экспрессируемые на клетках микроглии, астроцитах и нейронах.

Необходимо отметить, что к основному подсемейству хемокинов CC (β) относится CCL2 (C-C-motif Ligand-2), известный как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte Chemoattractant protein-1/MCP-1), являющийся одним из наиболее мощных и часто экспрессируемых хемокинов в ЦНС во время воспаления. MCP-1 играет жизненно важную роль в процессе воспаления, где он привлекает или усиливает экспрессию других воспалительных факторов/клеток. Это приводит к прогрессированию нарушений по основному механизму миграции и инфильтрации воспалительных клеток. MCP-1 прямо или косвенно вовлекается в патогенез нейровоспалительных, дегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно поставленным задачам настоящего исследования, следующим этапом иммунологических исследований было определение хемокинового профиля у пациентов с БА.

Таблица 4.7.

**Уровень сывороточных хемокинов в группепациентов
с легкой степенью БА**

Группа	M \pm m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контроль, n=28				
MCP-1	160,54 \pm 8,06	152,15 [135,54; 172,98]	102,13	269,61
IL-8	14,46 \pm 1,14	13,39 [9,68; 18,30]	5,47	27,30
Легкая ст., n=24				
MCP-1	365,17 \pm 34,52***	388,06 [191,06; 489,84]	124,51	621,51
IL-8	44,57 \pm 2,20***	41,55 [33,77; 53,67]	28,70	59,90

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(перцентиль) –25%, Q3 (перцентиль) – 75%.

МСР-1, являясь провоспалительным медиатором, значительно активируется во время воспаления, способен нарушать ГЭБ и модулировать прогрессирование различных заболеваний, включая ишемию, эксайтотоксическое повреждение и кровоизлияние [7; с. 60-67., 112]. В головном мозге МСР-1 экспрессируется большинством клеток – нейронами, астроцитами, микроглией и эндотелиальными клетками мозга [29; с. 185-197., 95; с. 100-110]. Экспрессия МСР-1 в нейронах выявляется главным образом в коре полушарий головного мозга, бледном шаре (часть nucleus lentiformis), гиппокампе, паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, черном веществе (substantia nigra), ядрах лицевого нерва, моторном и спинномозговом ядрах тройничного нерва, клетках Пуркинье в мозжечке [69; с. 22-27].

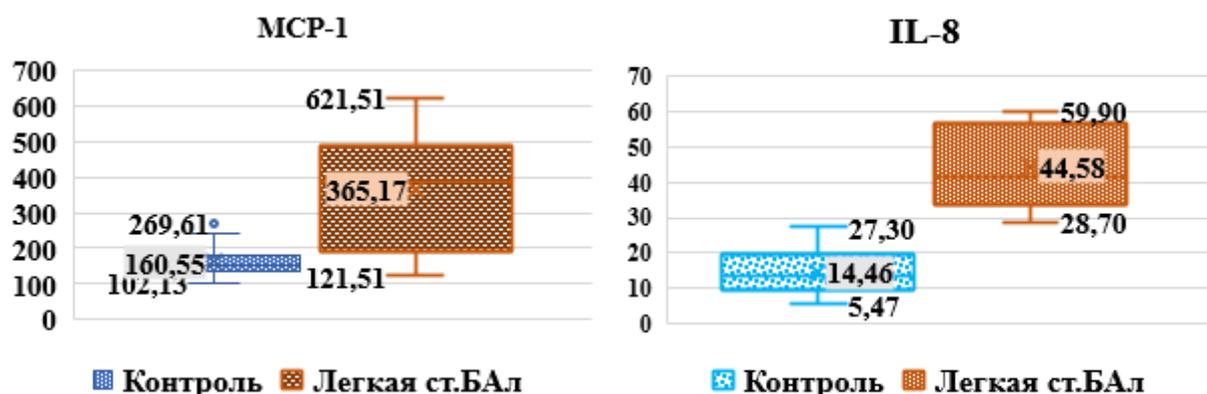


Рис.4.4. Сывороточный уровень хемокинов в группе пациентов с легкой степенью БА, пг/мл.

Анализ результатов содержания МСР-1 в сыворотке крови, приведенный на рис.4.4., установил значимую тенденцию повышения данного хемокина группе пациентов с легкой степенью БА. Так, уровень МСР-1 в 1-ой группе с с БА в 2,3 раза, со средним показателем $365,17 \pm 34,52$ пг/мл ($P < 0,001$), в диапазоне от 124,5 до 621,5 пг/мл, против контрольных значений, которые в среднем составили $160,54 \pm 8,06$ пг/мл (рис.4.4.).

Интерлейкин-8 (ИЛ-8/IL-8/CXCL8/CCL2) - секретируется глиальными клетками, макрофагами и эндотелиальными клетками и оказывает провоспалительное действие. ИЛ-8 высвобождается из астроцитов в ответ на другие цитокины, включая ИЛ-1 β и ФНО. Он привлекает в очаг воспаления

нейтрофилы, что опосредует воспалительный процесс. Согласно описанным механизмам, в нормальной физиологии макрофаги, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки продуцируют IL-8 в ответ на инфекцию или повреждение ткани, при этом одной из функций IL-8 является индукция хемотаксиса гранулоцитов, прежде всего нейтрофилов, в пораженный участок.

Определение содержания IL-8 в сыворотке периферической крови больных с БА, выявил достоверно значения. Так, а в 1-ой группе больных с легкой степенью БА в 3,1 раза, со средним показателем $44,57 \pm 2,20$ пг/мл, с размахом от 28,7 до 59,9 пг/мл, тогда как нормативные значения контрольной группы составили $14,46 \pm 1,14$ пг/мл (рис.4.4.).

Повышенный сывороточный уровень MCP-1 и IL-8 у больных с легкой степенью БА, вероятно может свидетельствовать о наличии воспалительных и иммунных процессов в организме этих пациентов. Эти хемокины играют важную роль в регуляции иммунных ответов и привлечении иммунных клеток к очагам воспаления. В контексте БА это может иметь несколько важных последствий таких как, воспаление в мозге, реакция на амилоидные бета-бляшки.

Повышенный уровень MCP-1 и IL-8 может служить как потенциальные биомаркеры для оценки степени воспаления и патологических изменений у пациентов с легкой степенью БА. Понимание роли MCP-1 и IL-8 может способствовать разработке новых терапевтических подходов к лечению БА, направленных на модуляцию воспаления и снижение уровня хемокинов.

В целом, выявление повышенного уровня MCP-1 и IL-8 у пациентов с легкой степенью БА может предоставить ценную информацию о воспалительных и иммунных процессах, происходящих в организме, и может иметь практическое значение для диагностики и лечения БА.

§4.3.2. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных умеренной степенью когнитивных нарушений БА

У больных с умеренной степенью БА роль и значение хемокинов могут заключаться в воспалении в мозге, нейроинфекции и активации микроглии, в участии ГЭБ, который контролирует движение иммунных клеток между кровью и мозгом.

Таблица 4.8.

Уровень сывороточных в группе пациентов с умеренной степенью БА

Группа	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контроль, n=28				
MCP-1	160,54±8,06	152,15 [135,54; 172,98]	102,13	269,61
IL-8	14,46±1,14	13,39 [9,68; 18,30]	5,47	27,30
Умеренная ст., n=21				
MCP-1	632,72±25,27***	674,28 [598,25; 701,15]	310,39	801,12
IL-8	65,06±3,35***	67,80 [50,70; 72,71]	39,41	89,33

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(перцентиль) –25%, Q3 (перцентиль) – 75%.

Оценка полученных результатов содержания MCP-1 в сыворотке крови, приведенный в табл. 4.8., выявил повышенное значение у пациентов с умеренной степенью пациентов с БА.

Так, уровень МСР-1 во 2-ой группе с умеренной стадией развития в 3,9 раза, со средним значением $632,72 \pm 25,27$ пг/мл ($P < 0,001$), с размахом от 310,3 до 801,1 пг/мл, против контрольных значений, которые в среднем составили $160,54 \pm 8,06$ пг/мл.

Изучени концентрации IL-8 в сыворотке периферической крови больных с БА, выявил достоверно значимые показатели. Так, во 2-ой группе с умеренной стадией БА в 4,5 раза, со средним значением $65,06 \pm 3,35$ пг/мл, с диапазоном от 39,4 до 89,3 пг/мл, тогда как нормативные значения контрольной группы составили $14,46 \pm 1,14$ пг/мл (рис.4.5.).

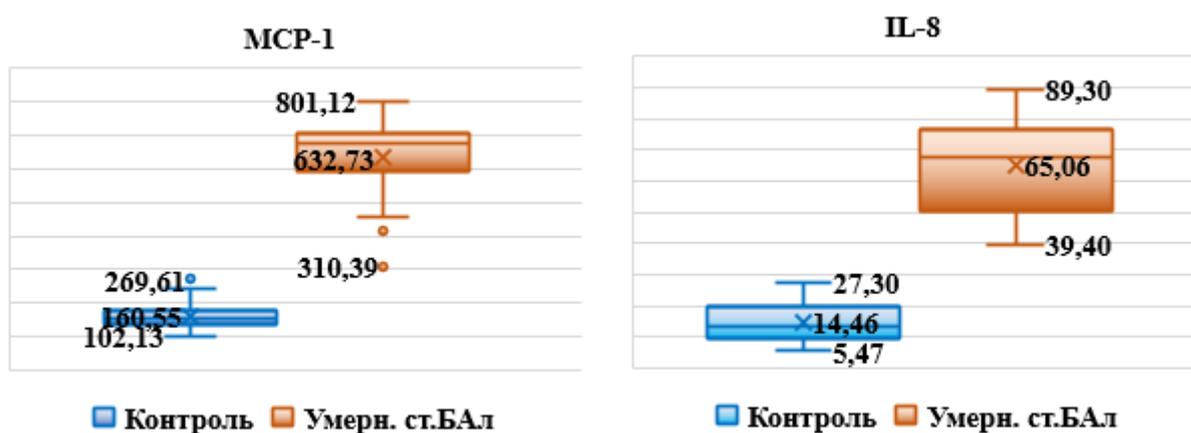


Рис.4.5. Сывороточный уровень хемокинов в группе пациентов с умеренной степенью БА, пг/мл.

Полученные результаты указывают возможную роль и значение изученных хемокинов как показателей воспалительных процессов, которые способствуют прогрессированию БА, с дальнейшим привлечением ИКК, включая микроглию, к очагам воспаления в мозге. Это может быть связано с попыткой организма бороться с накоплением амилоидных бета-бляшек и другими патологическими изменениями, характерными для БА.

Повышенные уровни МСР-1 и IL-8 могут служить важным показателем воспаления и патологических изменений в мозге пациентов с умеренной степенью БА, и их изучение имеет потенциальное значение для понимания и борьбы с этим нейродегенеративным заболеванием.

§4.3.3. Сывороточное содержание хемокинов в группе больных тяжелой степенью когнитивных нарушений БА

Уровень хемокинов, у больных с тяжелой степенью БА, согласно литературным данным, может быть значительно повышенным, которые связаны с наличием интенсивных воспалительных и иммунных процессов в организме таких пациентов. Уровни хемокинов могут отражать важные аспекты в контексте тяжелой степени БА. При тяжелой степени БА, воспаление в мозге и других тканях может быть более активным. Хемокины, такие как IL-8, могут усиливать воспалительный ответ и привлекать иммунные клетки к очагам воспаления. Уровни хемокинов могут способствовать ухудшению состояния нейронов и усилить процессы нейродегенерации, что характерно для тяжелой степени БА. Связь с большими накоплениями амилоидных бета-бляшек и нейрофибриллярных узлов. В тяжелой степени БА, нарушения ГЭБ могут быть более серьезными, что способствует увеличению проникновения хемокинов и иммунных клеток в мозговую ткань.

Таблица 4.9.

Уровень сывороточных в группе пациентов с тяжелой степенью БА

Группа	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контроль, n=28				
МСР-1	160,54±8,06	152,15 [135,54; 172,98]	102,13	269,61
IL-8	14,46±1,14	13,39 [9,68; 18,30]	5,47	27,30
Тяжелая ст., n=18				
МСР-1	748,34±26,70***	739,59 [688,83; 794,88]	521,69	972,29
IL-8	104,11±2,44***	105,00 [97,67; 109,47]	78,10	122,80

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(перцентиль) – 25%, Q3 (перцентиль) – 75%.

Анализ результатов содержания МСР-1 в сыворотке крови, установил значимую тенденцию повышения данного хемокина у пациентов с тяжелой

степенью БА. Выявлено максимальное значение в 3-ей группе больных с поздней стадией развития БА. Так, уровень МСР-1 в 3-ей группе был повышен в 4,7 раза со средним показателем $748,34 \pm 26,70$ пг/мл ($P < 0,001$), с индивидуальным размахом от 521,6 до 927,2 пг/мл, против контрольных значений, которые в среднем составили $160,54 \pm 8,06$ пг/мл (рис.4.6.).

Полученные результаты нами вероятно свидетельствуют о том, что повышенное содержание МСР-1 на разных стадиях БА может отражать воспалительные и иммунные изменения в мозге, которые отражались в сыворотке периферической крови. Мы предполагаем, что образование очагов воспаления с избыточным синтезом МСР-1 в мозге сопровождается привлечением моноцитов и макрофагов в очаги воспаления. Согласно литературным данным, β -Амилоидные бляшки в коре головного мозга при БА активируют микроглию, вызывают иммунный ответ и гиперпродукцию цитокинов, в том числе МСР-1, что способствует повреждению паренхимы и сосудов мозга за счет аутоиммунного воспаления. Следует отметить, что хроническое воспаление играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, а установленное экстремальное значение МСР-1 в плазме в группе с тяжелой степенью БА вероятно коррелирует с более быстрым снижением когнитивных функций и более тяжелым течением заболевания.

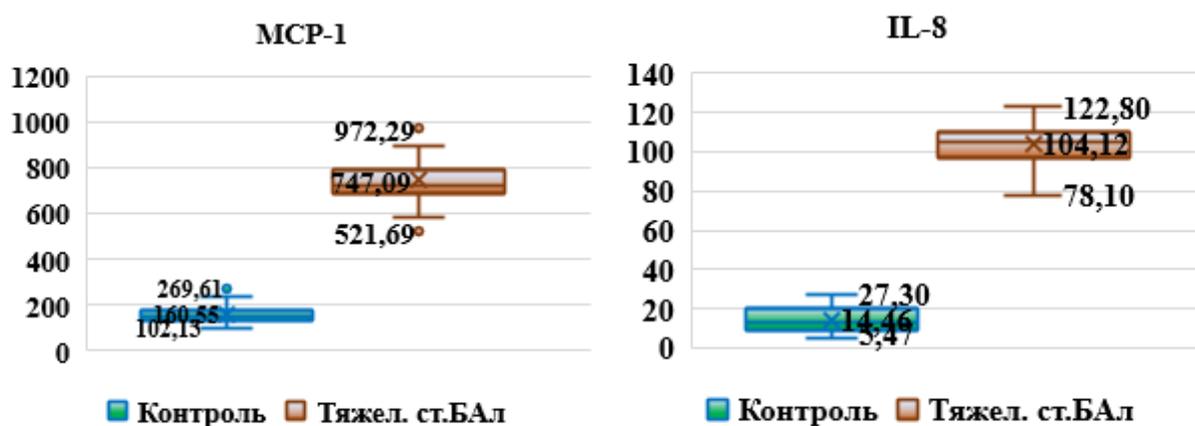


Рис.4.6. Сывороточный уровень хемокинов в группе пациентов с тяжелой степенью БА, пг/мл.

Определение сывороточного содержания IL-8 в больных с БА, выявил достоверно значимую тенденцию повышения. Так, в 3-ей группе пациентов с поздней стадией БА синтез IL-8 был повышен в 7,2 раза, со средним значением $104,11 \pm 2,44$ пг/мл и индивидуальным размахом показателей от 78,1 до 122,8 пг/мл, тогда как нормативные значения контрольной группы составили $14,46 \pm 1,14$ пг/мл (рис.4.6.).

Установленные повышенные значения во всех группах, по нашему мнению, объясняются тем, что при БА, исследования показывают, что уровень IL-8, мощного медиатора воспаления, играющий важную роль в острой и хронической воспалительной реакции, усиливая привлечение фагоцитов и стимулируя производство активных форм кислорода, что может вызвать окислительный стресс. IL-8 может быть вовлечен в хронизацию воспалительных процессов в мозге при БА. Аβ- бляшки могут стимулировать экспрессию IL-8, может способствовать воспалительным процессам и увеличению уровня IL-8. Наши результаты подтверждают литературные данные о том, что повышенное сывороточное содержание изученного хемокина в 3-ей группе, указывает на повреждения сосудов головного мозга и сильной нейродегенерации, тогда как у пациентов 1-ой группы с легкой степенью когнитивных нарушений относительно повышенный уровень IL-8 связан с хроническим воспалением и вероятно соматических заболеваний.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с результатами исследований Alsadony MA и др (2013)[22; с.54-61], что уровни IL-8 и MCP-1 значительно увеличены у пациентов с поздней стадией (тяжелыми когнитивными нарушениями) БА, по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что повышенные уровни изученных хемокинов коррелировали со снижением познавательной и мыслительной деятельности пациентов.

Подводя итог иммунологических исследований, мы предполагаем, что изученные нами цитокины, высвобождаемые в результате нейровоспалительных процессов, в частности при БА, зеркально отражаются на системном уровне, что позволяет их измерить и использовать в качестве потенциальных

биомаркеров. Хотя было выявлено, что все выбранные четыре маркера воспаления ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, MCP-1 и IL-8) значительно различаются у пациентов с различными (степенями когнитивных нарушений) стадиями БА, однако повышенные уровни MCP-1 и IL-8 в группе с поздней стадией (тяжелой степенью когнитивных нарушений) БА, свидетельствуют о том, что локальная и хроническая активация микроглии в ответ на отложения $\text{A}\beta$ вероятно связана с устойчивой клеточной продукцией медиаторов воспаления, где могут иметь место присутствовать активные формы кислорода и матриксные металлопротеиназы, которые в совокупности могут вызывать аномалии кровеносных сосудов и нейротоксичность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера является возрастным нейродегенеративным заболеванием и наиболее распространенным типом деменции. Патология АД определяется накоплением бляшек амилоида- β ($A\beta$), за которыми следуют внутриклеточные нейрофибриллярные клубки (NFT), состоящие из гиперфосфорилированного тау-белка и располагаются в нейронах мозга, что приводит к снижению когнитивных функций и атрофии головного мозга [76; с. 187-203] В настоящее время не существует эффективных методов лечения болезни Альцгеймера, при этом большая часть исследований направлена на снижение тау-белка и $A\beta$.

Inflamm-aging – термин, описывающий слабовыраженное хроническое воспаление, возникающее при старении организма при отсутствии явного инфекционного поражения. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы. Современные проблемы науки и образования. Предположительно, такая слабая хроническая воспалительная реакция может возникать при ускоренном старении иммунной системы в сочетании с окислительным стрессом, вызываемым дисфункцией митохондрий, и проводить к развитию ряда заболеваний. В работе S. Hong и соавт. продемонстрировано, что при БА $A\beta$ и гиперфосфорилированный τ -протеин активируют путь комплемента, связываясь с компонентом C1q, что приводит к активации классического пути комплемента и потере синапсов. По мнению авторов, ключевую роль в этом процессе играет микроглия. Микроглия занимает важное место в фагоцитозе амилоидного белка и в воспалительной реакции при БА. Выделены два механизма, по которым происходит утилизация токсичных амилоидных олигомеров в головном мозге. Первый опосредуется несколькими рецепторами, которые экспрессируются в микроглии, в том числе через скавенджер рецепторы, рецепторы системы комплемента – FcRs и TREM2. Второй путь инициирует деградацию амилоидов при участии ферментов: неприлизина, инсулин-разрушающих ферментов, матриксных металлопротеаз и катепсина В. Опосредованное микроглией очищение мозга от амилоидов зависит от возраста и

стадии развития БА. Фагоцитарную активность микроглии ослабляет провоспалительный эффект цитокинов – интерферона- γ (INF- γ), интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухолей- α (TNF- α), которые, вероятно, склоняют активность микроглии в сторону провоспалительного фенотипа. В другом исследовании продемонстрировали локализацию C3 компонента комплемента на реактивных астроцитах при БА у человека, что также может способствовать потере синапсов.

Активность протеолитических ферментов представляют собой весьма чувствительный маркер клеточного «неблагополучия», а сведения об уровне активности протеаз могут быть использованы для изучения патогенетических механизмов, ранней диагностики, определения степени тяжести, поиска терапевтических мишеней при БА [1;с. 88-102., 15;с.101-105., 16; с. 3-4].

Цель данного исследования явилось изучить расстройства иммунологических показателей при болезни Альцгеймера на различных стадиях, исследовать полиморфизм генов-кандидатов иммунного ответа.

Для достижения цели поставлены следующие задачи исследования:

Изучить результаты клинико-неврологического, нейропсихологического и нейровизуализационного обследования пациентов с болезнью Альцгеймера на различных стадиях заболевания

Исследовать уровень маркеров системного воспаления, цитокинов интерферона- γ (INF- γ), фактора некроза опухолей- α (TNF- α) у пациентов с болезнью Альцгеймера

Исследовать уровень факторов хемотаксиса интерлейкина-8 (IL-8), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (monocyte chemoattractant protein 1) у пациентов с болезнью Альцгеймера

На основе полученных данных провести поиск потенциальных биомаркеров для прогнозирования клинического течения болезни Альцгеймера

В настоящем исследовании приняли участие 105 пациентов с БА находившиеся на стационарном лечении и диспансерном наблюдении в Самаркандской областной психиатрической больнице. Среди обследованных,

мужчин было 46 чел. (44 %) и женщин – 64 чел. (61 %). Возраст обследуемых составлял от 30 до 55 лет. Группу контроля составляли 95 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу.

Для решения поставленных цели и задач проводилось комплексное (клиническое, функциональное, специальное лабораторное - ИФА) обследование пациентов БА.

Материалом для исследования явились плазма крови и лейкоциты (пМЯЛ и МЯЛ) периферической крови пациентов, включенных в изучаемые группы.

Включение пациентов в группы осуществлялось после их добровольного информированного согласия. Критериями исключения для пациентов всех групп стали заболевания, для которых на сегодняшний день установлено увеличение активности лизосомальных цистеиновых протеиназ, а также нарастание уровня окислительного стресса: онкологические и ревматоидные заболевания, патологии почек, сахарный диабет, гепатиты.

С целью первичной дифференциации патологического процесса, приводящего к нарушению интеллектуально-мнестических функций, всем пациентам были выполнены методы структурной нейровизуализации: магнитнорезонансная, а при невозможности - компьютерная томография головного мозга.

Иммунологическое исследование проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с изучением содержания в сыворотке крови провоспалительного интерлейкина-8 (ИЛ-8/IL-8), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО α /TNF α), интерферона-гамма (ИФН γ /IFN γ), моноцитарного хемоаттрактантного белка -1 (MCP-1) с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

Все полученные результаты подвергаются измерению оптической плотности (интенсивности окрашивания) раствора в лунках и на основании эталонных образцов с известной концентрацией рассчитывается концентрация интерлейкинов TNF α , IL-10 в исследуемых образцах.

Так, в наших исследованиях у всех 105 пациентов с БА отмечалось снижение общего объема серого вещества головного мозга по шкале глобальной кортикальной атрофии GCA. Атрофические изменения головного мозга по данным нейрорадиологической шкалы GCA в среднем составили $18,1 \pm 1,32$ баллов. Достоверных различий между пациентами женского и мужского пола выявлено не было.

У пациентов с БА включенных в наше исследование наблюдалась также атрофия теменных долей коры головного мозга, суммарный балл по шкале Koeдам составил $2,3 \pm 0,21$. Достоверных различий между суммарными баллами пациентов женского и мужского пола выявлено не было.

Первым этапом иммунологических исследований стало определение сывороточных уровней фактора некроза опухолей-альфа и интерферона-гамма в группах с различными когнитивными нарушениями пациентов с БА.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО α /TNF α) - мощный провоспалительный цитокин, синтезируемый микроглией и астроцитами, который влияет на гибель нейронов, запуская процесс апоптоза. В головном мозге TNF α в норме участвует во многих процессах, но при травме его концентрация увеличивается и вызывает прогрессирование заболевания, воспаление и другие процессы.

Полученные нами результаты настоящего исследования показали, что уровни TNF- α и IFN- γ , вероятно повышены и могут указывать на воспалительные процессы, которые сопровождают начальные стадии БА. Мы предполагаем некоторые ключевые моменты, связанные с повышенными уровнями TNF- α и IFN- γ , такими как 1) воспаление, т.к., TNF- α и IFN- γ ключевые цитокины, которые участвующие в воспалительных процессах в организме; 2) влияние на нейродегенерацию - высокие уровни TNF- α и IFN- γ могут способствовать нейродегенеративным процессам и повреждению нейронов, что является характерным для БА, также как и повышенное содержание изученных сывороточных цитокинов могут быть связаны с появлением симптомов MCI и ухудшением когнитивных функций у пациентов; 3) возможно, они могут служить потенциальными мишенями для лечения.

Определение сывороточной концентрации IFN γ выявила значимые показатели в исследуемой группе. Так, содержание IFN γ во 2-ой группе пациентов с умеренной степенью БА было повышено в 2,1 раза, со средним значением $90,69 \pm 4,14$ пг/мл ($P < 0,001$), с индивидуальным размахом от 59,6 до 121,5 пг/мл, по сравнению с контрольными значениями, которые в среднем составили $26,76 \pm 1,04$ пг/мл.

Полученные нами результаты вероятно указывают на то, что повышенное содержание IFN- γ у пациентов на разных стадиях болезни Альцгеймера несколькими общими и стадийно-специфичными механизмами такими как, воспалительный процесс в патогенезе БА. Микроглия — клетки-макрофаги ЦНС — участвует в различных гомеостатических функциях ЦНС и первой реагирует на любое повреждение в паренхиме головного мозга. Активация микроглии опосредована большим количеством цитоплазматических рецепторов (например, к интерферону (ИФН)- γ или ядерным белкам), которые позволяют реагировать на широкий спектр экзогенных факторов повреждения или изменения состояния в головном мозге. Чрезмерный синтез ключевых медиаторов иммунного ответа, приводит в конечном счете хроническому нейровоспалению, существенно отличающемуся от активации иммунной системы при «классических» нейровоспалительных заболеваниях. Накопление амилоидных бета-бляшек и нейрофибриллярных узлов, характерных для БА, стимулируют продукцию IFN- γ , а эти белковые агрегаты в больших количествах присутствуют в тяжелой степени БА. Как следствие, формируются микроишемии и нарушения кровообращения, которые могут способствовать хронизации воспаления, сверхэкспрессией провоспалительных цитокинов, включая IFN- γ . Высокий уровень оксидативного стресса, связанный с повреждением клеток и тканей, может стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, который также связан с повреждением клеток и тканей.

Полученные результаты указывают возможную роль и значение изученных хемокинов как показателей воспалительных процессов, которые способствуют прогрессированию БА, с дальнейшим привлечением ИКК, включая микроглию, к

очагам воспаления в мозге. Это может быть связано с попыткой организма бороться с накоплением амилоидных бета-бляшек и другими патологическими изменениями, характерными для БА.

Полученные нами результаты согласуются с результатами исследований Alsadony MA и др (2013) [22; с.54-61], что уровни IL-8 и MCP-1 значительно увеличены у пациентов с поздней стадией (тяжелыми когнитивными нарушениями) БА, по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что повышенные уровни изученных хемокинов коррелировали со снижением познавательной и мыслительной деятельности пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Для улучшения диагностики болезни Альцгеймера важно учитывать характерные клинические симптомы (головная боль, головокружение, нарушения сна, анорексия), нейропсихологические (более выраженные интеллектуально-мнестические нарушения - mmse «ориентировка в месте», MMSE «Восприятие» и MMSE «Речевые функции»), нейровизуализирующие тесты (снижение общего объема серого вещества головного мозга по шкале GCA) и лабораторные показатели (значительно повышенные уровни нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, общего билирубина и фибриногена) нейродегенеративного процесса.

2. Проведенные исследования убедительно свидетельствуют об участии TNF- α в патофизиологии БА. Показано, что уровни TNF- α и IFN- γ повышены и могут указывать на воспалительные процессы, которые сопровождают начальные стадии БА.

3. IFN γ представляет собой провоспалительный медиатор с уникальными свойствами по сравнению со свойствами других цитокинов, участвующих в нейровоспалении, связанном с БА. Установлено, что нарушение регуляции IFN γ связано с глубиной нейродегенеративных процессов при БА.

4. Белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP-1, также известный как хемокин CCL2) является жизненно важным хемокином, который опосредует воспаление при болезни Альцгеймера. В группе пациентов с легкими когнитивными нарушениями наблюдалась значительная положительная корреляция между продолжительностью заболевания и исходным уровнем MCP-1.

5. Результаты наших исследований позволяют предположить потенциальную роль IL-8 в патологии БА. Концентрации IL-8 были значительно выше у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой. Более того, повышенные уровни IL-8 в сыворотке крови коррелировали с глубокими нарушениями когнитивных функций в исследуемой группе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изученные нами цитокины, высвобождаемые в результате нейровоспалительных процессов, в частности при БА, зеркально отражаются на системном уровне, что позволяет их измерить и использовать в качестве потенциальных биомаркеров.
2. Выбранные четыре маркера воспаления ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, MCP-1 и IL-8) значительно различаются у пациентов с различными (степенями когнитивных нарушений) стадиями БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бачинская Н. Ю. Болезнь Альцгеймера //Журнал неврологіїм. БМ Маньковського. – 2013. – №. 1,№ 1. – С. 88-102.
2. Волобуев А. Н., Романчук П. И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера //Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – №. 4. – С. 76-102.
3. Гаврилова С. И. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии. – Авторская академия, 2012.
4. Гоголева В. С., Друцкая М. С., Атретханы К. С. Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении //Молекулярная биология. – 2019. – Т. 53. – №. 5. – С. 790-798.
5. Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю., Воробьев С. В. Когнитивные нарушения. – 2019. – С. 416.
6. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы //Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 3. – №. 2. – С. 28-32.
7. Зудова А. И., Сухоросова А. Г., Соломатина Л. В. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров //Actabiomedicascientifica. – 2020. – Т. 5. – №. 5. – С. 60-67.
8. Зуев В. А. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы //Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №. 4. – С. 138-138.
9. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Болезнь Альцгеймера //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 1. – С. 77-81.
10. Коберская Н. Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни //Медицинский совет. – 2017. – №. 10. – С. 18-24.
11. Котов А. С., Елисеев Ю. В., Мухина Е. В. Сосудистая деменция //Медицинский совет. – 2016. – №. 5. – С. 39-41.

12. Малашенкова И. К. и др. Уровень провоспалительных цитокинов и фактора роста VEGF у пациентов с болезнью Альцгеймера и мягким когнитивным расстройством //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 3. – С. 39-43.
13. Моргун А. В. и др. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении //Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – №. 5. – С. 138-148.
14. Симбирцев А. С., Тотолян А. А. Цитокины в лабораторной диагностике //Инфекционные болезни: Новости. мнения. обучение. – 2015. – №. 2 (11). – С. 82-98.
15. Соколик В. В. Болезнь Альцгеймера: генетическая предрасположенность, биохимические механизмы и психические проявления //Український вісник психоневрології. – 2007. – №. 15, вип. 3. – С. 101-105.
16. Фурман Ю. В., Смахтин М. Ю. Некоторые функции протеолитических ферментов в норме и при патологии //Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания. – 2017. – №. 4. – С. 3-4.
17. Цыганова Т. В., Мелишева А. Н. Болезнь альцгеймера: современные взгляды на патогенез заболевания //Кронос. – 2022. – Т. 7. – №. 11 (73). – С. 39-41.
18. Яхно Н. Н. и др. Деменции: Руководство для врачей. 2-е изд //М.: МЕДпресс-информ. – 2010. – С. 75-97.
19. Akbaraly T. N. et al. Association of midlife diet with subsequent risk for dementia //Jama. – 2019. – Т. 321. – №. 10. – С. 957-968.
20. Albert M. S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease //Focus. – 2013. – Т. 11. – №. 1. – С. 96-106.
21. Alessenko A. V., Bugrova A. E., Dudnik L. B. Connection of lipid peroxide oxidation with the sphingomyelin pathway in the development of Alzheimer's disease. – 2004.

22. Alsadany M. A. et al. Histone deacetylases enzyme, copper, and IL-8 levels in patients with Alzheimer's disease //American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®. – 2013. – T. 28. – №. 1. – C. 54-61.
23. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures //Alzheimer's & dementia. – 2019. – T. 15. – №. 3. – C. 321-387.
24. Annane D., Sharshar T. Cognitive decline after sepsis //The Lancet Respiratory Medicine. – 2015. – T. 3. – №. 1. – C. 61-69.
25. Armstrong R. A. Risk factors for Alzheimer's disease //Folia neuropathologica. – 2019. – T. 57. – №. 2. – C. 87-105.
26. Bachiller S. et al. Microglia in neurological diseases: a road map to brain-disease dependent-inflammatory response //Frontiers in cellular neuroscience. – 2018. – T. 12. – C. 488.
27. Banjara M. et al. Sterile neuroinflammation and strategies for therapeutic intervention //International journal of inflammation. – 2017. – T. 2017.
28. Bateman R. J. et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease //Alzheimer's research & therapy. – 2011. – T. 3. – C. 1-13.
29. Baumann E. et al. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood–brain barrier disruption after global cerebral ischemia //Brain research. – 2009. – T. 1269. – C. 185-197.
30. Beach T. G. et al. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010 //Journal of neuropathology and experimental neurology. – 2012. – T. 71. – №. 4. – C. 266-273.
31. Belkhef M. et al. IFN- γ and TNF- α are involved during Alzheimer disease progression and correlate with nitric oxide production: a study in Algerian patients //Journal of Interferon & Cytokine Research. – 2014. – T. 34. – №. 11. – C. 839-847.
32. Benakis C. et al. The role of microglia and myeloid immune cells in acute cerebral ischemia //Frontiers in cellular neuroscience. – 2015. – T. 8. – C. 461.

33. Benros M. E. et al. The association between infections and general cognitive ability in young men—a nationwide study //PLoS One. – 2015. – T. 10. – №. 5. – C. e0124005.
34. Biessels G. J. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review //The Lancet Neurology. – 2006. – T. 5. – №. 1. – C. 64-74.
35. Bosco P. et al. Role of the transforming-growth-factor- β 1 gene in late-onset Alzheimer's disease: implications for the treatment //Current genomics. – 2013. – T. 14. – №. 2. – C. 147-156.
36. Brandon J. A. et al. APOE and Alzheimer's disease: neuroimaging of metabolic and cerebrovascular dysfunction //Frontiers in aging neuroscience. – 2018. – T. 10. – C. 180.
37. Brosseron F. et al. Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview //Molecular neurobiology. – 2014. – T. 50. – C. 534-544.
38. Brown P. J. et al. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease //Archives of general psychiatry. – 2011. – T. 68. – №. 6. – C. 617-626.
39. Brunkan A. L., Goate A. M. Presenilin function and γ -secretase activity //Journal of neurochemistry. – 2005. – T. 93. – №. 4. – C. 769-792.
40. Budson A. E., Kowall N. W. (ed.). The handbook of Alzheimer's disease and other dementias. – John Wiley & Sons, 2013.
41. Butterfield D. A., Di Domenico F., Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2014. – T. 1842. – №. 9. – C. 1693-1706.
42. Cacciottolo M. et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models //Translational psychiatry. – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. e1022-e1022.

43. Cacquevel M. et al. Cytokines in neuroinflammation and Alzheimer's disease //Current drug targets. – 2004. – T. 5. – №. 6. – C. 529-534.
44. Cagnin A. et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia //The Lancet. – 2001. – T. 358. – №. 9280. – C. 461-467.
45. Capurso C. et al. Interleukin 6–174 G/C promoter and variable number of tandem repeats (VNTR) gene polymorphisms in sporadic Alzheimer's disease //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2010. – T. 34. – №. 1. – C. 177-182.
46. Caraci F. et al. Dysfunction of TGF- β 1 signaling in Alzheimer's disease: perspectives for neuroprotection //Cell and tissue research. – 2012. – T. 347. – C. 291-301.
47. Caraci F. et al. TGF- β 1 pathway as a new target for neuroprotection in Alzheimer's disease //CNS neuroscience & therapeutics. – 2011. – T. 17. – №. 4. – C. 237-249.
48. Casault C. et al. Cytokine responses in severe traumatic brain injury: where there is smoke, is there fire? //Neurocritical care. – 2019. – T. 30. – C. 22-32.
49. Chen H. et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study //The Lancet. – 2017. – T. 389. – №. 10070. – C. 718-726.
50. Cho H. et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment //Neurology. – 2016. – T. 87. – №. 4. – C. 375-383.
51. Corder E. H. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families //Science. – 1993. – T. 261. – №. 5123. – C. 921-923.
52. Cuyvers E., Sleegers K. Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond //The Lancet Neurology. – 2016. – T. 15. – №. 8. – C. 857-868.
53. Das R., Chinnathambi S. Microglial priming of antigen presentation and adaptive stimulation in Alzheimer's disease //Cellular and Molecular Life Sciences. – 2019. – T. 76. – C. 3681-3694.

54. de Bruijn R. F. A. G., Ikram M. A. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease //BMC medicine. – 2014. – T. 12. – C. 1-9.

55. De Jonghe C. et al. Pathogenic APP mutations near the γ -secretase cleavage site differentially affect $A\beta$ secretion and APP C-terminal fragment stability //Human molecular genetics. – 2001. – T. 10. – №. 16. – C. 1665-1671.

56. De Strooper B. Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease: Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease //EMBO reports. – 2007. – T. 8. – №. 2. – C. 141-146.

57. Di Bona D. et al. Systematic review by meta-analyses on the possible role of TNF- α polymorphisms in association with Alzheimer's disease //Brain research reviews. – 2009. – T. 61. – №. 2. – C. 60-68.

58. Dickson M. R. et al. Association studies of transforming growth factor- β 1 and Alzheimer's disease //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2005. – T. 139. – №. 1. – C. 38-41.

59. Didonna A., Opal P. The role of neurofilament aggregation in neurodegeneration: lessons from rare inherited neurological disorders //Molecular neurodegeneration. – 2019. – T. 14. – №. 1. – C. 19.

60. Dobolyi A. et al. The neuroprotective functions of transforming growth factor beta proteins //International journal of molecular sciences. – 2012. – T. 13. – №. 7. – C. 8219-8258.

61. Doens D., Fernández P. L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis //Journal of neuroinflammation. – 2014. – T. 11. – C. 1-14.

62. Dubois B. et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria //The Lancet Neurology. – 2014. – T. 13. – №. 6. – C. 614-629.

63. Duncombe J. et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia //Clinical Science. – 2017. – T. 131. – №. 19. – C. 2451-2468.

64. Duong S., Patel T., Chang F. Dementia: What pharmacists need to know //Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada. – 2017. – T. 150. – №. 2. – C. 118-129.
65. Eckman C. B. et al. A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of A β 42 (43) //Human molecular genetics. – 1997. – T. 6. – №. 12. – C. 2087-2089.
66. Engelhart M. J. et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study //Archives of neurology. – 2004. – T. 61. – №. 5. – C. 668-672.
67. Epperly T., Dunay M. A., Boice J. L. Alzheimer disease: pharmacologic and nonpharmacologic therapies for cognitive and functional symptoms //American family physician. – 2017. – T. 95. – №. 12. – C. 771-778.
68. Erta M., Quintana A., Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system //International journal of biological sciences. – 2012. – T. 8. – №. 9. – C. 1254.
69. Fabene P. F., Bramanti P., Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy //Journal of neuroimmunology. – 2010. – T. 224. – №. 1-2. – C. 22-27.
70. Fann J. R. et al. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study //The Lancet Psychiatry. – 2018. – T. 5. – №. 5. – C. 424-431.
71. Fessel J. Ineffective levels of transforming growth factors and their receptor account for old age being a risk factor for Alzheimer's disease //Alzheimer's & dementia: translational research & clinical interventions. – 2019. – T. 5. – C. 899-905.
72. Flex A. et al. Effect of proinflammatory gene polymorphisms on the risk of Alzheimer's disease //Neurodegenerative Diseases. – 2014. – T. 13. – №. 4. – C. 230-236.
73. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician //Journal of psychiatric research. – 1975. – T. 12. – №. 3. – C. 189-198.

74. Fontalba A. et al. Gene–gene interaction between CARD8 and interleukin-6 reduces Alzheimer’s disease risk //Journal of neurology. – 2009. – T. 256. – C. 1184-1186.
75. Frank-Cannon T. C. et al. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? //Molecular neurodegeneration. – 2009. – T. 4. – C. 1-13.
76. Gallardo G., Holtzman D. M. Amyloid- β and Tau at the Crossroads of Alzheimer’s Disease //Tau Biology. – 2019. – C. 187-203.
77. Gaugler J. E. et al. Characteristics of patients misdiagnosed with Alzheimer’s disease and their medication use: an analysis of the NACC-UDS database //BMC geriatrics. – 2013. – T. 13. – C. 1-10.
78. Ghochikyan A. et al. Prototype Alzheimer's disease epitope vaccine induced strong Th2-type anti-A β antibody response with Alum to Quil A adjuvant switch //Vaccine. – 2006. – T. 24. – №. 13. – C. 2275-2282.
79. Ginhoux F. et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages //Science. – 2010. – T. 330. – №. 6005. – C. 841-845.
80. Glass C. K. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration //Cell. – 2010. – T. 140. – №. 6. – C. 918-934.
81. Griffin W. S. T., Mrak R. E. Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease //Journal of leukocyte biology. – 2002. – T. 72. – №. 2. – C. 233-238.
82. Guerreiro R. et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease //New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 368. – №. 2. – C. 117-127.
83. Hampel H. et al. Pattern of interleukin-6 receptor complex immunoreactivity between cortical regions of rapid autopsy normal and Alzheimer’s disease brain //European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2005. – T. 255. – C. 269-278.
84. Hardy J. A., Higgins G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis //Science. – 1992. – T. 256. – №. 5054. – C. 184-185.

85. Hardy J., Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease //Trends in pharmacological sciences. – 1991. – T. 12. – C. 383-388.
86. Hardy J., Selkoe D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics //science. – 2002. – T. 297. – №. 5580. – C. 353-356.
87. Harold D. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease //Nature genetics. – 2009. – T. 41. – №. 10. – C. 1088-1093.
88. Harper L. et al. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2015. – T. 86. – №. 11. – C. 1225-1233.
89. Heneka M. T. et al. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease //Journal of neural transmission. – 2010. – T. 117. – C. 919-947.
90. Heneka M. T., Kummer M. P., Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease //Nature Reviews Immunology. – 2014. – T. 14. – №. 7. – C. 463-477.
91. Heppner F. L., Ransohoff R. M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease //Nature Reviews Neuroscience. – 2015. – T. 16. – №. 6. – C. 358-372.
92. Hodson R. Alzheimer's disease //Nature. – 2018. – T. 559. – №. 7715. – C. S1-S1.
93. Hodson R. Alzheimer's disease //Nature. – 2018. №.559. – P. 771 – 775.
94. Hua Y. et al. Association between interleukin-6– 174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis //International Journal of Neuroscience. – 2013. – T. 123. – №. 9. – C. 626-635.74
95. Huie J. R. et al. Testing a multivariate proteomic panel for traumatic brain injury biomarker discovery: a TRACK-TBI pilot study //Journal of neurotrauma. – 2019. – T. 36. – №. 1. – C. 100-110.

96. Infante J. et al. No synergistic effect between– 850 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism and apolipoprotein E ϵ 4 allele in Alzheimer's disease //Neuroscience letters. – 2002. – T. 328. – №. 1. – C. 71-73.
97. Iwashyna T. J. et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis //Jama. – 2010. – T. 304. – №. 16. – C. 1787-1794.
98. Jack Jr C. R. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease //Alzheimer's & dementia. – 2011. – T. 7. – №. 3. – C. 257-262.
99. Jevtic S. et al. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment //Ageing research reviews. – 2017. – T. 40. – C. 84-94.
100. Jin J. J. et al. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease //Journal of neuroinflammation. – 2008. – T. 5. – C. 1-10.
101. Jonsson T. et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline //Nature. – 2012. – T. 488. – №. 7409. – C. 96-99.
102. Jonsson T. et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease //New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 368. – №. 2. – C. 107-116.
103. Justice N. J. The relationship between stress and Alzheimer's disease //Neurobiology of stress. – 2018. – T. 8. – C. 127-133.
104. Kalaria R. N. et al. Vascular endothelial growth factor in Alzheimer's disease and experimental cerebral ischemia //Molecular brain research. – 1998. – T. 62. – №. 1. – C. 101-105.
105. Kamat P. K. et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutics strategies //Molecular neurobiology. – 2016. – T. 53. – C. 648-661.
106. Kato T. et al. Excessive production of transforming growth factor β 1 causes mural cell depletion from cerebral small vessels //Frontiers in Aging Neuroscience. – 2020. – T. 12. – C. 151.

107. Kinney J. W. et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. – 2018. – T. 4. – C. 575-590.
108. Koedam E. L. G. E. et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale // *European radiology*. – 2011. – T. 21. – C. 2618-2625.
109. Krabbe G. et al. Functional impairment of microglia coincides with Beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology // *PloS one*. – 2013. – T. 8. – №. 4. – C. e60921.
110. Kuhla A. et al. Advanced glycation end products are mitogenic signals and trigger cell cycle reentry of neurons in Alzheimer's disease brain // *Neurobiology of Aging*. – 2015. – T. 36. – №. 2. – C. 753-761.
111. Kumar K. et al. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2018. – T. 98. – C. 297-307.
112. Lagerstedt L. et al. Early measurement of interleukin-10 predicts the absence of CT scan lesions in mild traumatic brain injury // *PloS one*. – 2018. – T. 13. – №. 2. – C. e0193278.
113. Lai K. S. P. et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2017. – T. 88. – №. 10. – C. 876-882.
114. Lambert J. C. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease // *Nature genetics*. – 2009. – T. 41. – №. 10. – C. 1094-1099.
115. Lane C. A., Hardy J., Schott J. M. Alzheimer's disease // *European journal of neurology*. – 2018. – T. 25. – №. 1. – C. 59-70.
116. Laws S. M. et al. TNF polymorphisms in Alzheimer disease and functional implications on CSF beta-amyloid levels // *Human mutation*. – 2005. – T. 26. – №. 1. – C. 29-35.

117. Lee J. H. et al. Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of CLU, PICALM, and BIN1 in Caribbean Hispanic individuals //Archives of neurology. – 2011. – T. 68. – №. 3. – C. 320-328.
118. Li X. Q. et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of Alzheimer's disease in Chinese Han population //Journal of neural transmission. – 2004. – T. 111. – C. 1183-1190.
119. Li Y. et al. Neuronal–glial interactions mediated by interleukin-1 enhance neuronal acetylcholinesterase activity and mRNA expression //Journal of Neuroscience. – 2000. – T. 20. – №. 1. – C. 149-155.
120. Liu C. C. et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy //Nature Reviews Neurology. – 2013. – T. 9. – №. 2. – C. 106-118.
121. Liu C. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors //International journal of clinical and experimental pathology. – 2014. – T. 7. – №. 12. – C. 8342.
122. Lucas S. M., Rothwell N. J., Gibson R. M. The role of inflammation in CNS injury and disease //British journal of pharmacology. – 2006. – T. 147. – №. S1. – C. S232-S240.
123. Lyketsos C. G. et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging //American Journal of Psychiatry. – 2000. – T. 157. – №. 5. – C. 708-714.
124. Masliah E., Ho G., Wyss-Coray T. Functional role of TGF β in Alzheimer's disease microvascular injury: lessons from transgenic mice //Neurochemistry international. – 2001. – T. 39. – №. 5-6. – C. 393-400.
125. Mateo I. et al. Low serum VEGF levels are associated with Alzheimer's disease //Acta Neurologica Scandinavica. – 2007. – T. 116. – №. 1. – C. 56-58.
126. Mathys H. et al. Temporal tracking of microglia activation in neurodegeneration at single-cell resolution //Cell reports. – 2017. – T. 21. – №. 2. – C. 366-380.

127. Matthys P. et al. The protective effect of IFN- γ in experimental autoimmune diseases: a central role of mycobacterial adjuvant-induced myelopoiesis //Journal of leukocyte biology. – 2000. – T. 68. – №. 4. – C. 447-454.
128. McCusker S. M. et al. Association between polymorphism in regulatory region of gene encoding tumour necrosis factor α and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a case-control study //The Lancet. – 2001. – T. 357. – №. 9254. – C. 436-439.
129. McLarnon J. G. Chemokine interleukin-8 (IL-8) in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases //J Alzheimers Dis Parkinsonism. – 2016. – T. 6. – №. 273. – C. 2161-0460.1000273.
130. McNaughton D. et al. Duplication of amyloid precursor protein (APP), but not prion protein (PRNP) gene is a significant cause of early onset dementia in a large UK series //Neurobiology of aging. – 2012. – T. 33. – №. 2. – C. 426. e13-e21.
131. Menachem-Zidon O. B. et al. Astrocytes support hippocampal-dependent memory and long-term potentiation via interleukin-1 signaling //Brain, behavior, and immunity. – 2011. – T. 25. – №. 5. – C. 1008-1016.
132. Monsonego A., Nemirovsky A., Harpaz I. CD 4 T cells in immunity and immunotherapy of Alzheimer's disease //Immunology. – 2013. – T. 139. – №. 4. – C. 438-446.
133. Mullan M. et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid //Nature genetics. – 1992. – T. 1. – №. 5. – C. 345-347.
134. Mullane K., Williams M. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis—but what lies beyond? //Biochemical pharmacology. – 2013. – T. 85. – №. 3. – C. 289-305.
135. Nasrabad S. E. et al. White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes //Acta neuropathologica communications. – 2018. – T. 6. – C. 1-10.
136. Navarro V. et al. Microglia in Alzheimer's disease: activated, dysfunctional or degenerative //Frontiers in aging neuroscience. – 2018. – T. 10. – C. 357752.

137. Nilsberth C. et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation // *Nature neuroscience*. – 2001. – T. 4. – №. 9. – C. 887-893.
138. O'Donnell L. A. et al. STAT1-independent control of a neurotropic measles virus challenge in primary neurons and infected mice // *The Journal of Immunology*. – 2012. – T. 188. – №. 4. – C. 1915-1923.
139. Oberstein T. J. et al. Imbalance of circulating Th17 and regulatory T cells in Alzheimer's disease: a case control study // *Frontiers in immunology*. – 2018. – T. 9. – C. 367690.
140. O'Donnell L. A. et al. Interferon gamma induces protective non-canonical signaling pathways in primary neurons // *Journal of neurochemistry*. – 2015. – T. 135. – №. 2. – C. 309-322.
141. Olah M. et al. Single cell RNA sequencing of human microglia uncovers a subset associated with Alzheimer's disease // *Nature communications*. – 2020. – T. 11. – №. 1. – C. 6129.
142. Ott B. R. et al. Blood-cerebrospinal fluid barrier gradients in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: relationship to inflammatory cytokines and chemokines // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2018. – T. 10. – C. 245.
143. Park K. M., Bowers W. J. Tumor necrosis factor-alpha mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction // *Cellular signalling*. – 2010. – T. 22. – №. 7. – C. 977-983.
144. Passamonti L. et al. Neuroinflammation and functional connectivity in Alzheimer's disease: interactive influences on cognitive performance // *Journal of Neuroscience*. – 2019. – T. 39. – №. 36. – C. 7218-7226.
145. Paudel Y. N. et al. Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's disease (AD): from risk factors to therapeutic targeting // *Cells*. – 2020. – T. 9. – №. 2. – C. 383.
146. Petersen R. C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Archives of neurology*. – 1999. – T. 56. – №. 3. – C. 303-308.

147. Pontecorvo M. J. et al. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition //Brain. – 2017. – T. 140. – №. 3. – C. 748-763.
148. Presta I. et al. Innate immunity cells and the neurovascular unit //International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – T. 19. – №. 12. – C. 3856.
149. Provias J., Jeynes B. Neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's brains are associated with reduced capillary expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase //Current Neurovascular Research. – 2008. – T. 5. – №. 3. – C. 199-205.
150. Qin X. et al. Interleukin-1A- 889C/T polymorphism and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis based on 32 case-control studies //Journal of neurology. – 2012. – T. 259. – C. 1519-1529.
151. Rochoy M. et al. Factors associated with the onset of Alzheimer's disease: Data mining in the French nationwide discharge summary database between 2008 and 2014 //PloS one. – 2019. – T. 14. – №. 7. – C. e0220174.
152. Rodney T., Osier N., Gill J. Pro-and anti-inflammatory biomarkers and traumatic brain injury outcomes: a review //Cytokine. – 2018. – T. 110. – C. 248-256.
153. Roehr B. American psychiatric association explains DSM-5 //Bmj. – 2013. – T. 346.
154. Rossor M. N. et al. The diagnosis of young-onset dementia //The Lancet Neurology. – 2010. – T. 9. – №. 8. – C. 793-806.
155. Schoenborn J. R., Wilson C. B. Regulation of interferon- γ during innate and adaptive immune responses //Advances in immunology. – 2007. – T. 96. – C. 41-101.
156. Seifert H. A. et al. Pro-inflammatory interferon gamma signaling is directly associated with stroke induced neurodegeneration //Journal of Neuroimmune Pharmacology. – 2014. – T. 9. – C. 679-689.
157. Seifert H. A. et al. The spleen contributes to stroke induced neurodegeneration through interferon gamma signaling //Metabolic brain disease. – 2012. – T. 27. – C. 131-141.

158. Serretti A. et al. Lack of association between interleukin-1 alpha rs1800587 polymorphism and Alzheimer's disease in two Independent European samples //Journal of Alzheimer's Disease. – 2009. – T. 16. – №. 1. – C. 181-187.
159. Shabab T. et al. Neuroinflammation pathways: a general review //International Journal of Neuroscience. – 2017. – T. 127. – №. 7. – C. 624-633.
160. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and-independent regulation of angiogenesis //BMB reports. – 2008. – T. 41. – №. 4. – C. 278-286.
161. Singleton A. B. et al. Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113–114ins presenilin-1 mutation //Brain. – 2000. – T. 123. – №. 12. – C. 2467-2474.
162. Stampfer M. J. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links //Journal of internal medicine. – 2006. – T. 260. – №. 3. – C. 211-223.
163. Su F., Bai F., Zhang Z. Inflammatory cytokines and Alzheimer's disease: a review from the perspective of genetic polymorphisms //Neuroscience bulletin. – 2016. – T. 32. – C. 469-480.
164. Sun Y. X. et al. Inflammatory markers in matched plasma and cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease //Dementia and geriatric cognitive disorders. – 2003. – T. 16. – №. 3. – C. 136-144.
165. Takada E. et al. Molecular mechanism of apoptosis by amyloid β -protein fibrils formed on neuronal cells //ACS Chemical Neuroscience. – 2020. – T. 11. – №. 5. – C. 796-805.
166. Talwar P. et al. Dissecting complex and multifactorial nature of Alzheimer's disease pathogenesis: a clinical, genomic, and systems biology perspective //Molecular neurobiology. – 2016. – T. 53. – C. 4833-4864.
167. Tang Y., Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases //Molecular neurobiology. – 2016. – T. 53. – C. 1181-1194.
168. Tarkowski E. et al. Cerebral pattern of pro-and anti-inflammatory cytokines in dementias //Brain research bulletin. – 2003. – T. 61. – №. 3. – C. 255-260.

169. Tarkowski E. et al. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF- β in Alzheimer's disease and vascular dementia //Neurobiology of aging. – 2002. – T. 23. – №. 2. – C. 237-243.
170. Tarkowski E. et al. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2003. – T. 74. – №. 9. – C. 1200-1205.
171. Theuns J. et al. Promoter mutations that increase amyloid precursor-protein expression are associated with Alzheimer disease //The American Journal of Human Genetics. – 2006. – T. 78. – №. 6. – C. 936-946.
172. Thirumangalakudi L. et al. Angiogenic proteins are expressed by brain blood vessels in Alzheimer's disease //Journal of Alzheimer's Disease. – 2006. – T. 10. – №. 1. – C. 111-118.
173. Tsai C. H. et al. Fracture as an independent risk factor of dementia: a nationwide population-based cohort study //Medicine. – 2014. – T. 93. – №. 26. – C. e188.
174. Uranga R. M. et al. Diet and age interactions with regards to cholesterol regulation and brain pathogenesis //Current Gerontology and Geriatrics Research. – 2010. – T. 2010.
175. Wang J. et al. A systemic view of Alzheimer disease—insights from amyloid- β metabolism beyond the brain //Nature reviews neurology. – 2017. – T. 13. – №. 10. – C. 612-623.
176. Wang W. Y. et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease //Annals of translational medicine. – 2015. – T. 3. – №. 10.
177. World Health Organization et al. The epidemiology and impact of dementia: Current state and future trends. Geneva //SwitzerlandWorldHealth Organization. – 2015.
178. World Health Organization et al. World Health Organization Dementia Factsheet. – 2019.

179. Xia D. et al. Presenilin-1 knockin mice reveal loss-of-function mechanism for familial Alzheimer's disease //Neuron. – 2015. – T. 85. – №. 5. – C. 967-981.
180. Yildiz S. H. et al. Association of Alzheimer's disease with APOE and IL-1 α gene polymorphisms //American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®. – 2015. – T. 30. – №. 8. – C. 756-761.
181. Yoshiyama Y. et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model //Neuron. – 2007. – T. 53. – №. 3. – C. 337-351.
182. Zenaro E., Piacentino G., Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease //Neurobiology of disease. – 2017. – T. 107. – C. 41-56.
183. Zeng L. et al. Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia //Neuroscience letters. – 2013. – T. 548. – C. 4-9.
184. Zilka N. et al. Who fans the flames of Alzheimer's disease brains? Misfolded tau on the crossroad of neurodegenerative and inflammatory pathways //Journal of neuroinflammation. – 2012. – T. 9. – C. 1-9.

BOYMANOV F.X.

**TIG' O'LCHAMI TURLICHA BO'LGAN PICHOQLAR BILAN YETKAZILGAN
JAROHLARNING SUD TIBBIY JIHATLARI**

MONOGRAFIYA



Mas'ul muharrir — Nafisa Rustamova

Texnik muharrir — Olim RAXIMOV

“Fan ziyosi” bosmaxonasida chop etildi.

Tasdiqnoma 3918- 18.02.2021yil

Toshkent shahar, Navoiy ko`chasi, 30-uy.

Bosishga 07.06.2023 ruxsat etildi. Bayonnoma raqami: 10

Bichimi 60x84^{1/16}. “Times New Roman” garniturası. 4.88 bosma taboq.

Adadi: 200 nusxa. Buyurtma raqami: № 019

Tel: 998 93 376 44 07