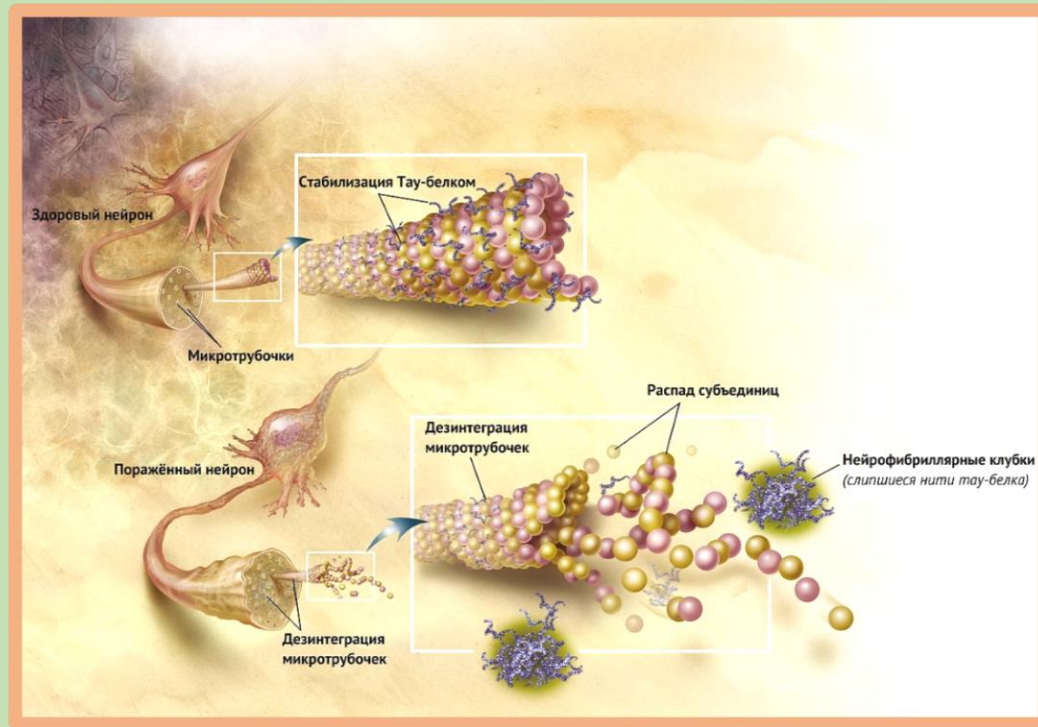


ЗАПАЛЕННЯ ЯК ЦЕНТРАЛЬНИЙ МЕХАНІЗМ ПРИ ХВОРОБІ АЛЬЦГЕЙМЕРА, РОЛЬ ЦИТОКІНІВ



*Чиняк Ольга Сергіївна
викладач-стажист кафедри нейрохірургії
та неврології
Сумський державний університет
Медичний інститут*

Харків 2020

Хвороба Альцгеймера (ХА) – хронічне прогресуюче нейродегенеративне захворювання, клінічно характеризується прогресуючим порушенням когнітивних функцій (мови, письма, читання, праксису) та зниженням функціональних здібностей.

За інформацією ВОЗ, на даний час у світі на ХА страждають близько 35,6 мільйона осіб, і ця цифра подвоїться до 2030 року, досягнувши в цілому 131,8 мільйона чоловік у всьому світі, та збільшиться у тричі до 2050 року.

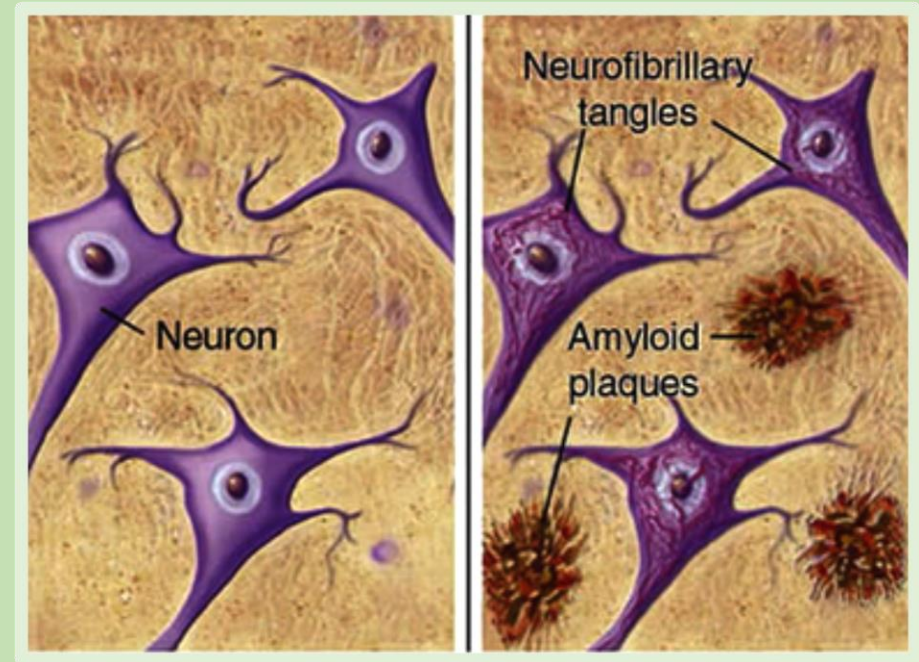
ВОЗ повідомляє, що більше 600 мільярдів доларів на рік витрачається на лікування і догляд за людьми зі слабоумством, і ця цифра зростатиме, адже старече слабоумство називають «бомбою сповільненої дії».

В Україні хворих з усіма формами деменції щорічно реєструється від 6000 до 7000 осіб, серед яких хворі на хворобу Альцгеймера – 500.



ЕТИОЛОГІЯ

- Холінергічна гіпотеза
- Амілоїдна гіпотеза
- Тау-гіпотеза
- Генетична гіпотеза

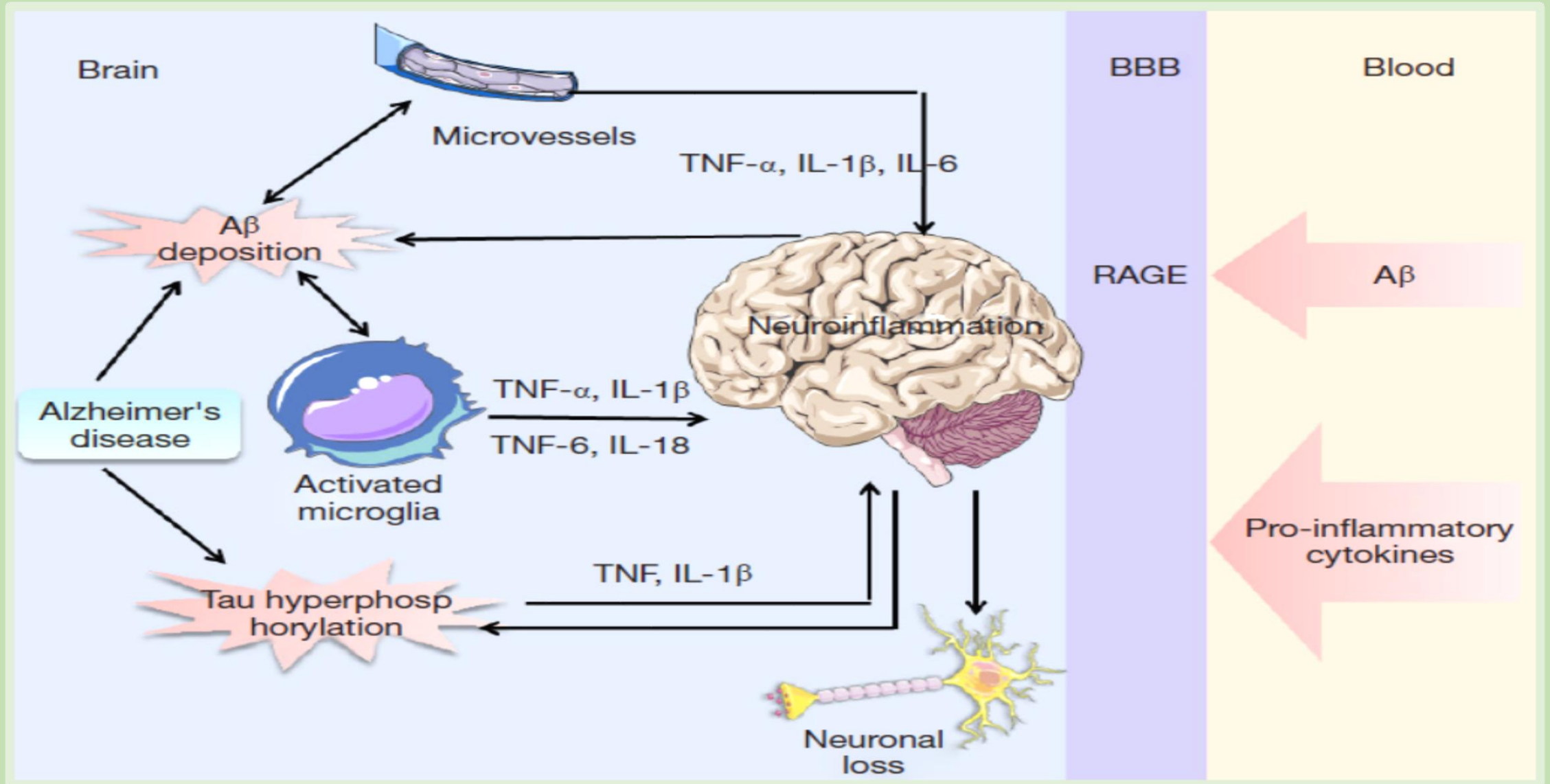


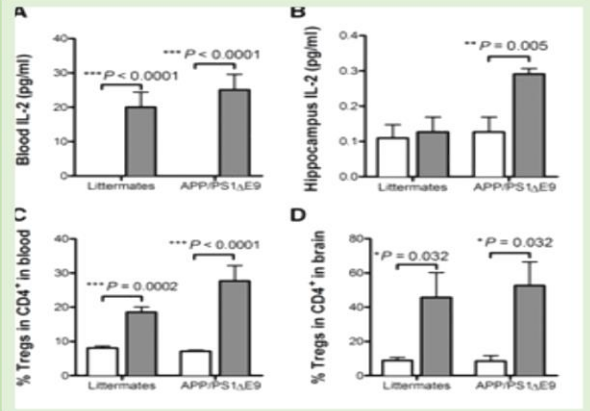
Генетичні фактори асоційовані з хворобою Альцгеймера

Ген	Хромосома	Успадкування	Початок (вік)	Передбачувані механізми
APP	21	Аутосомно-домінантний/ та -рецесивний	50-60 років	↑ продукування A β 42
PS-1	14	Аутосомно-домінантний	40-50 років	↑ продукування A β 42
PS-2	1	Аутосомно-домінантний	50-70 років	Видозмінений метаболізм A β
APOE ϵ 4	19	Фактор ризику	> 65 років	tau фосфорилування порушення виробництва/поляризація ↓ A β кліренс

APP- амілоїдний білок-попередник; A β - амілоїд β ; APOE – аполіпопротеїн E; PS - пресенілін.

➤ Гіпотеза запалення





Alves S. et al. Interleukin-2 improves amyloid pathology, synaptic failure and memory in Alzheimer's disease mice. *BRAIN*.2017;140:P.826–842. <https://doi.org/10.1093/brain/aww330>.

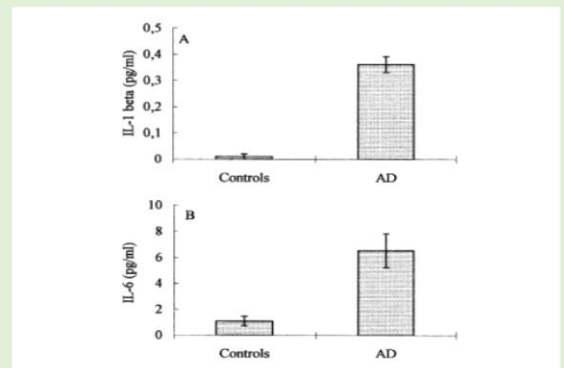
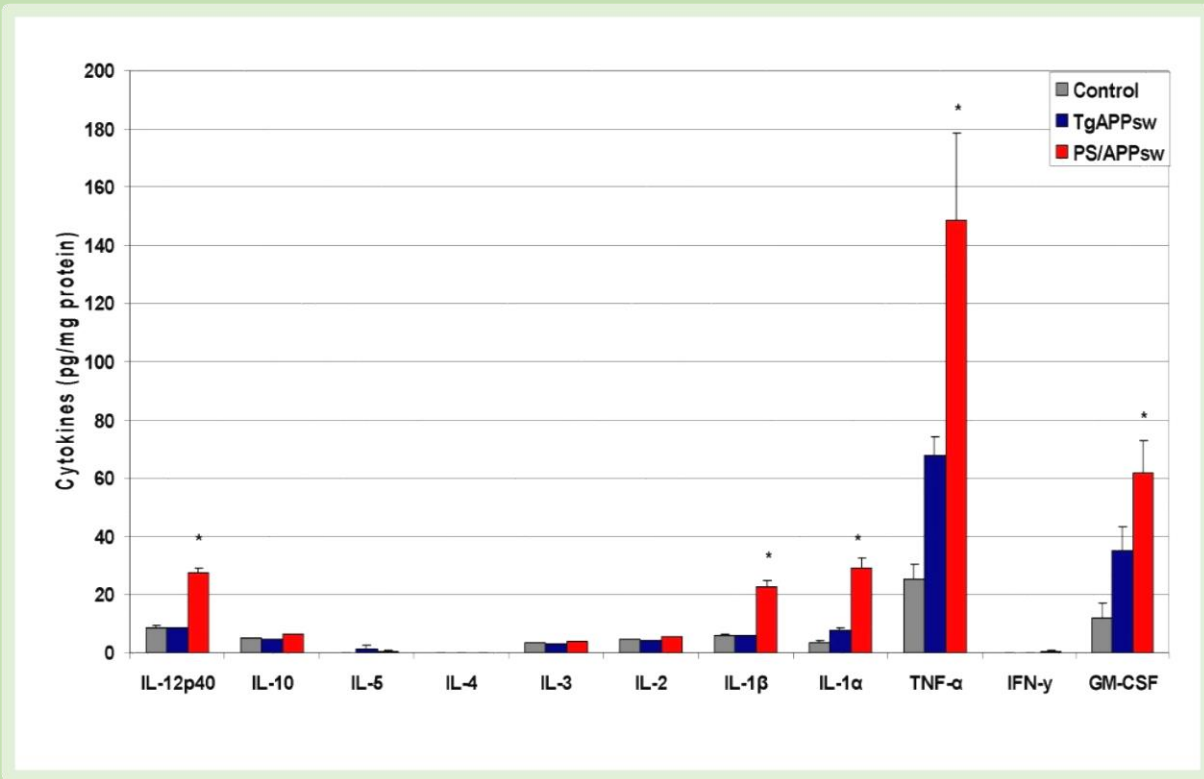
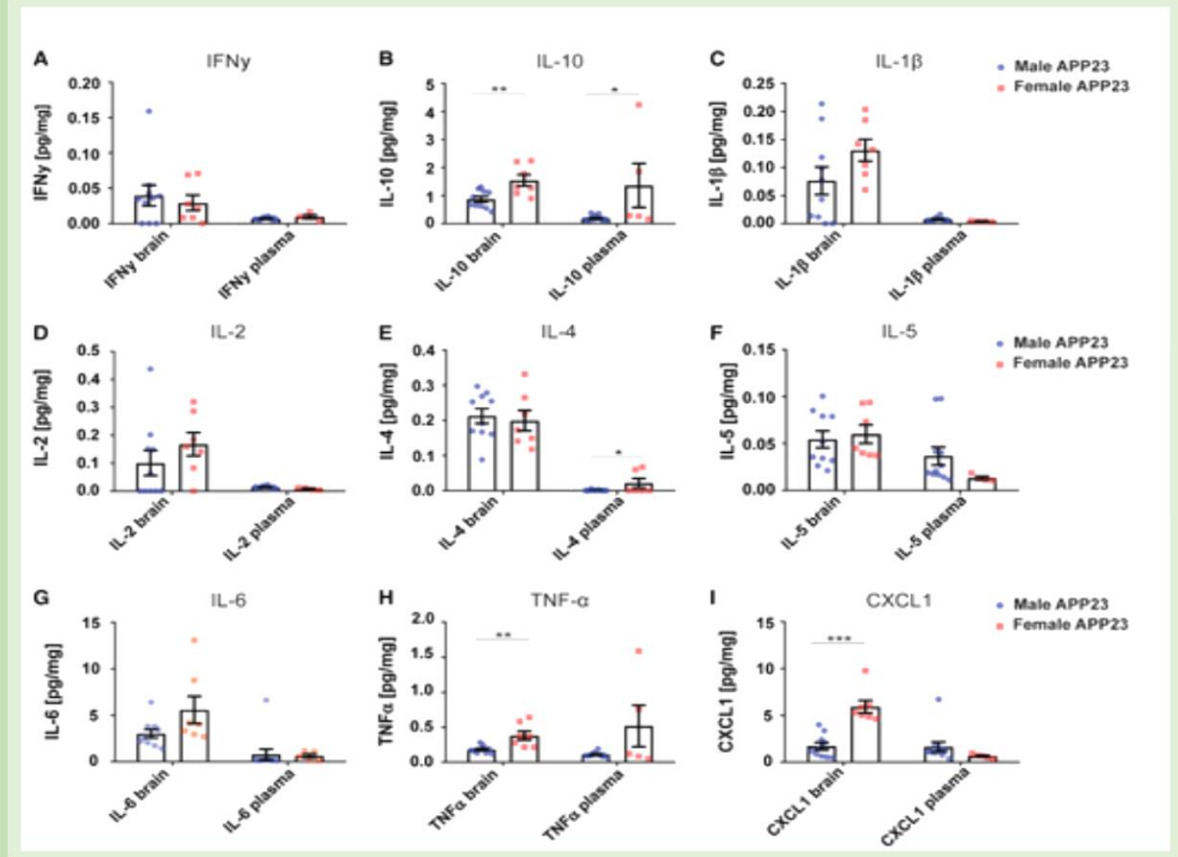


Fig. 1. Plasma levels of IL-1β (panel A) and IL-6 (panel B) in non-demented controls and patients with probable AD. F. Licastro et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and α-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain?. *Journal of Neuroimmunology* 103 (2000). P.97–102. www.elsevier.com/locate/jneuroim.



Patel, N.S., Paris, D., Mathura, V. et al. Inflammatory cytokine levels correlate with amyloid load in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2, 9 (2005). <https://doi.org/10.1186/1742-2094-2-9>.



Eede P. et al. Interleukin-12/23 deficiency differentially affects pathology in male and female Alzheimer's disease-like mice. *EMBO Rep* (2020) 21:e48530. <https://doi.org/10.15252/embr.201948530>.

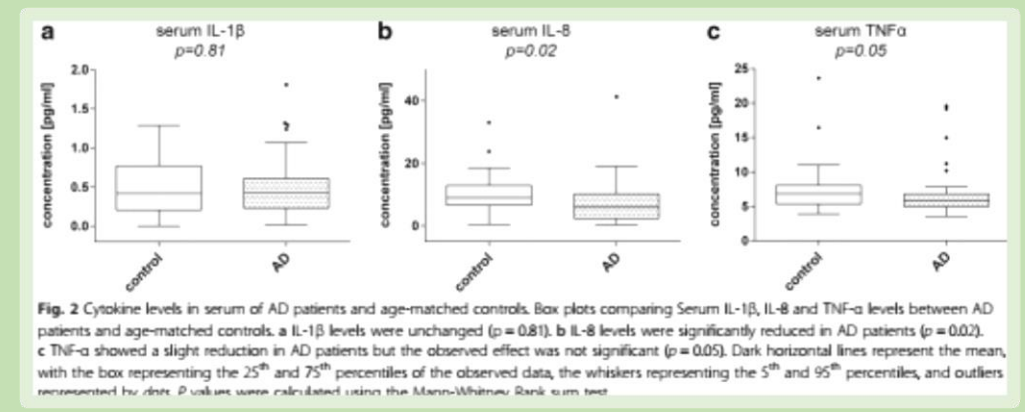


Fig. 2 Cytokine levels in serum of AD patients and age-matched controls. Box plots comparing Serum IL-1β, IL-8 and TNF-α levels between AD patients and age-matched controls. a IL-1β levels were unchanged ($p = 0.81$). b IL-8 levels were significantly reduced in AD patients ($p = 0.02$). c TNF-α showed a slight reduction in AD patients but the observed effect was not significant ($p = 0.05$). Dark horizontal lines represent the mean, with the box representing the 25th and 75th percentiles of the observed data, the whiskers representing the 5th and 95th percentiles, and outliers represented by dots. P values were calculated using the Mann-Whitney Rank sum test.

Hesse R. et al. Decreased IL-8 levels in CSF and serum of AD patients and negative correlation of MMSE and IL-1β. *Hesse et al. BMC Neurology* (2016) 16:185. P. 2-8. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0707-z>.

Джерело та зв'язок деяких запальних цитокінів з патогенезом ХА

<i>Запальні цитокіни</i>		<i>Походження ЦНС</i>	<i>Вплив на нейрони</i>	<i>Вплив на Аβ</i>	<i>Вплив на tau</i>
<i>Прозапальні цитокіни</i>	TNF-α	Мікроглія, астроцити нейронів	Проапоптотичний; запобігає апоптозу	↑ синтез Аβ ↓ Аβ кліренс	↑ гіперфосфорилування tau
	IL-1β	Мікроглія, астроцити	Нейрональна смерть та ↑пошкодження	↑ синтез Аβ ↓ Аβ- зв'язана патологія	↑ фосфорилування tau ↓ патології tau
	IL-6	Мікроглія, астроцити, ендотеліальні клітини	Порятунок нейронів	↓ Аβ відкладення	↑ фосфорилування tau
	IL-12/IL-23	Мікроглія, астроцити нейронів	Зменшує втрату нейронів	↓ Аβ кліренс	↑ фосфорилування tau
	IL-18	Активована мікроглія, астроцити та епендимальні клітини	Проапоптотичний	↑ виробництво APP ↑Аβ	↑ гіперфосфорилування tau
<i>Протизапальні цитокіни</i>	IL-10	Мікроглія, астроцити	Непряме ушкодження та смерть	↓ Аβ кліренс ↑Аβ відкладення	Суттєвих змін немає
	TGF-β	Мікроглія, ендотеліальні клітини	-	↑Аβ відкладення	-

ЦНС- центральна нервова система; TNF-α – фактор некрозу пухлини α; Аβ- амілоїд β, TGF-β – трансформуючий фактор росту – β.

Мета дослідження: Оцінити рівень інтерлейкінів IL-17A та IL-23 у сироватці крові у пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

У дослідженні брали участь 45 пацієнтів (30 жінок та 15 чоловіків, середній вік – 66,8±0,8 років).

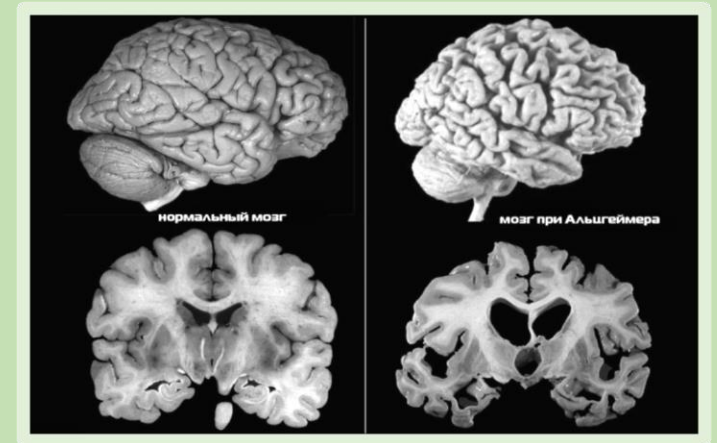
Всім було проведено комплексне нейропсихологічне обстеження з використанням наступних тестів та шкал:

- коротка шкала дослідження психічного статусу (MMSE);
- Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA);
- батарея лобної дисфункції (FAB).

Всі пацієнти пройшли нейровізуалізаційне дослідження головного мозку, повне клінічне та лабораторне обстеження.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)			
ФИО	Дата		
Проба	Оценка	Балл	
1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 - 5		
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5		
3. Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0 - 3		
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5		
5. Память Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0 - 3		
6. Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?" Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но"	0 - 3		
Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0 - 3		
Чтение: "Прочтите и выполните" 1. Закройте глаза 2. Напишите предложение 3. Срисуйте рисунок	0 - 2		
	0 - 1		
Общий балл:	0-30		

Монреальская шкала оценки когнитивных функций		Имя:	Дата рождения:
		Пол:	ДАТА:
Длительно конструируйте/вспомните/решите задачу	Сколько кубов	Подсчитайте часы (Цифры нечет до десяти и 0 баллы)	5/10
		Курсор	Цифры
НАЗВАНИЕ			
ПАМЯТЬ	Прочтите список слов, вспомните название последнего из. Дайте 2 предложения. Попробуйте повторить слова через 3 минуты.	ЛИЦО БАРАХТ ЦЕРКОВЬ ОМАЛКА КРАСНЫЙ	5 1 2 3 4 5
ВНИМАНИЕ	Прочтите список цифр (1) цифр.	Используйте данные повторить их в обратном порядке.	2 1 8 5 4 7 4 2
Прочтите ряд букв. Используйте данные сосчитать буквы на каждой букве A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z.		Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д А А А А Ж А М О В А А Б	1
Сериальное зачитывание от 7 до 100:		93 86 79 72 65	3
РЕЧЬ	Попросите: "Взять только одно что-либо - это тот, кто имеет слово помысл".		2
Белоснежка: за одну минуту назовите как можно больше животных, начиная с буквы П.		П (2 1 слово)	1
АБСТРАКЦИЯ	Что общего между словами: валялово, белила, белое - орудия?	[] белая [] белая [] белая	2
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Носибавно: на пальце слова: ЛЮЦО, БАРАХАТ, ЦЕРКОВЬ, ФИАЛКА, КРАСНЫЙ	Белье, колесо, а, синий, в, д, поздравляю	5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ	Подключите категорию:		
ОРИЕНТАЦИЯ	[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Страна		6



Критерії включення:

- письмова згода на участь у дослідженні пацієнта або опікуна;
- наявність у хворого об'єктивного підтвердження когнітивного розладу за даними клініко-нейропсихологічного дослідження, які відповідав оновленим критеріям для клінічної практики, запропонованих для діагностики хвороби Альцгеймера при Асоціації хвороби Альцгеймера Національного інституту старіння 2013 року;
- наявність ознак цереброваскулярного та нейродегенеративного ураження головного мозку за даними клінічних та нейровізуалізаційних методів діагностики.

Критерії виключення:

- відмова пацієнта від участі в дослідженні;
- неможливість достатнього вербального контакту;
- важка соматична патологія;
- психічні розлади;
- інші захворюваннями нервової системи (хвороба Паркінсона, лобно-темпоральна дегенерація, дизметаболічні енцефалопатії, демієлінізуючі захворювання, черепно-мозкові травми, пухлини головного мозку та його оболонки, нейроінфекції, інтоксикації, зловживання алкоголем та інші);
- прийом препаратів, що знижують когнітивні функції (нейролептики, бензодіазепіни, антидепресанти, барбітурати, протиепілептичні препарати);
- наявний розлад свідомості.

Загальна клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

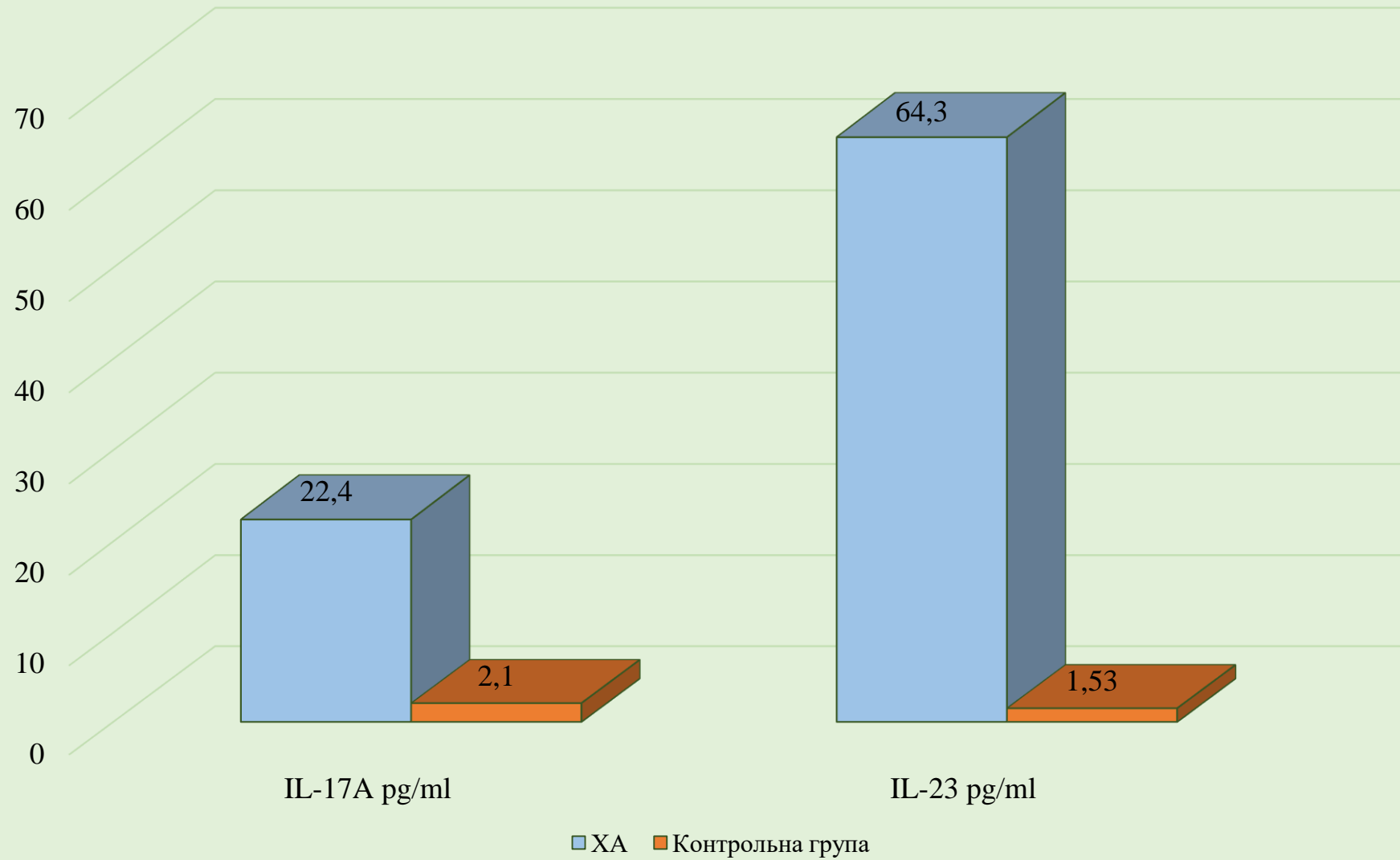
Показник		ХА (n=15)	Контрольна група (n=30)
Вік (роки)		67,9±0,8	65,7±0,9
Стать	ч	5 (33,3%)	10 (33,3 %)
	ж	10 (66,7%)	20 (66,7 %)
Шкала MMSE (бали)		18,8±0,56	29,2±0,55
Шкала MoCA (бали)		16,6±0,5	28,1±0,54
Шкала FAB (бали)		12,4±0,5	17,2±0,4

Пацієнти основної та контрольної груп були співставними за віком, статтю та освітою, що мало важливе значення для проведення подальшого дослідження когнітивних функцій і порівняння отриманих результатів.

Рівень цитокінів ІЛ-17А та ІЛ-23 у сироватці крові аналізували за допомогою сендвіч-ІФА на імуноаналізаторі "Chem Well 2900" (Awareness Technology, США). Тест-системи з використанням Bender Medsystems, Австралія (ІЛ-17А та ІЛ-23) проводили аналіз відповідно до інструкцій виробників.



Рівні ІЛ-17А та ІЛ-23 в сироватці крові у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та контрольною групою



Висновки:

Наші результати демонструють, що високі рівні секреції ІЛ-17А та ІЛ-23 в периферичній крові можуть свідчити про порушення імунної відповіді у хворих на хворобу Альцгеймера.

ІЛ-17А та ІЛ-23 можуть бути потенційними біомаркерами ранньої діагностики даного нейродегенеративного захворювання.

Ми вважаємо ці результати дуже перспективними у майбутньому для формування груп ризику з розвитку цього захворювання та розробки нових методів лікування хвороби Альцгеймера.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ !

