

Новые потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера: маркеры эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления

Миночкин А.К.^{1,2}, Лобзин В.Ю.^{2,3}, Сушенцева Н.Н.¹, Попов О.С.^{1,4}, Апалько С.В.¹, Щербак С.Г.^{1,4}

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района» Минздрава России, Сестрорецк, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

¹Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9; ²Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной деменции у пожилых.

Цель исследования — определение взаимосвязей между лабораторными биомаркерами в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с БА и показателями нейропсихологического тестирования.

Пациенты и методы. Были обследованы 52 пациента с БА, у которых изучались концентрация 90 потенциальных биомаркеров в плазме крови и ЦСЖ. Проводилось комплексное нейропсихологическое исследование с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (FAB), Монреальского теста для оценки когнитивных функций (MoCA) и др.

Результаты и обсуждение. Выявлены корреляционные связи разной силы между значениями биомаркеров в плазме крови и ЦСЖ и результатами нейропсихологического тестирования. Обнаружена корреляция растворимой молекулы клеточной адгезии (sICAM-1) в плазме крови с наибольшим количеством нейропсихологических тестов, чувствительных к дементным стадиям (MoCA, MMSE, FAB), у пациентов с БА в стадии деменции. Найдена корреляция концентрации трансформирующего фактора роста 15 и интерферона γ в плазме крови с оценкой по FAB у пациентов с БА. Значения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в ЦСЖ были ассоциированы со стадией деменции при БА, а антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA) — напротив, со стадиями, предшествующими развитию деменции при БА.

Заключение. Уровень sICAM-1 в плазме крови, являющийся маркером эндотелиальной дисфункции, может быть индикатором тяжести сосудисто-нейродегенеративного процесса при БА на стадии деменции. G-CSF в ЦСЖ ассоциируется со стадией деменции при БА, а IL-1RA — с додементной стадией БА, что определяет перспективу их дальнейшего исследования в качестве диагностических маркеров.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; биомаркеры; деменция; додементные стадии; растворимая молекула клеточной адгезии (sICAM-1); гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; антагонист рецептора интерлейкина 1.

Контакты: Алесь Константинович Миночкин; alesminochkin@gmail.com

Для ссылки: Миночкин АК, Лобзин ВЮ, Сушенцева НН и др. Новые потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера: маркеры эндотелиальной дисфункции и нейровоспаления. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):35–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-35-42

New potential biomarkers of Alzheimer's disease: markers of endothelial dysfunction and neuroinflammation

Minochkin A.K.^{1,2}, Lobzin V.Yu.^{2,3}, Suchentseva N.N.¹, Popov O.S.^{1,4}, Apalko S.V.¹, Sherbak S.G.^{1,4}

¹Kurortny Administrative District City Hospital № 40, Ministry of Health of Russia, Sestroretsk, Saint Petersburg;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

¹9, Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia; ²6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;

³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ⁴7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. The aim of the work was

Objective: to determine the relationship between laboratory biomarkers in blood plasma and cerebrospinal fluid (CSF) in patients with AD and indicators of neuropsychological testing.

Patients and methods. 52 patients with AD were examined, in which the concentration of 90 potential biomarkers were measured in blood plasma and CSF. Neuropsychological assessment included the Mini-Mental State Exam (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and etc.

Results and discussion. Correlations of different strength between the values of biomarkers in blood plasma and CSF and the results of neuropsychological assessment were revealed. A correlation was found between the soluble cell adhesion molecule (sICAM-1) in blood plasma and

the largest number of neuropsychological tests sensitive to dementia stages (MoCA, MMSE, FAB) in patients with AD at the dementia stage. A correlation was found between the concentration of growth/differentiation factor 15 and interferon γ in blood plasma and FAB scores in patients with AD. The levels of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in CSF were associated with the dementia stage in AD, and the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) levels, on the contrary, with stages preceding the development of dementia in AD.

Conclusion. sICAM-1 level in blood plasma, which is a marker of endothelial dysfunction, may be an indicator of the severity of the vascular neurodegenerative process in AD at the dementia stage. G-CSF in the CSF is associated with the dementia stage in AD, and IL-1RA – with the pre-dementia stage of AD, which determines the prospect of their further study as diagnostic markers.

Keywords: Alzheimer's disease; biomarkers; dementia; pre-dementia stages; soluble cell adhesion molecule (sICAM-1); granulocyte colony-stimulating factor; interleukin-1 receptor antagonist.

Contact: Ales Konstantinovich Minochkin; alesminochkin@gmail.com

For reference: Minochkin AK, Lobzin VYu, Suchentseva NN, et al. New potential biomarkers of Alzheimer's disease: markers of endothelial dysfunction and neuroinflammation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):35–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-35-42

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, приводящее к деменции. Определяющее значение для пациентов с БА имеет ранняя диагностика, делающая возможным своевременное назначение медикаментозной терапии, уменьшение выраженности инвалидизации и повышение качества жизни таких больных. Поиск информативных биомаркеров – первостепенная задача для понимания патогенеза заболевания. Биомаркер – это «определенная характеристика, которая может быть точно измерена и является индикатором нормальных биологических процессов, патологических процессов или индикатором реакции на воздействие либо вмешательство» [1]. Однако это определение охватывает широкий спектр характеристик, которые могут быть получены из молекулярных, гистологических, рентгенологических, физиологических и психологических источников [2]. Учитывая различную специфичность существующих биомаркеров в отношении БА, экспертами Национального института проблем старения / Альцгеймеровской ассоциации при Национальном институте здоровья США (National Institute on Aging / Alzheimer's Association at National Institutes of Health USA, NIA) предложено разделять их на две категории: 1) биомаркеры, отражающие амилоидоз, – снижение уровня бета-амилоида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и отложение амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с лигандами амилоидного белка; 2) биомаркеры, отражающие нейрональную дегенерацию, – повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменно-височных областях по данным ПЭТ с глюкозой, атрофия височной коры (средней, базальной и латеральной) и теменной коры (медиальной и латеральной) по данным магнитно-резонансной томографии [3]. Кроме того, разрабатываются маркеры, отражающие и другие звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, такие как клеточная гибель (маркеры апоптоза), синаптическое повреждение, оксидантный стресс, нейровоспаление (цитокины) [4].

Экспертами NIA определены три стадии заболевания (бессимптомная доклиническая, преддементная и деменция) и предложены новые критерии их установления как для клинической практики, так и для научных исследований с использованием биомаркеров [3]. На бессимптом-

ной доклинической стадии использование биомаркеров является основополагающим для понимания патофизиологических изменений у лиц либо с полным отсутствием симптоматики, либо с ее крайне незначительной выраженностью [5]. Преддементная стадия БА, по сути, аналогична амнестическому варианту синдрома умеренных когнитивных нарушений (УКН). Критерии диагностики УКН как преддементной стадии БА разработаны в двух вариантах – с использованием только клинических признаков и с дополнительным определением биомаркеров (маркеры бета-амилоидоза и нейродегенерации) [4]. Стадию деменции при БА было предложено классифицировать на: 1) вероятную деменцию при БА; 2) возможную деменцию при БА; 3) вероятную или возможную деменцию при БА с биомаркерами патологического процесса. Первые две формы предложены к использованию в клинической практике, последнюю же предполагалось использовать в исследовательских целях [6].

Лабораторные биомаркеры могут усовершенствовать, а возможно, и кардинально изменить диагностику дементных и додементных стадий БА, однако в настоящий момент проблемы, связанные с чувствительностью, доступностью и валидацией данных методов, остаются нерешенными. Следует отметить, что перспективные направления лекарственной терапии БА базируются на ранней диагностике заболевания, что обуславливает необходимость поиска новых клинко-лабораторных маркеров на различных стадиях нейродегенеративного процесса.

В настоящее время уровни фрагментов бета-амилоида, фосфорилированного и общего тау-белка в ЦСЖ являются наиболее широко изученными биомаркерами, используемыми в диагностике БА [7, 8], однако точность их определения значительно варьирует в зависимости от исследовательских центров [9]. Кроме того, инвазивность люмбальной пункции дополнительно затрудняет выполнение исследования у пожилых пациентов на доклинических стадиях. Доступность и малоинвазивность исследования крови для определения биомаркеров отвечают необходимым требованиям ранней диагностики и широкомасштабного скрининга. На настоящий момент проведены многочисленные исследования биомаркеров в сыворотке крови, однако валидация полученных результатов остается нерешенной проблемой и не позволяет использовать подобные методы в клинической практике [10–12]. Отчасти это объ-

ясняется укоренившимся представлением о том, что головной мозг отграничен от кровотока гематоэнцефалическим барьером. При БА повреждение гематоэнцефалического барьера и цереброваскулярная дисфункция способствуют развитию глиальной и нейрональной дисфункции и ухудшению когнитивных функций [13, 14]. Однако за последние десятилетия возникли новые представления о сложном взаимодействии головного мозга с иммунной системой. В частности, показано, что секретируемые в головном мозге белки участвуют в регуляции различных физиологических процессов в организме человека [15]. При БА накопление амилоида, формирование бляшек и дальнейшая нейродегенерация сопровождаются усилением местной стимуляции иммунного ответа [16], и в экспериментальных исследованиях появляется все больше доказательств рекрутирования периферических иммунных клеток в паренхиму мозга из кровотока и модулирования ими патологических процессов [13]. Также сообщается об аномальных уровнях цитокинов и факторов роста в мозговой паренхиме, ЦСЖ и плазме крови у пациентов с БА на различных стадиях заболевания [17].

При нейродегенеративных заболеваниях воспалительные процессы в головном мозге могут как вызывать и усугублять нейродегенерацию, так и выполнять нейропротекторную функцию. В отличие от острой воспалительной реакции, направленной на локализацию и элиминацию повреждающего агента с последующим восстановлением тканевого гомеостаза, хроническое неразрешающееся воспаление может привести к деструкции ткани из-за дефекта регуляции воспалительного ответа или в результате неадекватной реакции иммунной системы [18]. В процессе развития хронического воспаления при БА принимают участие микроглия, астроциты, система комплемента и различные медиаторы, включая цитокины и хемокины [19–21].

В ряде исследований было показано, что активированная микроглия участвует в процессе фагоцитоза бета-амилоида, однако по мере расширения и прогрессирования патологического процесса она постепенно утрачивает способность его обеспечивать [22, 23]. На ранних стадиях развития БА усиление иммунного ответа приводит к улучшению клиренса бета-амилоида [24], однако длительная активация приводит к снижению способности микроглии обеспечивать связывание и фагоцитоз бета-амилоида, что в свою очередь приводит к уменьшению эффективности расщепления амилоидных бляшек [25, 26]. Это способствует накоплению бета-амилоида вследствие нарушения его клиренса, в то же время микроглия продолжает продуцировать провоспалительные цитокины, оказывающие негативное воздействие на нейроны [27–29].

Целью проведенного нами исследования была, в первую очередь, попытка выявить лабораторные биомаркеры БА, которые могли бы быть перспективны для исследования в качестве диагностических маркеров заболевания на разных стадиях. Согласно современным представлениям, патогенез БА является совокупностью сложных, многоуровневых и взаимосвязанных процессов, и мы предполагаем, что их наличие и прогрессирование, возможно, имеют индикацию в виде изменений концентрации цитокинов, хемокинов, растворимых рецепторов цитокинов, факторов роста, аполипептидов, молекул

клеточной адгезии и белков системы комплемента в плазме крови и ЦСЖ пациентов с различной выраженностью когнитивных нарушений (КН). Поэтому задачей исследования стало выявление возможных корреляционных связей между концентрациями биомаркеров в плазме крови и ЦСЖ пациентов и результатами нейропсихологических тестов, а также значимые различия в концентрациях биомаркеров у пациентов с разной тяжестью когнитивного дефицита.

Пациенты и методы. В исследуемую группу вошли 52 пациента с БА, диагностированной по критериям, разработанным экспертами NIA [4–6], — 39 женщин (64–80 лет) и 13 мужчин (58–79 лет). Верификация нозологического диагноза была проведена при помощи ПЭТ с F^{18} -дезоксиглюкозой, которая была выполнена всем пациентам с использованием сканера BIOGRAPH mCT (Siemens, Германия) на базе СПб ГБУЗ «Городская больница №40». Полученные при исследовании всей группы результаты включали в себя характерные признаки БА (снижение метаболизма F^{18} -дезоксиглюкозы в височных областях) и интерпретировались нами как нейровизуализационный биомаркер нейродегенерации согласно критериям NIA. Пациенты исследуемой группы удовлетворяли клиническим критериям NIA для преддементной стадии БА либо для вероятной деменции при БА (общие клинические критерии деменции и наличие дополнительных признаков).

Люмбальная пункция с исследованием ЦСЖ выполнена 24 пациентам (16 женщин в возрасте 66–75 лет и 8 мужчин в возрасте 63,5–77,5 года). Методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы FlexMap в плазме крови 52 пациентов (выборка 1) и ЦСЖ 24 пациентов (выборка 2) была измерена концентрация 90 потенциальных биомаркеров: цитокинов, хемокинов, растворимых рецепторов цитокинов, факторов роста, аполипептидов, маркеров нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний (EGF, Angiopoietin-2, G-CSF, BMP-9, Endoglin, Endothelin-1, Leptin, FGF-1, Follistatin, IL-8, HGF, EGF, PLGF, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, FGF-2, ApoAI, ApoCIII, ApoE, ApoAII, ApoCII, ADAMTS13, D-dimer, GDF-15, MPO, P-selectin, SAA, EGF-1, FGF-2, Eotaxin, TGF- α , Flt-3L, GM-CSF, Fractalkine, IFN- α 2, IFN- γ , GRO, IL-10, MCP-3, IL-12p40, MDC, IL-12p70, IL-13, IL-15, sCD40L, IL-17A, IL-1RA, IL-1 α , IL-9, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-4, TNF- α , TNF- β , α 2-macroglobulin, Complement C3, Complement C4, Complement Factor H, CRP, α 1-antitrypsin, PEDF, SAP, sICAM-1, PDGF-AA, PDGF-AB, BB, sNCAM-1, sVCAM-1, sCD30, sEGFR, sgp130, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-2R α , sIL-4R, sIL-6R, sRAGE, sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3).

Всем 52 пациентам, участвовавшим в исследовании, проведено нейропсихологическое исследование, включающее в себя Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [30], Батарейку тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB) [31], Монреальский тест для оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) [29], Тест рисования часов, Тест прокладывания маршрута [Trail Making Test (часть A), TMT(A)], адаптированный для пожилых пациентов [32], Тест на свободное и ас-

социированное селективное распознавание слов с процедурой избирательного напоминания (Freeand Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR) [33]. Выбор нейропсихологических тестов был обусловлен широким охватом различных модальностей и тяжести КН. К примеру, MMSE и MoCA-тест оценивают широкий спектр КН и более чувствительны к дементным стадиям. Тест рисования часов позволяет оценить преимущественно зрительно-пространственные и управляющие функции. Тест прокладывания маршрута оценивает нейродинамические характеристики когнитивной деятельности, внимание, скорость мыслительных процессов, зрительно-моторную координацию, а также регуляторные (управляющие) функции. Тест на свободное и опосредованное заучивание слов с процедурой избирательного напоминания (FCSRT-IR) является одним из самых современных методов диагностики первичных нарушений памяти и обладает высокой чувствительностью в диагностике додементной стадии БА. Методика предложена для определения нарушений памяти, в том числе амнестического синдрома гиппокампального типа.

Статистическая обработка результатов. Для замены пропущенных значений использовали алгоритм машинного обучения CART (Classification and Regression Trees) [34]. Нормальность распределения проверена критерием Шапиро–Уилка. Оценка различий между выборками определена с помощью критерия Манна–Уитни. Для построения корреляционной матрицы использован коэффициент корреляции Спирмена. Для разделения пациентов на группы использован алгоритм иерархической кластеризации методом Уорда [35]. Для статистической обработки и реализации методов машинного обучения использовали язык программирования R (версия 3.6.1) и язык программирования Python (версия 3.7).

Иерархическая кластеризация по клиническим данным ($n=24$ и $n=52$). Для оценки взаимосвязи между показателями нейропсихологических тестов и биомаркерами крови и ЦСЖ использована иерархическая кластеризация с учетом следующих нейропсихологических тестов: TMT(A), FAB, Тест рисования часов, MoCA, MMSE, свободное и селективное распознавание (FCSRT-IR).

Кластерный анализ предназначен для решения задачи классификации данных. Метод предполагает выявление групп внутри заданной выборки таким образом, что данные в выборке группируются в n -мерном пространстве (в зависимости от количества признаков), образуя кластеры. Кластеризация позволяет сгруппировать объекты вида матрицы n (объекты) на p (признаки) в несколько кластеров на основании вычисленной дистанции между объектами, позволяя найти гомогенные группы. Использование данного аналитического метода обусловлено, во-первых, тем, что установление взаимосвязи между двумя признаками (результатом нейропсихологического теста с показателем концентрации биомаркера) в исследу-

емой жидкости не учитывает остальных признаков объекта (других тестов, других биомаркеров), т. е. искомый фактор принципиально многокомпонентен, и при сравнении отдельных компонентов искомое эмерджентное свойство пропадает. Во-вторых, возможно выдвинуть гипотезу о том, что тяжесть заболевания и выраженность КН могут проявляться в изменении концентрации биомаркеров в крови и/или ЦСЖ. Иерархическая кластеризация позволяет найти специфические группы пациентов в выборке и после этого исследовать межгрупповые различия, выявить скрытые взаимосвязи и идентифицировать пациентов с более выраженным когнитивным дефицитом.

Таким образом, распределение пациентов методом кластерного анализа по показателям нейропсихологических тестов позволило нам сформировать две группы (см. таблицу), отражающие степень тяжести когнитивной дисфункции в 7-мерном пространстве, где пациенты 1-й группы имели более выраженную тяжесть КН, чем пациенты 2-й группы.

В результате кластерного анализа выборки 1 были выявлены две группы: 1-я группа – 19 человек (14 женщин и 5 мужчин, средний возраст – 72 года), 2-я группа – 33 человека (25 женщин и 8 мужчин, средний возраст – 70,7 года; рис. 1, а).

В результате кластерного анализа выборки 2 выявлены две группы: 1-я группа – 7 человек (5 женщин и 2 мужчины, средний возраст – 67 лет); 2-я группа – 11 человек (8 женщин и 4 мужчины, средний возраст – 70 лет; рис. 1, б).

Все пациенты 1-й группы кластеризации выборки 2 ($n=24$) вошли в 1-ю группу кластеризации выборки 1 ($n=52$), а пациенты 2-й группы выборки 2 – во 2-ю группу выборки 1. Пациенты 1-й группы кластеризации в обеих выборках имели более выраженный когнитивный дефицит, чем пациенты 2-й группы.

Результаты. В корреляционной матрице с уровнем значимости $p \leq 0,01$ уровни трансформирующего фактора роста 15 (GDF-15), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), интерферона γ (IFN- γ) имели наиболее сильную негативную корреляцию с FAB, а растворимая молекула клеточной адгезии (sICAM-1) – не только с FAB, но и с MMSE и MoCA (рис. 2).

Распределение пациентов методом кластерного анализа по результатам нейропсихологического тестирования
Distribution of patients based on the results of neuropsychological assessment using cluster analysis

Количественные показатели нейропсихологического тестирования	1-я группа	2-я группа
TMT(A)	Выше	Ниже
FAB	Ниже	Выше
Тест рисования часов	Скорее ниже	Скорее выше
MoCA	Ниже	Выше
MMSE	Ниже	Выше
Свободное распознавание FCSRT-IR	Скорее ниже	Скорее выше
Селективное распознавание FCSRT-IR	Скорее ниже	Скорее выше

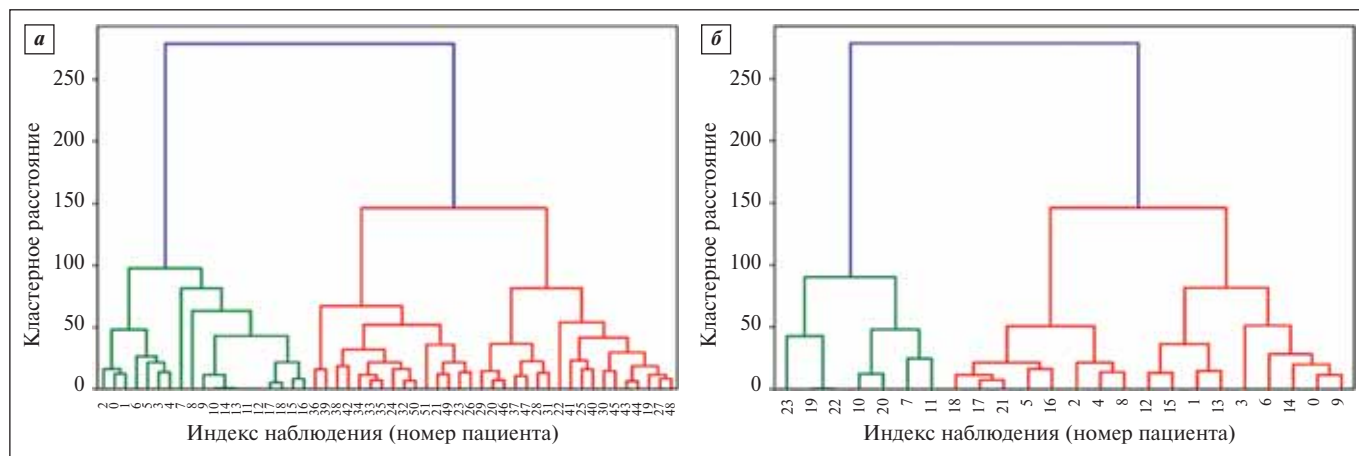


Рис. 1. Дендрограммы кластеризации: а – выборка 1 ($n=52$; поиск биомаркеров в крови); б – выборка 2 ($n=24$; поиск биомаркеров в ЦСЖ)¹

Fig. 1. Clustering dendrograms: а – sample 1 ($n=52$; exploration of biomarkers in blood); б – sample 2 ($n=24$; exploration of biomarkers in CSF)

В корреляционной матрице с уровнем значимости $p \leq 0,01$ выявлена сильная негативная корреляция между фактором G-CSF и FAB с MMSE, а также негативная корреляция средней силы между IL-1RA и FCSRT-IR (рис. 3).

Оценивая корреляционную матрицу с $p \leq 0,01$ (см. рис. 3), мы наблюдаем, что все четыре биомаркера (GDF-15, G-CSF, IFN- γ , sICAM-1) имеют негативную корреляционную связь с FAB. Что касается оценки корреляций, меньший балл по FAB отражает более выраженные нарушения нейродинамических и управляющих функций.

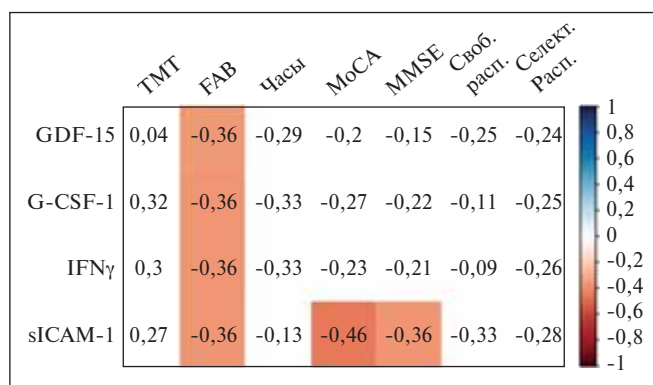


Рис. 2. Корреляционная матрица, отражающая взаимосвязи между результатами нейропсихологических тестов и уровнями биомаркеров в плазме крови при уровне значимости $p \leq 0,01$

Здесь и на рис. 3: Часы – Тест рисования часов;

Своб. расп. – свободное распознавание FCSRT-IR;

Селект. расп. – селективное распознавание FCSRT-IR

Fig. 2. Correlation matrix showing the relationship between the results of neuropsychological tests and the levels of biomarkers in blood plasma at a significance level of $p \leq 0,01$

Обсуждение. GDF-15 – это цитокин, вырабатываемый в результате ответа на воспалительный процесс и различные стрессовые факторы, включающие в себя структурные повреждения различных органов и тканей, а также ассоциированный с нормальными возрастными изменениями [36]. Результаты ранее проведенных исследований показали, что GDF-15 принимает участие в механизмах клиренса бета-амилоида клетками микроглии, может быть связан с нейродегенерацией и влияет на риск нейродегенеративных заболеваний [37]. Также сообщалось о том, что GDF-15 является потенциально многообещающим диагностическим маркером и терапевтической мишенью в рамках дальнейших исследований БА [38]. Один из провоспалительных цитокинов, IFN- γ , вырабатывается микроглией в ответ на оксидативный стресс, возникающий в результате окислительно-восстановительного дисбаланса, вызванного избыточным производством активных форм кислорода и оксида азота, а производство активных форм кислорода модулируется в том числе и в результате секреции и клиренса бета-амилоида [39]. Следовательно, нейровоспаление и окислительно-восстановительный дисбаланс усиливаются путем

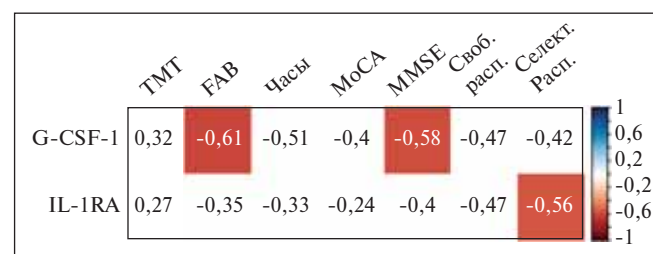


Рис. 3. Корреляционная матрица, отражающая взаимосвязи между результатами нейропсихологических тестов и уровнями биомаркеров в ЦСЖ при уровне значимости $p \leq 0,01$

Fig. 3. Correlation matrix showing the relationship between the results of neuropsychological tests and the levels of biomarkers in the CSF at a significance level of $p \leq 0,01$

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

выработки микроглией провоспалительных цитокинов, тем самым усугубляя нейродегенерацию. Рассматривая выявленные связи GDF-15 и IFN- γ в контексте нашей работы, можно предположить полезность оценки их периферического плазменного уровня в качестве маркера нейродинамических и регуляторных нарушений у пациентов с БА.

Наиболее перспективным биомаркером в плазме крови для оценки тяжести БА с уровнем значимости $p \leq 0,01$, согласно нашим результатам, представляется sICAM-1, так как он имеет отрицательные корреляционные связи с наибольшим количеством нейропсихологических тестов, чувствительных к дементным стадиям (MoCA, MMSE, FAB). sICAM-1 является растворимой молекулой клеточной адгезии и, согласно проведенным ранее исследованиям, маркером эндотелиальной дисфункции, периферическая концентрация которого также была повышена у пожилых людей с сосудистыми КН [37]. Тесная связь цереброваскулярной патологии и нейродегенерации ранее уже была изучена; в частности, было установлено, что сосудисто-нейродегенеративные КН являются следствием взаимной потенциации цереброваскулярного и нейродегенеративного повреждения, каждое из которых вносит свой вклад в развитие и прогрессирование болезни. Сосудистые факторы риска ускоряют развитие нейродегенерации за счет модуляции амилоидогенеза, а нейродегенерация в свою очередь потенцирует прогрессирование церебральной гипоксии и ишемии [40]. Таким образом, интерпретируя полученные корреляционные связи sICAM-1 с нейропсихологическими тестами, можно предположить, что биомаркер отражает степень эндотелиальной дисфункции у пациентов не только с сосудистыми КН, но и с активным нейродегенеративным процессом на стадии деменции при БА.

Изменения уровней G-CSF при БА описаны в нескольких современных исследованиях. В частности, показано изменение уровней не только провоспалительных, но и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ, в том числе противовоспалительных цитокинов G-CSF и антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1RA). Наблюдалась отрицательная корреляция между прогрессированием заболевания и уровнями нескольких цитокинов, вклю-

чая исследованные нами G-CSF и IFN- γ . Таким образом, сообщалось о том, что изменения воспалительного профиля цитокинов ЦСЖ отражают соответствующие изменения в патофизиологии заболевания [41]. Также сообщалось о более высоких концентрациях на ранних стадиях БА интерлейкина 6 (IL-6) и G-CSF в ЦСЖ у носителей изоформы APOE4, которая ассоциирована с более высоким риском альцгеймеровской патологии, чем APOE2/3 [42]. IL-1RA является единственным известным эндогенным нейропротекторным цитокином, подавляющим провоспалительную активность IL-1 α/β [43]. Несмотря на то что IL-1RA ранее предлагался в качестве терапевтической мишени при нейродегенеративных заболеваниях из-за своей способности блокировать провоспалительные сигналы через рецептор IL-1, а исследование на животных моделях показывало протективный эффект при доставке его в гиппокамп [44], также была продемонстрирована функциональная значимость IL-1 в развивающемся мозге, когда на трансгенных животных моделях с избыточной экспрессией IL-1RA выявлялись атрофические изменения [45] и дефицит памяти [46]. С учетом такого опыта предыдущих исследователей, примечательна выявленная нами связь IL1-RA с FCSRT, который сам является клиническим диагностическим биомаркером БА на ранних стадиях и оценивает выраженность мнестических расстройств, а значит IL1-RA в ЦСЖ может рассматриваться в качестве диагностического биомаркера додементной стадии БА. G-CSF в нашей работе имел значимые корреляции со шкалами MMSE и FAB в корреляционной матрице с уровнем значимости $p \leq 0,01$ в ЦСЖ; таким образом, он также может быть рассмотрен как потенциальный диагностический биомаркер в ЦСЖ при БА на стадии деменции.

Заключение. В соответствии с целью нашего исследования мы определили, что уровень в плазме крови sICAM-1, являющегося маркером эндотелиальной дисфункции, может быть индикатором тяжести сосудисто-нейродегенеративного процесса при БА на стадии деменции. G-CSF в ЦСЖ был ассоциирован со стадией деменции при БА, а IL-1RA — с додементной стадией БА, что определяет перспективу их дальнейшего исследования в качестве диагностических маркеров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2016. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/ (accessed 22.09.2017).
2. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018 Feb;243(3):213–21. doi: 10.1177/1535370217750088
3. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257–62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280–92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
7. Molinuevo JL, Gisbert JD, Dubois B, et al. The AD-CSF-index discriminates Alzheimer's disease patients from healthy controls: a validation study. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(1):67–77. doi: 10.3233/JAD-130203

8. Bayer AJ. The role of biomarkers and imaging in the clinical diagnosis of dementia. *Age Ageing*. 2018;0:1-3. doi: 10.1093/ageing/afy004
9. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 22;3(3):CD010803. doi: 10.1002/14651858.CD010803.pub2
10. Song F, Poljak A, Smythe GA, Sachdev P. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*. 2009 Oct;61(2):69-80. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2009.05.003. Epub 2009 May 21.
11. Bazenet C, Lovestone S. Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: much needed but tough to find. *Biomark Med*. 2012 Aug;6(4):441-54. doi: 10.2217/bmm.12.48
12. Hanon O, Vidal JS, Lehmann S, et al; BALTAZAR study group. Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers. *Alzheimers Dement*. 2018 Jul;14(7):858-68. doi: 10.1016/j.jalz.2018.01.004. Epub 2018 Feb 17.
13. Britschgi M, Wyss-Coray T. Systemic and acquired immune responses in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2007;82:205-33. doi: 10.1016/S0074-7742(07)82011-3
14. Xiu MH, Lin CG, Tian L, et al. Increased IL-3 serum levels in chronic patients with schizophrenia: Associated with psychopathology. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):225-9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.029. Epub 2015 Jul 16.
15. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol*. 2004 Jun;5(6):575-81. doi: 10.1038/ni1078
16. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med*. 2006 Sep;12(9):1005-15. doi: 10.1038/nm1484
17. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron. *Front Cell Neurosci*. 2018 Mar 21;12:72. doi: 10.3389/fncel.2018.00072. Erratum in: *Front Cell Neurosci*. 2020 Feb 03;13:578.
18. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 May-Jun;21(3):383-421. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00124-x
19. Teixeira AL, Reis HJ, Coelho FM, et al. All-or-nothing type biphasic cytokine production of human lymphocytes after exposure to Alzheimer's beta-amyloid peptide. *Biol Psychiatry*. 2008 Nov 15;64(10):891-5. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.019. Epub 2008 Aug 30.
20. Tarkowski E, Andreasen N, Tarkowski A, Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1200-5. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1200
21. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018 Sep 6;4:575-90. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.014
22. Chee SEJ, Solito E. The Impact of Ageing on the CNS Immune Response in Alzheimer's Disease. *Front Immunol*. 2021 Sep 17;12:738511. doi: 10.3389/fimmu.2021.738511
23. Ogunmokun G, Dewanjee S, Chakraborty P, et al. The Potential Role of Cytokines and Growth Factors in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Cells*. 2021 Oct 18;10(10):2790. doi: 10.3390/cells10102790
24. Krabbe G, Halle A, Matyash V, et al. Functional impairment of microglia coincides with Beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology. *PLoS One*. 2013;8(4):e60921. doi: 10.1371/journal.pone.0060921. Epub 2013 Apr 8.
25. Michelucci A, Heurtaux T, Grandbarbe L, et al. Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta. *J Neuroimmunol*. 2009 May 29;210(1-2):3-12. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.02.003. Epub 2009 Mar 9.
26. Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J Neurosci*. 2008 Aug 13;28(33):8354-60. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008
27. Qin C, Li Y, Wang K. Functional Mechanism of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Animal Models with Alzheimer's Disease: Inhibition of Neuroinflammation. *J Inflamm Res*. 2021 Sep 17;14:4761-75. doi: 10.2147/JIR.S327538
28. Angiulli F, Conti E, Zoia CP, et al. Blood-Based Biomarkers of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: A Central Role for Periphery? *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 24;11(9):1525. doi: 10.3390/diagnostics11091525
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
30. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621-6. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621
31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2019 Sep;67(9):1991.
32. Llinas-Regla J, Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, et al. The Trail Making Test. *Assessment*. 2017 Mar;24(2):183-96. doi: 10.1177/1073191115602552. Epub 2016 Jul 28.
33. Castilhos RM, Chaves ML. Free and Cued Selective Reminding Test sensitivity. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Nov 26;10:75. doi: 10.1016/j.dadm.2017.11.005
34. Burgette LF, Reiter JP. Multiple imputation for missing data via sequential regression trees. *Am J Epidemiol*. 2010 Nov 1;172(9):1070-6. doi: 10.1093/aje/kwq260. Epub 2010 Sep 14.
35. Müllner D. Modern hierarchical, agglomerative clustering algorithms. Computer science; 2011. Available from: <http://dblp.uni-trier.de/db/journals/corr/corr1109.html#abs-1109-2378>
36. Conte M, Ostan R, Fabbri C, et al. Human Aging and Longevity Are Characterized by High Levels of Mitokines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Apr 23;74(5):600-7. doi: 10.1093/gerona/gly153
37. Kim DH, Lee D, Lim H, et al. Effect of growth differentiation factor-15 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells on amyloid beta levels in *in vitro* and *in vivo* models of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Oct 12;504(4):933-40. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.012. Epub 2018 Sep 14.
38. Wu PF, Zhang XH, Zhou P, et al. Growth Differentiation Factor 15 Is Associated With Alzheimer's Disease Risk. *Front Genet*. 2021 Aug 13;12:700371. doi: 10.3389/fgene.2021.700371
39. Wojsiat J, Zoltowska KM, Laskowska-Kaszub K, Wojda U. Oxidant/Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jan 31;2018:6435861. doi: 10.1155/2018/6435861
40. Лобзин ВЮ. Сосудисто-нейродегенеративные когнитивные нарушения (патогенез, клинические проявления, ранняя и дифференциальная диагностика): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. С. 33. [Lobzin VYu. *Sosudisto-neyrodegenerativnyye kognitivnyye narusheniya (patogenez, klinicheskkiye proyavleniya, rannyyaya i differentsial'naya diagnostika)*: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Vascular-neurodegenerative cognitive disorders (pathogenesis, clinical manifestations, early and differential diagnosis): Abstract of the thesis. diss. ... doc. med. sci.]. St. Petersburg; 2016. P. 33 (In Russ.)].
41. Taipale R, das Neves SP, Sousa AL, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the CSF of patients with Alzheimer's disease and their correlation with cognitive decline. *Neurobiol Aging*. 2019 Apr;76:125-32. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.019. Epub 2019 Jan 7.
42. Motta C, Finardi A, Toniolo S, et al. Protective Role of Cerebrospinal Fluid

Inflammatory Cytokines in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease Carrying Apolipoprotein E4 Genotype. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(2):681-9. doi: 10.3233/JAD-191250

43. Musella A, Freseghna D, Rizzo FR, et al. 'Prototypical' proinflammatory cytokine (IL-1) in multiple sclerosis: role in pathogenesis and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets.* 2020 Jan;24(1):37-46.

doi: 10.1080/14728222.2020.1709823.
Epub 2020 Jan 3.

44. Clausen BH, Lambertsen KL, Dagaes-Hansen F, et al. Cell therapy centered on IL-1Ra is neuroprotective in experimental stroke. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):775-91. doi: 10.1007/s00401-016-1541-5. Epub 2016 Feb 9.

45. Oprica M, Hjorth E, Spulber S, et al. Studies on brain volume, Alzheimer-related

proteins and cytokines in mice with chronic overexpression of IL-1 receptor antagonist. *J Cell Mol Med.* 2007 Jul-Aug;11(4):810-25. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00074.x

46. Spulber S, Mateos L, Oprica M, et al. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain. *J Neuroimmunol.* 2009 Mar 31;208(1-2):46-53. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.01.010. Epub 2009 Feb 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.12.2021/12.02.2022/17.02.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Миночкин А.К. <https://orcid.org/0000-0002-1190-0886>
Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>
Сушенцева Н.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5100-5229>
Попов О.С. <https://orcid.org/0000-0003-1778-0165>
Апалько С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>
Щербак С.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5036-1259>