

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ЛОБНО-ВИСОЧНОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ

Л.В. Андросова, С.А. Зозуля, Н.М. Михайлова, Я.Б. Федорова, Т.П. Ключник

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

MARKERS OF INFLAMMATION IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA

L.V. Androsova, S.A. Zozulya, N.M. Mikhailova, Ya.B. Fedorova, T.P. Klyushnik

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Целью настоящей работы явилось определение ряда маркеров воспаления в крови пациентов с лобно-височной деменцией (ЛВД). Обследовано 34 пациента с ЛВД. Контрольную группу составили 35 человек, сопоставимыми по возрасту и полу с пациентами ЛВД. Для иммунологических исследований использовали плазму крови. Ферментативную активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) определяли спектрофотометрическим методом, концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) — иммуноферментным методом. У пациентов с ЛВД выявлено статистически значимое увеличение активности α 1-ПИ ($p < 0,0001$), по другим показателям отличий от контроля не выявлено. Отмечен значительный разброс всех показателей, то есть как превышение значений, так и их снижение по отношению к контролю. По уровню активности ЛЭ было выделено два иммунофенотипа. 73,5 % пациентов с ЛВД имеют иммунофенотип, характерный для пациентов с эндогенными психозами и 26,5 % пациентов с ЛВД имеют иммунофенотип, схожий с болезнью Альцгеймера (БА). Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности воспалительных реакций в процесс развития ЛВД и гетерогенности данного заболевания по иммунологическим показателям.

Ключевые слова: лобно-височная деменция; маркеры воспаления.

The aim of this work was to identify several markers of inflammation in the blood of patients with frontotemporal dementia (FTD). 34 patients were surveyed with FTD. The control group consisted of 35 age- and sex- matched healthy people. Blood plasma was used for immunological studies. The enzymatic activity of leukocyte elastase (LE) and the functional activity of the α 1-proteinase inhibitor (α 1-PI) were determined by a spectrophotometric method, the concentration of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were measured by ELISE. A statistically significant increase in α 1-PI activity ($p < 0.0001$) was detected in patients with FTD; no difference from control was found for other indicators. There is a significant variation in all indicators, i.e. both increase and decrease of values compared to the control group. According to the level of LE activity, two immunophenotypes were identified. 73.5% of patients with FTD have an immunophenotype characteristic of patients with endogenous psychosis and 26.5% of patients have an immunophenotype similar to Alzheimer's disease. The data obtained indicate the involvement of inflammatory reactions in the development of FTD and the heterogeneity of this disease as assessed by immunological parameters.

Keywords: frontotemporal dementia; markers of inflammation.

Введение. Лобно-височная деменция (ЛВД) — нейродегенеративное заболевание в большинстве случаев с пресенильным началом. Патоморфологически это достаточно гетерогенное заболевание, при котором в мозге обнаруживаются тау- или убиквитин-положительные включения. Большинство случаев ЛВД, как и болезнь Альцгеймера (БА), являются спорадическими, и, вероятно, кроме ряда генетических мутаций, развитие этих заболеваний определяется разными факторами. Одним из таких факторов могут быть нейровоспалительные реакции, связанные с активацией микроглии и повышением в мозге уровня провоспалительных цитокинов и других токсичных для ткани мозга соединений [1]. Развитие деменций сопровождается также активацией воспалительных реакций на

периферии (в системном кровяном русле), связанное с изменением уровня провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления, аналогичными наблюдаемым в мозге. Наиболее изученным заболеванием в этом плане является БА [2; 3]. В связи с тем, что данные о роли воспаления в патогенезе ЛВД практически отсутствуют, целью настоящего исследования явилось определение ряда маркеров воспаления, таких как энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность альфа1-протеиназной активности (α 1-ПИ), уровень С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови этих пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с ЛВД, наблюдающиеся

в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (зав. — профессор С.И. Гаврилова). Группу ЛВД составили 34 человек (18 мужчин и 16 женщины) в возрасте $61 \pm 10,1$ года. В контрольную группу вошли 35 человек (14 мужчин и 21 женщин) в возрасте $61,5 \pm 4,9$ лет.

Иммунологические показатели определяли в плазме периферической крови, взятой из вены, используя вакутейнеры с напылением ЭДТА (КЗЕ КЗЕДТА). Энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) [4] и функциональную активность альфа-1 протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) [5] определяли спектрофотометрически. Концентрацию ИЛ-6 (пг/мл) и СРБ (мг/л) определяли с помощью ИФА (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия). Статистическая обработка данных выполнялась с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп. Корреляционный анализ проводили по методу Spearman. Данные представлены как медиана [Q_1 ; Q_3] (медиана [25-й, 75-й перцентиль]). Использовался доверительный уровень $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с ЛВД выявлено статистически значимое увеличение активности $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Остальные показатели (ЛЭ, СРБ и ИЛ-6) не отличались от контроля. Однако, у пациентов наблюдался значительный разброс всех изучаемых показателей (ЛЭ — от 127 до 276,5 нмоль/мин · мл, $\alpha 1$ -ПИ — от 15,6 до 67,2 ИЕ/мл, СРБ — от 0,2 до 23,8 мг/л и ИЛ-6 — от 2,6 до 31,1), то есть наблюдалось как превышение значений, так и их снижение по отношению к контролю (ЛЭ — 213,8 [197,6; 220,3] нмоль/мин · мл; $\alpha 1$ -ПИ — 39,2 [34,3; 41,6] ИЕ/мл; СРБ — 2,9 [1,15; 6,7] мг/л; ИЛ-6 — 3,7 [2,9; 4,4] пг/мл). Ранее нами было показано, что снижение активности ЛЭ связано с тяжестью деменции и выраженным когнитивным снижением при БА [2; 3], а повышение данного показателя характерно для пациентов с эндогенными пси-

хозами [6], в то время как повышенная функциональная активность $\alpha 1$ -ПИ характерна как для деменций, так и для эндогенных психозов.

В связи с этим, группа пациентов с ЛВД была разделена на две иммунологические подгруппы (иммунофенотипы) в зависимости от активности ЛЭ: 1-я подгруппа — 25 человек, у которых активность ЛЭ находилась как в диапазоне контрольных значений, так и с повышенной по сравнению с контролем; 2-я подгруппа — 9 пациентов, у которых активность ЛЭ выходила за пределы нижней границы значений нормы. В обеих подгруппах было достоверное повышение функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ. Выделенные подгруппы отличались друг от друга по активности ЛЭ ($p = 0,000002$) и по уровню СРБ ($p < 0,05$), то есть при 2-м иммунофенотипе снижение активности ЛЭ сопровождалось повышением уровня СРБ, что подтверждено корреляционным анализом по Спирману ($r = -0,7186$, $p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, в результате данного исследования показана вовлеченность воспалительных реакций в процесс развития ЛВД и выявлена гетерогенность данного вида деменции по иммунологическим показателям (иммунофенотипам). 73,5 % пациентов с ЛВД имеют провоспалительный иммунофенотип, характерный для пациентов с эндогенными психозами [3]. В то время как 26,5 % пациентов имеют иммунофенотип, характерный для пациентов с БА [2], отличительной чертой которого является достоверное снижение энзиматической активности ЛЭ, что может быть связано с изменением дегрануляционной активности нейтрофилов, важнейшего клеточного элемента врожденного иммунитета. Участника реализации воспаления и фагоцитоза. Выявленные биологические особенности (иммунофенотипы) могут быть использованы для предикции развития деменции на доклинических этапах заболевания и подбора адекватной терапии.

Литература

1. Cai Z, Hussain MD, Yan LJ. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*. 2014;124(5):307-321. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.833510>. Epub 2013 Sep 12.
2. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А. и др. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. Результаты оригинального исследования // Российский психиатрический журнал. — 2017. — № 4. — С. 61–66.
3. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Михайлова Н.М. и др. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(7):74-79. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79>.
4. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопр. Мед. Хим. — 1994. — Т. 40(3). — С. 20–25.
5. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа1-анти-трипсина и альфа2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопр. Мед. Хим. — 1979. — Т. 25(4). — С. 494–499.
6. Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В. и др. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям // Ж. Психическое Здоровье. — 2017. — № 1. — С. 11–18.