

## INFLAMM-AGING: МОЛЕКУЛЯРНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РОЛИ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

*И.М. Кветной<sup>1, 2, 3</sup>, Н.С. Линькова<sup>4, 5</sup>, А.С. Дятлова<sup>4</sup>, В.А. Зуев<sup>4</sup>, Т.В. Кветная<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург;

<sup>5</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

## INFLAMM-AGING: THE HYPOTHESIS OF THE INFLAMMATION ROLE IN ALZHEIMER DISEASE PROGRESS

*I.M. Kventoy<sup>1, 2, 3</sup>, N.S. Linkova<sup>4, 5</sup>, A.S. Diatlova<sup>4</sup>, V.A. Zuev<sup>4</sup>, T.V. Kventaia<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Inflamm-aging — термин, описывающий развитие хронического воспаления, возникающего при старении организма в отсутствие инфекционных заболеваний. Предполагается, что inflamm-aging является одной из причин возраст-ассоциированных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера (БА). В работе проведен сравнительный анализ экспрессии маркеров БА (A $\beta$ 42,  $\tau$ -протеина, p16) и воспаления (IL-6, TGF $\alpha$ , NF-kB) в гиппокампе и лимфоцитах крови у людей пожилого и старческого возраста. Установлено, что экспрессия изученных молекул значительно возрастает при БА по сравнению с нормой (лица без нейропатологии) в гиппокампе и лимфоцитах крови у людей обеих возрастных групп. Таким образом, медиаторы воспаления участвуют в патогенезе БА и представляют собой потенциальную мишень для терапии данной нейродегенеративной патологии.

**Ключевые слова:** воспаление; старение; болезнь Альцгеймера; лимфоциты крови; цитокины.

Inflamm-aging — the term, describes the development of chronic inflammation during aging without the infection pathology. It is supposed, that inflamm-aging is one of the reason of age-related pathology, partially, Alzheimer disease (AD). There were done comparative analysis of AD (A $\beta$ 42,  $\tau$ -protein, p16) and inflammation (IL-6, TGF $\alpha$ , NF-kB) markers in hippocamp and blood lymphocytes in elderly and old people. It was shown, that expression of investigated signal molecules in hippocamp and lymphocytes of elderly and old AD people increased in comparison with people of control group (without neurodegenerative pathology). Thus, inflammation mediators play important role in AD pathogenesis and can be the potential target for neuropathology therapy.

**Keywords:** inflamm-aging; Alzheimer disease; blood lymphocytes; cytokines.

**Введение.** Термин «inflamm-aging» в 2000 г. ввел Franceschi С., обозначив с помощью него слабовыраженное хроническое воспаление, возникающее при старении организма в отсутствие инфекционного поражения [1]. Слабая хроническая воспалительная реакция может возникать при ускоренном старении иммунной системы в сочетании с окислительным стрессом, вызываемым дисфункцией митохондрий [2]. Выдвинута гипотеза, согласно которой inflamm-aging является причиной большинства заболеваний, ассоциированных с возрастом, в том числе и болезни Альцгеймера (БА) [3]. Известно, что для прижизненной диагностики БА в настоящее время используют перифе-

рические ткани (спинномозговую жидкость, плазму и лимфоциты крови, фибробласты кожи, буккальный эпителий), определяя в них концентрацию маркеров БА — пептида A $\beta$ 42 и  $\tau$ -протеина [4, 5], однако, в соответствии с гипотезой “inflamm-aging”, дополнительными (косвенными) маркерами этиопатогенетической связи выявленной у пациентов деменции с БА могут являться и различные медиаторы воспаления.

**Цель работы** — сравнение экспрессии маркеров БА и старения (A $\beta$ 42,  $\tau$ -протеин, p16) и воспаления (IL-6, TGF $\alpha$ , NF-kB) в гиппокампе и лимфоцитах крови у людей пожилого и старческого возраста.

**Материалы и методы исследования.**

В качестве объектов морфо-функционального исследования были выбраны аутопсийный материал гиппокампа и образцы периферической крови пациентов с БА пожилого (60–74 года) и старческого (75–89 лет) возраста. Материал был получен в больнице Святого Георгия (Санкт-Петербург, Россия). Материал гиппокампа ( $n = 126$ ) и образцы периферической крови ( $n = 122$ ) были разделены на 4 группы: пожилой возраст, норма, пожилой возраст, БА, старческий возраст, норма, старческий возраст, БА. Под термином «норма» подразумеваются лица без патологии нервной, иммунной и эндокринной систем. Экспрессию молекул (A $\beta$ 42,  $\tau$ -протеин, p16, IL-6, TGF $\alpha$ , NF-kB) оценивали при помощи иммуногисто- и иммуноцитохимического методов. Для оценки результатов окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа “Olympus” Fluoview CM FV300-IX70, цифровой камеры Olympus, персонального компьютера и программы “VideotestMorphology 5.2”. Площадь экспрессии рассчитывали, как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в %. Статистическую обработку данных выполняли в программе “Statistica 6.0”.

**Результаты и их обсуждение.** У людей пожилого и старческого возраста экспрессия A $\beta$ 42 в гиппокампе при БА возрастала на два порядка по сравнению с нормой. Экспрессия  $\tau$ -протеина в гиппокампе у пожилых людей при БА возрастала на порядок, у людей старческого возраста — на два порядка по сравнению с нормой. При этом в норме в гиппокампе у лиц старческого возраста значение этого

показателя было в 1,5 раза выше, чем в группе пациентов пожилого возраста. Экспрессия проапоптотического фактора p16 в гиппокампе пациентов пожилого возраста с БА в 12,9 раза превышала значение этого показателя у пожилых лиц в норме. У пациентов старческого возраста площадь экспрессии p16 в гиппокампе при БА возрастала в 8,5 раз по сравнению с нормой. В норме у лиц старческого возраста этот показатель в 1,9 раза превышал значение в группе лиц пожилого возраста. Экспрессия провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов пожилого возраста с БА в гиппокампе возрастала в 3,5 раза, а у пациентов старческого возраста с БА — в 4,2 раза по сравнению с нормой. Площадь экспрессии TGF $\alpha$  в гиппокампе пациентов пожилого и старческого возраста с БА в 6,5 и 7,3 раза превышала соответствующие показатели в норме. Площадь экспрессии NF-kB в гиппокампе лиц пожилого возраста при БА возрастала в 1,9 раза, у лиц старческого возраста с БА — в 1,6 раза по сравнению с нормой (табл. 1).

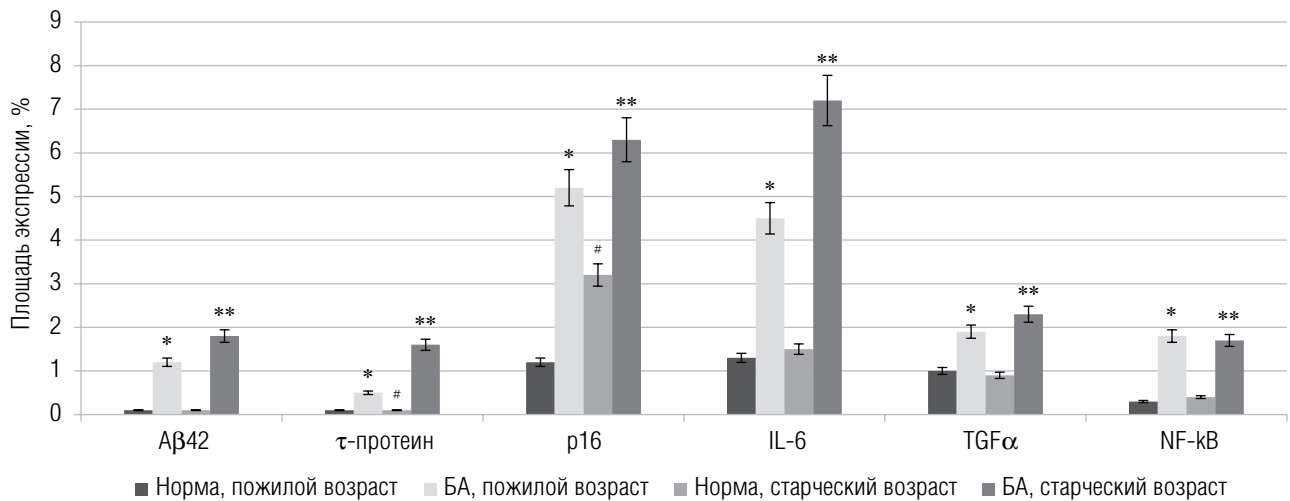
Аналогично данным, полученным для экспрессии этих сигнальных молекул в гиппокампе, их экспрессия в лимфоцитах крови значительно возрастала при БА по сравнению с нормой, как в пожилом, так и в старческом возрасте. Экспрессия A $\beta$ 42 в лимфоцитах крови у пациентов с БА возрастала на порядок по сравнению с нормой у лиц пожилого и старческого возраста. Экспрессия  $\tau$ -протеина в лимфоцитах крови людей пожилого возраста с БА возрастала в 7,9 раза, у людей старческого возраста — в 10,2 раза по сравнению с нормой. У лиц старческого возраста в норме этот показатель возрастал в 2,8 раза по сравнению с лицами пожилого возраста. В лимфоцитах крови пожилых пациентов с БА площадь экспрессии p16 возрастала в 4,6 раза по сравне-

Таблица 1

Площадь экспрессии сигнальных молекул в гиппокампе в норме и при болезни Альцгеймера

Маркер	Площадь экспрессии, %			
	Пожилой возраст		Старческий возраст	
	норма	БА	норма	БА
A $\beta$ 42	0,10 $\pm$ 0,02	16,46 $\pm$ 0,23*	0,12 $\pm$ 0,03	20,14 $\pm$ 0,31**
$\tau$ -протеин	0,14 $\pm$ 0,02	9,22 $\pm$ 0,18*	0,22 $\pm$ 0,03 <sup>#</sup>	17,98 $\pm$ 0,34**
p16	1,45 $\pm$ 0,11	18,75 $\pm$ 0,25*	2,74 $\pm$ 0,16 <sup>#</sup>	23,29 $\pm$ 0,27**
IL-6	0,12 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,04*	0,14 $\pm$ 0,03	0,59 $\pm$ 0,06**
TGF $\alpha$	0,06 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,07*	0,06 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,08**
NF-kB	0,09 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,04*	0,10 $\pm$ 0,03	0,16 $\pm$ 0,04**

Note. \* $p < 0,05$  по сравнению с нормой у пожилых людей; \*\* $p < 0,05$  по сравнению с нормой у людей старческого возраста; <sup>#</sup> $p < 0,05$  по сравнению с людьми пожилого возраста с БА.



**Рис. 1.** Площадь экспрессии сигнальных молекул в лимфоцитах периферической крови в норме и при болезни Альцгеймера. \* $p < 0,05$  по сравнению с нормой у пожилых людей; \*\* $p < 0,05$  по сравнению с нормой у людей старческого возраста; # $p < 0,05$  по сравнению с людьми пожилого возраста с БА

нию с нормой. У пациентов старческого возраста с БА в лимфоцитах крови этот показатель увеличивался в 2 раза относительно нормы. Площадь экспрессии IL-6 в лимфоцитах крови у пациентов пожилого и старческого возраста повышалась в 3,8 и 4,7 раза соответственно по сравнению с нормой. Площадь экспрессии TGFα в лимфоцитах крови у пожилых людей с БА была выше нормы в 2 раза, а у пациентов старческого возраста — в 2,4 раза. Экспрессия NF-kB в лимфоцитах крови увеличивалась у пациентов пожилого и старческого возраста с БА по сравнению с нормой в 5,2 и 4,3 раза соответственно (рис. 1).

**Заключение.** Лимфоциты крови представляют собой информативный объект для прижизненной диагностики БА, так как экспрессия сигнальных молекул (Aβ42, τ-протеина, p16, IL-6, TGFα, NF-kB) в лимфоцитах крови коррелирует с экспрессией данных маркеров в гиппокампе. Продемонстрировано значительное повышение экспрессии маркеров воспаления (IL-6, TGFα, NF-kB) при БА в гиппокампе и в лимфоцитах крови, что свидетельствует об их вероятном участии в патогенезе БА и согласуется с гипотезой о роли воспаления в развитии нейродегенеративных заболеваний, предложенной С. Franceschi.

### Литература

1. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244-254.
2. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(Suppl 1):4-9.
3. Salvioli S, Capri M, Valensin S, et al. Inflamm-Aging, Cytokines and Aging: State of the Art, New Hypotheses on the Role of Mitochondria and New Perspectives from Systems Biology. *Current Pharmaceutical Design.* 2006;12(24):3161-3171.
4. François M, Leifert W, Martins R, et al. Biomarkers of Alzheimer's disease risk in peripheral tissues; focus on buccal cells. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(6):519-531.
5. Khan TK, Alkon DL. Peripheral biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(3):729-744.