

УДК 616.893 – 053.8

ЗМІНИ ІМУННОГО СТАТУСУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПРИ ХВОРОБІ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Івнєв Б.Б.

Донецький державний медичний університет ім.М.Горького, м.Донецьк

Вступ. Вікові зміни в системі імунітету виникають у людини відносно рано і з часом становляться все більше вираженими. Проявляються вони трьома дисфункціями імунної системи: імунодефіцитом, аутоімунними реакціями, ідіопатичною парепротейнемією. Вказані дисфункції сприяють розвитку порушень в різних функціональних системах організму. Центральна нервова система (ЦНС) в цьому відношенні теж не є винятком: з'являються антитела до мієліну, збільшується кількість циркулюючих імунних комплексів [5]. Нервова та імунна системи, крім своїх специфічних функцій, виконують (разом з ендокринною системою)

функцію збереження гомеостазу організму. Взаємодія нервової та імунної систем здійснюється по принципу взаєморегуляції, що визначає ризик порушення функції однієї з них при патології іншої [6]. Симптоми старіння при хворобі Альцгеймера (ХА), особливо психічного старіння, набувають патологічного характеру, з'являючись у 70,6% випадків у віці від 50 до 60 років. ХА є найбільш несприятливим варіантом психічного старіння, коли практично всі сторони, що характеризують цей процес мають особливо злякисну течію [8]. Імунні порушення при ХА, вірогідно, можуть мати важливе значення в її патогенезі. Так, показано, що серед хворих на ХА у 39,7% у сироватці крові знаходили антитела до нейронів, а у спинномозковій рідині таких хворих знаходяться антитела, здатні впізнавати холінергічні нейрони [12]. Це явище може призводити до зміни електрофізіологічних показників, які залежать від рівня функціонування як кортикальних, так і підкіркових структур. Разом з тим, деякі вчені відкидають роль імунітету в генезі ХА і стверджують, що амілоїдні включення, характерні для ХА, пов'язані із локально індуктованим і незв'язаним з імунною системою хронічним запалювальним процесом [10]. В наступній роботі приведені результати комплексного вивчення стану імунної системи пацієнтів, що страждають на ХА.

Методика. Дослідження виконані на двох групах пацієнтів. Контрольна група складалася із психічно здорових людей (середній вік $58,3 \pm 5,3$ років), інтелектуально-мнестичні функції, емоційний статус котрих знаходились у межах вікової норми. Другу групу склали хворі на ХА (середній вік $59,4 \pm 5,6$ років). Клінічний діагноз ХА (з неускладненою течією) ставився на основі критеріїв, що викладені в DSM IV, при відсутності інформації на користь того, що дементний синдром міг бути викликаний травмою, судинним або інфекційним захворюванням. Для визначення імунного статусу використовувались наступні методики: визначення кількості В і Т – лімфоцитів та їх фракцій методом розеткоутворення, визначення концентрації імуноглобулінів класів А, М, G методом радіальної імунодифузії, визначення сенсibilізації лімфоцитів до мозкового антигену в реакції гальмування міграції лейкоцитів, визначення титру антитіл до комплексного мозкового антигена методом зустрічного імуоелектрофореза. Для аналізу результатів дослідження використовувалися непараметричні методи статистичної обробки даних (коефіцієнт Манна-Уїтні).

Результати та їх обговорення. Порівняння імунних показників виявило значні зміни між досліджуемими групами як в клітинному так і гуморальному імунітеті. Так, загальна кількість лімфоцитів, Т – хелперів та Т - супресорів при ХА значно знижена, в той час як кількість В - лімфоцитів практично не змінюється. Окремо слід зазначити триразове підвищення рівня

сенсibilізації лімфоцитів до мозкового антигену. Кількість імуноглобулінів різних класів при ХА також змінюється по-різному. Так, кількість Ig G зменшується, Ig A підвищується з 1.86 ± 0.13 г/л ($M \pm m$) до 5.75 ± 0.39 г/л, а кількість Ig M, збільшується з 1.21 ± 0.17 г/л до 1.48 ± 0.15 г/л. Результати досліджень представлені на рисунку 1. Одержані нами результати дозволяють зробити висновок про два явища, що спостерігаються при ХА: імунодефіцит та аутоімунний процес. Імунодефіцит характеризує зменшення рівня лімфоцитів та їх фракцій, зменшення кількості Ig G, про активацію аутоімунних процесів свідчать значно підвищений рівень сенсibilізації лімфоцитів до мозкового антигена та підвищення кількості Ig A, які здатні приймати участь в аутоімунних реакціях і, що особливо важливо, єдині із глобулінів, здатних запускати альтернативний шлях активації комплементу. Слід все ж таки відзначити, що аутореактивні лімфоцити постійно утворюються в первинних лімфоїдних органах, але не викликають аутоімунної реакції. Причина цього явища - надійна робота захисних механізмів: фізична та функціональна недосягаємість аутоантигена, наявність імуносупресорного механізму, індукція енергії [7]. Вірогідно, що при ХА ці процеси пошкоджені. Так, відзначено, що при ХА вже на ранніх стадіях спостерігається елімінація мозкового антигена в кров, так як порушується функція гематоенцефалічного бар'єру [2], а активність Т- супресорів (як показано на рисунку 1) зменшується, що виявляється недостатнім для контролю над аутоімунним процесом, індуктованим появою нового амілоїдного білка. Амілоїд може бути розпізнаний імунною системою як сигнал небезпеки (чужий білок) та сприяти виникненню аутоантитіл [13], а зменшення функції гематоенцефалічного бар'єру при ХА, можливо, тільки сприяє руйнівній дії антитіл на мембрани нейронів головного мозку [11]. На користь цього свідчить також підвищення рівня проліферації Т - лімфоцитів, пов'язане, як вважають, з формуванням в мозку амілоїдних структур [1]. Зміни в імунній системі викликають реакцію у структурах гіпоталамусу, гіпокампу, міндаліни, середнього мозку, блакитного п'ятна. І вже з перших хвилин порушення антигенного гомеостазу формується просторо-часовий патерн біоелектричної активності, яка притаманна реакції на імуноген. Нейрофізіологічні зміни при ХА викладені в наших ранніх публікаціях [3,4]. Якщо провести порівняльний аналіз нейрофізіологічних та імунних показників, то слід вказати на те, що зниження амплітуди істотної частини компонентів викликаних потенціалів мозку та зростання латентних періодів пізніх компонентів (P300) при ХА корелюють зі зростанням рівня Ig A в плазмі крові, підвищенням сенсibilізації лімфоцитів до мозкового антигену та зниженням кількості лімфоцитів у крові. В основі цього явища може

лежати порушення, насамперед, функції гіпокампу, структури, яка відіграє ведучу роль у фізіологічних механізмах уваги та пам'яті, формуючи, з одного боку, патерн біоелектричної активності мозку, а з іншого, забезпечуючи вплив на імунну систему, як одна із центральних структур апарату нейроімунотуляції. До того ж, обговорюючи нейроімунні взаємодії слід зазначити, що найбільш виражені структурні пошкодження виявлені при

ХА у тих самих структурах мозку, які, згідно з сучасними уявленнями належать до центрального апарату нервової регуляції функції імунної системи: гіпоталамус, гіпокамп, міндаліна, холінергічні нейрони базального ядра Мейнерта, норадренергічні нейрони блакитного п'ятна, дофамінергічні нейрони покрівлі та чорної субстанції, ядра шва [5, 9].

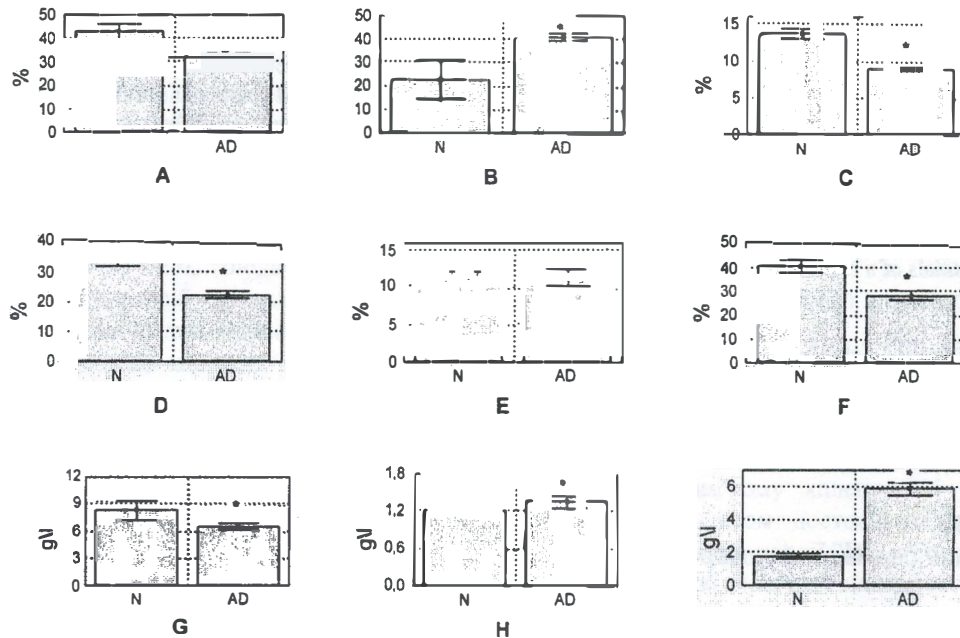


Рис. 1. Зміни імунного статусу пацієнтів з хворобою Альцгеймера (AD) у порівнянні з контрольною групою (N). А - кількість лімфоцитів, В - сенсibiлізація лімфоцитів до мозкового антигену, С - кількість Т - супресорів, D - кількість Т-хелперів, Е - кількість В - лімфоцитів, F - кількість Т - лімфоцитів, G - рівень Ig G, H - рівень Ig M, I - рівень Ig A. * - $p < 0,01$.

Таким чином, виявлені особливості імунної системи при ХА та обговорені механізми нейроімунних взаємодій вказують на те, що імунні порушення можуть лежати в основі

патогенетичних механізмів розвитку ХА. І це треба мати на увазі як при діагностиці ХА так і при проведенні патогенетичної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андросова Л.В., Семирина Т.В., Селезнева Н.Д. и др. Изменение иммунологических параметров при болезни Альцгеймера: связь с тяжестью заболевания // Журн. неврол. и психиатрии.-1995.-Т.95.- №1.-С.24-27.
2. Бадалян Л.О., Гроппа С.А., Ковальчук А.В. и др. Некоторые особенности иммунного статуса пациентов с болезнью Альцгеймера // Журн.невропатол. и психиатр.- 1993.-Т.93.- №2.-С.31 - 34.
3. Івнев Б.Б., Снегір А.Г. Компонент Р300 слухових викликаних потенціалів при хворобі Альцгеймера та фізіологічному старінні // Буков. медичний вісник.-1999.-Т.3.-№4.-С. 50-54
4. Івнев Б.Б., Абрамов В.А., Снегір А.Г. Изменение слуховых вызванных потенциалов мозга при болезни Альцгеймера // Журн. психиатрии и мед. психологии.-1999.-№2.-С.80-83
5. Иммунология и старение: Под ред. Т.Макинодона, Э.Юниса.-М.:Мир, 1980.-197 с.
6. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патология нервной регуляции в генезе иммунных расстройств при заболеваниях центральной нервной системы // Журн. неврол. и психиатрии.-1998.-№5.-С.60-64
7. Кудинов Ю.Г. Современные взгляды на патогенез аутоиммунных заболеваний // Медицинские вести.-1997.- №2.-С.31 -34.
8. Шахматов Н.Ф. Психическое старение: счастливое и болезненное. - М.:Медицина, 1996.-304 с.
9. Arnold S., Hyman B., Flory J. et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease // Cereb. Cortex.-1991.-Vol.1.- No1.-P.103-116.
10. Eikelenboom P., Berkenbosch F., Hack C. Et al. Neuroimmunological mechanisms in cerebral amyloid formation in

- Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging.- 1992.- Vol.13.- Suppl.- N 1.-P.86.
11. Kalaria R., Kroon S, Perry G. Serum proteins and the blood - brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging.-1992.-Vol.13.-Suppl.- N 1.-P.86 -87.
 12. Sugiura M., Yokoi Y., Maruyama H. Et al. Detection of anti - cerebral autoantibodies in schizophrenia and Alzheimer's disease // J. Clin. Immunol.- 1989.-Vol. 28.- N 1.- P.1 - 3.
 13. Tamaoka Akira, Sawamura Naoya, Odaka Asano et al. Amyloid - protein 1 - 42 / 43 (A 1 - 42 / 43) in cerebellar diffuse plaques: Enzyme - linked immunosorbent assay and immunocytochemical study // Brain Res.-1995.-V.679.- N 1.- P.151 156.

SUMMARY**CHANGES OF THE IMMUNE STATUS AND THEIR INFLUENCING ON NEUROPHYSIOLOGICAL INDEXES IN ALZHEIMER'S DISEASE****Ivnev B.B.**

The immune indexes (cell-like and humoral immunity) for two groups test are studied: the control group - mentally healthy people in the age of 58,3 + 5,3 years, it is intelligently - mental functions and emotional status which one laid within the limits of the age norm; second - patients suffering by Alzheimer's disease (AD) with an early start. Is rotined, that at AD total of lymphocytes and them T- of fractions (T-helper and T - supressor) is reduced, a sensibilization of lymphocytes to cerebral antigen considerably increases, quantity of immunoglobulins of the class G is reduced and quantity of immunoglobulins of classes A and M is enlarged. The problem of a role of immune violations disturbance in nosotropic pathogenetic gears of development of an aphrenia is considered in AD. The comparative analysis of changes of components of evoked potentials of a brain and immune violations is conducted in AD.