

Иммуногистохимическая верификация нейродегенеративных и микроциркуляторных изменений при деменциях

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Резюме. Приводятся результаты комплексного патоморфологического исследования умерших, страдавших болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. Отложения β -амилоида в ткани головного мозга отмечены у всех умерших как страдавших болезнью Альцгеймера, так и с прижизненно диагностированной сосудистой деменцией, кроме одного умершего в возрасте 55 лет только с диагностированной сосудистой деменцией. Отложения β -амилоидного белка как при болезни Альцгеймера, так и при сосудистой деменции найдены как вне-, так и внутриклеточно и представлены не только сформированными амилоидными бляшками, но и небольшими префибрилярными амилоидными нитями. Интенсивность накопления β -амилоида при болезни Альцгеймера была выше, но, в то же время, его обнаружение при сосудистой деменции могло свидетельствовать в пользу смешанной деменции. Известно, что медиобазальные отделы височных долей играют ведущую роль в механизмах консолидации информации и в большей степени страдают при деменциях, что связано, в основном, с интенсивным накоплением агрегированного амилоида в этих структурах: во всех отделах коры концентрация амилоидных бляшек была ниже ($3,8 \pm 0,99$ в 1 мм^2), чем в зоне гиппокампа ($7 \pm 1,91$ в 1 мм^2). Накопление этого белка в артериях микроциркуляторного русла наблюдалось также и при болезни Альцгеймера, причем более интенсивно. Васкуляризация мозговой ткани вокруг амилоидных бляшек была фокально снижена, а сами белковые отложения слабо экспрессировали CD31. Показано, что апоптоз может рассматриваться как основной механизм гибели нервных клеток не только при болезни Альцгеймера, но и при смешанной деменции, поскольку по мере прогрессирования заболевания амилоидогенез и нейродегенерация за счет поражения цереброваскулярного русла усугубляют проявления сосудистой мозговой недостаточности, церебральной ишемии, и, следовательно, интенсифицируют апоптоз.

Ключевые слова: деменция, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, смешанная деменция, амилоид, микроглия, апоптоз.

Введение. Патоморфологические изменения при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях с нарушением когнитивных функций на сегодняшний день изучены достаточно хорошо. К основным находкам, подтверждающим диагноз болезни Альцгеймера (БА), относят накопление агрегированных фрагментов внутри- и внеклеточного амилоидного белка в виде бляшек, деструктуризацию нейронального цитоскелета с образованием нейрофибриллярных сплетений. В то же время, в литературе практически не встречаются сведения о морфологических изменениях при смешанной деменции. Не приводятся данные о роли амилоидоза при цереброваскулярной патологии, сопровождающейся когнитивными нарушениями, его отложении в магистральных артериях и об изменении сосудов микроциркуляторного русла. Мало внимания уделено изменениям астроглии, олигодендроглии и микроглии как при БА, так и при сосудистой деменции (СмД). Не определен основной механизм клеточной гибели при сосудистой и смешанной деменции (СмД). По данным А.Ю. Емелина [2], у большинства пациентов с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» при патоморфологическом исследовании можно выявить отложения амилоида, обнаруживаю-

щиеся как в межклеточном пространстве, так и внутри нейронов и представленные не только сформированными сенильными бляшками, но и диффузными скоплениями амилоидных нитей. Кроме того, нейроны с признаками апоптоза, составлявшие около 90% всего клеточного пула у больных, страдавших БА, при СмД также выявляются в 18–48% наблюдений. Для диагностики СмД применяются клинические и нейровизуализационные критерии возможной БА в сочетании с цереброваскулярным заболеванием как два различных состояния, при этом причинная связь между сосудистым повреждением головного мозга и деменцией остается неопределенной. В исследовании К.А. Jellinger и J. Attems [17] проведена нейropатологическая оценка смешанной деменции. Были отобраны данные аутопсии верифицированной БА с наличием множественных сосудистых очагов или с крупными ишемическими очагами объемом 30–50 мл. Из 1500 аутопсий, исследованных авторами, 830 были отнесены к лицам с прижизненным клиническим диагнозом БА. По полученным результатам только 41,5–52% составляли «чистую» БА, 7% – атипичную БА, 16–20% – БА и цереброваскулярную болезнь и 9% – БА в сочетании с деменцией с тельцами Леви. Как при БА,

так и при СоД, васкулярные изменения часто затрагивали подкорковые структуры (базальные ганглии, таламус, гиппокамп, белое вещество) или характеризовались наличием множественных микроинфарктов, тогда как при СмД гораздо чаще встречались как обширные/полушарные инфаркты, так и множественные мелкие инфаркты, что, возможно, свидетельствует о различных патогенетических механизмах. При ранней/умеренной БА даже мелкие ишемические изменения, локализованные в стратегически важных зонах, могут индуцировать или усугублять когнитивный дефицит, в то время как при развернутой клинической картине БА, они встречаются гораздо реже. Таким образом, можно предполагать некий синергический эффект от нейродегенеративных и цереброваскулярных изменений при СмД.

В пользу доказательства такого эффекта также могут свидетельствовать данные о том, что частота сосудистых изменений в головном мозге и признаков церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) значительно выше у пациентов, страдающих БА, чем у относительно здоровых лиц пожилого возраста (57,34% против 33,2% и 94,1% против 33,3% соответственно). Однако выраженность патоморфологических признаков деменции по Брааку не коррелирует со степенью ЦАА [18].

С другой стороны, актуальным остается и вопрос, существует ли «чистая» СоД, которая у лиц старческого возраста по частоте превышает БА. По данным крупнейшего исследования 1110 страдавших деменцией и умерших в возрасте 60–99 лет, только у 10,8% была верифицирована «чистая» СоД. БА же встречалась в 45,6% наблюдений, а СмД – в 27,8% случаев. Частота БА, СмД (БА плюс ЦВБ) и БА с минимальными цереброваскулярными изменениями значительно повышалась с возрастом. При более детальном возрастном анализе было подтверждено наличие «чистой» СоД в пожилом возрасте, однако после 90 лет такие формы практически не встречались. Частота СоД снижалась с 60 до 90 лет с 15 до 8,7% соответственно. 85% пациентов с «чистой» СоД имели в анамнезе сахарный диабет, 75% – перенесли инсульт, 95% – морфологические признаки артериальной гипертензии, 65% – инфаркт миокарда в анамнезе, 97% – артериосклеротическую микроангиопатию (ассоциированную с амилоидной ангиопатией в 23% случаев) и 90% – выраженное атеросклеротическое поражение крупных церебральных артерий. Похожие аутопсийные данные были и при СмД. Помимо этого, при СмД несколько меньшей была частота субкортикальных инфарктов, чем при СоД (43% против 60%) [16].

Среди иммуногистохимических маркеров состояния микроциркуляторного русла на сегодняшний день одним из основных является PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule-1), более широко известный как CD31 или EndoCAM. CD-31 считается важным иммуногистохимическим маркером состояния ангиогенеза. Роль PECAM-1 – трансмембранная передача сигнала межклеточного взаимодействия, что, в

частности, приводит к тромбозу, диапедезу лейкоцитов через сосудистую стенку в очаг воспаления [34]. Молекула адгезии PECAM-1 определяет выраженность эндотелиальной дисфункции, процессы апоптоза, гиперкоагуляции и тромбоза, воспаления и иммунного ответа, нарушений гомеостаза [27]. Это позволяет рассматривать CD-31 в качестве маркера эндотелиальной дисфункции [16]. Установлено, что уровень CD31 повышается в ликворе при обострении рассеянного склероза, в острой стадии ишемического инсульта, а также при БА, что может быть следствием его вовлечения в патогенез болезни на этапе амилоидогенеза и влиянии белка на микроциркуляцию. Его роль показана при паранеопластических энцефалитах и поражении нервной системы при синдроме приобретенного иммунодефицита [19]. Прогрессивное появление доказательств о роли цереброваскулярных нарушений при БА, тем не менее, пока не позволяет до конца установить патогенез СмД. В экспериментальных исследованиях на мышах с различными возрастными (12 месяцев) и трансгенными моделями БА при экспериментальной ишемии наблюдали эндотелиальную дисфункцию на уровне микроциркуляции преимущественно в проекции неокортекса, стриатума и гиппокампа. Кроме того, отмечалась значимая экспрессия коллагена, в особенности в медиобазальных церебральных структурах. Наиболее выраженная дегенерация эндотелиальных клеток отмечена у третьего поколения трансгенных по БА мышей [13]. Таким образом, на наш взгляд, определение экспрессии CD31 достаточно важно для выявления возможных проявлений микроциркуляторной дисфункции при БА.

Представляют интерес данные о механизмах гибели нейронов при деменциях. В случае апоптоза наиболее важное значение в развитии клеточной гибели имеют каспазы – внутриклеточные пептид-гидролазы различного вида [30]. Каспаза-3 – это ведущая эффекторная каспаза апоптоза, которая экспрессируется во всех тканях. В патогенезе БА, как известно, существенная роль принадлежит накоплению в пирамидальных нейронах, нейронах гиппокампа и других агрегатов β -амилоидного пептида, который инициирует апоптоз перекрестным связыванием TNF-R1 рецептора и активацией сигнального пути с участием каспаз. С. Troy et al. [32] выявили, что нейроны, не экспрессирующие каспазы, резистентны к апоптозу, индуцированному β -амилоидным пептидом. Образование альтернативных вариантов активированных пресенилинов под действием различных каспаз регулирует проведение сигналов апоптоза [4]. Протестирована различная экспрессия белков семейства каспаз в мозге крысы при развитии и старении, а также различная внутриклеточная локализация этих белков в мозге взрослых крыс. Установлено, что уровень экспрессии каспазы-3 в мозге изменяется с возрастом, а в клетках головного мозга взрослых особей крыс этот фермент присутствует во всех внутриклеточных структурах. В 2000 г. были проведены эксперименты по моделированию БА на крысах и исследование

молекулярных механизмов этой патологии. При интрагиппокампаальном введении крысам нейротоксического фрагмента β -амилоидного пептида (25–35) было выявлено достоверное увеличение активности каспазы-3 в гиппокампе. Таким образом, при БА каспазы, и в частности, каспаза-3 играют ведущую роль в реализации механизма программированной гибели нейронов.

Не менее важное значение, на наш взгляд, имеют исследования состояния различных видов глии. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) является одним из главных иммуноцитохимических маркеров астроцитов – важнейшего представителя макроглии в центральной нервной системе. GFAP широко применяется в диагностических целях и в экспериментальных работах при исследовании функций нервной системы в норме и при патологии [3]. Известно, что именно накопление GFAP связано с обеспечением астроцитами барьерных функций. GFAP является структурным компонентом цитоскелета зрелых астроцитов. В связи с этим нарушение целостности мембран астроцитарных клеток, регистрируемое по наличию его повышенных концентраций в сыворотке крови, с одной стороны, свидетельствует о нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, а с другой – является предиктором гибели нейрональных клеток. Статистически значимое увеличение GFAP при ишемическом повреждении головного мозга наблюдалось в течение 4,5–8 ч [5]. На основании этого GFAP называют главным иммуноцитохимическим маркером астроглиоза. Кроме того, появились данные, указывающие на заинтересованность GFAP в процессах регенерации и синаптической пластичности [24]. В ходе сравнительного изучения экспрессии GFAP в группах больных, страдающих БА и шизофренией, было установлено, что по количеству GFAP-позитивных клеток больные шизофренией приближались к контрольной группе, состоящей из здоровых обследуемых, в то время как при БА этот показатель был значительно повышен [8]. На животных моделях также удалось установить взаимосвязь между повышением GFAP и интенсивностью атрофии астроцитарной глии [9]. Такие изменения при БА характерны для всех видов глии, причем в белом веществе и в полушариях мозжечка выражены интенсивнее, чем в церебральной коре [6].

Роль изменений макроглии при БА оценивалась в комплексном клинко-патологическом исследовании с участием 26 больных. Прижизненно оценивалось состояние когнитивных функций, посмертно – измерялась объемная плотность CD68-иммунореактивной макроглии, сенильных бляшек и отложений β -амилоида, а также численная плотность нейрофибриллярных клубков в проекции 9-го поля по Бродману (средняя лобная извилина). Было показано, что тяжесть деменции достоверно коррелирует с объемной плотностью β -амилоида и численной плотностью нейрофибриллярных клубков. Объемная плотность макроглии и сенильных бляшек сильно

коррелировали между собой. При сопоставлении результатов исследования умерших на разных стадиях патологического процесса установлено, что повышенная плотность иммунореактивной макроглии CD68 и отложения амилоида появились почти одновременно на ранней стадии патологического каскада. На более поздних этапах болезни плотность макроглии уменьшалась, в то время как β -амилоид и нейрофибриллярные клубки по-прежнему определялись. Выраженность же интеллектуально-мнестического дефицита была в большей степени связана с интенсивностью накопления амилоидного белка и тау-протеина, нежели плотностью макроглии. Такие особенности прослеживались на ранних этапах болезни [7].

Цель исследования. Используя современные методики иммуногистохимического анализа изучить изменения головного мозга у умерших, страдавших болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией.

Материалы и методы. Проанализированы результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования мозга 12 умерших, прижизненно страдавших деменцией при цереброваскулярной болезни и болезни Альцгеймера. Исследование выполнено в срезах ткани мозга толщиной 5 мкм после предварительной фиксации в 10% нейтральном формалине, проведения через восходящие спирты и заливки в парафин, по общепринятым методикам для аутопатов головного мозга. Для иммуногистохимического исследования использовались мышиные моноклональные антитела к Caspase-3 в разведении 1/300 фирмы «Abcam» (Соединенные Штаты Америки – США), к CD3 в разведении 1/200, CD4 в разведении 1/80, CD8 в разведении 1/100, CD68 в разведении 1/2500, CD31 в разведении 1/100, к β -амилоиду в разведении 1/100, к А-амилоиду в разведении 1/100 фирмы «Thermo» (США), и к GFAP в разведении 1/100 фирмы «DBS» (США), а также полимерная иммуногистохимическая система визуализации Lab Vision Quanto DAB фирмы «Thermo» (США) и аппарат для автоматического иммуногистохимического окрашивания Autostainer A360 фирмы «Thermo» (США).

Оценивалось качественное и количественное содержание β -амилоидного ($A\beta$ -42) белка в головном мозге: внутриклеточные нейрональные амилоидные бляшки, внеклеточные отложения β -амилоида – диффузные амилоидные бляшки, отложения амилоида в стенке артерий магистральных сосудов и амилоидная микроангиопатия. Определяли состояние нейронов и различных видов глии, для чего применялись маркеры, определяющие апоптоз (каспазы-3), состояние астроцитарной глии (GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок), макроглии (CD68). Вифицировали состояние микроциркуляторного русла при помощи визуализации экспрессии CD31 в эндотелии сосудов. В качестве оптически-плотной метки, маркирующей продукт реакции антиген-антитело в ткани, использовался диаминобензидин (DAB). Экспрессия изучаемых антигенов в ткани носила характер отчетливого

коричневого внутриклеточного (цитоплазматического) и внеклеточного окрашивания при изучении в проходящем свете при увеличении $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$.

С целью математической оценки выраженности церебрального амилоидоза производился подсчет частоты встречаемости выявленных изменений в 11 полях зрения, что по площади соответствовало 1 мм^2 . Для повышения достоверности расчетов использовалось усредненное значение от числа определенных выявленных изменений в 11 полях зрения.

Результаты и их обсуждение. Отложения β -амилоида в ткани головного мозга отмечены у всех умерших как страдавших БА, так и с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция», кроме одного умершего в возрасте 55 лет только с диагностированной СоД. Одной из основных гипотез в развитии БА на сегодняшний день является гипотеза амилоидогенеза и тау-патии, основанная на интрацеребральном отложении агрегированных фрагментов амилоидного белка. Фибриллярный амилоид откладывается в стенках церебральных сосудов и в паренхиме головного мозга с формированием так называемых «сенильных бляшек». При этом отложение нерастворимых форм амилоида приводит к гибели нейронов, находящихся рядом с сенильными бляшками как вследствие его прямого цитотоксического действия, так и включения ряда опосредованных механизмов, в том числе стимуляции деструкции внутренней мембраны нейрона с развитием так называемых «нейрофибриллярных клубков» [28]. Длительное время полагали, что отложение амилоида ограничивается внеклеточным пространством, однако в ряде патоморфологических исследований была обнаружена и внутриклеточная локализация β -амилоида [1]. В нашем исследовании отложения амилоидного белка как при БА, так и при СоД также найдены и вне-, и внутриклеточно в некоторых крупных нейронах лобной и височной коры головного мозга и представлены не только сформированными амилоидными бляшками, но и небольшими диффузными (префибриллярными) амилоидными нитями (рис. 1). Среднее значение содержания амилоидных бляшек колебалось у умерших, страдавших разными видами деменции. При БА в 1

мм^2 обнаруживали $8,0 \pm 1,36$ бляшек, в то время как при СоД – $1,5 \pm 0,63$.

Безусловно, при БА, верифицированной прижизненно, интенсивность накопления $A\beta$ -амилоида была выше, но, в то же время, его обнаружение при СоД могло свидетельствовать в пользу смешанной природы заболевания. При оценке различий по областям коры головного мозга было показано, что во всех ее отделах концентрация амилоидных бляшек ниже ($3,8 \pm 0,99$ в 1 мм^2), чем в зоне гиппокампа ($7,0 \pm 1,91$ в 1 мм^2). Таким образом, безусловно, медиобазальные отделы височных долей, играя ведущую роль в механизмах консолидации информации, в большей степени страдают при деменциях, что связано, в основном, с интенсивным накоплением агрегированного амилоида в этих структурах. Кроме того, именно в проекции гиппокампа чаще встречаются префибриллярные отложения амилоида, что, возможно, подтверждает их особую высокую токсичность [33].

Взаимосвязь сосудистого и нейродегенеративного процессов сегодня не вызывает сомнений и подтверждена в клинических и патоморфологических исследованиях [21]. Патоморфологическое исследование материала, полученного нами от умерших в специализированном психиатрическом стационаре с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция», обнаружило отложения $A\beta$ -амилоидного белка в стенках сосудов (рис. 2). Вместе с тем, накопление этого белка в артериях микроциркуляторного русла наблюдалось также и при БА, причем более интенсивно.

В ходе исследования изучалось состояние микроциркуляторного русла при деменции. Маркер CD31 позволил визуализировать дисфункцию эндотелия, проявляющуюся в неравномерном набухании эндотелиальных клеток с неравномерным сужением сосудов капиллярного типа, как при БА, так и при СоД, без существенных различий между группами по ее интенсивности. Кроме того, удалось установить зависимость между выраженностью эндотелиальных нарушений и состоянием астроцитарной глии: гиперплазия CD31-позитивного эндотелия сильно коррелировала с ее маркером – GFAP ($r=0,83$; $p<0,05$), рисунок 3.

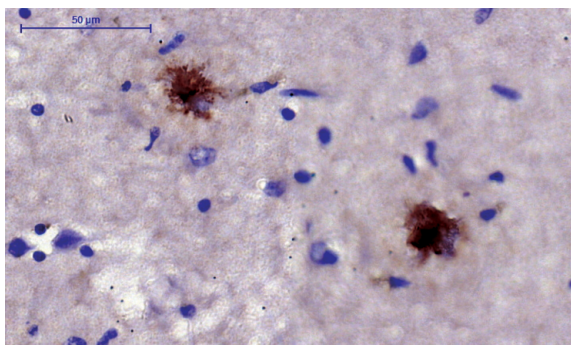


Рис. 1. β -амилоид-позитивные бляшки (коричневое окрашивание) в паренхиме коры головного мозга больной Б. 76 лет, умершей с прижизненно диагностированной СоД. ИГХ-метод, DAB. Ув. $\times 400$

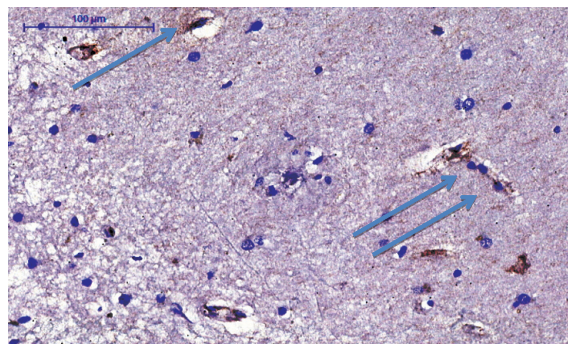


Рис. 2. Скопление амилоидного ($A\beta$ -амилоид) белка в интимах сосудов микроциркуляторного русла ткани коры головного мозга у умершей Л., 80 лет с прижизненно диагностированной БА. ИГХ-метод, DAB. Ув. $\times 200$

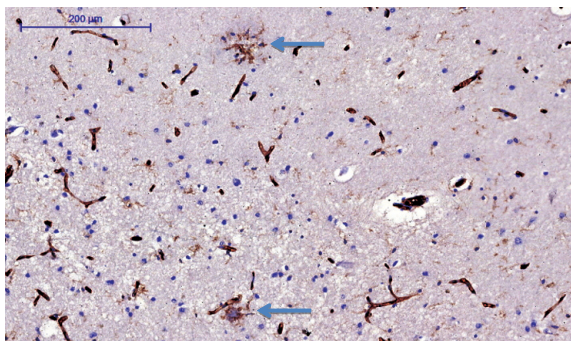


Рис. 3. Неравномерность васкуляризации (по экспрессии CD31, коричневое окрашивание) в области амилоидных бляшек (стрелки) у умершей Д., 88 лет с прижизненно диагностированной БА. ИГХ-метод, DAB. Ув. $\times 100$

Кроме того, васкуляризация мозговой ткани вокруг амилоидных бляшек была фокально снижена, а сами белковые отложения слабо экспрессировали (гранулярно-глыбчатая экспрессия) CD31, по всей видимости, маркирующего обломки разрушенных эндотелиальных клеток в зоне амилоидной бляшки (рис. 4).

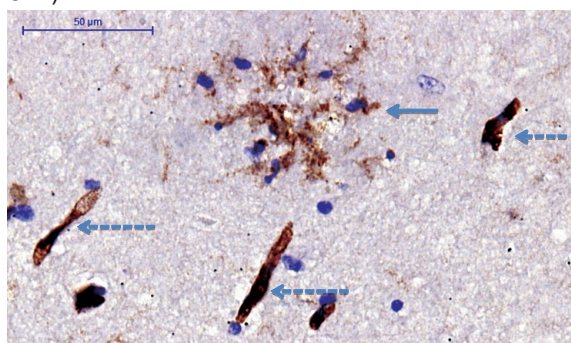


Рис. 4. Экспрессия CD31 в области отложения амилоида (стрелка), набухание эндотелия и неравномерное сужение сосудов капиллярного типа (пунктирные стрелки) у умершей Д., 88 лет с прижизненно диагностированной БА. ИГХ-метод, DAB. Ув. $\times 400$

В свою очередь, выраженность пролиферации астроцитарной глии (по экспрессии GFAP) коррелировала с уровнем экспрессии каспазы-3 ($r=0,71$; $p<0,05$). То есть, апоптоз нейронов сопровождается реактивной пролиферацией астроцитарной глии, приводя к формированию разной степени выраженности астроглиоза (рис. 5). Крайней степени выраженности такие изменения достигали в зоне патологических отложений белковых депозитов, где наблюдается формирование плотных «астроглиальных» узелков.

Состояние микроглии (CD68) также связано с выраженностью экспрессии каспазы-3 ($r=0,75$; $p<0,05$). Наибольшая выраженность пролиферации микроглии была отмечена в непосредственной близости от амилоидных бляшек. CD68-позитивные клетки микроглии формировали перифокальные скопления (рис. 6).

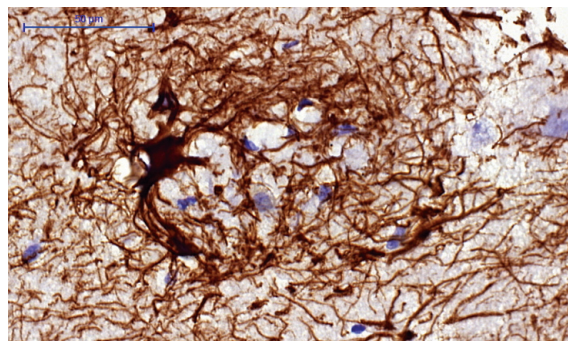


Рис. 5. Выраженная перифокальная реакция астроцитарной глии (по экспрессии GFAP) в зоне амилоидной бляшки в ткани головного мозга больной Б., 76 лет, умершей с прижизненно диагностированной СоД. ИГХ-метод, DAB. Ув. $\times 100$

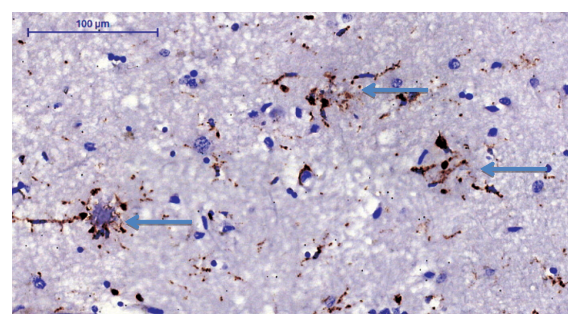


Рис. 6. Выраженная перифокальная пролиферация микроглии (по экспрессии CD68) вокруг амилоидных бляшек (стрелки) в ткани головного мозга у умершей Б., 76 лет с прижизненно диагностированной СоД. ИГХ-метод, DAB. Ув. $\times 200$

Наиболее интенсивная экспрессия каспазы-3 была отмечена в медиобазальных отделах лобных долей, что позволяло утверждать о преобладании механизмов программированной клеточной гибели именно в этих отделах головного мозга. Такие изменения определялись у обеих групп больных, коррелируя с отложением β -амилоидного белка в этой области.

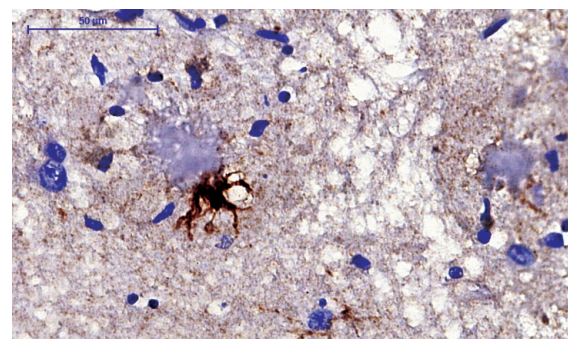


Рис. 7. Обильная экспрессия каспазы-3 в нервной клетке, расположенной в области амилоидной бляшки (коричневое окрашивание) в ткани головного мозга у умершей Б., 76 лет с прижизненно диагностированной СоД. ИГХ-метод, DAB. Ув. $\times 200$

Апоптоз, по всей вероятности, может рассматриваться как основной механизм гибели нервных клеток не только при БА, но и при смешанной деменции. При этом регуляция интенсивности механизмов программированной гибели клеток, в том числе различными каспазами, может определять для каждой клетки степень ее функционального состояния. Иммуногистохимически такие же нейроны обнаруживались, хотя и значительно реже, у умерших с прижизненно диагностированной СоД, подтверждая возможное сосуществование нейродегенеративного и цереброваскулярного процесса при сосудистой, нейродегенеративной и смешанной деменции.

Заключение. Клиническая верификация «чистых» сосудистых или альцгеймеровских форм деменции зачастую является ошибочной. Использование прижизненных маркеров деменции различного типа не является совершенным и позволяет установить только возможный диагноз, что часто приводит к диагностическим ошибкам. По всей вероятности, именно стадия болезни и выраженность когнитивных нарушений, как основного ее клинического проявления, определяет сочетанное цереброваскулярное и нейродегенеративное повреждение. Иными словами, по мере прогрессирования заболевания, амилоидогенез и нейродегенерация за счет поражения цереброваскулярного русла усугубляют проявления сосудистой мозговой недостаточности, церебральной ишемии, интенсифицируют апоптоз. Патоморфологическое исследование позволяет не только уточнить ведущую причину развития когнитивных нарушений, но и оценить основные этиопатогенетические изменения при всех видах деменции.

Литература

1. Гайкова, О.Н. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции / О.Н. Гайкова [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 3 (39). – С. 193–200.
2. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни / А.Ю. Емелин: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2010. – 413 с.
3. Калининченко, С.Г. Индукция NO-синтазы и глиального кислого фибриллярного белка в астроцитах височной коры крыс с аудиогенной эпилептиформной реакцией / С.Г. Калининченко // Морфология. – 2004. – Т. 125, № 3. – С. 68–73.
4. Мартынова, Е.А. Регуляция активности каспаз в апоптозе / Е.А. Мартынова // Биоорганическая химия. – 2003. – Т. 29, № 5. – С. 518–543.
5. Моргун, А.В. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / А.В. Моргун [и др.] // Сибирск. мед. обозр. – 2013. – № 3. – С. 3–10.
6. Alvarez, M.I. Astroglial cell subtypes in the cerebella of normal adults, elderly adults, and patients with Alzheimer's disease: a histological and immunohistochemical comparison / M.I. Alvarez [et al.] // Glia. – 2015. – Vol. 63, № 2. – P. 287–312.
7. Arends, Y.M. Microglia, amyloid and dementia in Alzheimer disease. A correlative study / Y.M. Arends [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 39–47.
8. Arnold, S.E. Glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytosis in elderly patients with schizophrenia and dementia / S.E. Arnold [et al.] // Acta Neuropathol. – 1996. – Vol. 91, № 3. – P. 269–277.
9. Beauquis, J. Hippocampal and cognitive alterations precede amyloid deposition in a mouse model for Alzheimer's disease / J. Beauquis [et al.] // Medicina (B Aires). – 2014. – Vol. 74, № 4. – P. 282–286.
10. Debra, K. A new role for platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31): inhibition of TCR-mediated signal transduction-1 / K. Debra, P. Newton-Nash, P.J. Newman // The journal of immunology. – 1999. – Vol. 163, № 4. – P. 682–688.
11. Frenkel, D. Nasal vaccination with myelin oligodendrocyte glycoprotein reduces stroke size by inducing IL-10-producing CD4+ T cells / D. Frenkel [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, № 4. – P. 6549–6555.
12. Hauben, E. Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion / E. Hauben [et al.] // J. Neurosci. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 6421–6430.
13. Hawkes, C.A. Stroke-induced opposite and age-dependent changes of vessel-associated markers in co-morbid transgenic mice with Alzheimer-like alterations / C.A. Hawkes [et al.] // Exp. Neurol. – 2013. – Vol. 250, № 6. – P. 270–281.
14. Heneka, M.T. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice / M.T. Heneka [et al.] // Nature. – 2013. – Vol. 493, № 11. – P. 674–678.
15. Holmoy, T. T cells in amyotrophic lateral sclerosis / T. Holmoy // Eur. J. Neurol. – 2008. – Vol. 15. – P. 360–366.
16. Jellinger, K.A. Is there pure vascular dementia in old age? / K.A. Jellinger, J. Attems // J. Neurol. Sci. – 2010. – Vol. 299, № 1-2. – P. 150–154.
17. Jellinger, K.A. Neuropathological evaluation of mixed dementia / K.A. Jellinger, J. Attems // J. Neurol. Sci. – 2007. – Vol. 15, № 1-2. – P. 80–87.
18. Jellinger, K.A. Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease / K.A. Jellinger, J. Attems // J. Neurol. Sci. – 2005. – Vol. 229–230. – P. 37–41.
19. Kalinowska, A. PECAM-1, a key player in neuroinflammation / A. Kalinowska, J. Losy // Eur. J. Neurol. – 2006. – Vol. 13, № 12. – P. 1284–1290.
20. Kilic, M. Formation of noncanonical high molecular weight caspase-3 and -6 complexes and activation of caspase-12 during serum starvation induced apoptosis in AKR-2B mouse fibroblasts / M. Kilic [et al.] // Cell Death Differ. – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 125–137.
21. Korczyn, A.D. Mixed dementia — the most common cause of dementia / A.D. Korczyn // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 977. – P. 129–134.
22. Lueg, G. Clinical relevance of specific T-cell activation in the blood and cerebrospinal fluid of patients with mild Alzheimer's disease / G. Lueg [et al.] // Neurobiol. Aging. – 2015. – Vol. 36, № 1. – P. 81–89.
23. Lurain, N.S. Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease / N.S. Lurain [et al.] // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 208, № 4. – P. 564–572.
24. Middelorp, J. GFAP in health and disease / J. Middelorp, E.M. Hol // Prog. Neurobiol. – 2011. – Vol. 93, № 3. – P. 421–443.
25. Monsonogo, A. CD4 T-cells in immunity and immunotherapy of Alzheimer's disease / A. Monsonogo, A. Nemirovsky, I. Harpaz // Immunology. – 2013. – Vol. 139, № 4. – P. 438–446.
26. Monsonogo, A. Increased T-cell reactivity to amyloid b protein in older humans and patients with Alzheimer disease / A. Monsonogo [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 415–422.
27. Muller, W.A. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes / W.A. Muller, S.A. Weigl, X. Deng // J. Exp. Med. – 1993. – Vol. 178, № 2. – P. 449–460.
28. Nagy, Z. The last neuronal division: a unifying hypothesis for the pathogenesis of Alzheimer's disease / Z. Nagy // J. Cell. Mol. Med. – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 531–541.

29. Panda, A. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age / A. Panda [et al.] // Trends Immunol. – 2009. – Vol. 30. – P. 325–333.
30. Stennike, H. Properties of the caspases / H. Stennike, G. Salvesen // Biochem. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1387, № 1–2. – P. 17–31.
31. Tremblay, M.E. Effects of aging and sensory loss on glial cells in mouse visual and auditory cortices / M.E. Tremblay [et al.] // Glia. – 2012. – Vol. 60, №4. – P. 541–558.
32. Troy, C. Caspase mediates neuronal cell death induced by β -amyloid / C. Troy [et al.] // J. Neurosci. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 1386–1392.
33. Walsh, D.M. Amyloid- β oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition / D.M. Walsh [et al.] // Biochem. Soc. Trans. – 2002. – № 30. – P. 552–557.
34. Wu, X.-W. Binding properties and inhibition of platelet aggregation by a monoclonal antibody to CD 31 (PECAM-1) / X.-W. Wu // Arteriosclerosis, thrombosis, vasc. biol. – 1997. – Vol. 17, № 1. – P. 3154–3158.

V.Yu. Lobzin, V.E. Karev

Immunohistochemical evaluation of neurodegenerative and vascular lesions in dementias

Abstract. The results of our own pathologic study including died with Alzheimer's disease and vascular dementia are represented. β -amyloid deposits in the brain tissue were observed in all cases, both with Alzheimer's disease and in diagnosed vascular dementia, except for one who died at age 55 with vascular dementia. Deposits of amyloid β -protein in both Alzheimer's disease and vascular dementia were found both extra- and intracellularly and are not only formed amyloid plaques but also small prefibrillar amyloid filaments. The intensity of the beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease was higher, but at the same time it's detection in vascular dementia cases may confirm mixed dementia. Medial temporal lobes play a leading role in the consolidation of the mechanisms of information and suffer disproportionately in dementia, which was associated mainly with intensive accumulation of aggregated β -amyloid in these compartments: in all cortex regions the concentration of amyloid plaques was significantly lower ($3,8 \pm 0,99$ to 1 mm^2) than in the hippocampus ($7 \pm 1,91$ to 1 mm^2). The accumulation of this protein in microvasculature arteries was also observed in Alzheimer's disease, and even more intensively. Vascularization of tissue around the amyloid plaques was focally decreased and protein deposits themselves weakly expressed CD31. Apoptosis can be regarded as main mechanism of neuronal death not only in Alzheimer's disease but also in mixed dementia, because the progression of neurodegeneration and amyloid deposition potentiate cerebral vascular insufficiency, cerebral ischemia, and thus intensify apoptosis.

Key words: dementia, cognitive impairment, Alzheimer's disease, vascular dementia, mixed dementia, amyloid microglia, apoptosis

Контактный телефон: +7-911-911-41-48; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru