

DOI: 10.26693/jmbs03.04.206

УДК 616.153.96:616.894

Соколік В. В.

СПЕЦИФІКА ГЕНЕРАЛІЗАЦІЇ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДІЛЯНКИ ВПЛИВУ В-АМІЛОЇДНИХ ПЕПТИДІВ ТА ВІКУ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна

Sokolik67@rambler.ru

За гіпотезою амілоїдного каскаду β -амілоїдні пептиди є головною патогенічною ланкою у розвитку амілоїдозу при нейродегенеративній патології. Показано, що відкладення β -амілоїду і формування сенільних бляшок супроводжує активація вродженої імунної системи. Досліджували поширення прозапального ефекту β -амілоїдних пептидів у філогенетично відмінних відділах головного мозку щурів-самців 6- і 18-міс. віку ($n = 55$). Осередки запалення створювали шляхом введення суспензії агрегатів Human Amyloid β Protein Fragment 1-40 або 1-42 (15 нМ) до неокортексу, гіпокампу або нюхових цибулин. Тваринам груп порівняння інфузували відповідний об'єм розчинника. Контролем були інтактні щури репрезентативного віку і статі. Через місяць після створення моделі нейрозапалення у супернатантах нервової тканини встановлювали концентрації цитокінів: фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-10. Виявили, що незалежно від локалізації (неокортікальна, гіпокампадна або бульбарна) вогнища запального процесу, обумовленого токсичним впливом агрегатів β -амілоїдних пептидів, активація цитокінової ланки запалення відбувалася безпосередньо у ділянці прямого впливу прозапального чинника та поширювалася у напрямку від філогенетично молодших структур головного мозку до більш древніх: неокортекс \rightarrow гіпокамп \rightarrow нюхові цибулини. Вікові передумови хронічного нейрозапалення ймовірно пов'язані з перевантаженням нейрональних мереж неокортексу і гіпокампу.

Ключові слова: цитокіни, неокортекс, гіпокамп, нюхових цибулини, філогенетичний вік.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії у складі ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» «Вивчити ранні біологічні предиктори розвитку нейродегенеративної патології та розробити підходи щодо попередження порушень функції мозку (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0118U003043.

Вступ. β -Амілоїдний пептид ($A\beta$) є частиною протеїну свого попередника (APP) та активним учасником амілоїдогенного патогенезу [15,19]. При неамілоїдогенному процесінгу попередника цього пептиду α - і γ -секретази розрізають зону $A\beta$ майже навпіл і пептид не утворюється. Натомість у разі амілоїдогенного процесінгу APP спостерігається вищеплення β -амілоїдного пептида під дією β - і γ -секретаз. Останній у позаклітинному просторі агрегує з утворенням сферичних олігомерів або довгих нерозчинних фібрил, які є ключовим компонентом амілоїдних (сенільних) бляшок [14–17]. Перемикачем поміж амілоїдогенним і неамілоїдогенним процесінгом APP вважають фосфорилування останнього. За гіпотезою амілоїдного каскаду $A\beta$ є головною патогенічною ланкою у розвитку амілоїдозу при хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона і деяких інших нейродегенеративних захворювань [5, 8, 11, 13]. У пацієнтів з хворобою Альцгеймера відкладення β -амілоїду супроводжується активацією вродженої імунної системи за безпосередньої участі нейроглії [2, 9, 10, 18]. Проте напрямок розповсюдження нейрозапалення поміж відділами головного мозку на початку амілоїдогенного процесу залишається невизначеним.

Мета дослідження полягала в дослідженні специфіки генералізації запального процесу у головному мозку щурів у залежності від ділянки впливу агрегатів β -амілоїдних пептидів та віку.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було виконане на щурах-самцях 6-місячного віку ($n = 37$) вагою 200–250 г та 18-місячного віку ($n = 18$) вагою 300–350 г. Тварини перебували на 12-годинному циклі світло-темрява, стандартному кормі для гризунів і водопровідній воді. Експериментальні протоколи були проведені відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують в експериментах та інших наукових намірах (Strasbourg, 2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що ухвалені V національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Моделювання вікових змін та осередків запалення у філогенетично різних відділах головного

мозку відтворювали шляхом інфузії агрегатів β -амілоїдних пептидів 40 або 42 ($A\beta_{40}$ або $A\beta_{42}$) до лобно-фронтальної кори, гіпокампу або нюхових цибулин дослідних тварин з наступним визначенням цитокинового статусу відповідних відділів головного мозку щурів 6 і 18 місячного віку.

β -Амілоїди пептиди 40 або 42 (Human Amyloid β Protein Fragment 1-40 або 1-42, Sigma-Aldrich), розчинені у бідистильованій воді, було агреговано протягом 24 годин при 37 °С. Великі грубі конгломерати диспергували ультразвуком і стерилізували безпосередньо перед введенням. Одноразове унілатерального введення суспензії агрегатів β -амілоїдних пептидів в дозі 15 нМ було проведено наступним чином: $A\beta_{40}$ до неокортексу або нюхових цибулин та $A\beta_{42}$ до гіпокампу головного мозку щурів. Об'єм суспензії складав 10 мкл на тварину, який інфузували протягом 5 хвилин. Щурам з груп порівняння вводили відповідний об'єм розчинника – бідистильованої води (H_2O). Стереотаксичні координати лівої частини лобно-фронтальної кори, лівого гіпокампу та лівої нюхової цибулини (табл. 1), до яких відбувалося введення, визначали за картою головного мозку щурів [3]. Стереотаксичні операції у тварин проводили під загальним наркозом, використовуючи внутрішньочеревні ін'єкції тіопенталу, у дозі 50 мг/кг маси тіла. Узагальнення розподілу і характеристика груп експериментальних тварин наведено у таблиці 1.

Через 1 місяць після моделювання запального процесу тварин декапітували. Зразки неокортексу, гіпокампу і нюхових цибулин заморожували і зберігали при -20 °С. Тканини відповідних відділів го-

ловного мозку щурів гомогенізували у Трис-буфері (50 mM трис-HCl, 150 mM NaCl, pH 7,5), центрифугували при 14 000 об/хв. протягом 5 хвилин та збирали супернатат. Зразки супернатанту неокортексу, гіпокампу і нюхових цибулин були використані для визначення цитокінів імуноферментним (ІФА) методом відповідно до протоколів Rat ELISA Kits Invitrogen BCM DIAGNOSTICS, USA для інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10) і фактору некрозу пухлин- α (TNF- α). Оптичну густину зчитували мікропланшетним аналізатором GBG Stat FAX 2100 (USA) при 450 нм з корекцією довжини хвилі при 630 нм. Дані ІФА перераховували на грам загального протеїну. Концентрацію загального протеїну визначали методом Лоурі [12].

Отримані дані опрацьовували статистично, вірогідність розбіжностей оцінювали за t-критерієм Фішера-Стьюдента. Критичним рівнем значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез вважали 0,05.

Результати досліджень та їх обговорення

1. Індукція запального процесу у філогенетично різних відділах головного мозку агрегатами β -амілоїдних пептидів. Для моделювання запального становища у відділах головного мозку тварин була задіяна одноразова лівостороння інфузія суспензії агрегатів β -амілоїдних пептидів 40 або 42 до неокортексу, гіпокампу або *Bulbus olfactorius* з відповідними стереотаксичними координатами (табл. 1).

1.1. Неокортикальна локалізація запального вогнища. Через 1 місяць після інтрацеребрального введення екзогенних агрегатів $A\beta_{40}$ запальний процес виник не лише у ділянці прямого впливу

прозапального чинника, але й розповсюдився до гіпокампу дослідних тварин (табл. 2). А саме, в неокортексі головного мозку щурів Дослідної групи 1 вірогідно зріс (на 120%) рівень прозапального TNF α та виснажився (на 78%) вміст антизапального IL-10, порівняно з показниками Контролю. Проте, зіставлення з показниками щурів Групи порівняння 1, яким було інтрацеребрально інфузовано лише розчинник (H_2O), показало, що наслідком прозапальної дії агрегатів $A\beta_{40}$ було накопичення TNF α , а зменшення концентрації IL-10 завдячує напевно хірургічному втручанню, бо

Таблиця 1 – Характеристика груп експериментальних тварин

Група \ Характеристика	Вік міс.	Вплив	Локалізація впливу, стереотаксичні координати	Час впливу
Контрольна група, n=10	6	–	–	–
Віковий контроль, n=6	18	Час	загальна	1 рік
Дослідна група 1, n=8	6	$A\beta_{40}$	Неокортекс <i>AP +1 мм; L+1,8 мм; H +1,8 мм</i>	1 міс.
Дослідна група 2, n=6	6	$A\beta_{42}$	Гіпокамп <i>AP +2 мм; L+2 мм; H +3,5 мм</i>	1 міс.
Дослідна група 3, n=6	18	$A\beta_{40}$	Нюхова цибулина <i>AP -6 мм; L+0,5 мм; H +2,5 мм</i>	1 міс.
Група порівняння 1, n=7	6	H_2O	Неокортекс <i>AP +1 мм; L+1,8 мм; H +1,8 мм</i>	1 міс.
Група порівняння 2, n=6	6	H_2O	Гіпокамп <i>AP +2 мм; L+2 мм; H +3,5 мм</i>	1 міс.
Група порівняння 3, n=6	18	H_2O	Нюхова цибулина <i>AP -6 мм; L+0,5 мм; H +2,5 мм</i>	1 міс.

Примітки: $A\beta_{40}$ / $A\beta_{42}$ – агрегати β -амілоїдних пептидів 1-40 або 1-42; H_2O – вода; стереотаксичні координати відповідних відділів головного мозку щурів: *AP* – дистально, *L* – латерально, *H* – у глибину від точки перетину сагітального шва з брегмою (нульова точка).

Таблиця 2 – Вплив неокортикальної дії $A\beta_{40}$ на вміст цитокінів у неокортексі та гіпокампі головного мозку щурів

у нанограмах на грам протеїну			
Цитокін	TNF α	IL-6	IL-10
Група			
Неокортекс			
Контрольна група, n = 10	51 \pm 2,5	52,6 \pm 4,2	179,6 \pm 13,0
Дослідна група 1, n = 8	112,2 \pm 3,2 ¹⁾²⁾	67,1 \pm 3,8	38,9 \pm 6,8 ¹⁾
Група порівняння 1, n = 7	74,2 \pm 3,2 ¹⁾	68,0 \pm 3,8	42,0 \pm 6,8 ¹⁾
Гіпокамп			
Контрольна група, n = 10	50,8 \pm 2,1	57,3 \pm 8,3	130,4 \pm 11,0
Дослідна група 1, n = 8	98,1 \pm 2,0 ¹⁾²⁾	97,7 \pm 4,8 ¹⁾²⁾	195,7 \pm 5,7 ¹⁾
Група порівняння 1, n = 7	52,3 \pm 2,0	46,0 \pm 4,8	170,0 \pm 5,7

Примітки:¹⁾ – p \leq 0,05 порівняно до Контролю,
²⁾ – p \leq 0,05 при зіставленні з Групою порівняння 1.

виявилось однаковим у Дослідній групі 1 і у відповідній Групі порівняння 1. У гіпокампі щурів Дослідної групи 1 встановили вірогідне зростання рівня усіх досліджених цитокінів: TNF α на 93%, IL-6 на 71% та IL-10 на 50% (**табл. 2**).

І, як і в попередньому випадку, підвищення концентрації антизапального IL-10 спостерігалось і у гіпокампі тварин Групи порівняння 1 (на 30%), тобто не специфічно до впливу $A\beta_{40}$. Отже, виникнувши у неокортексі запальний процес поширюється до гіпокампу і не вщухає протягом місяця завдяки високим рівням прозапального TNF α у неокортексі і гіпокампі, а також амбівалентного IL-6 у гіпокампі головного мозку тварин.

1.2. Гіпокампальна локалізація запального вогнища. Вплив агрегатів $A\beta_{42}$ обумовив істотне збільшення концентрації цитокінів у ділянці безпосереднього контакту – гіпокампі. Концентрація TNF α залишалась підвищеною на 26%, IL-6 – на 27%, а IL-10 – на 95% навіть місяць потому (**табл. 3**). Відлунням цих подій стало лише вірогідне зниження на 16% вмісту IL-10 у неокортексі тварин Дослідної групи 2. Тому маємо узагальнити, що переважним напрямком поширення запалення у головному мозку є від філогенетично молоді структури до більш древньої.

Порівнюючи цитокінову відповідь неокортексту і гіпокампу на пряму прозапальну дію агрегатів β -амілоїдних пептидів звертає на себе увагу більший ступінь їх реактивно-

Таблиця 3 – Ефект гіпокампального вогнища запалення на вміст цитокінів у неокортексі та гіпокампі головного мозку щурів

у нанограмах на грам протеїну			
Цитокін	TNF α	IL-6	IL-10
Група			
Неокортекс			
Контрольна група, n = 10	51,0 \pm 2,5	52,6 \pm 4,2	179,6 \pm 13,0
Дослідна група 2, n = 6	46,2 \pm 2,4 ¹⁾	80,8 \pm 7,4 ¹⁾	150,8 \pm 10,6 ¹⁾²⁾
Група порівняння 2, n = 6	40,6 \pm 2,9 ¹⁾	68,5 \pm 5,8	206,4 \pm 24,2
Гіпокамп			
Контрольна група, n = 10	50,8 \pm 2,1	57,3 \pm 8,3	130,4 \pm 11,0
Дослідна група 2, n = 6	63,8 \pm 3,5 ¹⁾²⁾	72,8 \pm 6,8 ¹⁾	254,3 \pm 16,7 ¹⁾²⁾
Група порівняння 2, n = 6	46,8 \pm 1,9	98,3 \pm 6,8 ¹⁾	152,8 \pm 12,9

Примітки:¹⁾ - p \leq 0,05 порівняно з Контролем,
²⁾ - p \leq 0,05 при зіставленні з Групою порівняння 2.

сті у неокортексі при зіставленні з показниками гіпокампу (**табл. 2 і 3**).

1.3. Бульбарна локалізація запалення. Бульбарна локалізація вогнища запалення у головному мозку щурів призвела до збільшення на 87% концентрації TNF α , на 82% концентрації IL-6 та зменшення на 26% IL-10 в *Bulbus olfactorius* (**табл. 4**). Це можна пояснити вік-залежними змінами функціонування *Bulbus olfactorius*, а саме послабленням гальмування на рівні вторинних та третинних нюхових коркових центрів, які знаходяться в тому числі і

Таблиця 4 – Бульбарна дія $A\beta_{40}$ і цитокіновий статус неокортексту, гіпокампу і нюхових цибулин головного мозку щурів

у нанограмах на грам протеїну			
Цитокін	TNF α	IL-6	IL-10
Група			
Неокортекс			
Віковий контроль, n = 6	56,5 \pm 3,2	51,7 \pm 3,8	181,3 \pm 26,8
Дослідна група 3, n = 6	39,2 \pm 7,0 ¹⁾	25,2 \pm 2,0 ¹⁾	127,2 \pm 22,2 ¹⁾
Група порівняння 3, n = 6	35,1 \pm 6,8 ¹⁾	29,8 \pm 4,2 ¹⁾	146,3 \pm 36,0
Гіпокамп			
Віковий контроль, n = 6	55,2 \pm 2,0	58,1 \pm 4,8	133,8 \pm 5,7
Дослідна група 3, n = 6	40,5 \pm 7,2 ¹⁾	57,3 \pm 4,4	137,9 \pm 7,8 ²⁾
Група порівняння 3, n = 6	51,9 \pm 6,9	51,3 \pm 3,6	113,5 \pm 8,5
Нюхові цибулини			
Віковий контроль, n = 6	50,0 \pm 2,3	54,1 \pm 5,5	59,0 \pm 2,9
Дослідна група 3, n = 6	93,5 \pm 6,2 ¹⁾²⁾	98,7 \pm 8,0 ¹⁾²⁾	43,6 \pm 4,2 ¹⁾²⁾
Група порівняння 3, n = 6	71,8 \pm 5,4	70,3 \pm 6,4	57,4 \pm 3,7

Примітки:¹⁾ – p \leq 0,05 порівняно з Контролем, ²⁾ – p \leq 0,05 при зіставленні з Групою порівняння 3.

в гіпокампі. Поширення цитокинової активації до неокортексу або гіпокампу не спостерігали. Навпаки, у неокортексі тварин Дослідної групи 3 було зафіксоване зменшення вмісту усіх вивчаємих цитокінів: TNF α і IL-10 на 30%, IL-6 на 51%, а у їх гіпокампі – лише TNF α на 27%.

Отже, потужна реактивність цитокинової ланки запалення в нюхових цибулинах не мала наслідків у інших досліджених відділах головного мозку. Це можна пояснити топографічною віддаленістю та слабкими взаємозв'язками *Bulbus olfactorius* з фронтальною корою та відсутністю прямих нейрональних зв'язків з гіпокампом [7]. Тому ймовірно, що у поширенні запалення від філогенетично молодих відділів головного мозку до більш древніх, а саме у напрямку неокортексу \rightarrow гіпокамп \rightarrow нюхові цибулини, провідну роль відіграє насамперед активація мікроглії. Наразі, обговорюється специфічність функціонування мікроглії у філогенетично різних відділах головного мозку та її дегенерація у присутності А β -пептидів [4].

2. Вікові передумови запалення у філогенетично різних відділах головного мозку щурів. Вплив вікової складової на цитокинову ланку запалення вивчали у щурів 6 і 18 міс. віку, тобто на рік старіших. Аналіз вікових змін вмісту цитокінів у трьох філогенетично різних відділах головного мозку щурів (неокортекс, гіпокамп і нюхові цибулини) встановив вірогідне збільшення вмісту TNF α на 11% і 9% у неокортексі і гіпокампі, відповідно, та його вірогідне зменшення на 20% в *Bulbus olfactorius* старих тварин (рис.). Цікаво, що в одній з найдревніших частин переднього мозку – нюхових цибулинах, спостерігається вік-залежне зменшення TNF α , порівняно зі становищем у молодших відділах головного мозку – неокортексі та гіпокампі. Однією з причин з'ясованої відмінності між філогенетично старими і молодими відділами головного мозку може бути динаміка їх навантаження в онтогенезі.

А саме, зростаюче з віком перевантаження нейрональних мереж кори і гіпокампу головного мозку може призводити до ендогенного нейрогенного запального процесу. І хоча, як свідчать ре-

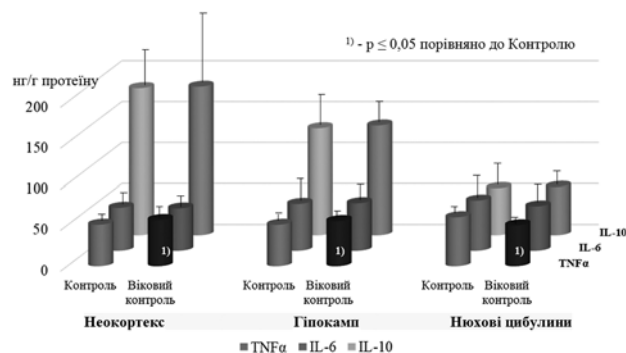


Рис. Вікові передумови цитокинового статусу у філогенетично різних відділах головного мозку щурів

зультати наведені на рисунку 1, неокортекс і гіпокамп забезпечені суттєво більшим, порівняно з нюховими цибулинами, антизапальним потенціалом: IL-10 в цих відділах більше в 2–3 рази, але він не запобігає прозапальним вік-обумовленим тенденціям в них. Тому, ймовірніше за все, високий рівень інтерлейкіну-10 є сигналом напруження цитокинової ланки запалення при так званому «inflammaging» [1]. Показано, що ключовим компонентом феномену старіння як результату неефективної реалізації протизапальної відповіді є процеси дисрегуляції продукції цитокінів [16]. Обговорюється роль неспецифічного запального процесу у вік-обумовленому амілоїдозі ще на безсимптомній стадії нейронної дегенерації [6].

Висновки. Зростаюче з віком перевантаження нейрональних мереж кори і гіпокампу головного мозку може виступати передумовою виникнення неспецифічного хронічного запалення. Незалежно від локалізації вогнища запального процесу (неокортікальна, гіпокампальна або бульбарна) активація цитокинової ланки відбувається безпосередньо у ділянці прямого впливу прозапального чинника та поширюється у напрямку від філогенетично молодших структур головного мозку до більш древніх.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дають змогу застосовувати проти-запальну терапію диференційно з урахуванням специфіки генералізації запального процесу.

References

1. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev. Healthspan*. 2013; 2 (1): 8. PMID: 24472098. PMCID: PMC3922951. Doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
2. Bolós M, Perea JR, Avila J. Alzheimer's disease as an inflammatory disease. *Biomol Concepts*. 2017; 8(1): 37-43. PMID: 28231054. Doi: 10.1515/bmc-2016-00293.
3. Bures J, Petran M, Zachar J. *Electrophysiological methods in biological research*. Ed.2 Publishing House, 1960. 515 p.
4. Choi J-H, Won M-H. Microglia in the normally aged hippocampus. *Lab Anim Res*. 2011; 27(3): 181-7. PMCID: PMC3188724. Doi: 10.5625/lar.2011.27.3.1813.
5. Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl Neurodegener*. 2018; 7: 2. PMCID: PMC5789526. Doi: 10.1186/s40035-018-0107-y3.

6. Ferretti MT, Cuelllo AC. Does a pro-inflammatory process precede Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8(2): 164-74. PMID: 21345170. Doi: 10.2174/156720511795255982.
7. Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Transl Neurodegener.* 2018; 7: 2. PMID: PMC5789526. Doi: 10.1186/s40035-018-0107-y3.
8. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12(10): 383-8. PMID: 1763432.
9. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 388-405. PMID: 25792098. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
10. Jevtic S, Sengar AS, Salter MW, McLaurin J. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. *Ageing Res Rev.* 2017; 40: 84-94. PMID: 28941639. Doi: 10.1016/j.arr.2017.08.005.
11. Karran E, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure? *J Neurochem.* 2016; 139(2): 237-52. PMID: 27255958. Doi: 10.1111/jnc.13632.
12. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 193(1): 265-75. PMID: 14907713.
13. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space, and "wingmen." *Nat neurosci.* 2015; 18(6): 800-6. PMID: 26007213. PMID: PMC4445458. Doi: 10.1038/nn.4018.
14. Norstrom E. Metabolic processing of the amyloid precursor protein – new pieces of the Alzheimer's puzzle. *Discovery Medicine.* 2017; 23(127): 269-76. PMID: 28595039.
15. Roher AE, Kokjohn TA, Clarke SG, Sierks MR, Maarouf CL, Serrano GE, Sabbagh MS, Beach TG. APP/A β structural diversity and Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurochem Int.* 2017; 110: 1-13. PMID: 28811267. Doi: 10.1016/j.neuint.2017.08.007.
16. Salmina AB, Komleva YK, Kuvacheva NV, et al. Inflammation and Brain Aging. *Vestnik RAMN — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 1: 17-25. [Russian].
17. Spires-Jones TL, Hyman BT. The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron.* 2014; 82(4): 756-71. PMID: PMC4135182. Doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.004.
18. Venegas C, Kumar S, Franklin BS, et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature.* 2017; 552: 355-61. PMID: 29293211. Doi: 10.1038/nature25158.
19. Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang Y-J. A systemic view of Alzheimer disease – insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13(10): 612-23. PMID: 29027541. Doi: 10.1038/nrneurol.2017.111.

УДК 616.153.96:616.894

**СПЕЦИФИКА ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УЧАСТКА ВОЗДЕЙСТВИЯ
В-АМИЛОИДНЫХ ПЕПТИДОВ И ВОЗРАСТА**

Соколик В. В.

Резюме. Согласно гипотезе амилоидного каскада β -амилоидные пептиды являются главным патогенетическим звеном в развитии амилоидоза при нейродегенеративной патологии. Показано, что отложение β -амилоида и формирование сенильных бляшек сопровождается активацией врожденной иммунной системы. Исследовали распространение провоспалительного эффекта β -амилоидных пептидов в филогенетически различных отделах головного мозга крыс-самцов 6- и 18-мес. возраста ($n = 55$). Очаги воспаления создавали путем введения суспензии агрегатов Human Amyloid β Protein Fragment 1-40 или 1-42 (15 nM) в неокортекс, гиппокамп или обонятельные луковицы. Животным групп сравнения инфузировали соответствующий объем растворителя. Контролем служили интактные крысы репрезентативного возраста и пола. Через месяц после создания модели нейровоспаления в супернатантах нервной ткани устанавливали концентрацию цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6, интерлейкина-10. Обнаружили, что независимо от локализации (неокортикальная, гиппокампальная или бульбарная) очага воспалительного процесса, обусловленного токсическим воздействием агрегатов β -амилоидных пептидов, активация цитокинового звена воспаления происходила непосредственно в области прямого воздействия провоспалительных фактора и распространялась в направлении от филогенетически молодых структур головного мозга к более древним: неокортекс \rightarrow гиппокамп \rightarrow обонятельные луковицы. Возрастные предпосылки хронического нейровоспаления вероятно связаны с перегрузкой нейрональных сетей неокортекса и гиппокампа.

Ключевые слова: цитокины, неокортекс, гиппокамп, обонятельные луковицы, филогенетический возраст.

UDC 616.153.96:616.894

Peculiarity of Inflammatory Process Generalization in the Rats Brain depending on β -amyloid Peptides Site of Action and Age

Sokolik V. V.

Abstract. According to the amyloid cascade hypothesis, β -amyloid peptides are the main pathogenetic link in the development of amyloidosis in neurodegenerative pathology. It is shown that the deposition of β -amyloid and the formation of senile plaques accompany the activation of the congenital immune system.

Material and methods. We studied the propagation of the proinflammatory effect of β -amyloid peptides in phylogenetically different brain regions of male rats aged 6- and 18-months of age (n = 55). Foci of inflammation were created by administering a suspension of aggregates of Human Amyloid β Protein Fragment 1-40 or 1-42 (15 nM) into the neocortex, hippocampus, or olfactory bulbs. The animals of the comparison groups were infused with an appropriate volume of the solvent. The controls were intact rats of representative age and sex.

Results and discussion. One month after the creation of the neuronality models, the cytokine concentration: TNF α , IL-6, IL-10 was established in supernatants of the nervous tissue. It was found that irrespective of the localization (neocortical, hippocampal or bulbar) of the inflammatory focus caused by toxic effects of aggregates of β -amyloid peptides, activation of the cytokine link of inflammation occurred directly in the area of direct action of proinflammatory factors and spread from phylogenetically young brain structures to more ancient: neocortex \rightarrow hippocampus \rightarrow olfactory bulbs. The age-related prerequisites for chronic neuroinflammation are probably related to the overload of neuronal neocortical and hippocampal networks.

Conclusions. Growing with age, the overload of the neural networks of the cortex and the hippocampus of the brain may be a prerequisite for the occurrence of non-specific chronic inflammation. Regardless of the location of the focal point of the inflammatory process (neocortical, hippocampal or bulbar), activation of the cytokine link occurs directly in the area of direct influence of the proinflammatory factor and extends in the direction from the phylogenetically younger structures of the brain to the more ancient ones.

Keywords: cytokines, neocortex, hippocampus, olfactory bulbs, phylogenetic age.

Стаття надійшла 27.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування