

Aging And The Immune System: Intersecting Pathways In The Development Of Alzheimer's And Parkinson's Diseases

Kurbanova Mohira Abduvahabovna,
associate professor, scientific supervisor, department
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan.
Akimniyzo Aselya Bakhadirovna, student
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Старение И Иммунная Система: Пересечение Путей В Развитии Болезней Альцгеймера И Паркинсона

Курбанова М.А.,
*Доцент кафедры Медицинская и биологическая химия
Ташкентской медицинской академии, mohira_1974@mail.ru*
Акимниязова А.Б.
*студент лечебного факультета,
Ташкентский Государственный Медицинский Университет, Узбекистан*

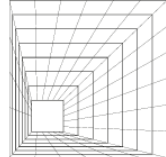
Аннотация. Болезнь Альцгеймера (БА) и Болезнь Паркинсона (БП)- это нейродегенеративные заболевания, которые имеют множество факторов риска, включая генетику, образ жизни и воздействие окружающей среды. Но самым сильным фактором риска для обоих заболеваний является старение. Старение также оказывает глубокое влияние на иммунную систему, наиболее заметным результатом которого является иммуностарение. В последнее время, благодаря генетике и исследованиям, растет понимание роли иммунной системы в развитии нейродегенеративных заболеваний. В этом обзоре мы будем рассматривать взаимосвязь старения и иммунной системы при БА и БП.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, иммуностарение, факторы риска, Т-клетки

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие стало ясно, что иммунная система играет центральную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Альцгеймера (БА) являются нейродегенеративными заболеваниями с иммунными и генетическими компонентами, но каждое из них имеет различные патологические и клинические фенотипы. Изучение врожденной иммунной системы при этих заболеваниях стало основным направлением в этой области. Несмотря на эти значительные исследовательские усилия, большинство иммунных процессов, связанных с БА и БП, остаются малоизученными. До сих пор в центре внимания этих усилий были врожденные иммунные клетки центральной нервной системы (ЦНС) - микроглия. Однако существует также насущная необходимость понять роль проникновения адаптивных иммунных клеток, в частности Т-клеток, которые могут либо поддерживать здоровье нейронов в пораженных областях мозга, либо приводить к потере нейронов в условиях заболевания [1-2].

Старение является крупнейшим фактором риска как для БА, так и для БП, и, что немаловажно, серьезно влияет на работоспособность иммунной системы. По определению, преобладающая форма БА, БА с поздним началом (LOAD), является старческим заболеванием, поскольку для



постановки диагноза "LOAD" необходимо быть старше 65 лет. Напротив, болезнь Альцгеймера с ранним началом (БА) развивается в возрасте до 65 лет и встречается только в 5% случаев. Ожидается, что глобальное бремя БА будет только расти по мере того, как стареющее население мира продолжает увеличиваться.

Старение также является основным фактором риска развития болезни Паркинсона. Частота развития паркинсонизма (обобщающий термин, обозначающий группу расстройств, которые вызывают двигательные нарушения, характерные для болезни Паркинсона, такие как тремор, брадикинезия и ригидность), увеличивается у пожилых людей и становится очень распространенной среди населения старше 65 лет. Кроме того, возраст начала БП влияет на прогрессирование заболевания, причем у пациентов с поздним началом заболевания наблюдается более тяжелое и быстрое прогрессирование заболевания [3-5].

Пациенты, которые были старше на момент начала заболевания, проявляли более выраженную брадикинезию и ригидность и были более склонны к нарушению равновесия. Следовательно, понимание роли старения в развитии этих заболеваний имеет решающее значение для выделения подгрупп пациентов для правильного клинического лечения.

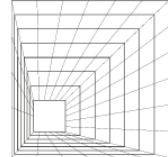
СТАРЕНИЕ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Снижение эффективности вакцинации и повышенная восприимчивость к вирусам у пожилых людей являются классическими примерами воздействия старения на иммунную систему. Эти эффекты обычно объясняют старением иммунитета - процессом, который приводит к изменениям во всех иммунных клетках и неспособности эффективно реагировать на патогены и вакцинацию. Клеточное старение, которое теперь называется репликативным старением, первоначально определялось как потеря пролиферативной способности в клетках, компетентных к репликации. Считается, что репликативное старение является защитным механизмом, предназначенным для предотвращения злокачественной трансформации подвергшихся стрессу клеток [6-8].

Активируемыми белками, поддерживающими старение, являются ингибиторы циклинзависимой киназы. С возрастом количество стареющих клеток увеличивается во многих различных тканях, включая ЦНС. Присутствие стареющих клеток в ЦНС может изменить нейропатологию при нейродегенеративных заболеваниях, поскольку было обнаружено, что удаление стареющих клеток из ЦНС является полезным в мышинной модели таупатии.

БА является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием и наиболее распространенной причиной деменции. Это заболевание может развиваться незамеченным в течение многих лет, пока не появятся клинические проявления когнитивных нарушений и проблем с памятью, которые со временем постепенно ухудшаются. Физиологические изменения в головном мозге начинают происходить за годы до появления симптомов. Симптомы деменции приводят к снижению самостоятельности человека, что существенно влияет на повседневную жизнь пациентов и их семей. В настоящее время не существует эффективных терапевтических методов для лечения когнитивных симптомов БА [9-11].

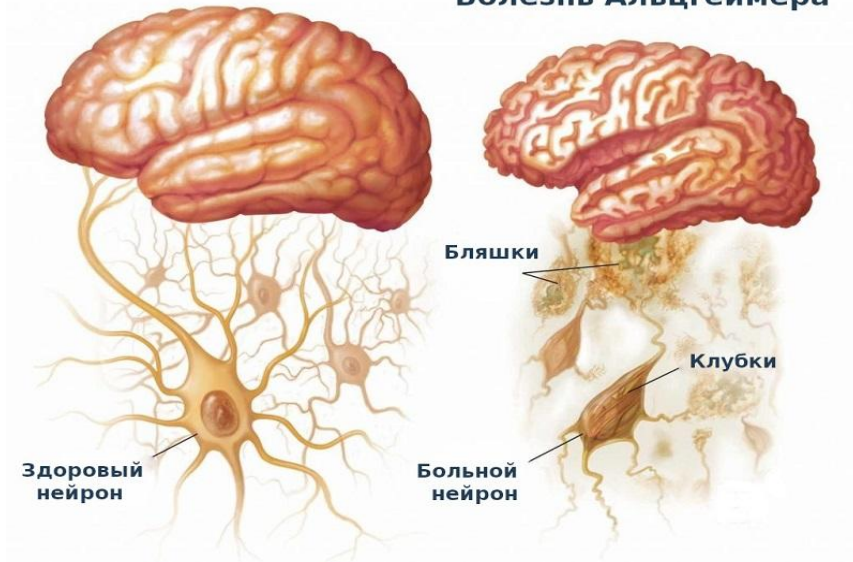
Клинические испытания новых лекарств не показали значительных результатов в облегчении течения заболевания. Хотя было обнаружено, что недавно одобренные препараты устраняют патологию, они с трудом улучшают когнитивные показатели. Это несоответствие между патологией и когнитивными нарушениями указывает на неизвестный фактор, который мы до сих пор не учитывали. Возможной причиной отсутствия вариантов лечения БА может быть расхождение в патологии БА и когнитивных нарушениях, описанное в литературе. Такие исследования, как Boyle, мы обнаружили доказательства того, что известная нейропатология БА не может полностью объяснить деменцию, наблюдаемую у этих пожилых пациентов. Большинство различий в снижении когнитивных функций у этих пациентов остается необъяснимым.



Клинические проявления, указывающие на деменцию при болезни Альцгеймера, классифицируются на основе оценки когнитивного статуса. Однако БА по-прежнему определяется биологическими нейropатологическими признаками. Эти патологии постепенно сопровождаются потерей синапсов, гибелью нейронов и грубой атрофией головного мозга. В дополнение к изучению известных признаков БА, наблюдается оживление в изучении ненейронных клеток ЦНС в головном мозге при БА. Когда Алоис Альцгеймер впервые охарактеризовал мозг при БА, он описал глиальные клетки с аномальной морфологией, которые, как мы теперь знаем, представляют собой микроглию и астроциты.

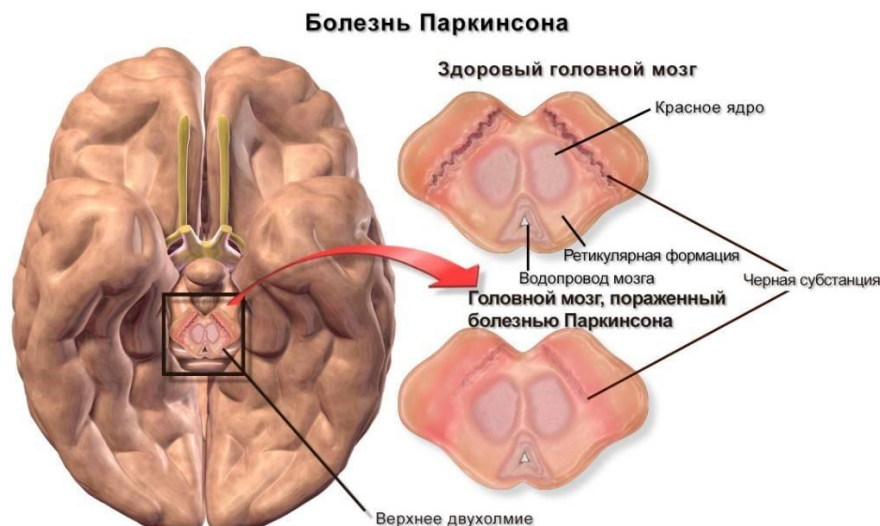
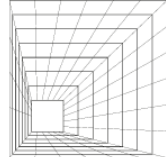
Здоровый мозг

Болезнь Альцгеймера



БП является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, поражающим пожилых людей, после БА. Это наиболее распространенное двигательное расстройство, от которого страдают более миллиона американцев и более четырех миллионов человек по всему миру, и ожидается, что к 2030 году его распространенность удвоится. БП - это неврологическое заболевание, характеризующееся двигательными симптомами, включая тремор, ригидность и неустойчивость осанки. Клинические двигательные симптомы, такие как дрожь, ригидность, брадикинезия и трудности при ходьбе, предположительно, являются результатом накопления патологических процессов, которые подавляют способность мозга переносить или компенсировать их неблагоприятные последствия [12-14]. Становится все яснее, что двигательные симптомы БП могут развиваться только после нескольких лет продолжающейся нейродегенеративной потери клеток в черной субстанции.

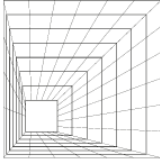
Определяющими нейropатологическими признаками БП являются потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции и агрегация белка альфа-синуклеина, кодируемого геном SNCA, внутри нейронов. Миссенс-мутации в гене SNCA, а также перепроизводство альфа-синуклеина дикого типа могут вызывать БП. В дальнейших сообщениях было обнаружено, что альфа-синуклеиновые нейрональные белки присутствуют в тельцах Леви. Тельца Леви представляют собой внутриклеточные белковые агрегаты, состоящие в основном из альфа-синуклеина, убиквитина и нейрофиламентов, и их присутствие в нейронах является отличительным признаком патологии БП [15-19]. Они связаны с активацией микроглии и гибелью дофаминергических нейронов.



Таким образом, старение иммунной системы — это не просто сопутствующий фактор, а центральный механизм, связывающий возраст с риском развития нейродегенеративных заболеваний. Понимание этой связи открывает новые возможности для лечения. Будущие методы терапии могут быть направлены не только на борьбу с накоплением белков, но и на "перезагрузку" иммунной системы, снижение хронического воспаления и восстановление естественных защитных механизмов мозга, что потенциально может замедлить или предотвратить развитие этих тяжелых состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Molteni M, Rossetti C. Neurodegenerative diseases: the immunological perspective. *J Neuroimmunol.* 2017;313:109–115. doi: 10.1016/j.jneuroim. 2017.11.002.
2. Doty KR, Guillot-Sestier MV, Town T. The role of the immune system in neurodegenerative disorders: adaptive or maladaptive? *Brain Res.* 2015;1617:155–173. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.008.
3. Del Giudice G, et al. Fighting against a protean enemy: immunosenescence, vaccines, and healthy aging. *NPJ Aging Mech Dis.* 2018;4:1. doi: 10.1038/s41514-017-0020-0.
4. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature.* 2016;539(7628):180–186. doi: 10.1038/nature20411.
5. Association, A.s., 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2015. **11**(3): p. 332–84.
6. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(6):359–366. doi: 10.1038/nrn3039.
7. Bennett DA, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med.* 1996;334(2):71–76. doi: 10.1056/NEJM199601113340202.
8. Hely MA, et al. Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1995;92(6):455–463. doi: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00480.x.
9. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58(10):1611–1615. doi: 10.1001/archneur.58.10.1611.



10. Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. Vaccines for the elderly. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 5):100–108. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03944.x.
11. Leng J, Goldstein DR. Impact of aging on viral infections. *Microbes Infect.* 2010;12(14–15):1120–1124. doi: 10.1016/j.micinf.2010.08.009.
12. Campisi, J. and F. d'Adda di Fagagna, Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007. **8**(9): p. 729–40.
13. Ohtani N, et al. The p16INK4a-RB pathway: molecular link between cellular senescence and tumor suppression. *J Med Invest.* 2004;51(3–4):146–153. doi: 10.2152/jmi.51.146.
14. Bussian TJ, et al. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature.* 2018;562(7728):578–582. doi: 10.1038/s41586-018-0543-y.
15. Dimri GP, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(20):9363–9367. doi: 10.1073/pnas.92.20.9363.
16. Paradis V, et al. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol.* 2001;32(3):327–332. doi: 10.1053/hupa.2001.22747.
17. Melk A, et al. Cell senescence in rat kidneys in vivo increases with growth and age despite lack of telomere shortening. *Kidney Int.* 2003;63(6):2134–2143. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00032.x.
18. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140(6):871–882. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
19. Mogilenko, D.A., I. Shchukina, and M.N. Artyomov, Immune ageing at single-cell resolution. *Nat Rev Immunol.* 2021.
20. Akiyama H, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000;21(3):383–421. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00124-X.
21. Greenwood, E.K. and D.R. Brown, Senescent microglia: the key to the ageing brain? *Int J Mol Sci.* 2021. **22**(9).