

•• ОГЛЯДИ •• REVIEWS ••

УДК: 616.153.96:616.894

Нейрозапалення у біохімічних механізмах амілоїдозу

В.В.Соколік

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (Харків, Україна)
Sokolik67@rambler.ru

В обзорі представлено аналіз сучасного рівня розуміння впливу нейрозапального процесу на біохімічні механізми виникнення, прискорення та перебігу амілоїдозу при нейродегенеративній патології. Особлива увага приділена функції цитокинової ланки вродженого імунітету нервової тканини головного мозку. Зокрема, детально проаналізовано вплив прозапальних цитокинів першої хвилі цитокинового каскаду на процеси пам'яті і регуляцію нейропластичності. Зазначена специфічність відповіді вродженого імунітету у сигнальних шляхах ефектів інтерлейкіну-1 β і фактору некрозу пухлин α в умовах надлишкового синтезу і амілоїдогенного процесингу протеїну попередника β -амілоїдного пептиду. Розглянуто характер впливу цитокинів на клітини (аутокринно, паракринно або системно) та наведено схему каскаду цитокинової активації при амілоїдозі. В обзорі приділено увагу й іншим регуляторним пептидам: інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10, протеїну S100B тощо. А саме представлені особливості сигнальної трансдукції при взаємодії інтерлейкіну-6 зі своїм мембранним або розчинним рецепторами та необхідність останніх у стимулюванні розростання нейритів і виживанні нейронів, а також при регенерації нервів через ремієлінізацію. Наведені відомості про пост-транскрипційну регуляцію рівня антизапального інтерлейкіну-10, яка вміщує контроль стабільності мРНК за допомогою АС-збагачених елементів та окремих мікроРНК та зазначена його функція у пригніченні синтезу прозапальних цитокинів. Підкреслена здатність S100B посилювати експресію попередника β -амілоїдного пептиду і його мРНК, що веде до розладу навчання і пам'яті та атрофії мозку. Детально представлені сучасні відомості щодо впливу кожного з розглянутих цитокинів на синтез і метаболізм протеїну попередника β -амілоїдного пептиду, а також власні результати щодо індукції прозапальних цитокинів у мононуклеарах *in vitro* та у неокортексі і гіпокампі головного мозку експериментальних тварин *in vivo* під впливом агрегатів β -амілоїдних пептидів. Зроблено узагальнення, що цитокіни здебільшого активують синтез протеїну попередника β -амілоїдного пептиду і утворення агрегатів β -амілоїдних пептидів при хронічній дії, як це спостерігається при старінні або хворобі Альцгеймера, тому вони можуть брати безпосередню участь в посиленні амілоїдогенезу.

Ключові слова: β -амілоїдний пептид, нейрозапалення, цитокіни, амілоїдоз.

Neuroinflammation in the biochemical mechanisms of amyloidosis

V.V.Sokolik

The review presents an analysis of the current level of understanding of the influence of the neuroinflammatory process on the biochemical mechanisms of the onset, acceleration and course of amyloidosis in neurodegenerative pathology. Particular attention is paid to the function of the cytokine link of the innate immunity of the brain's nervous tissue. In particular, the influence of proinflammatory cytokines of the first wave of the cytokine cascade on the processes of memory and regulation of neuroplasticity is analyzed in detail. Specificity of the response of innate immunity in the signaling pathways of interleukin-1 β and tumor necrosis factor α effects in terms of excess synthesis and amyloidogenic processing of the β -amyloid peptide precursor is noted. The character of the influence of cytokines on cells (autocrine, paracrine or systemic) is considered and the scheme of the cascade of cytokine activation at amyloidosis is presented. The review also focuses on other regulatory peptides: interleukin-6, interleukin-10, protein S100B, and the like. Namely, the features of signal transduction in the interaction of interleukin-6 with their membrane or soluble receptors are presented, and the latter's need for stimulation of neurite outgrowth and survival of neurons, as well as regeneration of the nerves through remyelination. Information is given on post-transcriptional regulation of anti-inflammatory interleukin-10 level, which contains the control of the stability of mRNA with the help of AC-enriched elements and individual miRNAs and indicates its function in suppressing the synthesis of proinflammatory cytokines. Underlined the ability of S100B to enhance the expression of the precursor of the β -amyloid peptide and its mRNA, leading to learning disorder and memory and brain atrophy. Detailed information is presented on the effect of each of the cytokines examined on the synthesis and metabolism of the protein of the precursor of the β -amyloid peptide, as well as own results on the induction of proinflammatory cytokines in mononuclear cells *in vitro* and in the neocortex and hippocampus of the brain of experimental animals *in vivo* under the influence of

β -amyloid peptides aggregates. It is generalized that cytokines primarily activate the synthesis of the protein of the precursor of the β -amyloid peptide and the formation of β -amyloid peptide aggregates during chronic exposure, as observed at aging or Alzheimer's disease, therefore, they can directly participate in the amplification of amyloidogenesis.

Key words: *β -amyloid peptide, neuroinflammation, cytokines, amyloidosis.*

Нейровоспаление в биохимических механизмах амилоидоза В.В.Соколик

В обзоре представлен анализ современного уровня понимания влияния нейровоспаления на биохимические механизмы возникновения, ускорения и течения амилоидоза при нейродегенеративной патологии. Особое внимание уделено функции цитокинового звена врожденного иммунитета нервной ткани головного мозга. В частности, подробно проанализировано влияние провоспалительных цитокинов первой волны цитокинового каскада на процессы памяти и регуляцию нейропластичности. Отмечена специфичность ответа врожденного иммунитета в сигнальных путях эффектов интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей α в условиях избыточного синтеза и амилоидогенного процессинга белка предшественника β -амилоидного пептида. Рассмотрен характер воздействия цитокинов на клетки (аутокринно, паракринно или системно) и приведена схема каскада цитокиновой активации при амилоидозе. В обзоре уделено внимание и другим регуляторным пептидам: интерлейкину-6, интерлейкину-10, белку S100B и др. А именно представлены особенности сигнальной трансдукции при взаимодействии интерлейкина-6 с его мембранными или растворимыми рецепторами, а также необходимость последних в стимуляции разрастания нейритов и выживаемости нейронов, а также регенерации нервов путем ремиелинизации. Приведены данные о пост-транскрипционной регуляции уровня противовоспалительного интерлейкина-10, которая вмещает контроль стабильности мРНК с помощью АС-обогащенных элементов и отдельных микроРНК, а также указана его функция в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов. Подчеркнута способность S100B усиливать экспрессию предшественника β -амилоидного пептида и его мРНК, что приводит к расстройству обучения, памяти и атрофии мозга. Подробно представлены современные данные о влиянии каждого из рассматриваемых цитокинов на синтез и метаболизм белка предшественника β -амилоидного пептида, а также собственные результаты по индукции провоспалительных цитокинов в мононуклеарах *in vitro* и в неокортексе и гиппокампе головного мозга экспериментальных животных *in vivo* под действием агрегатов β -амилоидных пептидов. Сделано обобщение, что цитокины в основном активируют синтез протеина предшественника β -амилоидного пептида и образование агрегатов β -амилоидных пептидов при хроническом действии, как это наблюдается при старении или болезни Альцгеймера, поэтому они могут принимать непосредственное участие в усилении амилоидогенеза.

Ключевые слова: *β -амилоидный пептид, нейровоспаление, цитокины, амилоидоз.*

Нейрозапалення є однією з «гарячих точок» механізмів патології центральної нервової системи (ЦНС), включаючи нейродегенеративні захворювання з амілоїдозом, а медіаторами слугують цитокіни. Ці недовго існуючі поліпептиди забезпечують взаємодію між клітинами ЦНС, ендокринної та імунної систем. Встановлено, що цитокіни і рецептори до них є майже у всіх структурах головного мозку. Наявність на мембрані нейронів рецепторів до цитокінів свідчить про участь останніх в інтегративній функції нервових клітин. Показано, що окремі цитокіни спроможні впливати на вміст нейромедіаторів у різних структурах головного мозку. При патологічних процесах в ЦНС підвищена експресія прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) і фактору некроза пухлин α (TNF α) в клітинах імунної та нервової систем опосередковується відповідними внутрішньомозковими рецепторами і реалізується через активацію дофамін- і серотонінергічних систем мозку. Існує небагато даних про залежність вираженості неврологічних порушень від характеру експресії цитокінів в ЦНС. Прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6 і TNF α) у головному мозку активують гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, пірогенез, повільнохвильовий сон, а також знижують здатність до навчання, уповільнюють швидкість розумових процесів і активність нейромедіаторних систем, пов'язаних з процесами пам'яті, впливаючи на продукцію протеїнів, залучених в регуляцію процесів нейропластичності (Taishi et al., 2008). Зниження рівня прозапальних цитокінів і збільшення рівня протизапальних (IL-4, IL-10 та ін.) перешкоджає демієлінізації, розвитку гліозу, уповільнює атрофію нервової тканини мозку, тим самим запобігаючи збільшенню стійкого неврологічного і когнітивного дефіциту (Rage et al., 2006).

Інтерлейкін-1 β (ген *IL1B*) – прозапальний цитокін, член сімейства інтерлейкіну 1. Вперше IL-1 β був описаний в 1985 році разом із IL-1 α (March et al., 1985). Він синтезується у вигляді попередника масою 33 кДа. Активна форма IL-1 β утворюється шляхом відщеплення частини попередника за каталітичної дії інтерлейкін-1-конвертуючого ензиму (ICE) або каспази-1 (CASP1) (Schönbeck et al., 1988). IL-1 β здатний індукувати NO-синтазу, тим самим призводячи до підвищеного виробництва оксиду азоту (Corbett et al., 1993).

Система цитокіну IL-1 (IL-1 α , IL-1 β і «блокуючий» ліганд, так званий антагоніст рецептора, IL-1ra) у купі з рецепторами сімейства IL-1 мають схожість з механізмами передачі сигналу в одній з центральних гілок вродженого імунітету – TLR рецепторах. Підмножиною важливих регуляторних і ефекторних генів, які активуються при відповіді вродженого імунітету, також є гени інших прозапальних цитокінів: TNF α , IL-6 або IL-1. Після продукції цитокіни діють на ті ж або інші клітини (аутокринно, паракринно або системно) через специфічні рецептори. По суті передача сигналу від цих рецепторів збігається з таким для більшості TLR. Головною адаптерною молекулою є MyD88, який рекрутується на TIR домен внутрішньоклітинної частини рецептора. Через короткий каскад, який включає IRAK і TRAF6, активуються сигнальні кінази комплексу IKK. Мішенню цього комплексу є інгібітор NF κ B (I κ B), який після фосфорилування отримує «поцілунок смерті» у вигляді убіквітину і деградує. Головними транскрипційними факторами є димери протеїнів NF κ B.

Наразі встановлено, що надлишкова експресія IL-1 β активованою нейроглією за умов поліморфізму гену цього цитокіна у 6 разів збільшує ризик раннього розвитку амілоїдозу в патогенезі хвороби Альцгеймеру (Griffin et al., 2002). На загальній схемі залученості IL-1 β до нейропатогенезу при амілоїдозі звертає увагу наявність як прямих напрямків впливу на синтез і амілоїдогенний процесинг протеїну попередника β -амілоїдного пептиду (A β PP), так і опосередковані шляхи дії (рис. 1). Наведений каскад IL-1 β ґрунтується на експериментальних і клінічних спостереженнях. Зокрема, з'ясовані надлишкові рівні експресії IL-1 β активованою мікроглією і цитокіну S100B астроцитами (Forloni et al., 1992; Sheng et al., 1994; Goldgaber et al., 1989) у хворих на амілоїдоз, який є наслідком хвороби Дауна або хвороби Альцгеймера. Доведено, що секреція IL-1 β індукує синтез запальних молекул другої хвилі цитокінового каскаду, а саме IL-6, S100B, α 1-антихимотрипсину (α 1-ACT), та активує ензими iNOS і ICE (Bauer et al., 1991; Das et al., 1995; Zhu et al., 1999; Sheng et al., 1996a). З іншого боку, встановлене вік-залежне прогресуюче збільшення експресії IL-1 β і його мРНК (Sheng et al., 1998) та S100B і його мРНК (Sheng et al., 1996b) у головному мозку пацієнтів, яке не пов'язане з генетичним підґрунтям.

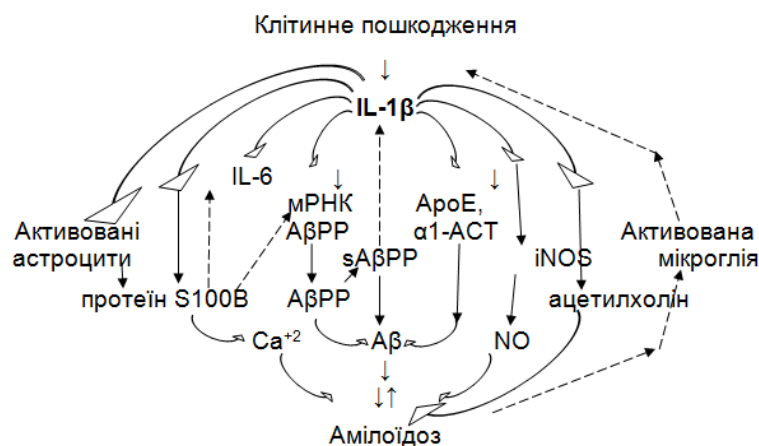


Рис. 1. Каскад інтерлейкіну-1 β при амілоїдозі

Фактор некрозу пухлин α об'єднує суперсімейство з 18 протеїнів, які взаємодіють з 29 рецепторами (Old, 1985). TNF α синтезується як мембранний протеїн з молекулярною масою 26 кДа. Після дії специфічної металопротеази, так званого TNF α -конвертуючого ензиму (ADAM17), мембрано-зв'язуючий фрагмент відщеплюється і утворюється розчинний TNF α з молекулярною масою 17 кДа. Активною формою цитокіну є гомотример, який втрачає активність при дисоціації субодиниць, оскільки лише тример здатний зв'язуватися з рецептором і олігомеризувати його, що необхідно для запуску NF κ B сигнального шляху (Verstrepen et al., 2008). У головному мозку TNF α

відіграє центральну роль у нейрозапаленні, апоптозі, а також у контролі синаптичної щільності (Stellwagen, Malenka, 2006). У пацієнтів з амілоїдозом виявлені високі рівні TNF α (Fillit et al., 1991; Tarkowski et al., 1999).

TNF α може стимулювати два сигнальні шляхи: виживання або загибелі клітин. Індукція шляху виживання залежить від NF κ B та/або FLIP-L-залежної активації ERK (Micheau, Tschopp, 2003). У нормі TNF α не токсичний для нейронів, бо низка регуляторних протеїнів запобігають індукції апоптозу на різних етапах сигналізації TNF α (Marques-Fernandez et al., 2013). Виражена виключно в нейронах, довга форма Fas-апоптоз пригнічуючої молекули протеїну (FAIM-L) здатна регулювати сигналізацію TNF α (Segura et al., 2007; Carriba, Comella, 2014). Рівні FAIM-L визначають захисний або шкідливий вплив TNF α у нервових клітинах, в той час як β -амілоїдний пептид (A β) викликає зниження експресії нейрональної FAIM-L, обумовлюючи сценарій апоптозу (Carriba et al., 2015).

Фактор некрозу пухлин спочатку був відкритий у зв'язку зі своїми протипухлинними ефектами, але згодом виявився надзвичайно важливим і плейотропним цитокином. Ці свої функції TNF α здійснює через клітинний рецептор p55 (TNFR1), який експресується на багатьох типах клітин. Зокрема, TNF α є одним з трьох головних прозапальних цитокинів (нарівні з IL-1 та IL-6), його синтез запускається через хвилини після активації багатьох рецепторів вродженого імунітету (рецепторів сімейства TLR). Інший найважливіший рецептор цього сімейства – Fas (Apo-1, або CD95), який запускає програму апоптозу і є одним з центральних регуляторів гомеостазу клітин імунної системи. Рецептори цього сімейства утворюють гомотример, після того як вони зв'язуються з TNF α також у тримерній формі. П'ять рецепторів сімейства TNF α (в тому числі Fas і TNFR1) містять у внутрішньоклітинній частині так звані «домени смерті». Ці протеїнові модулі рекрутують спеціальні адаптерні протеїни, які, у свою чергу, зв'язують і активують попередники каспаз – особливий клас протеаз, які беруть участь у програмованій загибелі клітин. Рецептори сімейства TNF α сигналять аналогічно (але не ідентично) рецепторам сімейства IL-1 і TLR. Через свою систему адаптерних молекул вони рекрутують і активують сигнальні кінази, які в кінцевому підсумку активують фактори транскрипції двох найважливіших сімейств: NF κ B і AP-1.

Інтерлейкін 6 (IL-6) являє собою інтерлейкін, який діє і як прозапальний цитокин, і як протизапальний міокін. Він функціонує як один з найважливіших медіаторів гострої фази запалення. Протизапальний ефект IL-6 реалізується через пригнічення TNF α і IL-1 β та активацію IL-1ra і IL-10. Інтерлейкін 6 зв'язується на поверхні клітин з гетеродимерним рецепторним комплексом, на ім'я рецептор цитокинів I типу, який складається з двох трансмембранних протеїнів: рецептора інтерлейкіну 6 і gp130 (Heinrich et al., 1998). Сигнальна трансдукція включає активацію JAK (Janus кінази), яка належить до сімейства тирозинкіназ, що веде до активації факторів транскрипції STAT (сигнали трансдукції і активатори транскрипції). Ще одним важливим шляхом сигналізації для IL-6 є MAPK (мітоген-активованій протеїнкіназний каскад) (Heinrich et al., 2003).

Більшість нейронів не реагують на стимуляцію IL-6 поодиноці, бо вони не мають мембранного рецептору для IL-6, але їх диференціація та виживання можуть бути опосередковані через дію розчинної форми цього рецептора – sIL-6R. sIL-6R/IL-6 комплекс здатний стимулювати розростання нейритів і сприяти виживанню нейронів і, отже, може видатися в нагоді при регенерації нервів через ремієлінізацію (Swardfager et al., 2010; Luterman et al., 2000).

Інтерлейкін-10 (IL-10) належить до когорти антизапальних (інгібіторних) цитокинів і функціонує у гомодимерній формі. IL-10 сигналінг реалізується через рецепторний комплекс, що складається з двох IL-10-рецептор-1 і двох IL-10 рецептор-2 молекул протеїнів. Цей цитокин індукує STAT3 сигналінг через фосфорилування цитоплазматичних хвостів IL-10-рецептора 1 + IL-10-рецептор 2 з JAK1 і Tyk2 відповідно (Mosser, Zhang, 2008). Індукція IL-10 включає ERK1/2, p38 і NF- κ B залежну активацію транскрипції шляхом зв'язування NF κ B і AP-1 факторів транскрипції з промотором гену (Saraiva, O'Garra, 2010). IL-10 може ауторегулювати свою експресію за допомогою негативного зворотного зв'язку шляхом аутокринної стимуляції IL-10-рецептору та інгібування p38 сигналізації (Hammer et al., 2005). Експресія цього інтерлейкіну регулюється на пост-транскрипційному рівні, який вміщує контроль стабільності мРНК за допомогою AC-збагачених елементів (Powell et al., 2000) та мікроРНК, таких як let-7 (Schulte et al., 2011) або miR-106 (Sharma et al., 2009). Серед численних функцій IL-10 найбільш вражаючою є пригнічення синтезу прозапальних цитокинів: IL-1, IL-6, IL-12 і TNF α та посилення експресії антагоніста рецептору IL-1 (Ouyang et al., 2011).

Церебральний протеїн S100 – це комбінація двох тісно пов'язаних сімейств протеїнів: S100A1 (S100 α) і S100B (S100 β) (Donato, 1999). З деякими винятками протеїни S100 у клітинах існують у

вигляді димерів. Так, у мозку S100A1 і S100B утворюють гомодимери S100A12 і S100B2, а також гетеродимери S100A1 / S100B (Isobe, Okuyama, 1981). Завдяки здатності до регуляції активності цілого пулу протеїнів, S100A1 і S100B залучені до трансдукції сигналів, які контролюють активність ензимів енергетичного обміну в клітинах мозку (Landar et al., 1996), кальцієвий гомеостаз (Barger, Van Eldik, 1992), клітинний цикл, функції цитоскелету (Sorci et al., 1998), транскрипцію (Heizmann, 2002), проліферацію і диференціювання клітин, їх рухливість, секреторні процеси (Marenholz et al., 2004), структурну організацію біомембран (Donato, 1999). Однак найбільш незвичайною характеристикою окремих членів сімейства S100 є їх здатність секретуватися позаклітинно. S100-протеїни у позаклітинному просторі виявляють властивості цитокінів і взаємодіють з RAGE-рецепторами (Agutugam et al., 2004), які експресуються в нервовій системі нейронами, мікроглією, астроцитами, клітинами судинної стінки (Lue et al., 2005). Встановлено, що одним з медіаторів в глія-нейрональних і глія-гліальних взаєминах є S100B, який секретується гліальними клітинами (Adami et al., 2001; Nishiyama et al., 2002).

Як і у більшості біологічно активних молекул, ефекти позаклітинного S100B дозозалежні. У наномолярних концентраціях S100B аутокринно впливав на астроцити, стимулюючи їх проліферацію *in vitro* (Selinfreud et al., 1991), а димер S100B2 модулював довготривалу синаптичну пластичність і ріст нейронів (Nishiyama et al., 2002). У мікромольних концентраціях позаклітинний S100B у формі гомо- і гетеродимеру мав нейротоксичний вплив для нейронів і глії, індуюючи як апоптоз, так і некроз клітин (Adami et al., 2001). В основі даного ефекту лежить здатність S100B індювати прозапальні цитокіни, ферменти оксидативного стресу, зокрема iNOS (Hu et al., 1997), і посилювати інші сигнали, спрямовані на нейрони і гліальні клітини (Hu, Van Eldik, 1999). Так, S100B здатний підсилювати експресію IL-1 β та IL-6 (Li et al., 2000) в мікроглії і нейронах, що може призводити до патологічних змін властивостей нейронів, зокрема до гіперфосфорилування tau-протеїну, зниження рівня деяких синаптичних білків (Li et al., 2003) і збільшення синтезу і активності ацетилхолінестерази. S100B також збільшує експресію попередника β -амілоїдного пептиду (A β PP) і його мРНК в культурах нейронів (Barger, Basile, 2001) і підсилює активацію астроцитів, викликану β -амілоїдним пептидом (Hu et al., 1997). У свою чергу, і IL-1, і β -амілоїд індюють експресію S100B (Liu et al., 2005), замикаючи, у такий спосіб, порочне коло потенціювання нейротоксичних ефектів S100B. Індуковане S100B посилення експресії A β PP і активація iNOS сприяють генералізації запальної активації і нейродегенерації, оскільки β -амілоїдний пептид може секретуватися, а монооксид азоту (NO) – дифундувати. NO, в свою чергу, може запускати синтез і вивільнення інших прозапальних молекул з астроцитів, наприклад IL-8 і TNF α (Hu et al., 1997). Порушення експресії S100B веде не тільки до атрофії мозку, але й до розладу навчання і пам'яті (Mrak, Griffin, 2001).

Розуміння того, що рівні цитокінів, як правило, зростають при старінні, і, зокрема, при таких вік-залежних нейродегенеративних захворюваннях, як хвороба Альцгеймера (Kronfol, Remick, 2000; Bodies, Barger, 2004), обумовило численні дослідження з проблеми асоціації цитокінів і A β PP метаболізму (табл. 1).

Показано, що прозапальний цитокін IL-1 β підвищував рівень мРНК A β PP у первинних кортикальних нейронах щурів і в ендотеліальних клітинах, отриманих з пупкової вени людини, а також знижував рівень мРНК A β PP в гліобластома-клітинних лініях людини, але не виявив ефекту в первинних астроцитах щурів (Goldgaber et al., 1989; Forloni et al., 1992; Yang et al., 1993). Аналогічно, IL-6 збільшував мРНК A β PP кортикальних нейронів щурів, але був неефективним для астроглії (Del Bo et al., 1995). IL-1 підвищував активність промотору A β PP-регулюючих репортерних генів, які експресуються у первинних нейронах гіпокампу щурів (Yang et al., 1998), або в мишиних клітинах нейробластоми (Goldgaber et al., 1989), що свідчить про активацію транскрипції. Хоча IL-1 та IL-6 не впливав на рівень мРНК A β PP у гліальних клітинах, IL-1 α і IL-1 β посилювали трансляцію мРНК транскриптів в первинних людських астроцитах і в клітинах астроцитоми людини, не змінюючи рівень мРНК A β PP. Таким чином, IL-1 може регулювати синтез A β PP обома механізмами: транскрипційно і трансляційно, в залежності від типу клітин. На відміну від ефектів IL-1, інтерферон γ (INF γ) пригнічував активність A β PP промотору у людській лінії клітин нейробластоми (Rogers et al., 1993; Ringheim et al., 1996). Короточасний вплив IL-1 β підвищував секрецію A β PP незалежно від впливу на його синтезу. У ендотеліальних клітинах або клітинах гліоми цей цитокін *in vitro* викликав 2–3-разове збільшення секреції розчинного A β PP до позаклітинного середовища (Vuxbaum et al., 1993).

Таблиця 1.

Модуляція цитокінами синтезу і метаболізму протеїну попередника β-амілоїдного пептиду

Цитокін	Час дії	Ефект	Експериментальна модель	Посилання
TNFα + INFγ	24 год	↑ AβPP мРНК, ↑ розчинного AβPP ↑ sAβPPα, ↑ Aβ	Клітини нейробластоми SK-N-SH; епітеліальні клітини і первинні астроцити людини	Blasko et al., 1999; Blasko et al., 2000; Sastre et al., 2003
IL-1β + INFγ	24 год	↑ sAβPPα, ↑ Aβ	Клітини астроцитоми людини лінії U373	Blasko et al., 2000
TNFα, IL-1β	24 год	Активация γ-секретази, ↑ Aβ	HEK293 лінія клітин	Ma et al., 2005
IL-1α/β	12-24 год	↑ AβPP мРНК, ↑ активності промотору AβPP	HUVEC Нейробластома миші	Goldgaber et al., 1989; Forloni et al., 1992
IL-1β	24 год	↑ активності промотору AβPP	Первинні нейрони гіпокампу щурів	Yang et al., 1998
IL-1β	48 год	↓ AβPP мРНК	Лінія клітин гліобластоми людини	Forloni et al., 1992; Yang et al., 1993
IL-1β	2-24 год	↔ AβPP мРНК	Первинні астроцити щурів	Forloni et al., 1992
IL-6	6 год	↑ AβPP мРНК ↔ AβPP мРНК	Первинні кортикальні нейрони щурів Первинні астрогліальні клітини щурів	Del Bo et al., 1995
IL-1α/β	6-16 год	↑ AβPP мРНК трансляцію	Первинні астроцити людини	Rogers et al., 1993
IL-1β	1 год	↑ sAβPPα	HUVEC, Hs 638 клітини гліоми	Buxbaum et al., 1993
IL-1β	2 год	↑ sAβPPα ↓ розчинного AβPP	U251 клітини нейрогліоми	Ma et al., 2005
IL-1β	1 год 5 год	↑ sAβPPα ↓ розчинного AβPP ↔ sAβPPα, ↑ Aβ	H4 клітини нейрогліоми людини	Vasilakos et al., 1994; Dash, Moore, 1995
IL-1β	3 год	↑ sAβPPα ↓ розчинного AβPP	PC12	Dash, Moore, 1995
TGFβ	16 год	↑ AβPP мРНК (ЕСМ-залежне)	BV-2 лінія мікрогліальних клітин	Monning et al., 1994
TGFβ	2-8 год	↑ AβPP мРНК, ↑ активності промотору AβPP, ↑ розчинного AβPP, ↑ AβPP-CTFs, ↑ Aβ	Астроцити людини	Burton et al., 2002
TGFβ	24-72 год	↑ AβPP мРНК, ↑ розчинного AβPP, ↑ sAβPP, ↑ Aβ, ↔ AβPP мРНК, ↔ розчинного AβPP, ↔ sAβPP	Кортикальні астроцити миші Кортикальні нейрони миші	Lesne et al., 2003
TGFβ	24 год	↑ активності промотору AβPP	Mv1 Lu клітини	Docagne et al., 2004

Певні комбінації цитокінів виявили адитивний вплив на метаболізм AβPP. А саме, добовий вплив комбінації фактора некрозу пухлини α (TNFα) та інтерферону γ (INFγ) суттєво збільшував секрецію Aβ порівняно з ефектом одного з цитокінів у лінії клітин нейробластоми людини (Blasko et

al., 1999). Це супроводжувалося зниженням секреції розчинних N-кінцевих похідних АβPP. Так само в первинних астроцитах і в лінії клітин астроцитоми комбінації TNFα + INFγ або IL-1β + INFγ обумовлювали збільшення секреції Аβ пептидів і sAPPβ, в той час як окремі цитокіни мало або взагалі не впливали (Blasko et al., 2000). Ті ж комбінації цитокінів збільшували секрецію Аβ і sAPPβ у клітинах нейробластоми миші та SK-N-SH клітинах нейробластоми. Це було пов'язано зі збільшенням рівнів мРНК і β-секретази (BACE 1) та зі збільшенням активності BACE 1 в екстрактах клітин, що пояснює регуляцію транскрипції BACE 1, яка полягає в основі амілоїдогенних ефектів довгострокового впливу цих цитокінів (Sastre et al., 2003).

Трансформуючий фактор росту β (TGFβ) у якості протизапального і імуносупресивного цитокіну також був задіяний в регуляцію синтезу АβPP і утворення Аβ-депозитів. Обробка клітинної лінії мікроглії TGFβ викликала підвищення рівня зрілого АβPP (Mopping et al., 1994). TGFβ також збільшував мРНК АβPP в мишачих і людських астроцитах, що викликало підвищення рівня АβPP, який асоційований з клітинами, та підвищення секреції Аβ-пептидів (Burton et al., 2002; Lesne et al., 2003). TGFβ1 збільшував утворення Аβ-депозитів у трансгенній моделі миші (Wyss-Coray et al., 1997).

Наші власні дослідження виявили індукцію прозапальних цитокінів (TNFα, IL-6) у мононуклеарах *in vitro* та IL-1β, TNFα, IL-6 у неокортексі і гіпокампі головного мозку експериментальних тварин *in vivo* під впливом агрегатів β-амілоїдних пептидів (Sokolik et al., 2016, 2017, 2015).

Встановлено, що ряд цитокінів, у тому числі IL-1, IL-6, TNFα і TGFβ підвищені в сироватці крові та в тканинах мозку пацієнтів з амілоїдозом (Kronfol et al., 2000; Bodies et al., 2004; Van der Wal et al., 1993). Крім того, активована мікроглія, яка експресує IL-1α, знаходиться в безпосередній близькості від нейритних бляшок, а IL-1 сприяє синтезу IL-2, IL-6, TNFα і S100β (Kronfol et al., 2000; Griffin, 2006). Оскільки ці цитокіни здебільшого активують синтез АβPP і утворення Аβ при хронічній дії, як це спостерігається при старінні або хворобі Альцгеймера, вони можуть брати безпосередню участь в посиленні амілоїдогенезу. Отже, запальні механізми залучені до патогенезу нейродегенеративних розладів.

Список літератури / References

- Adami C., Sorci G., Blasi E. et al. S100B Expression in and effects on microglia // *Glia*. – 2001. – Vol.33. – P. 131–142.
- Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products (RAGE) // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol.279. – P. 5059–5065.
- Barger S.W., Van Eldik L.J. S100b stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol.267. – P. 9689–9694.
- Barger S.W., Basile A.S. Activation of microglia by secreted amyloid precursor protein evokes release of glutamate by cystine exchange and attenuates synaptic function // *J. Neurochem.* – 2001. – Vol.76. – P. 846–854.
- Bauer J., Strauss S., Schreiter-Gasser U. et al. Interleukin-6 and alpha2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices // *FEBS Lett.* – 1991. – Vol.285. – P. 111–114.
- Blasko I., Marx F., Steiner E. et al. TNFα plus INFγ induce the production of Alzheimer's β-amyloid peptides and decrease the secretion of APPs // *FASEB J.* – 1999. – Vol.13. – P. 63–68.
- Blasko I., Veerhuis R., Stampfer-Kountchev M. et al. Costimulatory effects of interferon-γ and interleukin-1β or tumor necrosis factor α on the synthesis of Aβ1-40 and Aβ1-42 by human astrocytes // *Neurobiol. Dis.* – 2000. – Vol.7. – P. 682–689.
- Bodies A., Barger S.W. Cytokines and the aging brain- what we don't know might help us // *Trends Neurosci.* – 2004. – Vol.27. – P. 621–626.
- Burton T., Liang B.H., Dibrov A. et al. Transcriptional activation and increase in expression of Alzheimer's β-amyloid precursor protein gene is mediated by TGF-β in normal human astrocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol.295. – P. 702–712.
- Buxbaum J.D., Oishi M., Chen H.I. et al. Cholinergic agonists and interleukin 1 regulate processing and secretion of the Alzheimer's pA4 amyloid protein precursor // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1993. – Vol.89. – P. 10075–10078.
- Carriba P., Comella J.X. Amyloid beta, TNFα and FAIM-L; approaching new therapeutic strategies for AD // *Front Neurol.* – 2014. – Vol.5. – P.276.

- Carriba P., Jimenez S., Navarro V. et al. Amyloid- β reduces the expression of neuronal FAIM-L, thereby shifting the inflammatory response mediated by TNF α from neuronal protection to death // *Cell Death Dis.* – 2015. – Vol.6, no. 2. – P.e1639.
- Corbett J.A., Kwon G., Turk J. et al. IL-1 beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide // *Biochemistry.* – 1993. – Vol.32, no. 50. – P. 13767–13770.
- Das S., Potter H. Expression of the Alzheimer amyloid-promoting factors α 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E is induced in astrocytes by IL-1 // *Neuron.* – 1995. – Vol.14. – P. 447–456.
- Dash P.K., Moore A.N. Enhanced processing of APP induced by IL-1 β can be reduced by indomethacin and nordihydroguaiaretic acid // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – Vol.208. – P. 542–548.
- Del Bo R., Angeretti N., Lucca E. et al. Reciprocal control of inflammatory cytokines, IL-1 and IL-6, and β -amyloid production in cultures // *Neurosci. Lett.* – 1995. – Vol.188. – P. 70–74.
- Docagne F., Gabriel C., Lebourrier N. et al. Spl and Smad transcription factors co-operate to mediate TGF- β -dependent activation of amyloid- β precursor protein gene transcription // *Biochem. J.* – 2004. – Vol.383. – P. 393–399.
- Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1999. – Vol.1450. – P. 191–231.
- Fillit H., Ding W.H., Buee L. et al. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease // *Neurosci Lett.* – 1991. – Vol.129. – P. 318–320.
- Forloni G., Demicheli F., Giorgi S. et al. Expression of amyloid precursor protein mRNAs in endothelial, neuronal and glial cells: modulation by interleukin-1 // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 1992. – Vol.16. – P. 128–134.
- Goldgaber D., Harris H.W., Hla T. et al. Interleukin 1 regulates synthesis of amyloid beta-protein precursor mRNA in human endothelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol.86. – P. 7606–7610.
- Griffin W.T., Mrak R.E. Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease // *J. Leukoc. Biol.* – 2002. – Vol.72, no. 2. – P. 233–238.
- Griffin W.S.T. Inflammation and neurodegenerative diseases // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol.83. – P. 470S–474S.
- Hammer M., Mages J., Dietrich H. et al. Control of dual-specificity phosphatase-1 expression in activated macrophages by IL-10 // *European Journal of Immunology.* – 2005. – Vol.35, no. 10. – P. 2991–3001.
- Heinrich P.C., Behrmann I., Müller-Newen G. et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway // *Biochem. J.* – 1998. – Vol.334, pt 2. – P. 297–314.
- Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation // *Biochem. J.* – 2003. – Vol.374, pt 1. – P. 1–20.
- Heizmann C.W. The multifunctional S100 protein family // *Methods Mol. Biol.* – 2002. – Vol.172. – P. 69–80.
- Hu J., Ferreira A., Van Eldik L.J. S100 beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes // *J. Neurochem.* – 1997. – Vol.69. – P. 2294–2301.
- Hu J., Van Eldik L.J. Glial derived proteins activate cultured astrocytes and enhance β -amyloid-induced astrocyte activation // *Brain Res.* – 1999. – Vol.842. – P. 46–54.
- Isobe T., Okuyama T. The amino acid sequence of the K-subunit in bovine brain S100a protein // *Eur. J. Biochem.* – 1981. – Vol.116. – P. 79–86.
- Kronfol Z., Remick D.G. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry // *Am. J. Psychiat.* – 2000. – Vol.157. – P. 683–694.
- Landar A., Caddell G., Chessher J., Zimmer D.B. Identification of an S100A/S100B target protein: phosphoglucomutase // *Cell Calcium.* – 1996. – Vol.20. – P. 279–285.
- Lesne S., Docagne F., Gabriel C. et al. Transforming growth factor- β 1 potentiates amyloid- β generation in astrocytes and in transgenic mice // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol.278. – P. 18408–18418.
- Li Y., Barger S. W., Liu L. et al. S100 β induction of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 in neurons // *J. Neurochem.* – 2000. – Vol.74. – P. 143–150.
- Li Y., Liu L., Barger S. W., Griffin W.S. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol.23. – P. 1605–1611.
- Liu L., Li Y., Van Eldik L. J. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol.92. – P. 546–553.
- Lue L.F., Yan S.D., Stern D.M., Walker D.G. Preventing activation of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* – 2005. – Vol.4. – P. 249–266.

- Luterman J.D., Haroutunian V., Yemul S. et al. Cytokine gene expression as a function of the clinical progression of Alzheimer disease dementia // *Arch. Neurol.* – 2000. – Vol.57. – P. 1153–1160.
- Ma G., Chen S., Wang X. et al. Short-term interleukin-1 β increases the release of secreted APP α via MEK1/2-dependent and JNK-dependent α -secretase cleavage in neuroglia U251 cells // *J. Neurosci. Res.* – 2005. – Vol.80. – P. 683–692.
- March C.J., Mosley B., Larsen A. et al. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs // *Nature.* – 1985. – Vol.315, no. 6021. – P. 641–647.
- Marenholz I., Heizmann C.W., Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol.322. – P. 1111–1122.
- Marques-Fernandez F., Planells-Ferrer L., Gozzelino R. et al. TNF α induces survival through the FLIP-L-dependent activation of the MAPK/ERK pathway // *Cell Death Dis.* – 2013. – Vol.4. – P.e493.
- Micheau O., Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes // *Cell.* – 2003. – Vol.114. – P. 181–190.
- Monning U., Sandbrink R., Banati R.B. et al. Transforming growth factor β mediates increase of mature transmembrane amyloid precursor protein in microglial cells // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol.342. – P. 267–272.
- Mosser D.M., Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine // *Immunological Reviews.* – 2008. – Vol.226, no. 1. – P. 205–218.
- Mrak R.E., Griffin W.S. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* – 2001. – Vol.22. – P. 915–922.
- Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol.99. – P. 4037–4042.
- Old L.J. Tumor necrosis factor (TNF) // *Science.* – 1985. – Vol.230, no. 4726. – P. 630–632.
- Qiyang W., Rutz S., Crellin N.K. et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease // *Annual Review of Immunology.* – 2011. – Vol.29. – P. 71–109.
- Powell M.J., Thompson S.A., Tone Y. et al. Posttranscriptional regulation of IL-10 gene expression through sequences in the 3'-untranslated region // *Journal of Immunology.* – 2000. – Vol.165, no. 1. – P. 292–296.
- Rage F., Silhol M., Tapia-Arancibia L. IL-1 β regulation of BDNF expression in rat cultured hypothalamic neurons depends on the presence of glial cells // *Neurochem Int.* – 2006. – Vol.49. – P. 433–441.
- Ringheim G.E., Szcapanik A.M., Burgher K. L. et al. Transcriptional inhibition of the beta-amyloid precursor protein by interferon-gamma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol.224. – P. 246–251.
- Rogers J.T., Leiter L.M., McPhee J. et al. Translation of the Alzheimer's amyloid precursor protein mRNA is upregulated by interleukin-1 through 5'-untranslated region sequences // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol.274. – P. 6421–6431.
- Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells // *Nature Reviews. Immunology.* – 2010. – Vol.10, no. 3. – P. 170–181.
- Sastre M., Dewachter I., Landreth G.E. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists modulate immunostimulated processing of amyloid precursor protein through regulation of β -secretase // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol.23. – P. 9796–9804.
- Schönbeck U., Mach F., Libby P. Generation of biologically active IL-1 β by matrix metalloproteinases: a novel caspase-1-independent pathway of IL-1 β processing // *J. Immunol.* – 1988. – Vol.161, no. 7. – P. 3340–3346.
- Schulte L.N., Eulalio A., Mollenkopf H.J. et al. Analysis of the host microRNA response to Salmonella uncovers the control of major cytokines by the let-7 family // *The EMBO Journal.* – 2011. – Vol.30, no. 10. – P. 1977–1989.
- Segura M.F., Sole C., Pascual M. et al. The long form of Fas apoptotic inhibitory molecule is expressed specifically in neurons and protects them against death receptor-triggered apoptosis // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol.27. – P. 11228–11241.
- Selinfreud R.H., Barger S.W., Pledger W.J., Van Eldik L.J. Neurotrophic protein S100 β stimulates glial cell proliferation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol.88. – P. 3554–2558.
- Sharma A., Kumar M., Aich J. et al. Posttranscriptional regulation of interleukin-10 expression by hsa-miR-106a // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol.106, no. 14. – P. 5761–5766.
- Sheng J.G., Mrak R.E., Griffin W.S.T. S100 β protein expression in Alzheimer's disease: potential role in the pathogenesis of neuritic plaques // *J. Neurosci. Res.* – 1994. – Vol.39. – P. 398–404.
- Sheng J.G., Ito K., Skinner R.D. et al. In vivo and in vitro evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis // *Neurobiol. Aging.* – 1996a. – Vol. 17. – P. 761–766.

- Sheng J.G., Mrak R.E., Rovnaghi C.R. et al. Human brain S100 β and S100 β mRNA expression increases with age: pathogenic implications for Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* – 1996b. – Vol.17. – P. 359–363.
- Sheng J.G., Mrak R.E., Griffin W.S. Enlarged and phagocytic, but not primed, IL-1 α microglia increase with age in normal human brain // *Acta Neuropathol.* – 1998. – Vol.94. – P. 1–5.
- Sokolik V.V., Berchenko O.G., Shulga S.M. Comparative analysis of nasal therapy of curcumin soluble and liposomal forms of rats with model of Alzheimer's disease // *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism.* – 2017. – Vol.7, no. 4. – P.1000357.
- Sokolik V.V., Koliada O.K., Shulga S.M. Effect of β -amyloid peptide 42 on the dynamics of expression and formation of A β ₄₀, IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10 by peripheral blood mononuclear cells *in vitro* and its correction by curcumin // *Ukr. Biochem. J.* – 2016. – Vol.88, no. 1. – P. 109–118.
- Sokolik V.V., Maltsev A.V. Cytokines neuroinflammatory reaction to the action of β -amyloid 1-40 administered to rats in homoaggregated and liposomal forms // *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B.* – 2015. – Vol.9, no. 4. – P. 355–361.
- Sorci G., Agneletti A.L., Bianchi R., Donato R. Association of S100B with intermediate filaments and microtubules in glial cells // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol.1448. – P. 277–289.
- Stellwagen D., Malenka R.C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α // *Nature.* – 2006. – Vol.440. – P. 1054–1059.
- Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L. et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease // *Biological Psychiatry.* – 2010. – Vol.68, is. 10. – P. 930–941.
- Taishi P., Churchill L., De A. et al. Cytokine mRNA induction by interleukin-1 beta or tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo // *Brain Res.* – 2008. – Vol.1226. – P. 89–98.
- Tarkowski E., Blennow K., Wallin A. et al. Intracerebral production of tumor necrosis factor- α , a local neuroprotective agent, in Alzheimer disease and vascular dementia // *J. Clin. Immunol.* – 1999. – Vol.19. – P. 223–230.
- Van der Wal E.A., Gomez-Pinilla F., Cotman C.W. Transforming growth factor- β is in plaques in Alzheimer's and Down pathologies // *Neuroreport.* – 1993. – Vol.4. – P. 69–72.
- Vasilakos J.P., Carroll R.T., Emmerling M.R. et al. Interleukin-1 β dissociates β -amyloid precursor protein and β -amyloid peptide secretion // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol.354. – P. 289–292.
- Verstrepen L., Bekaert T., Chau T.L. et al. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF- κ B: variations on a common theme // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008. – Vol.65, no. 19. – P. 2964–2978.
- Wyss-Coray T., Masliah E., Mallory M. et al. Amyloidogenic role of cytokine TGF- β 1 in transgenic mice and in Alzheimer's disease // *Nature.* – 1997. – Vol.389. – P. 603–606.
- Yang F., Jansen L., Friedrichs W.E. et al. IL1 β decreases expression of amyloid precursor protein gene in human glioma cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – Vol.191. – P. 1014–1019.
- Yang Y., Quitschke W.W., Brewer G.I. Upregulation of amyloid precursor protein gene promoter in rat primary hippocampal neurons by phorbol ester, IL-1 and retinoic acid, but not by reactive oxygen species // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 1998. – Vol.60. – P. 40–49.
- Zhu S.G., Sheng J.G., Jones R.A. et al. Increased interleukin-1 β converting enzyme expression and activity in Alzheimer disease // *J. Neuropathol. Exp. Neurobiol.* – 1999. – Vol.58. – P. 582–587.

Представлено: О.А.Наконечна / Presented by: O.A.Nakonechna

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 26.04.2018

About the author: V.V.Sokolik – Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Akademika Pavlova St., 46, Kharkiv, Ukraine, 61068, Sokolik67@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6829-2300>

Про автора: В.В.Соколик – Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України, вул. Академіка Павлова, 46, Харків, Україна, 61088, Sokolik67@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6829-2300>

Об авторе: В.В.Соколик – Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, ул. Академика Павлова, 46, Харьков, Украина, 61068, Sokolik67@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6829-2300>