

*Музафарова А.И.,*

*студент*

*4 курс, факультет «Лечебное дело»*

*РНИМУ им. Пирогова*

*Россия, г. Москва*

*Тимонина В.Н.,*

*студент*

*3 курс, факультет «Лечебное дело»*

*РНИМУ им. Пирогова*

*Россия, г. Москва*

*Шипилов И.С.,*

*студент*

*4 курс, факультет «Лечебное дело»*

*РНИМУ им. Пирогова*

*Россия, г. Москва*

## **ВКЛАД TDP И СКЛЕРОЗА ГИППОКАМПА В ПОТЕРЮ ОБЪЕМА ГИППОКАМПА, ХАРАКТЕР ПОТЕРИ НЕЙРОНОВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ**

*Аннотация:* в данной статье изучен вклад болезни Альцгеймера (БА) и невропатологий, не связанных с БА, в атрофию гиппокампа, и характер потери нейронов у пожилого населения. Сформирована прикладная точка диагностики HS-старения. Хотя потеря нейронов гиппокампа - обычное невропатологическое явление в пожилом возрасте с различной этиологией. Склероз гиппокампа при старении (HS-Aging) невропатологически характеризуется тяжелой потерей нейронов CA1 и частым присутствием трансактивного ответа ДНК-связывающего белка с агрегациями 43 кДа

(TDP-43). Его этиология неясна, и в настоящее время не существует стандартизированных подходов к измерению HS-старения.

**Ключевые слова:** 43 кДа; склероз гиппокампа; гиппокамп; потеря нейронов; изучение популяции.

**Annotation:** *This article examines the contribution of Alzheimer's disease (AD) and non-AD neuropathologies to hippocampal atrophy and the nature of neuronal loss in the elderly population. An applied point for the diagnosis of HS aging has been formed. Although the loss of hippocampal neurons is a common neuropathological event in old age with various etiologies. Hippocampal sclerosis during aging (HS-Aging) is neuropathologically characterized by severe loss of CA1 neurons and the frequent presence of a transactive DNA-binding protein response with 43 kDa aggregations (TDP-43). Its etiology is unclear, and there are currently no standardized approaches to measuring HS aging.*

**Key words:** *TDP-43; hippocampal sclerosis; Alzheimer disease, hippocampus; neuron loss; population study.*

Первоначально термин «склероз гиппокампа» использовался для описания изменений гиппокампа у пациентов с эпилепсией [1, с. 32], которые могут включать потерю нейронов и глиоз в областях 1, 3 и 4 СА, дисперсию гранулярных клеток и гипертрофические нейроны, особенно в СА4, с относительной сохранностью СА2 и субикулума и не имеют агрегированных белков, связанных с нейродегенерацией [2, с. 45]. Напротив, склероз гиппокампа старения (HS-Aging) рассматривается как отдельная патология, связанная с деменцией, невропатологически характеризуется тяжелой потерей нейронов и глиозом в области СА1. Субикулум может быть затронут, но СА4, СА3 и СА2 сохранены [3, с. 24]. Из-за его частой ассоциации с ДНК-связывающим белком трансактивного ответа 43 кДа (TDP-43) -позитивные цитоплазматические агрегации присутствие TDP-43- Патология недавно использовалась как дополнительный критерий HS-Aging [4, с. 6].

НС-старение может также проявляться нейрофибрилярными клубками, амилоидными бляшками, аргирофильными зернам и тельцами Леви [5, с. 43]. Диагностические критерии НС-старения в значительной степени требовали исключения случаев с тяжелой патологией тау-белка гиппокампа, чтобы различить НС - старение от тяжелых случаев болезни Альцгеймера. Сосудистая этиология НС-старения также была высказана из-за высокой скорости метаболизма и относительно недостаточного кровоснабжения, что может предрасполагать нейроны СА1 к гипоксии, но результаты этой гипотезы противоречивы [7, с. 24]

В настоящее время не существует объективного определения НС-старения, поэтому в этот термин включен ряд потенциально различных патологий. В сочетании с разными условиями исследования это привело к широкому разбросу статистики распространенности НС-старения: от 0,4% 1 до 26% 18 у лиц с деменцией. Это затрудняет интерпретацию, сравнение и обобщение результатов.

Был разработан полуколичественный протокол, который фиксирует различные паттерны потери нейронов гиппокампа и сравнивает их возникновение в контексте НС-старения, TDP-43, сосудистой и тау-патологии в 672 головах мозга (окрашивание TDP-43 n = 642/672, 96%) пожертвованный для Кембриджской Когорты людей старше 75 лет и Исследования когнитивных функций и старения. НС-Aging сначала оценивался независимо от протокола с использованием наиболее распространенных критериев, определенных в литературе, а затем подробно описывался путем изучения паттернов потери нейронов и связанных патологий. Было выявлено 34 (5%) случая, с максимум пятью пирамидными нейронами в каждом из более чем половины полей зрения СА1 (увеличение x200), без повреждения сосудов, без потери нейронов в СА2-СА4, но с постоянными TDP-43 твердыми включенными нейронами и нейритами. Также сообщается о фокальной потере нейронов СА1 с сосудистой патологией, которая затрагивает

преимущественно CA1, граничащий с CA2 (точное значение Фишера,  $P = 0,009$ ), тогда как потеря нейронов в субикулярном конце CA1 была связана с включениями TDP-43 (точное значение Fisher,  $P < 0,001$ ) и высокая стадия Браака (точное значение Фишера,  $P = 0,001$ ). Потеря нейронов гиппокампа в CA4-CA2 не была связана с TDP-43. Паттерны потери нейронов гиппокампа связаны с различной этиологией в пределах CA1, и предполагается, что эти паттерны могут быть использованы для формирования объективных критериев диагностики HS-старения. Потеря нейронов, приводящая к HS-старению, начинается с субикулярного конца CA1, когда это связано с патологией TDP-43, и что этот нейродегенеративный процесс, вероятно, будет значительно более распространенным, чем только «конечная стадия» HS - Aging.

У случаев старения HS более высокий возраст смерти ( $92,6 \pm 5,6$  года) по сравнению с остальной когортой ( $88,4 \pm 6,8$  лет;  $t [670] = -3,56$ , 95% ДИ: -6,52; -1,89,  $P < 0,001$ ), и значительно более высокая частота женщин (88% против 62%,  $\chi^2 (1) = 9,43$ ,  $P = 0,002$ ). И возраст на момент смерти, и пол оставались значимыми для прогнозирования старения HS при рассмотрении логистической регрессии (пол: OR: 3,54, 95% ДИ: 1,21–10,33; возраст: OR: 1,10, 95% ДИ: 1,03–1,17).

Болезнь Альцгеймера (БА) причастна к потере и атрофии нейронов в гиппокампе. Сплетения тау  $\beta$ -амилоида и парных спиральных нитей (PHF), два определяющих neuropathological особенности БА, способствуют атрофии гиппокампа. Кроме того, существует значительное совпадение между общими вариантами генетического риска для объема гиппокампа и вариантами для деменции Альцгеймера. APOE, наиболее сильный локус риска для позднего начала AD, влияет на объем гиппокампа, так что носители  $\epsilon 4$  имеют тенденцию к ускоренной атрофии гиппокампа. Клинически атрофия гиппокампа связана с повышенным риском когнитивных нарушений, деменции Альцгеймера и более высокой скоростью ухудшения памяти.

Однако атрофия гиппокампа не является специфической для БА, и этот регион уязвим для других нейродегенеративных или цереброваскулярных состояний, которые являются обычными при старении. Нам неизвестны предыдущие исследования, в которых систематически оценивалась степень, в которой AD по сравнению с другими распространенными невропатологиями, не связанными с AD, способствует атрофии гиппокампа. Особый интерес представляет вклад гиперфосфорилированного трансактивного ДНК-связывающего белка 43 (TDP) и патологий склероза гиппокампа (HS), которые ранее были вовлечены в дегенерацию гиппокампа. Обе патологии преобладают в мезиально-височной области и, как известно, связаны с амнестическими нарушениями.

Было изучено БА и 8 других общих возрастных невропатологических показателей (то есть TDP, HS, тельца Леви, макроскопические инфаркты, микроинфаркты, церебральную амилоидную ангиопатию, атеросклероз и артериолосклероз) в зависимости от объема гиппокампа. После определения невропатологических индексов, связанных с объемом гиппокампа, мы количественно оценили пропорции вариации объема гиппокампа, относящиеся к отдельным невропатологическим индексам, и сравнили их с таковыми при БА [9, с. 12].

Общий диагноз деменции требует наличия в анамнезе снижения когнитивных функций с нарушениями как минимум в 2 когнитивных областях. Более конкретный диагноз деменции Альцгеймера требует наличия в анамнезе снижения когнитивных функций с нарушением памяти и по крайней мере еще одной когнитивной области. В стратифицированном анализе использовался окончательный сводный диагноз деменции Альцгеймера.

Данные, используемые в этой работе, доступны по запросу через Центр обмена ресурсами исследований Центра болезни Альцгеймера.

В исследование было включено 547 вскрытий участников РОСМАП. Средний возраст смерти составил 90,4 года (стандартное отклонение 6,0 года), а среднее образование - 15,8 года (стандартное отклонение 3,6 года). Из 547 человек 71,1% (n = 389) составляли женщины, и > 95% не были белыми латиноамериканцами. Средний объем гиппокампа составлял 2,1 мл (стандартное отклонение 0,4 мл). На момент смерти у 232 (42,4%) была диагностирована деменция Альцгеймера, а 375 (68,6%) соответствовали критериям NIA-Reagan для патологической диагностики БА. Обнаружено, что 84,5% людей с деменцией Альцгеймера, отдельно 56,0% людей без деменции Альцгеймера, имели патологический диагноз AD. Смешанные патологии были обычным явлением, и почти у 80% участников на вскрытии наблюдались множественные невропатологии. В частности, БА редко возникала изолированно. Из участников с диагнозом патологического БА (n = 375) только 8,5% имели чистый БА без других сопутствующих состояний. Невропатологии и посмертный объем гиппокампа

Изучены ассоциации общих невропатологий с объемом гиппокампа в единой модели линейной регрессии с поправкой на демографические характеристики и общий объем полушария. Патология БА была связана с меньшим объемом гиппокампа. Связь амилоидной нагрузки не была значимой с плотностью клубков, включенной в модель, предполагая, что клубки PHFtau находятся ниже по течению от  $\beta$ -амилоида в пути, связывающем AD и атрофический процесс. В дополнение к AD, другие нейродегенеративные состояния, включая TDP и HS, были связаны с меньшим объемом гиппокампа. Ассоциация тельцов Леви не достигла границы статистической значимости. Кроме того, из 4 сосудистых патологий, изученных в исследовании, только атеросклероз был связан с меньшим объемом гиппокампа.

Сравнивались объемы гиппокампа между разными группами патологий. Сосредоточились на 3 состояниях, которые были в значительной степени

связаны с объемом гиппокампа (например, AD, TDP / HS и заболевания сосудов), что дало в общей сложности 8 различных групп.

Оценили вклад AD, TDP, HS и атеросклероза в объем гиппокампа. Возраст, пол, образование и объем полушария объяснили > 48% вариации объема гиппокампа. Одна только AD объясняет 7% дисперсии помимо демографии и объема полушария.

Затем дополнили модель, включив термины для этапа TDP, а затем HS. Только TDP объясняет  $\approx 3\%$  дисперсии объема гиппокампа. HS вносил дополнительные 2% в вариацию объема гиппокампа. Показано, что почти все участники с ГС имели патологию TDP22 [11, с. 12] и что TDP, вероятно, патогенетически выше HS. Кроме того, в недавнем консенсусном отчете рабочей группы и TDP, и HS предлагаются в качестве ключевых характеристик единственное невропатологическое заболевание, называемое возрастной энцефалопатией с преобладанием лимбической группы TDP-43 [13, с. 7].

Невропатологическое бремя различается у людей с деменцией Альцгеймера и без нее. Кроме того, считается, что атрофия гиппокампа свидетельствует о вероятной этиологии деменции и часто используется для подтверждения диагноза деменции Альцгеймера. Поэтому оценили относительный вклад TDP / HS в объем гиппокампа в зависимости от статуса деменции Альцгеймера. Среди участников с деменцией Альцгеймера ( $n = 232$ )  $\approx 3\%$  вариации объема гиппокампа объяснялись БА, а TDP / HS объясняли дополнительные 6%, что вдвое превышает дисперсию, объясняемую только AD. Напротив, среди участников без деменции Альцгеймера ( $n = 307$ ) AD объясняла 3,2% вариации объема гиппокампа, а TDP / HS вносил вклад в меньшую долю и составлял незначительно.

Таким образом, TDP / HS и БА способствуют потере объема гиппокампа у пожилых людей, причем TDP / HS более тесно связаны с объемом гиппокампа, чем БА при деменции Альцгеймера.

### Использованные источники:

1. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet* 1994;344:769–772. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7916070>
2. Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, et al. . MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008;71:743–749. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18765650>
3. Chetelat G, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. . Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67:317–324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373343>
4. Hibar DP, Adams HHH, Jahanshad N, et al. . Novel genetic loci associated with hippocampal volume. *Nat Commun* 2017;8:13624. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098162>
5. Pievani M, Galluzzi S, Thompson PM, Rasser PE, Bonetti M, Frisoni GB. APOE4 is associated with greater atrophy of the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2011;55:909–919. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224004>
6. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. . Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009;132:1310–1323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19042931>
7. Fox NC, Freeborough PA, Rossor MN. Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:94–97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676724>
8. Gosche K, Mortimer J, Smith C, Markesbery W, Snowdon D. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology findings from the Nun Study. *Neurology* 2002;58:1476–1482. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034782>



9. Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N, et al. . Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet Neurol* 2017;16:917–924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919059>
10. Mak E, Su L, Williams GB, et al. . Differential atrophy of hippocampal subfields: a comparative study of dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24:136–143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324541>
11. Fiford CM, Manning EN, Bartlett JW, et al. White matter hyperintensities are associated with disproportionate progressive hippocampal atrophy. *Hippocampus* 2017;27:249–262. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27933676>
12. Kotrotsou A, Schneider JA, Bennett DA, et al. . Neuropathologic correlates of regional brain volumes in a community cohort of older adults. *Neurobiol Aging* 2015;36:2798–2805. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195068>
13. Bennett DA, Buchman AS, Boyle PA, Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA. Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project. *J Alzheimers Dis* 2018;64:S161–S89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29865057>
14. Dawe RJ, Bennett DA, Schneider JA, Vasireddi SK, Arfanakis K. Postmortem MRI of human brain hemispheres: T2 relaxation times during formaldehyde fixation. *Magn Reson Med* 2009;61:810–818. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189294>
15. Dawe RJ, Bennett DA, Schneider JA, et al. Ex vivo T2 relaxation: associations with age-related neuropathology and cognition. *Neurobiol Aging* 2014;35:1549–1561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582637>
16. Corey-Bloom J, Sabbagh MN, Bondi MW, Hansen L, Alford MF, Masliah E, Thal LJ (1997) Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology* 48:154–160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9008511>

17. Davidson YS, Raby S, Foulds PG, Robinson A, Thompson JC, Sikkink S *et al* (2011) TDP-43 pathological changes in early onset familial and sporadic Alzheimer's disease, late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome: association with age, hippocampal sclerosis and clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 122:703–713. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968532>
18. Dickson DW, Davies P, Bevona C, Van Hoesven KH, Factor SM, Grober E *et al* (1994) Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (> or = 80 years of age) humans. *Acta Neuropathol* 88:212–221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7810292>
19. Fleming J, Zhao E, O'Connor DW, Pollitt PA, Brayne C (2007) Cohort profile: the Cambridge City over-75s Cohort (CC75C). *Int J Epidemiol* 36:40–46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17510074>
20. Gwet KL (2008) Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement. *Br J Math Stat Psychol* 61:29–48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18482474>
21. Gwet KL (2012) *Handbook of Inter-Rater Reliability*. 3rd Edition, Advanced Analytics, LLC. [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Handbook+of+Inter%E2%80%90Rater+Reliability&publication\\_year=2012&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Handbook+of+Inter%E2%80%90Rater+Reliability&publication_year=2012&)
22. Hatanpaa KJ, Blass DM, Pletnikova O, Crain BJ, Bigio EH, Hedreen JC *et al* (2004) Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology* 63:538–542. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304590>
23. Hatanpaa KJ, Raisanen JM, Herndon E, Burns DK, Foong C, Habib AA, White CL (2014) Hippocampal sclerosis in dementia, epilepsy, and ischemic injury: differential vulnerability of hippocampal subfields. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:136–142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423638>
24. Ighodaro ET, Jicha GA, Schmitt FA, Neltner JH, Abner EL, Kryscio RJ *et al* (2015) Hippocampal sclerosis of aging can be segmental: two cases and review

- of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 74:642–652. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26083567>
25. Jellinger KA (1994) Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old humans. *Acta Neuropathol* 88:599. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7879610>
26. Josephs KA, Dickson DW (2007) Hippocampal sclerosis in tau-negative frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging* 28:1718–1722. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930776>
27. Josephs KA, Whitwell JL, Jack CR, Parisi JE, Dickson DW (2006) Frontotemporal lobar degeneration without lobar atrophy. *Arch Neurol* 63:1632–1638. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101834>
28. Josephs KA, Whitwell JL, Knopman DS, Hu WT, Stroh DA, Baker M *et al* (2008) Abnormal TDP-43 immunoreactivity in AD modifies clinicopathologic and radiologic phenotype. *Neurology* 70:1850–1857. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18401022>
29. Joshi A, Teng E, Tassniyom K, Mendez MF (2014) Hippocampal and mesial temporal sclerosis in early-onset frontotemporal lobar degeneration vs. Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 29:45–49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085254>