

**ЗВ'ЯЗОК МІЖ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ І СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (огляд літератури)**

<sup>1</sup>Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро)

<sup>2</sup>Державний заклад «Дніпропетровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України» (м. Дніпро)

s.ostr2018@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР кафедри медичної біології: «Розвиток і морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», № держ. реєстрації 0111U009598.

Гетерогенність факторів ризику, етіології і нейропатологічних процесів, зв'язаних із хворобою Альцгеймера (ХА), робить особливо складною розробку нових методів лікування або уповільнення розвитку цього захворювання, тому сучасні дослідження ХА спрямовані на виявлення біомаркерів задовго до того, як буде досягнутий поріг клінічної діагностики цього захворювання [1].

Люди похилого віку з ХА звичайно мають супутні патології, що значно ускладнює точний моніторинг захворювання. У результаті передбачається, що ця область досліджень тільки виграє від розробки нових концептуальних моделей ХА, однією з яких є вивчення взаємозв'язку між ХА, серцево-судинними (ССЗ) та цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ) [2]. Вважається доцільним застосовувати сучасні знання про перетинання факторів ризику розвитку ХА, ССЗ і ЦВЗ для того, щоб знайти способи відстрочки або уповільнення розвитку ХА. Обговорюється сучасне розуміння взаємозв'язку між ХА і судинними причинами деменції, а також майбутні напрямки досліджень та профілактики цих патологій [3].

Дотепер виявлені деякі генетичні маркери, що зв'язані одночасно з ризиком розвитку ХА, ССЗ або ЦВЗ, хоча давно відомо, що алель ε4APOE гена аполіпопротеїну Е є таким як для ХА, так і для ССЗ [4]. Виявлено, що мутації в гені метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) збільшують ризик розвитку ХА в 2,5 рази, а ССЗ у 3,7 рази [5]. Крім APOE і MTHFR, ідентифіковані інші гени, що сприяють розвитку ХА і ССЗ [6]. ХА і ССЗ мають важливі загальні фактори ризику, зв'язані зі способом життя людей середнього і літнього віку. Основними причинами ССЗ є ішемічна хвороба серця, хронічна артеріальна гіпертензія (ХАГ), інсульт і серцева недостатність, при цьому високі ризики для ССЗ зв'язані з розвитком деменції [7].

Розроблено комплексну міру загального серцево-судинного ризику – фремінгемський кардіоваскулярний профіль ризику (FCRP), отриманий на основі оцінки показників віку, статі, наявності цукрового діабету (ЦД), тютюнопаління, систолічного артеріального тиску (САТ), загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької щільності [8]. Показано, що високий показник FCRP, зв'язаний з погіршенням когнітивних здібностей у пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями (ЛКП) і є надійним предиктором прогресування від ЛКП до ХА. У субпопуляції

пацієнтів з генетично підвищеною схильністю до розвитку когнітивних порушень і з вираженими судинними порушеннями прогностична цінність FCRP значно збільшується. Використовуючи FCRP, можна прогнозувати прогресування розвитку ХА. Це було особливо очевидно в пацієнтів з основними генетичними й атеросклеротичними факторами ризику [9].

Серед людей похилого віку зі ССЗ високим показникам FCRP відповідають більш низький об'єм мозку і змінені префронтальні з'єднання в лівому гіпокампі в порівнянні з тими, у кого показники FCRP були нижче. Це може відбивати компенсаторний механізм підтримки функції пам'яті і припускати, що люди похилого віку зі ССЗ схильні до ранньої дисфункції, подібної ХА, у системі епізодичної пам'яті [10].

Епідеміологічні і невропатологічні дослідження виявили зв'язок між ХА, а також судинними факторами ризику. Крім спадкування алеля аполіпопротеїну EAPOE-ε4, такими є: ХАГ, високий рівень холестерину, ішемічна хвороба серця, ЦД, гіперінтенсивність білої речовини (ГБР) (White matter hyperintensities – WMHs) мозку, а також генералізований атеросклероз. Ці результати відбивають діагностику ХА в осіб із ЦВЗ або те, що ЦВЗ впливають на клінічну ступінь прояву ХА. Крім того, ХА може збільшити ризик ССЗ, а ССЗ – стимулювати процес ХА. Подібні механізми також сполучено залучені в патогенез таких розладів як порушення в системі ренін-ангіотензин, апоптоз і психологічний стрес [11].

ХАГ – це розповсюджений фактор розвитку ССЗ, що викликає стовщення стінок судин, зниження еластичності судин і звуження просвіту, особливо в дрібних судинах. Ці наслідки приводять до зниження мозкового кровотоку, що є важливим кроком у патофізіології не тільки ЦВЗ, але і ХА. Крім того, підвищений серцевий ритм у стані спокою має помірну кореляцію з неокортикальним амілоїдозом у дорослих людей середнього віку з доклінічною ХА. ХАГ зв'язана з меншими обсягами мозку в областях, уражених ХА, таких як гіпокамп [3]. ХАГ порушує цілісність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), що приводить до набряку мозку і до проникнення мікробних і вірусних елементів у його паренхіму [12].

Використання діуретика, блокатора ангіотензинового рецептора-1 (ARB) або інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) в дослідженні оцінки пам'яті асоціювалося зі зниженим ризиком розвитку ЛКП і ХА. Серед 2197 учасників дослідження без ознак деменції ті, які використовували бета-блокатори, мали на 31% більш низький ризик розвитку когнітивних порушень, у порівнянні з тими, хто приймав інші гіпотензивні засоби або не приймали антигіпертензивні препарати. Ці результати пока-

зують, що методи ефективного зниження САТ у середньому віці, наприклад, зміни способу життя або медикаменти, допомагають зберегти або поліпшити когнітивну функцію за рахунок зниження ризику розвитку ХА і/або ССЗ [13]. Однак показано також, що гіпотензія в пізньому віці тісно зв'язана з розвитком ХА. Порівнювали поширеність ортостатичної гіпотензії (ОГ) у пацієнтів з ХА. 88 пацієнтів з ХА і 521 пацієнт без деменції пройшли комплексне геріатричне обстеження. ОГ оцінювали протягом 1-ї (ОГ1) і 3-ї (ОГ3) хвилин, використовуючи дані в положенні лежачи на спині як основу методом Head-Up-Tilt Test. Поширеність ОГ1 склала 43,2% при ХА і 17,9% у пацієнтів без деменції, а ОГ3 склала 44,3% у ХА і 17,9% у групі без деменції. Частота ОГ1 і ОГ3 була вище в групі з ХА, ніж у пацієнтів без деменції ( $p < 0,001$ ) і була більш поширена в пацієнтів з ХА, ніж у контрольній групі. Поширеність ОГ була вище при прогресуванні ХА. Таким чином, необхідно враховувати дані про динаміку ОГ і зв'язаних з нею наслідках при лікуванні ХА в людей похилого віку, оскільки зниження САТ у більш пізньому віці сприяє зменшенню церебральної перфузії, а наступний ішемічний стан може привести до збільшення нагромадження  $\beta$ -амілоїдних ( $A\beta$ ) бляшок і Tau-вмісних агрегатів, що характерно для класичної патології ХА [14].

Підвищений рівень загального холестерину в сироватці крові асоціюється з розвитком ЛКП і ХА. Подібно ХАГ, на розвиток слабоумства, зв'язаного з високим рівнем холестерину, можуть впливати час і тривалість захворювання, а також його лікування, оскільки рівні холестерину впливають на кліренс  $A\beta$  і утворення нейрофібрилярних клубків у головному мозку при ХА за рахунок впливу на ліпідні рафти, розташовані в нейрональних мембранах. Частим наслідком високого рівня холестерину в організмі і важливим фактором розвитку ішемічного ЦВЗ є атеросклероз. Статус носія АРОЕ- $\epsilon 4$  є одночасно маркером ризику розвитку ХА і ССЗ, у носіїв АРОЕ- $\epsilon 4$  з атеросклерозом часто відзначається ХА і більш часті ЦВЗ [15].

Епідеміологічні дані свідчать про те, що ЦД у 1,5-2,5 рази підвищує ризик розвитку деменції, у тому числі ХА, серед людей похилого віку. Механізми, що лежать в основі цієї асоціації неясні, але вони можуть включати такі фактори, як ризик розвитку ССЗ, токсичність глюкози, зміни метаболізму інсуліну і запалення. Оптимальне керування цими факторами ризику в ранньому віці може бути важливим для запобігання деменції в майбутньому [16].

Як потенційний патофізіологічний субстрат для ХА і ССЗ були ідентифіковані грибові макромолекули. Присутність грибкових кліток усередині кровоносних судин у деяких пацієнтів з ХА дозволяло припустити, що грибові інфекції можуть бути виявлені в нейросудинній системі, що може пояснити судинну патологію, яка часто виявляється в пацієнтів з ХА [17].

Оскільки  $A\beta$ -пептид, основна ознака патології ХА, може виявляти антимікробну й антивірусну активність [12], передбачається, що мозок при ХА може специфічно індукувати  $A\beta$ -опосередковану запальну активність у відношенні *Candida albicans*, яка є поки єдиним документованим загальним грибковим або мікробним патогенним зв'язком між ХА і ЦВЗ [18].

Хронічний вплив забруднення повітря, що зв'язано зі зниженням варіабельності серцевого ритму, є ще одним фактором навколишнього середовища, що зв'язаний зі ССЗ і з ХА [19]. Показана залежність доза-відповідь, що виникла між впливом високих концентрацій атмосферних часток діаметром менш 10 мкм та значним збільшенням ризику ХА і ССЗ у промислових районах Тайваню [20].

Мікросудинна дегенерація, що включає в себе петлеутворення, скручування й оплітку судин, перивентрикулярні венозні колагенози і звивистість судин викликають порушення церебральної перфузії, що можуть приводити до внутрішньо церебральних крововиливів через нагромадження  $A\beta$  у стінках судин, що сприяє патології ХА. У сукупності ці умови розглядаються серед причин судинного внеску в когнітивні порушення і деменцію (VCID – vascular contributions to cognitive impairment and dementia), що приводить до прогресуючого погіршення когнітивних функцій, пам'яті, до розвитку ХА й обумовлено винятково судинними захворюваннями головного мозку [21]. Патологія судин головного мозку є важливою супутньою патологією з погляду етіології спорадичних деменцій старіння, у тому числі ХА [22].

ССЗ, як правило, відіграють пряму причинно-наслідкову роль у цереброваскулярних подіях, обумовлюючи недостатній приплив крові до мозку. Різні ЦВЗ спостерігаються в 60-90% пацієнтів з ХА, включаючи ГБР, мікроінфаркти, крововиливи, мікросудинну дегенерацію та церебральну амілоїдну ангіопатію (ЦАА). Остання є розповсюдженим віковим захворюванням дрібних судин мозку, що характеризується нагромадженням  $A\beta$  у стінках кортикальних артеріол і лептоменінгеальних судин, є також присутнім у мозку в більшості випадків, що мають невропатологічні ознаки ХА і часто прогресує, викликаючи розриви судин [23]. ЦАА вносить вклад у мікросудинні процеси, що лежать в основі ГБР мозку (порушення периваскулярного кліренсу, екстравазація плазми, запалення, гіперперфузію, ендотеліальну дисфункцію) [24].

ГБР мозку є однією з найбільш помітних вікових змін, що спостерігаються при скануванні мозку за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), де ці зміни видні як дифузійні області з високою інтенсивністю (гіперінтенсивністю) сигналу. ГБР клінічно інтерпретується як основа церебральних захворювань дрібних судин мозку (small vessel disease (SVD)) і зв'язана з підвищеною імовірністю когнітивних порушень і деменції, включаючи ХА. Підтверджується наявність зв'язку між збільшенням обсягу ГБР і зниженням когнітивної функції, що також відіграє ключову роль у зниженні порогу клінічного прояву деменції при наявності нейродегенеративних уражень, зокрема, патології, зв'язаної з ХА [25]. Хоча існує імовірність того, що ГБР стимулює або взаємодіє з патологіями, зв'язаними з ХА, сучасні дані підтверджують адитивну роль судинних патологій, а не синергетичну взаємодію з патологічними ураженнями, зв'язаними з ХА [26]. Вага ГБР була зв'язана з мікроінфарктами і дифузійним навантаженням амілоїдних бляшок у головному мозку людей з встановленим діагнозом ХА [27]. Патологія ХА (розповсюджена в людей похилого віку) і ГБР судинного походження (більш розповсюджена в людей похилого віку, ніж ХА) досить

часто зустрічаються одночасно. Більшість людей з діагнозом ХА старше 70 років мають певний ступінь ГБР. Це відбиває асоціацію із судинною патологією, що погоджується з даними посмертних розтинів, які показують високу поширеність ХА і судинних патологій [28]. Виявлено кореляцію між підвищеним рівнем А $\beta$ -пептиду (маркера ХА) у мозку і ГБР [29]. Крім того, у людей з домінуючими мутаціями, характерними для ХА, обсяг ГБР залишається підвищеним до 20 років, тобто до появи когнітивних симптомів, одночасно зі зміною рівнів А $\beta$  і Тау-білка в спинномозковій рідині [30].

Церебральний атеросклероз, розповсюджена причина ЦВЗ, може привести до інфаркту головного мозку або інсульту, а також до порушення когнітивних функцій у літньому віці. У дослідженнях на розтинах тіла людей з наявною ХА була виявлена кореляція між внутрішньочерепним атеросклерозом, наявністю  $\beta$ -амілоїдних (А $\beta$ ) бляшок і Тау-вмісних агрегатів – нейрофібрилярних сплетень, характерних для ХА. Багатьма популяційно-епідеміологічними дослідженнями також підтверджений взаємозв'язок ХА з цереброваскулярними змінами, так що наявність атеросклерозу судин головного мозку є наслідком погіршення когнітивних функцій при ХА [31].

Визначено області загальних характеристик для ХА, ССЗ і ЦВЗ, що включають: віковий діапазон, зниження мозкового кровообігу, генетичний фактор ризику, ХАГ,  $\beta$ -амілоїдні відкладення, морфологічні зміни в судинній мережі, порушення проникності ГЕБ, високий холестерин, СД, холінергічну нейродегенерацію, забруднення повітря, патогени (грибкові, вірусні), історію депресії, погану фізичну підготовку, тютюнопаління і тучність. Приводяться також дані про те, що лікування ССЗ і ХА має багато загального, що підкреслює тісний взаємозв'язок цих захворювань. Так, АРВ, тіазидні діуретики знижують САД і захворюваність ХА; зменшують ризик ССЗ і сповільнюють розвиток легкої і помірної ХА; А $\beta$ -блокатори запобігають ССЗ у пацієнтів з підвищеним ризиком їхнього розвитку і перешкоджають когнітивним порушенням у людей похилого віку без деменції; нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), наприклад статини, захищають від ССЗ і ХА; ефективне лікування СД у довгостроковій перспективі перешкоджає розвитку ССЗ, а інтраназальний інсулін поліпшує когнітивні функції і модулює агрегацію А $\beta$  у ранній стадії розвитку ХА [3]. Крім того, специфічні поведінкові втручання, такі як аеробні вправи і фізична підготовка, надійно захищають від ССЗ і сприяють васкуляризації головного мозку, що поліпшує когнітивні функції, при цьому дієти з високим вмістом жирів показали підвищений ризик розвитку ССЗ і ХА, а ретельно розроблені здорові дієти перешкоджають цим захворюванням [32].

Морфологічні зміни в судинній мережі, такі як артеріальна жорсткість, можуть бути викликані структурними змінами усередині стінок судин, а відкладення амілоїду в судинах веде безпосередньо до цього патофізіологічного процесу. Атеросклероз також прискорює артеріальну ригідність, що часто зустрічається в пацієнтів зі ССЗ. Артеріальна ригідність є явним чинником ризику когнітивних порушень у більш пізньому віці, тому що вона може викликати структурні зміни в білій речовині мозку або коркові

інфаркти і кортикальну атрофію головного мозку. Показано, що твердість артерій зв'язана з церебральним захворюванням дрібних судин і зниженням когнітивної функції [33]. Аналогічні морфологічним змінам у мікроциркуляції мозку можна спостерігати в структурі сітківки. Пацієнти з ХА мають більш рідкі мікросудинні мережі сітківки, звуження вен і інші структурні зміни, що можуть відбивати патофізіологічні події, виявлені в судинах мозку. Ці судинні зміни сітківки часто передують більшості нейродегенерацій, характерних для прогресування ХА [34].

Показано, що білки плазми, такі як протромбін, що звичайно виключаються з ЦНС, можуть бути виявлені в стінках мікросудин мозку й у навколишньому нейропіліе в пацієнтів з ХА, свідчаючи про те, що порушення ГЕБ може бути частою супутньою патологією ХА, а нагромадження А $\beta$  у головному мозку, характерне для ХА, може сприяти збільшенню проникності ГЕБ [35].

Намагаючись знайти всеосяжну евристичну модель для пояснення сильного зв'язку між ССЗ і ХА, багато дослідників пояснюють цей феномен глобальним розподілом алелів гена АРОЕ у людській популяції. Алель- $\epsilon 4$  є спадковою формою АРОЕ і зв'язана в її носіїв з більш високою абсорбцією холестерину в кишечнику і з більш високим рівнем холестерину в плазмі крові, тому алель- $\epsilon 4$  гена АРОЕ ідентифікується як плейотропний фактор підвищеного сприйняття до ССЗ і до ХА [36]. Наявність прямого причинно-наслідкового зв'язку між ХА, ССЗ і ЦВЗ припускає, що усі випадки ССЗ і/або ЦВЗ також будуть демонструвати патологію ХА, однак, судинна або цереброваскулярна патологія присутня в більшості людей з ХА, але не в усіх. Дослідження аутопсій з найбільшою вибіркою (N=5715) показало підвищену поширеність ЦВЗ і судинної патології при ХА в порівнянні зі здоровими контролями і пацієнтами з деменцією не-ХА етіології. При цьому спостерігається поступове збільшення шансів розвитку ХА з тяжкою патологією ЦВЗ, що дозволяє стверджувати, що ця патологія однозначно є чинником ризику розвитку ХА [31].

Важливо також визначити, чи є когнітивні ефекти ХА і ССЗ/ЦВЗ адитивними або синергетичними. Можливо, ХА і ССЗ/ЦВЗ вносять незалежний вклад у деменцію, що являє собою сукупний результат трьох окремих патологій або ці процеси можуть бути синергетичними, тобто патологія одного прискорює прогрес іншого. Велика частина досліджень підтримує модель синергетичної взаємодії між судинними, а також цереброваскулярними і нейродегенеративними процесами на ранніх стадіях патогенезу ХА. Ця теорія також підтверджується взаємозв'язком між нагромадженням А $\beta$  і цереброваскулярним інсультом, тобто відкладення А $\beta$  викликає судинні і цереброваскулярні зміни [37] та навпаки [38]. Клінічні дослідження демонструють, що навіть легка цереброваскулярна патологія приводить до зниження когнітивних функцій у дуже ранньому періоді розвитку ХА. Можливо, що адитивні і синергетичні процеси впливають на зниження когнітивних функцій на різних стадіях розвитку ХА. Було висловлене припущення, що більш пізні стадії захворювання можуть демонструвати адитивні відносини [39].

Більшість дослідників наводять дані про те, що втручання, які поліпшують судинну функцію, посла-

бляють патологію ХА, тому ефективний контроль саме судинних факторів ризику є на сьогоднішній день найбільш надійним способом відстрочки виникнення ХА [3].

### Висновки.

1. Хвороба Альцгеймера тісно зв'язана з порушеннями мозкового кровообігу та з серцево-судинними захворюваннями; в цих широко розповсюджених хворобах є багато загальних факторів ризику.

2. Апель-ε4 гена АРОЕ ідентифікується як плейотропний фактор підвищеного сприйняття до серцево-судинних захворювань і до хвороби Альцгеймера.

3. Будь-які втручання, що поліпшують серцево-судинну, а також цереброваскулярну функції, відстрочують час виникнення хвороби Альцгеймера у часі і послаблюють її прояви.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідними подальшими дослідженнями є визначення більш точного характеру складних зв'язків між серцево-судинними та цереброваскулярними захворюваннями на різних стадіях прогресування хвороби Альцгеймера.

### Література

1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-292.
2. Khachaturian Z, Lombardo J, Khachaturian A. New methods for the analysis of complex diseases. *Alzheimers Dementia*. 2011;6:475-4781.
3. Santos CY, Snyder PJ, Wu W, Zhang M, Echeverria A, Alber J, et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dementia (Amst)*. 2017;7:69-87.
4. Bales KR, Verina T, Dodel RC, Du Y, Altstiel L, Bender M. Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid beta peptide deposition. *Nature Genetics*. 1997;17:263-264.
5. Mansoori N, Tripathi M, Luthra K, Alam R, Lakshmy R, Sharma S, et al. MTHFR (677 and 1298) and IL-6-174 G/C genes in pathogenesis of Alzheimer's and vascular dementia and their epistatic interaction. *Neurobiology of Aging*. 2012;33:1003-8.
6. Brainstorm C, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018;360(6395):8757.
7. Harrison SL, Ding J, Tang EY, Siervo M, Robinson L, Jagger C, et al. Cardiovascular disease risk models and longitudinal changes in cognition: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(12):e114431.
8. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the framingham study. *American Journal of Public Health and the Nation's Health*. 1951;41:279-281.
9. Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, Boria C, Luzzi S, Bartolini M. Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2015;36:2940-2945.
10. Jung NY, Han JC, Ong YT, Cheung CY, Chen CP, Wong TY, et al. Retinal microvasculature changes in amyloid-negative subcortical vascular cognitive impairment compared to amyloid-positive Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;396:94-101.
11. Feke GT, Hyman BT, Stern RA, Pasquale LR. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*. 2015;1:144-151.
12. Itzhaki RF. Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:324.
13. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White LR. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology*. 2013;81:888-895.
14. Isik AT, Kocuyigit SE, Smith L, Aydin AE, Soysal PA. Comparison of the prevalence of orthostatic hypotension between older patients with Alzheimer's Disease, Lewy body dementia, and without dementia. *Experiment Gerontology*. 2019;124:110622.
15. Mouzat K, Chudinova A, Polge A, Kantar J, Camu W, Raoul C. et al. Regulation of Brain Cholesterol: What Role Do Liver X Receptors Play in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(16):3858.
16. Ninomiya T. Epidemiological Evidence of the Relationship Between Diabetes and Dementia. *Advances in Experim Med and Biology*. 2019;1128:13-25.
17. Pisa D, Alonso R, Fernandez-Fernandez AM, Rabano A, Carrasco L. Polymicrobial Infections In Brain Tissue From Alzheimer's Disease Patients. *Scientific Reports*. 2017;7:5559.
18. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B. The Alzheimer's disease-associated Amyloid β-Protein is an Antimicrobial Peptide. *PLoS One*. 2010;5:9505.
19. Mordukhovich I, Coull B, Kloog I, Koutrakis P, Vokonas P, Schwartz J. Exposure to sub-chronic and long-term particulate air pollution and heart rate variability in an elderly cohort: the Normative Aging Study. *Environmental Health*. 2015;14:87-10.
20. Wu YC, Lin YC, Yu HL, Chen JH, Chen TF, Sun Y. Association between air pollutants and dementia risk in the elderly. *Alzheimer Dementia*. 2015;1:220-228.
21. Alber J, Alladi S, Bae HJ, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dementia (NY)*. 2019;5:107-117.
22. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nation DA, Schneider LS, Chui HC. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*. 2019;15:158-167.
23. Roseborough A, Ramirez J, Black SE, Edwards JD. Associations between amyloid beta and white matter hyperintensities: a systematic review. *Alzheimers Dementia*. 2017;13:1154-1167.
24. Smith EE. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry*. 2018;144:651-658.
25. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dementia*. 2018;14:535-562.
26. Vemuri P, Knopman DS. The role of cerebrovascular disease when there is concomitant Alzheimer disease. *Biochim et Biophysica Acta*. 2016;1862:952-956.
27. Dallaire-Theroux C, Callahan BL, Potvin O, Saikali S, Duchesne S. Radiological-Pathological Correlation in Alzheimer's Disease: Systematic Review of Antemortem Magnetic Resonance Imaging Findings. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57:575-601.
28. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathologica*. 2017;134:171-186.
29. Marnane M, Al-Jawadi OO, Mortazavi S, Pogorzelec KJ, Wang BW, Feldman HH. Periventricular hyperintensities are associated with elevated cerebral amyloid. *Neurology*. 2016;86:535-543.
30. Lee S, Viqar F, Zimmerman ME, Narkhede A, Tosto G, Benzinger TL. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Annals of Neurology*. 2016;79:929-939.
31. Arvanitains Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennet DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2016;15:934-943.
32. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX. Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA*. 2009;302:627-637.
33. Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial stiffness, the brain and cognition: A systematic review. *Ageing Resear Reviews*. 2014;15:16-27.

34. Jung NY, Han JC, Ong YT, Cheung CY, Chen CP, Wong TY, et al. Retinal microvasculature changes in amyloid-negative subcortical vascular cognitive impairment compared to amyloid-positive Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;396:94-101.
35. Hartz AM, Bauer B, Soldner EL, Wolf A, Boy S, Backhaus R. Amyloid-beta contributes to blood-brain barrier leakage in transgenic human amyloid precursor protein mice and in humans with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*. 2012;43:514-523.
36. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE-ε4 a 'thrifty' allele? *Annals of Human Genetics*. 1999;63:301-310.
37. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;322:141-147.
38. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathologica*. 2010;120:287-296.
39. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2004;62:1148-1155.

### **ЗВ'ЯЗОК МІЖ ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ І СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (огляд літератури)**

**Островська С. С., Ліхолетов Е. О., Павлова В. В., Деркач А. К., Шевченко І. Ф., Адегова Л. Я.**

**Резюме.** Сучасні дослідження щодо хвороби Альцгеймера (ХА) спрямовані на виявлення біомаркерів задовго до того, як буде досягнутий поріг клінічної діагностики цього захворювання. Передбачається, що ці дослідження сприяють розробці нових концептуальних моделей ХА, однією з яких є вивчення взаємозв'язку між цією хворобою, серцево-судинними (ССЗ) та цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ). Застосовуються сучасні знання про перетинання факторів ризику між ними для того, щоб знайти способи відтермінування або уповільнення розвитку ХА.

Розроблено комплексну міру загального серцево-судинного ризику – фремінгемський кардіоваскулярний профіль ризику (FCRP), високий показник якого зв'язаний з погіршенням когнітивних здібностей і є предиктором прогресування ХА. Виявлені генетичні маркери, що зв'язані одночасно з ризиком розвитку ХА, ССЗ або ЦВЗ. Таким є алель-ε4 гена АРОЕ (аполіпопротеїну Е), що підсилює ризик розвитку ХА і ССЗ. Ідентифіковані також інші гени, що сприяють їхньому розвитку. Виявлено різні аспекти зв'язку між ХА і такими факторами ризику як віковий діапазон, зниження мозкового кровообігу, генетичні фактори ризику, відкладення амілоїду, морфологічні зміни в судинній мережі, порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру, високий рівень холестерину, ЦД, холінергічну нейродегенерацію, забруднення повітря, грибки і вірусні патогени, паління тощо.

Приводяться також дані про те, що лікування ССЗ і ХА має багато загального, що підкреслює тісний взаємозв'язок цих захворювань і перешкоджає когнітивним порушенням у людей похилого віку. Ефективне лікування цукрового діабету у довгостроковій перспективі перешкоджає розвитку ССЗ, а інтраназальний інсулін поліпшує когнітивні функції і модулює агрегацію Аβ у ранній стадії розвитку ХА.

Крім того, специфічні поведінкові втручання, такі як аеробні вправи і фізична підготовка, надійно захищають від ССЗ і сприяють васкуляризації головного мозку, що поліпшує його функції. При цьому дієти з високим вмістом жирів показали підвищений ризик розвитку ССЗ і ХА, а ретельно розроблені здорові дієти перешкоджають цим захворюванням.

Велика частина дослідників підтримує модель синергетичної взаємодії між судинними, цереброваскулярними і нейродегенеративними процесами на ранніх стадіях патогенезу ХА. Було висловлене припущення, що більш пізні стадії захворювання можуть демонструвати адитивні відносини.

Таким чином, дані, приведені в огляді, свідчать про те, що запобігання судинних захворювань послаблює патологію ХА і тому ефективний контроль саме судинних факторів ризику є на сьогоднішній день найбільш надійним способом відстрочки і ступеню розвитку ХА.

**Ключові слова:** хвороба Альцгеймера, серцево-судинна та цереброваскулярна патологія, їх взаємозв'язок.

### **RELATIONSHIP BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE, CEREBROVASCULAR AND CARDIOVASCULAR DISEASES (literature review)**

**Ostrovskaya S. S., Liholetov E. O., Pavlova V. V., Derkach A. K., Shevchenko I. F., Adegov L. Y.**

**Abstract.** Modern research in the field of Alzheimer's disease (AD) is aimed at identifying biomarkers long before the threshold of clinical diagnosis of this disease is reached.

It is expected that this area of research will benefit from the development of new conceptual models of AD, one of which is the study of the relationship between AD, cardiovascular disease (CVD) and cerebrovascular disease (CVD).

Modern knowledge about the intersection of risk factors for the development of AD, CVD and CVD is used in order to find ways to delay or slow down the development of AD.

Genetic markers that are simultaneously associated with the risk of developing AD, CVD or CVD have been identified. This is the allele ε4 APOE of the apolipoprotein E gene which increases the risk of AD and CVD, as well as mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, which increase the risk of developing AD by 2.5 times and CVD by 3.7 times. Besides APOE and MTHFR there have been identified other genes that contribute to their development.

Various aspects of the relationship between AD and vascular risk factors, such as chronic arterial hypertension, high cholesterol levels, hypertension / hypotension, coronary heart disease, diabetes mellitus, and white matter hyperintensity have been revealed.

Features of general patient's characteristics and pathophysiology for AD, CVD and CVD have been identified, which include: age range, decreased cerebral blood flow, genetic risk factor, chronic arterial hypertension, amyloid

deposition (A $\beta$ ), morphological changes in the vasculature, violations of the blood-brain barrier permeability, high cholesterol, diabetes mellitus, cholinergic neurodegeneration, air pollution, pathogens (fungal, viral), depression, poor physical fitness, smoking and obesity.

There is also evidence that the treatment of CVD and AD has much in common, which emphasizes the close relationship of these diseases. Thus, thiazide diuretics reduce blood pressure and the risk of developing asthma; an angiotensin receptor-1 blocker and an angiotensin-converting enzyme inhibitor reduce the risk of CVD and slow down the development of mild to moderate asthma;  $\beta$ -blockers prevent CVD in patients at increased risk of their development and prevent cognitive impairment in older people without dementia; non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as statins, protect against CVD and AD; effective treatment of diabetes mellitus in the long term prevents the development of CVD, and intranasal insulin improves cognitive functions and modulates A $\beta$  aggregation in the early stages of AD development.

In addition, specific behavioral interventions such as aerobic exercise and physical training reliably protect against CVD and promote vascularization of the brain by improving cognitive function, therewith diets high in fat increase the risk of CVD and AD and carefully designed healthy diets prevent these diseases.

Most of the research supports a model of synergistic interaction between vascular, cerebrovascular, and neurodegenerative processes in the early stages of AD pathogenesis. It has been suggested that later stages of the disease may demonstrate additive relationships.

Thus, the data presented in the review indicate that interventions that improve vascular function weaken the pathology of AD; therefore, effective control of vascular risk factors is by far the most reliable way to delay this disease.

**Key words:** Alzheimer's disease, cardiovascular and cerebrovascular pathology, their relationship.

*Рецензент – проф. Литвиненко Н. В.  
Стаття надійшла 29.12.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-307-313

УДК 616.314 : 615.24

*Петрова Т. А., Луценко Р. В., Дев'яткіна Т. О., Островська Г. Ю.,  
Колот Е. Г., Чечотіна С. Ю, Сидоренко А. Г.*

### АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ У ВІТЧИЗНЯНІЙ СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

pharma.umsa.poltava@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці», № державної реєстрації 0120U103921.

**Вступ.** Потреби світового суспільства та медицини, їх невпинний прогресивний розвиток здійснюють досить помітний вплив на стан фармакотерапії, в тому числі у стоматологічній практиці. За рахунок нових здобутків у галузі фармації помічається постійне розширення та оновлення фармацевтичного ринку. На сьогодні для проведення ефективного впливу на захворювання медична практика озброєна великою кількістю лікарських засобів, що вже зарекомендували себе за своїми властивостями.

Загальновідомо, що фармакотерапія стоматологічних захворювань базується на використанні обмеженої кількості «популярних» препаратів, тоді як більш активне впровадження в лікування новітніх лікарських засобів характерно для загальної медицини, якій притаманний більш енергійний розвиток [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Аналіз даних опитування лікарів-стоматологів під егідою громадської організації «Асоціація стоматологів України», компаній «Моріон», «MedExpert», «Proxima Research» і НМАПО ім. П.Л. Шупіка (2016-2017 рр.) виявив, що у стоматологічній практиці частіше використовується певні лікарські засоби. Більше

застосовувались ультракаїн (артикаїн), німесил (німесулід), нурофен (ібупрофен), кетанов (кеторолак), парацетамол, солпадеїн, хлоргексидин, лінкоміцин, метрогіл-дента, аугментин (амоксцилін/клавуланат), цифран (ципрофлоксацин) та ін. [3]. За показниками анкетування, вочевидь, помітна обмеженість у різноманітності призначень сучасних нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ) та інших ліків.

Нам здалось важливим розглянути питання втілення сучасних НПЗЗ у схеми лікування запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки та больових синдромів, які відіграють значну роль в їх усуненні.

**Мета дослідження.** Провести аналіз використання НПЗЗ у сучасній фармакотерапії стоматологічних захворювань в Україні. На основі результатів аналізу для підвищення ефективності та безпечності фармакотерапії розробити надійні рекомендації з використання НПЗЗ.

**Об'єкт і методи дослідження.** Здійснено аналіз результатів досліджень з використання НПЗЗ протягом 2016-2017 рр. громадською організацією «Асоціація стоматологів України», компаній «Моріон», «MedExpert», «Proxima Research» і НМАПО ім. П.Л. Шупіка, а також кафедри терапевтичної стоматології Національного університету ім. О.О. Богомольця, щелепно-лицьового відділення Київського інституту стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупіка та ін.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У структурі більшості стоматологічних захворювань за-