

DOI: 10.26565/2312-5675-2023-21-03
УДК 616.831:575.174.015.3

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЙ МІЖ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА *TNFα* G308A ТА КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИМИ, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИМИ, ГЕМОДИНАМІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ТА КОГНІТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ У ХВОРИХ З ПІСЛЯІНФЕКЦІЙНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Х. В. Дуве

Дуве

Христина Володимирівна

ORCID: 0000-0001-9036-2459

Доктор філософії (PhD), доцент кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

Телефон: 0680680010

E-mail: duve.khrystyna@gmail.com

Вул. Тролейбусна 14, 46027

Актуальність. Інфекційні захворювання можуть впливати на функцію мозку та спричиняти розвиток енцефалопатії, навіть якщо збудник не вражає безпосередньо центральну нервову систему. Інфекції, викликані вірусами, бактеріями або паразитами, можуть призвести до вторинної запальної відповіді в мозку, широко відомої як нейрозапалення, через дію медіаторів запалення, які впливають на ендотелій і паренхіму мозку, і відповідь клітин мозку на дію цих медіаторів. Неврологічні наслідки, пов'язані з інфекційними захворюваннями, є недостатньо вивченими. На сьогоднішній день не існує встановленої стратегії лікування чи профілактики неврологічних ускладнень, пов'язаних із периферичними інфекціями.

Мета: встановити ймовірні асоціації поліморфного варіанту G308A гена *TNFα* з клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками та когнітивною дисфункцією у пацієнтів з післяінфекційною енцефалопатією.

Матеріал і методи. Обстежено 128 пацієнтів з ПІЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні у неврологічних відділеннях комунального некомерційного підприємства "Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня" впродовж 2021–2022 рр. З них 26 пацієнтам проводився молекулярно-генетичний аналіз. Контрольну групу становили 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Усі пацієнти відповідали критеріям включення у дослідження. Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Стан церебрально-кровоотоку вивчали за допомогою транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті Philips HDI. Дослідження когнітивної сфери проводили застосовуючи Монреальський Когнітивний Тест (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта G308A гена *TNFα* проводили згідно зі стандартними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Результати. Аналізуючи залежність клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанту G308A гена *TNFα* у пацієнтів з ПІЕ вірогідні відмінності у розподілі частот генотипів встановлено лише для клініко-неврологічних синдромів (цефалічного синдрому, $p=0,005$ та синдрому рухових розладів, $p=0,038$) і нейровізуалізаційних змін (явищ гліозу, $p=0,026$). Щодо розподілу частот алелей поліморфного варіанту G308A гена *TNFα* у пацієнтів з ПІЕ, то виявлено вірогідне переважання носіїв алелі А серед осіб з наявним цефалгічним синдромом стосовно осіб з відсутнім цефалгічним синдромом (91,67 % проти 8,33 %).

Висновки. Таким чином, алельний поліморфізм гена *TNFα* впливає на перебіг ПІЕ, що обумовлює доцільність подальших досліджень.

Ключові слова: енцефалопатія, післяінфекційна енцефалопатія, поліморфізм гена *TNFα*, когнітивні порушення, нейровізуалізація, церебральна гемодинаміка.

Як цитувати: Х.В. Дуве Дослідження асоціацій між поліморфізмом гена *TNFα* G308A та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними, гемодинамічними характеристиками та когнітивною дисфункцією у хворих з післяінфекційною енцефалопатією // Психіатрія, неврологія та медична психологія. – 2023. – №21. – С. 22–31. DOI: 10.26565/2312-5675-2023-21-03

In cites: Duve Khrystyna The study of Associations between *TNFα* GENE G308A polymorphism and clinical-neurological, neuroimaging, hemodynamic characteristics and cognitive dysfunction in patients with post-infectious encephalopathy. Psychiatry, Neurology and Medical Psychology. 2023, no. 21, pp. 22–31. <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2023-21-03>

© Дуве Х. В., 2023



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.

Вступ. Інфекційні захворювання можуть впливати на функцію мозку та спричиняти розвиток післяінфекційної енцефалопатії (ПІЕ), навіть якщо збудник не вражає безпосередньо центральну нервову систему. Зокрема, периферичні інфекції, викликані вірусами, бактеріями або паразитами, можуть призвести до вторинної запальної відповіді в мозку, широко відомої як нейрозапалення [1;2]. Нейрозапалення є загальною ознакою енцефалопатій, пов'язаних з інфекційними захворюваннями, які опосередковані цитокінами, хемокінами, активними формами кисню та нітрогену, тощо [3]. Численні змінні, такі як інтенсивність, тривалість та імунологічний імпринтинг [4], відіграють відповідну роль у визначенні перебігу енцефалопатії для кожного пацієнта. Є дані, що нейрозапалення було причиною пов'язане з тривалим неврологічним пошкодженням і низкою когнітивних і поведінкових симптомів, включаючи втрату пам'яті, когнітивну дисфункцію, тривогу та депресію. Крім того, неврологічні наслідки, пов'язані з інфекційними захворюваннями, можуть навіть впливати на майбутню захворюваність і прогноз нейродегенеративних розладів [5].

Серед численних медіаторів запалення особливу роль у ході регуляції імунологічних взаємодій відіграють цитокіни, роль яких доведена і в нейропошкодженні. Фактор некрозу пухлин α (TNF α) є прозапальним цитокіном з широким спектром біологічних функцій, зокрема він індукує синтез макрофагів і дендритних клітин, прозапальних цитокінів IL1 β , IL6, IL8, які спільно з TNF α активують клітини вродженого імунітету. Крім того, TNF α підвищує цитотоксичні властивості NK-клітин і продукцію IFN γ , який активує різні клітини вродженого імунітету і індукує диференціювання T-клітин за Th1-шляхом [6]. Окрім участі у системному запаленні, TNF α відіграє важливу фізіопатологічну роль у центральній нервовій системі (ЦНС). Фізіологічно TNF α бере участь у формуванні та функціонуванні синапсів, сприяючи нейропластичності та мієлінізації, хоча патологічне підвищення його рівнів може викликати ексайтотоксичність, нейрозапалення та руйнування гематоенцефалічного бар'єру [7; 8; 9].

Згідно з дослідженнями останніх років індукований синтез медіаторів запалення залежить від поліморфізму їх генів. Залежно від комбінації «високопродукуючих» і «низькопродукуючих» поліморфних варіантів генів цитокінів характер запальної відповіді може бути прозапальним (у носіїв «високопродукуючих» поліморфізмів генів прозапальних цитокінів і «низькопродукуючих» поліморфізмів генів протизапальних цитокінів) та протизапальним (у носіїв «низькопродукуючих» полімор-

фізмів генів прозапальних цитокінів та «високопродукуючих» поліморфізмів генів протизапальних цитокінів) [10]. Таким чином, поліморфізм генів медіаторів може істотно впливати на схильність до виникнення асоційованих із запаленням захворювань та обумовлювати тяжкість їх перебігу. Ген TNF α картований на короткому плечі 6 хромосоми (6p21.1–21.3) в локусі кодуючого молекули комплексу гістосумісності. Розташування в середній частині геному визначає велику варіабельність локусу, зокрема промоторна зона гена TNF α включає вісім поліморфних ділянок з одинарними нуклеотидними замінами: -1031T/C, -863C/A, -857C/A, -575G/A, -376G/A, -308G/A, -244G/A, -238G/A, два з яких є найважливішими (-308(G/A) і -238(G/A)) [11; 12].

Метою нашої роботи було встановити ймовірні асоціації поліморфного варіанту G308A гена TNF α з клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками та когнітивною дисфункцією у пацієнтів з ПІЕ.

Матеріали і методи.

Протягом 2021-2022 рр. було обстежено 128 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у неврологічних відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня», і які були включені до ретроспективного аналізу. З них 26 пацієнтам проводився молекулярно-генетичний аналіз та досліджувались ймовірні асоціації між даними генетичного аналізу та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними, гемодинамічними характеристиками. Контрольну групу становили 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Враховуючи те, що на сьогоднішній день не існує єдиної класифікації енцефалопатій і ступенів їх тяжкості, яка б враховувала генез і клініку кожного типу енцефалопатії, верифікація ПІЕ проводилася за критеріями, запропонованими рядом науковців. [13; 14].

З-поміж етіологічних чинників у хворих на ПІЕ в анамнезі виявлено вірусні (зумовлені *Herpes simplex virus*, *Herpes zoster virus*, *Influenza A virus*, *Influenza A(H5N1) virus*, *SARS-CoV*, *Human immunodeficiency virus (HIV)*, *Cytomegalovirus*), протозойні (зумовлені *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*) та бактеріальні (*Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus*) інфекції.

Критерії включення були наступними: вік пацієнтів від 18 до 75 років, пацієнти, які в анамнезі перенесли енцефаліт, менінгоенцефаліт (вірусної чи бактерійної етіології, у тому числі пацієнти, що перенесли COVID-19), та ВІЛ-інфіковані. Критерії виключення: наявність сома-

тичної патології в стадії декомпенсації, онкопатології, пацієнти з підозрою на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання; пацієнти, у яких присутні дані про зловживання алкоголем чи вживання психоактивних речовин.

Виконане дослідження є одномоментним клінічним дослідженням по типу «випадок-контроль». Протокол дослідження включав скринінг пацієнтів з метою встановлення відповідності критеріям включення і виключення; проведення лабораторних визначень; генетичні дослідження; статистичний аналіз отриманих даних. Усі пацієнти були проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи проведеного дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ). МСКТ головного мозку виконувалось на апараті фірми Asteion 4 Toshiba, Японія. МРТ головного мозку проводилося на 1,5 тесловому магнітно-резонансному томографі «Siemens Magnetom Avanto» з передовою ТІМ технологією. Враховували характерну для інфекційних уражень ЦНС локалізацію, адже базальні ганглії, таламус, кора головного мозку та біла речовина півкуль є загальними мішенями різних токсичних і набутих метаболічних чи інфекційних причин енцефалопатії. Брало до уваги неспецифічні знахідки, такі як вогнищева або дифузна зміна інтенсивності сигналу, церебральний набряк, обмеження дифузії, крововиливи, некроз та контрастне підсилення.

Стан церебрального кровотоку вивчали за допомогою транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті Philips HDI.

Стан кровоплину досліджували у таких екстракраніальних судинах: загальні сонні артерії (ЗагСА), зовнішні сонні артерії (ЗовнСА), внутрішні сонні артерії (ВСА), хребетні артерії (ХА) та їх сегменти. Вивчали кровотік в інтракраніальних судинах: передні мозкові (ПМА), середньо-мозкові (СМА), задні мозкові (ЗМА), а також основна артерія (ОА) та хребетна артерія (ХА). Гемодинамічні параметри оцінювали за допомогою якісної (напряму та типу кровоплину, спектральна оцінка) та кількісної характеристики кровотоку (пікова систо-

лічна швидкість (Vps, см/с), діастолічна швидкість (Vds, см/с)), індекси периферичного опору (IR).

Дослідження когнітивної сфери проводили застосовуючи Монреальський Когнітивний Тест (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Даний тест дає можливість провести оцінку різних когнітивних доменів: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію [15].

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта G308A гена TNFα.

Першим його етапом було виділення ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору "Quick-DNA Miniprep Plus Kit" ("Zymo Research", США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваного варіанту гена здійснювали методами алель-специфічної ПЛР або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Електрофоретичний розподіл проводили в Системі для горизонтального електрофорезу multi Sub Midi («Clever Scientific», Великобританія). Розмір ампліфікованих та рестрикційних фрагментів оцінювали порівнюючи з маркером молекулярної ваги GeneRuler DNA Ladder («Thermo Scientific», США) у забарвленому етидид-бромідом 3% агарозному гелі («Clever Scientific», Великобританія). В процесі візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка та здійснювали фотофіксацію отриманих зображень. Генотипи зразків визначали відповідно до стандартних операційних процедур, затверджених у закладі, оцінюючи молекулярну вагу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною вагою та відповідними позитивними контрольними зразками (табл. 1).

Таблиця 1

Молекулярна вага рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген та поліморфізм, rs	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів та відповідний генотип
<i>TNFα G308A, rs180062</i>	Генотип GG: 87 та 20 п.н. Генотип GA: 107, 87 та 20 п.н. Генотип AA: 107 п.н.

Статистичний аналіз даних здійснювався за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення «Microsoft Excel» та «STATISTICA 13.0». Усі кількісні показники перевірені щодо відповідності закону Гаусса з вико-

ристанням критерію Ліліефорса. Зважаючи на розподіл кількісних величин ($p > 0,05$ для критерію Ліліефорса), кількісні дані презентовані у вигляді середнього значення (Mean) та його стандартного відхилення (SD), а також медіани (Me) та нижнього (Lq) та верхнього (Uq) квартілей ($p < 0,05$ для критерію Ліліефорса). Для частотних показників вказано абсолютну кількість (n) та відсоток (%). Порівняння груп за кількісними характеристиками проводили параметричними та непараметричними методами: дисперсійний аналіз ANOVA та критерій Краскела-Уолліса. Наявність статистично вірогідних відмінностей вважали при значеннях $p < 0,05$. Для порівняння частотних характеристик у групах використовували χ^2 Пірсона для таблиць 3x2 та більше, при рівні вірогідності якого $p < 0,05$ стверджували про відмінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць 2x2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень достовірності якого теж складав $p < 0,05$. Оцінку взаємозалежності між показниками здійснювали на підставі оцінки коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Зв'язок між показниками вважали вірогідним при значеннях $p < 0,05$ для коефіцієнту кореляції r.

Результати дослідження.

Аналізуючи синдромальну характеристику пацієнтів з ПІЕ встановлено, що найчастіше виявляли цефалгічний, астенічний, менінгеальний, синдром пірамідно-рефлекторної недостатності, синдроми рухових і чутливих розладів та синдром мозочкової атаксії. Серед вищевказаних клінічних синдромів встановлено вірогідну відмінність у розподілі частот генотипів поліморфного варіанту G308A гена *TNFA* лише у пацієнтів з наявним/відсутнім цефалгічним синдромом та синдромом рухових розладів (табл. 2). При цьому генотип GA гена *TNFA* виявляли у 91,67 % пацієнтів з цефалгічним синдромом та у 58,33 % пацієнтів з синдромом рухових розладів. Водночас, у більшості пацієнтів з відсутніми двома вищевказаними синдромами виявлено генотип GG гена *TNFA*.

У той же час, при аналізі залежності наявності/відсутності домінуючих клінічних синдромів від частоти алелей гена *TNFA* встановлено вірогідне переважання носіїв алелі A гена *TNFA* серед пацієнтів з наявним цефалгічним синдромом стосовно пацієнтів з відсутнім цефалгічним синдромом (91,67 % проти 8,33 %) (табл. 3). Варто вказати, що число носіїв алелі G гена *TNFA* серед пацієнтів з наявним/відсутнім цефалгічним синдромом було практично однаковим.

Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти генотипів поліморфного варіанту G308A гена *TNFA* у пацієнтів з ПІЕ показав вірогідний взаємозв'язок між

їх частотним розподілом та наявністю/відсутністю явищ гліозу (табл. 4). Так, у 92,86 % пацієнтів носіїв генотипа GG гена *TNFA* явища гліозу не діагностувалися, тоді як серед носіїв генотипа G/A кількість осіб із виявленим гліозом та відсутнім гліозом була однаковою.

Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти алелей поліморфного варіанту G308A гена *TNFA* у пацієнтів з ПІЕ не показав вірогідних асоціацій між їх частотним розподілом та наявністю/відсутністю нейровізуалізаційних змін (табл. 5).

Аналізуючи залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні церебральних судин від поліморфізму гена *TNFA* у пацієнтів з ПІЕ нами не виявлено вірогідного взаємозв'язку між наявністю/відсутністю характеристики та як розподілом частот генотипів, так і частот алелей G та A (табл. 6, 7).

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту (МОСА) у пацієнтів з ПІЕ від поліморфізму гена *TNFA* не виявлено статистично вірогідних змін як щодо розподілу частот генотипів, так і частоти алелей G та A гена *TNFA* (табл. 8, 9).

Обговорення. Цитокіни є необхідними трансмітерами міжклітинної взаємодії в нормі і при патології, вони утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів – цитокінову мережу комунікативних сигналів між клітинами імунної системи й клітинами інших органів і тканин. Секретовані або експресовані цитокіни зв'язуються зі специфічними рецепторами на цитоплазматичній мембрані клітин-мішеней, викликаючи тим самим каскад реакцій, що веде до індукції, посилення або пригнічення активності регульованих ними генів [16]. TNF α є плейотропним імунним цитокіном, що належить до суперродини рецепторних лігандів TNF. Цитокін існує у вигляді трансмембранної молекули, або у вигляді розчинної молекули і націлений на два різні рецептори: рецептор TNF α 1 (TNFR1) і рецептор TNF α 2 (TNFR2), які активують різні сигнальні каскади [7]. У фізіологічних умовах низькі рівні TNF- α беруть участь у низці процесів, що опосередковують функцію судин, розвиток плода, проліферацію та диференціювання макрофагів, а також імунні механізми. У головному мозку TNF α фізіологічно бере участь у регуляції функції гематоенцефалічного бар'єру, синаптичної пластичності, глутаматергічної передачі та нейрогенезу у дорослих [17].

Поліморфізм G308A гена *TNFA* – це однонуклеотидний поліморфізм, що полягає у заміні гуаніну на аденін в положенні 308 промоторної зони гена *TNFA*. Даний поліморфізм є функціональним, тобто викликає зміни

Таблиця 2

Залежність клінічних синдромів від частоти генотипів поліморфного варіанту G308A гена *TNFA* у пацієнтів з ПІЕ, n (%)

Клінічний синдром		<i>TNFA</i>		
		G/G	G/A	A/A
Цефалгічний синдром	-	9 (64,29)	1 (8,33)	0
	+	5 (35,71)	11 (91,67)	0
	p	p=0,005*		
Астенічний синдром	-	1 (7,14)	0	0
	+	13 (92,86)	12 (100,00)	0
	p	p=1,000		
Менінгеальний синдром	-	7 (50,00)	7 (58,33)	0
	+	7 (50,00)	5 (41,67)	0
	p	p=0,713		
Синдром пірамідно-рефлекторної недостатності	-	7 (50,00)	3 (25,00)	0
	+	7 (50,00)	9 (75,00)	0
	p	p=0,248		
Синдром рухових розладів	-	12 (85,71)	5 (41,67)	0
	+	2 (14,29)	7 (58,33)	0
	p	p=0,038*		
Синдром чутливих розладів	-	9 (64,29)	4 (33,33)	0
	+	5 (35,71)	8 (66,67)	0
	p	p=0,238		
Синдром мозочкової атаксії	-	8 (57,14)	7 (58,33)	0
	+	6 (42,86)	5 (41,67)	0
	p	p=1,000		

Примітка 1. * – статистично вірогідний результат.
Примітка 2. – відсутність синдрому; + наявність синдрому.

Таблиця 3

Залежність клінічних синдромів від частоти алелей поліморфного варіанту G308A гена *TNFA* у пацієнтів з ПІЕ, n (%)

Клінічний синдром		<i>TNFA</i>		
		G	A	
Цефалгічний синдром	-	19 (47,50)	1 (8,33)	<0,05*
	+	21 (52,50)	11 (91,67)	
Астенічний синдром	-	2 (5,00)	0	>0,05
	+	38 (95,00)	12 (100,00)	
Менінгеальний синдром	-	21 (52,50)	7 (58,33)	>0,05
	+	19 (47,50)	5 (41,67)	
Синдром пірамідно-рефлекторної недостатності	-	17 (42,50)	3 (25,00)	>0,05
	+	23 (57,50)	9 (75,00)	
Синдром рухових розладів	-	29 (72,50)	5 (41,67)	>0,05
	+	11 (27,50)	7 (58,33)	
Синдром чутливих розладів	-	22 (55,00)	4 (33,33)	>0,05
	+	18 (45,00)	8 (66,67)	
Синдром мозочкової атаксії	-	23 (57,50)	7 (58,33)	>0,05
	+	17 (42,50)	5 (41,67)	

Примітка 1. * – статистично вірогідний результат.
Примітка 2. – відсутність синдрому; + наявність синдрому.

Таблиця 4

Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти генотипів поліморфного варіанту G308A гена *TNFA* у пацієнтів з ПІЕ, n (%)

Нейровізуалізаційні зміни		<i>TNFA</i>		
		G/G	G/A	A/A
Розширення шлуночків	–	11 (78,57)	10 (83,33)	0
	+	3 (21,43)	2 (16,67)	0
	ρ	p=1,000		
Розширення субарахноїдальних просторів	–	13 (92,86)	10 (83,33)	0
	+	1 (7,14)	2 (16,67)	0
	ρ	p=0,580		
Гліоз	–	13 (92,86)	6 (50,00)	0
	+	1 (7,14)	6 (50,00)	0
	ρ	p=0,026*		
Наявність кіст	–	12 (85,71)	8 (66,67)	0
	+	2 (14,29)	4 (33,33)	0
	ρ	p=0,365		

Примітка 1. * – статистично вірогідний результат.
Примітка 2. – відсутність змін; + наявність змін.

Таблиця 5

Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти алелей поліморфного варіанту G308A гена *TNFA* у пацієнтів з ПІЕ, n (%)

Нейровізуалізаційні зміни		<i>TNFA</i>		
		G	A	ρ
Розширення шлуночків	–	32 (80,00)	10 (83,33)	>0,05
	+	8 (20,00)	2 (16,67)	
Розширення субарахноїдальних просторів	–	36 (90,00)	10 (83,33)	>0,05
	+	4 (10,00)	2 (16,67)	
Гліоз	–	32 (80,00)	6 (50,00)	>0,05
	+	8 (20,00)	6 (50,00)	
Наявність кіст	–	32 (80,00)	8 (66,67)	>0,05
	+	8 (20,00)	4 (33,33)	

Примітка. – відсутність змін; + наявність змін.

Таблиця 6

Залежність змін, отриманих при транскраніальному дуплексному скануванні церебральних судин, від частоти генотипів поліморфного варіанту G308A гена *TNFA* у пацієнтів з ПІЕ, n (%)

Результат ТКДС		<i>TNFA</i>		
		G/G	G/A	A/A
Ангіоспазм	–	11 (78,57)	5 (41,67)	0
	+	3 (21,43)	7 (58,33)	0
	ρ	p=0,363		
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	–	9 (64,29)	7 (58,33)	0
	+	5 (35,71)	5 (41,67)	0
	ρ	p=1,000		
Стеноз	–	14 (100,00)	11 (91,67)	0
	+	0	1 (8,33)	0
	ρ	p=0,462		
Венозний застій	–	11 (78,57)	9 (75,00)	0
	+	3 (21,43)	3 (25,00)	0
	ρ	p=1,000		
Вертебро-базиллярна недостатність	–	11 (78,57)	8 (66,67)	0
	+	3 (21,43)	4 (33,33)	0
	ρ	p=0,665		

Примітка. – відсутність змін; + наявність змін.

Таблиця 7

Залежність змін, отриманих при транскраніальному дуплексному скануванні судин, від частоти алелей поліморфного варіанту G308A гена TNFα у пацієнтів з ПІЕ, n (%)

Результат ТКДС		TNFα		
		G	A	p
Ангіоспазм	–	27 (67,50)	5 (41,67)	>0,05
	+	13 (32,50)	7 (58,33)	
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	–	25 (62,50)	7 (58,33)	>0,05
	+	15 (37,50)	5 (41,67)	
Стеноз	–	39 (97,50)	11 (91,67)	>0,05
	+	1 (2,50)	1 (8,33)	
Венозний застій	–	31 (77,50)	9 (75,00)	>0,05
	+	9 (22,50)	3 (25,00)	
Вертебро-базиллярна недостатність	–	30 (75,00)	8 (66,67)	>0,05
	+	10 (25,00)	4 (33,33)	

Примітка. – відсутність змін; + наявність змін.

Таблиця 8

Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ПІЕ за результатами аналізу МОСА-тесту залежно від частоти генотипів поліморфного варіанту G308A гена TNFα

Генотип		Норма		Когнітивний дефект				p
				Легкий		Помірний		
		n	%	n	%	n	%	
TNFα	G/G	6	50,00	8	57,14	0	0	p=1,000
	G/A	6	50,00	6	42,86	0	0	
	A/A	0	0	0	0	0	0	

Таблиця 9

Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ПІЕ за результатами аналізу МОСА-тесту залежно від частоти алелей поліморфного варіанту G308A гена TNFα

Алелі		Норма		Когнітивний дефект				p
				Легкий		Помірний		
		n	%	n	%	n	%	
TNFα	G	18	75,00	22	78,57	0	0	p=1,000
	A	6	25,00	6	21,43	0	0	

рівня продукції TNFα [18]. Зокрема, носійство алелі A порівняно з носійством алелі G пов'язане з підвищеною транскрипцією гена та підвищеною продукцією TNFα [19]. Результати наших досліджень встановили вірогідну відмінність у розподілі частот генотипів поліморфного варіанту G308A гена TNFα та наявним/відсутнім цефалгічним синдромом у пацієнтів з ПІЕ (генотип G/A виявлено у 91,67 % осіб з наявним цефалгічним синдромом) та наявним/відсутнім синдромом рухових розладів (генотип G/A виявлено у 58,33 % осіб з наявним цефалгічним синдромом). Крім того, у даній когорти пацієнтів встановлено вірогідне переважання носіїв алелі A гена TNFα серед осіб з наявним цефалгічним синдромом стосовно осіб з відсутнім цефалгічним синдромом (91,67 % проти 8,33 %). Крім того, ми виявили вірогідну асоціацію (p=0,026) між генотипом поліморфного ва-

ріанту G308A гена TNFα у пацієнтів з ПІЕ та наявністю/відсутністю явищ гліозу у головному мозку за даними нейровізуалізаційного обстеження. Зокрема, у 92,86 % носіїв генотипа G/G явища гліозу не виявлялися, тоді як у 50,00 % носіїв генотипа G/A діагностовано гліоз, що ймовірно свідчить про пряму залежність виникнення гліозу від гіперпродукції TNFα.

Активация мікроглії та астроглії є однією з універсальних реакцій ЦНС на пошкодження. Мікроглія, що представлена резидентними макрофагами ЦНС, при активації системними прозапальними цитокінами відповідальна за нейрозапальні реакції головного мозку. У свою чергу нейротоксичні форми активованої мікроглії вивільняють ряд прозапальних та цитотоксичних медіаторів, включаючи TNFα, які шкідливо діють на сусідні тканинні елементи та впливають на гомеостаз мозку

[20]. За даними Triviño J.J. та von Bernhardt R. аберація активації мікроглії призводить до загострення запальної реакції та оксидативного стресу. Підвищена генерація активних форм кисню активує редокс-залежні каскади трансдукції та фактори транскрипції, включаючи NFκB, що ще більше сприяє запаленню [21]. Щодо активації астроглії, то варто вказати, що астроцити є основним типом гліальних клітин, кількість яких перевищує кількість нейронів більш, ніж у 5 разів [22]. У реактивних астроцитах спостерігаються інтенсивна проліферація, гіпертрофія, надлишкова експресія гліального фібрилярного кислого протеїну (ГФКП) та посилений фібрилогенез. Скупчення реактивних астроцитів, клітинні тіла та відростки яких заповнені ГФКП-вмісними філаментами, формують у нервовій тканині захисне утворення – гліальний рубець [23]. Водночас астроцити запобігають цитотоксичності мікрогліальних клітин за допомогою механізмів, опосередкованих трансформуючим фактором росту β1 (TGFβ1) [21].

Отже, системний запальний процес викликаний периферичними інфекціями може призвести до нейрозапалення з активацією гліальних клітин та підвищенням

рівня цитокінів, зокрема TNFα, зниженням нейротрофічних факторів, дисфункцією гематоенцефалічного бар'єру, дисбалансом метаболізму нейротрансмітерів та нейротоксичністю, що в подальшому може зумовити поведінкові та когнітивні порушення.

Висновки

Аналізуючи залежність клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанту G308A гена *TNFα* у пацієнтів з ПІЕ вірогідні відмінності у розподілі частот генотипів встановлено лише для клініко-неврологічних синдромів (цефалічного синдрому, $p=0,005$ та синдрому рухових розладів, $p=0,038$) і нейровізуалізаційних змін (явищ гліозу, $p=0,026$). Щодо розподілу частот алелей поліморфного варіанту G308A гена *TNFα* у пацієнтів з ПІЕ, то виявлено вірогідне переважання носіїв алелі А серед осіб з наявним цефалічним синдромом стосовно осіб з відсутнім цефалічним синдромом (91,67 % проти 8,33 %). Отже, алельний поліморфізм гена *TNFα* впливає на перебіг ПІЕ, що обумовлює доцільність подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Amanollahi M, Jameie M, Heidari A, et al. The Dialogue Between Neuroinflammation and Adult Neurogenesis: Mechanisms Involved and Alterations in Neurological Diseases. *Mol Neurobiol*. 2023;60(2):923-959. doi: 10.1007/s12035-022-03102-z.
- Barbosa-Silva MC, Lima MN, Battaglini D, et al. Infectious disease-associated encephalopathies. *Crit Care*. 2021;25(1):236. doi: 10.1186/s13054-021-03659-6.
- DiSabato D, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139:136-153. doi: 10.1111/jnc.13607.
- Wendeln A, Degenhardt K, Kaurani L, et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature*. 2018;556(7701):332-338. doi: 10.1038/s41586-018-0023-4.
- Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(7):463-477. doi: 10.1038/nri3705.
- Усиченко К.М., Бажора Ю.І., Усиченко О.М., Гудзь В.А. Взаємозв'язок гену G(308)A TNFα з вмістом цитокіну TNFα та ступенем фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2018, Т. 22, №4 682-685.
- Gonzalez Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Front Immunol*. 2023;14:1213448.
- Probert L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience* (2015) 302:2-22.
- Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm* (2014) 2014:861231.
- Luo Y, Zheng SG. Hall of Fame among Pro-inflammatory Cytokines: Interleukin-6 Gene and Its Transcriptional Regulation Mechanisms. *Front Immunol*. 2016;7:604.
- Піпа Л.В., Мургіна М.М. Сучасні уявлення про патогенез і діагностику гнійно-септичних станів у дітей (частина 2). 3(89)2017 ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ С. 73-80.
- Duan R, Wang N, Shang Y, Li H, Liu Q, Li L, Zhao X. TNF-α (G-308A) Polymorphism, Circulating Levels of TNF-α and IGF-1: Risk Factors for Ischemic Stroke-An Updated Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:831910.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:459-480.
- Erkkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am J Med*. 2019;132(10):1142-1147.
- Julayanont P, Nasreddine Z. S. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): concept and clinical review //Cognitive screening instruments: A practical approach. – 2017. – С. 139-195.
- Супрун Е.В., І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова, А.С. Свінцицький, М.І. Загородний, Б.С. Бурлака Цитокінова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень. Раціональна фармакотерапія № 1 (42) 2017 С. 19-30.
- Lecca D, Jung YJ, Scerba MT, Hwang I, Kim YK, Kim S, Modrow S, Tweedie D, Hsueh SC, Liu D, Luo W, Glotfelty E, Li Y, Wang JY, Luo Y, Hoffer BJ, Kim DS, McDevitt RA, Greig NH. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis. *Alzheimers Dement*. 2022;18(11):2327-2340.
- Satterfield BC, Wisor JP, Field SA, Schmidt MA, Van Dongen HP. TNFα G308A polymorphism is associated with resilience to sleep deprivation-induced psychomotor vigilance performance impairment in healthy young adults. *Brain Behav Immun*. 2015;47:66-74.
- Tziastoudi M, Chronopoulou I, Pissas G, Cholevas C, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Tumor Necrosis Factor-α G-308A Polymorphism and Sporadic IgA Nephropathy: A Meta-Analysis Using a Genetic Model-Free Approach. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1488.
- Shulyatnikova, T. V. (2021). Immunohistochemical analysis of microglial changes in the experimental acute hepatic encephalopathy. *Pathologia*, 18(1), 33-38.
- Triviño JJ, von Bernhardt R. The effect of aged microglia on synaptic impairment and its relevance in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*. 2021;144:104982.

22. Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії : монографія [Г. О. Ушакова, Я. В. Бабець, С. В. Кириченко] ; за ред. проф. Г. О. Ушакової. — Дніпро : ДНУ імені Олеса Гончара, 2017. — 203 с.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2023

Стаття рекомендована до друку 23.05.2023

23. Тихомиров А. О., Павлова О. С., Недзвецкий В. С. Гліальний фібрилярний кислий протеїн (ГФКП): до 45-річчя відкриття. *Нейрофізіологія*. — 2016. — Т. 48, № 1 58-75.

REFERENCES

- Amanollahi M, Jameie M, Heidari A, et al. The Dialogue Between Neuroinflammation and Adult Neurogenesis: Mechanisms Involved and Alterations in Neurological Diseases. *Mol Neurobiol*. 2023;60(2):923-959. doi: 10.1007/s12035-022-03102-z.
- Barbosa-Silva MC, Lima MN, Battaglini D, et al. Infectious disease-associated encephalopathies. *Crit Care*. 2021;25(1):236. doi: 10.1186/s13054-021-03659-6.
- DiSabato D, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139:136-153. doi: 10.1111/jnc.13607.
- Wendeln A, Degenhardt K, Kaurani L, et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature*. 2018;556(7701):332-338. doi: 10.1038/s41586-018-0023-4.
- Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(7):463-477. doi: 10.1038/nri3705.
- Usychenko K.M., Bazhora Yu.I., Usychenko O.M., Hudz V.A. Vzaiemozv'iazok henu G(308)A TNFa z vmistom tsytokynu TNFa ta stupenem fibrozu pechinky u khvorykh na khronichnyi hepatyt S. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 2018, T. 22, №4 682-685. (In Ukrainian).
- Gonzalez Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Front Immunol*. 2023;14:1213448.
- Probert L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience* (2015) 302:2-22.
- Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm* (2014) 2014:861231.
- Luo Y, Zheng SG. Hall of Fame among Pro-inflammatory Cytokines: Interleukin-6 Gene and Its Transcriptional Regulation Mechanisms. *Front Immunol*. 2016;7:604.
- Pypa L.V., Murhina M.M. Suchasni uiavlennia pro patohenez i diahnozyku hniino-septychnykh staniv u ditei (chastyna 2). 3(89)2017 *Infektsiini Khvoroby S*. 73-80. (In Ukrainian).
- Duan R, Wang N, Shang Y, Li H, Liu Q, Li L, Zhao X. TNF- α (G-308A) Polymorphism, Circulating Levels of TNF- α and IGF-1: Risk Factors for Ischemic Stroke-An Updated Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:831910.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 459-480.
- Erkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am J Med*. 2019; 132(10): 1142-1147.
- Julayanont P, Nasreddine Z. S. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): concept and clinical review //Cognitive screening instruments: A practical approach. — 2017. — C. 139-195.
- Suprun E.V., I.S. Chekman, I.F. Bielenichev, N.O. Horchakova, A.S. Svintsitskyi, M.I. Zahorodnyi, B.S. Burlaka Tsytokynova terapiia v kompleksnomu likuvanni tserebrovaskuliarnykh zakhvoriuvan: stan, perspektyvy doslidzhen. *Ratsionalna farmakoterapiia* № 1 (42) 2017 C. 19-30. (In Ukrainian)
- Lecca D, Jung YJ, Scerba MT, Hwang I, Kim YK, Kim S, Modrow S, Tweedie D, Hsueh SC, Liu D, Luo W, Glotfelty E, Li Y, Wang JY, Luo Y, Hoffer BJ, Kim DS, McDevitt RA, Greig NH. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis. *Alzheimers Dement*. 2022;18(11):2327-2340.
- Satterfield BC, Wisor JP, Field SA, Schmidt MA, Van Dongen HP. TNFA G308A polymorphism is associated with resilience to sleep deprivation-induced psychomotor vigilance performance impairment in healthy young adults. *Brain Behav Immun*. 2015;47:66-74.
- Tziastoudi M, Chronopoulou I, Pissas G, Cholevas C, Eleftheriadis T, Stefanidis I. Tumor Necrosis Factor- α G-308A Polymorphism and Sporadic IgA Nephropathy: A Meta-Analysis Using a Genetic Model-Free Approach. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1488.
- Shulyatnikova, T. V. (2021). Immunohistochemical analysis of microglial changes in the experimental acute hepatic encephalopathy. *Pathologia*, 18(1), 33-38.
- Triviño JJ, von Bernhardi R. The effect of aged microglia on synaptic impairment and its relevance in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int*. 2021;144:104982.
- Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії : монографія [Г. О. Ушакова, Я. В. Бабець, С. В. Кириченко] ; за ред. проф. Г. О. Ушакової. — Дніпро : ДНУ імені Олеса Гончара, 2017. — 203 с. (In Ukrainian).
- Tykhomyrov A. O. , PAVLOVA O. S., Nedzvetzkyi V. S. Hlialnyi fibryliarnyi kyslyi protein (HFКP): do 45-richchia vidkryttia. *Neirofyzjyolohiya*. — 2016. — Т. 48, № 1 58-75. (In Ukrainian).

The article was received by the editors 18.04.2023

The article is recommended for printing 23.05.2023