

УДК 616.831-005.1-005.4-06-074:616.89-008.45/.48

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-79-86

Для цитирования: Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Куклина Е.М., Шестаков В.В. Амилоид-бета 40 как биомаркер когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 79–86

Амилоид-бета 40 как биомаркер когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта

Кулеш А.А.¹, Дробаха В.Е.¹, Куклина Е.М.², Шестаков В.В.¹

¹ *Пермский государственный медицинский университет (ПГМУ) имени академика Е.А. Вагнера Россия, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26*

² *Институт экологии и генетики микроорганизмов, Уральское отделение (УО) Российской академии наук (РАН) Россия, 614000, г. Пермь, ул. Голева, 13*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение роли амилоида-бета 40 (Аβ 40) в развитии когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. Обследованы 70 пациентов в возрасте 33–86 лет, из которых 46 мужчин и 24 женщины. У пациентов в остром периоде ишемического инсульта проводилась оценка когнитивного статуса (краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), батарея лобных тестов (FAB), таблицы Шульте, тест рисования часов, тест на семантическую вербальную беглость и тест пяти слов). Также исследовалась концентрация Аβ 40 в ликворе, изучались морфометрические (размер очага инфаркта и площадь лейкоареоза, объем желудочков мозга и гиппокампов) и диффузионно-тензорные показатели (фракционная анизотропия скорлупы, таламуса, гиппокампа, мозолистого тела, ножек внутренней капсулы, цингулярного, верхнего продольного и нижнего фронто-окципитального пучков) магнитно-резонансной томографии.

Результаты. Концентрация Аβ 40 в ликворе составила 436,4 (226,0–514,0) пг/мл и была ассоциирована с результатом субтестов «ориентация» (MMSE) и «внимание» (MoCA), а также опосредованным воспроизведением в MoCA. Пациенты с результатом MMSE 24–27 баллов характеризовались более низкой концентрацией Аβ 40 по сравнению с пациентами с результатом шкалы менее 24 баллов. Концентрация Аβ 40 более 436,4 пг/мл была связана с более выраженной соматической коморбидностью инсульта (артериальная гипертензия, более низкое содержание гемоглобина и альбумина крови, более высокая скорость оседания эритроцитов), меньшим объемом желудочков мозга, более низкой фракционной анизотропией таламусов, цингулярных пучков и контралатерального гиппокампа и ассоциирована с более низким глобальным когнитивным статусом (по результатам MMSE и MoCA), а также снижением отдельных когнитивных функций, а именно внимания, зрительно-пространственного гнозиса и памяти.

Выводы. Концентрация Аβ 40 в спинномозговой жидкости является биологическим маркером как выраженности, так и характера постинсультных когнитивных нарушений, что, вероятно, опосредовано повреждением гиппокампов, таламуса и цингулярных трактов. При этом, на наш взгляд, биомаркер отражает как сосудистый, или ишемический, компонент патогенеза когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, так и влияние амилоид-опосредованной нейродегенерации.

Ключевые слова: инсульт, амилоид, нейродегенерация, когнитивные нарушения.

✉ Кулеш Алексей Александрович, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Проблеме смешанных когнитивных нарушений уделяется повышенное внимание научного сообщества ввиду сложности их патогенеза и высокой клинической значимости [1]. Смешанные познавательные нарушения могут быть установлены на основании наличия цереброваскулярной болезни и таких индикаторов болезни Альцгеймера, как постепенное снижение памяти, значимая эпизодическая амнезия и атрофия медиальных отделов височной доли [2]. Некоторые исследования показывают, что смешанная патология объясняет большинство когнитивных нарушений, связанных со старением [3]. Следует отметить, что одной из кардинальных патогистологических черт болезни является отложение β -амилоидного пептида в виде внеклеточных бляшек. Амилоид-бета представлен двумя формами ($A\beta$ 40 и $A\beta$ 42) [4], которые играют специфическую роль в патогенезе болезни Альцгеймера [5]. Показано, что концентрация $A\beta$ 40 изменяется как при болезни Альцгеймера [6], так и у больных с неальцгеймеровской деменцией [7]. Более того, выявлено, что плазменный $A\beta$ 40 участвует в развитии церебральной вазомоторной дисфункции у мышей [8]. Показано, что уровень $A\beta$ 40 в крови выше у пациентов в остром периоде инсульта по сравнению с контролем и прямо коррелирует с тяжестью инсульта и размером очага [9]. Данный факт может отражать вызванное инфарктом образование β -амилоида в зоне повреждения как транзиторный феномен, наблюдаемый в острую фазу воспаления [10]. Все вышесказанное позволяет рассматривать концентрацию белка в качестве потенциального биологического маркера смешанных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Исходя из данной гипотезы, целью настоящей работы явилось изучение роли $A\beta$ 40 в развитии когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе неврологического отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГKB № 4 г. Перми. Критериями включения в исследование явились острый период первого ишемического инсульта, нейровизуализационное подтверждение острого инфаркта мозга, способность пациента осуществлять продуктивный контакт с врачом для оценки когнитивного статуса, подписание информированного добровольного согласия. Пациентам проводилось комплексное клиническое и инструментально-лабораторное обследование.

Оценка когнитивного статуса проводилась при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), батареи лобных тестов (FAB), таблиц Шульте, теста рисования часов, теста на семантическую вербальную беглость и теста пяти слов на 2–3-й нед заболевания. С 7-го по 14-й день от начала заболевания определялась концентрация $A\beta$ 40 в ликворе методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Invitrogen, США).

МРТ-обследование проводилось на магнитном томографе GE HealthcareBrivo MR 355 (General Electric, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Алгоритм сканирования включал в себя импульсные последовательности T2, T1, FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения, а также последовательности высокого разрешения сильно взвешенной по T1-Ах 3D T1 FSPGR BRAVO (256 x 256, Slicethickness 1,2 мм, NEX = 1, FOV 24,0, FA-12). Исследовались следующие МР-морфометрические показатели: объем головного мозга, объем желудочковой системы головного мозга, площадь лейкоареоза, размер очага инфаркта и объем гиппокампов. Для оценки трактов и вычисления значений фракционной анизотропии была проведена последовательность для получения диффузионно-тензорного изображения с использованием 12 направлений измерения. Полученные результаты были обработаны в программе OsiriX v3.6.1 с использованием приложения DTImap для построения карт фракционной анизотропии (ФА), приложения ADCmap для вычисления показателей измеряемого коэффициента диффузии, а также программы 3DSliver 4.4 для трехмерного построения трактов головного мозга. В анализ вошли показатели, полученные в скорлупе, таламусе, гиппокампе, колоне, теле и валике мозолистого тела, передней и задней ножках внутренней капсулы, цингулярном пучке, верхнем продольном пучке, нижнем фронто-окципитальном пучке, а также в этих зонах на противоположных, симметричных участках.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0. Количественные данные представлены как медиана Me (25–75-й процентиля). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ (r) изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмена.

В исследование включены 70 пациентов в возрасте 33–86 лет (Me 65 лет), из которых 46 муж-

чин и 24 женщины. Забор ликвора в контрольной группе не проводился по этическим соображениям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные пациенты отличались нетяжелым инсультом, результат шкалы инсульта NIH составил 5 (2–7) баллов. Концентрация Аβ 40 в ликворе составила 436,4 (226,0–514,0) пг/мл.

Результаты корреляционного анализа концентрации Аβ 40 в ликворе с клиническими данными представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Показатель	Аβ 40 в ликворе	
	<i>r</i>	<i>p</i>
САД при поступлении	0,30	0,015
Гемоглобин	−0,27	0,023
Гематокрит	−0,43	0,0003
СОЭ	0,25	0,042
Объем желудочков	−0,39	0,014
ФА таламуса ипс.	−0,36	0,021
ФА гиппокампа контр.	−0,32	0,040

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

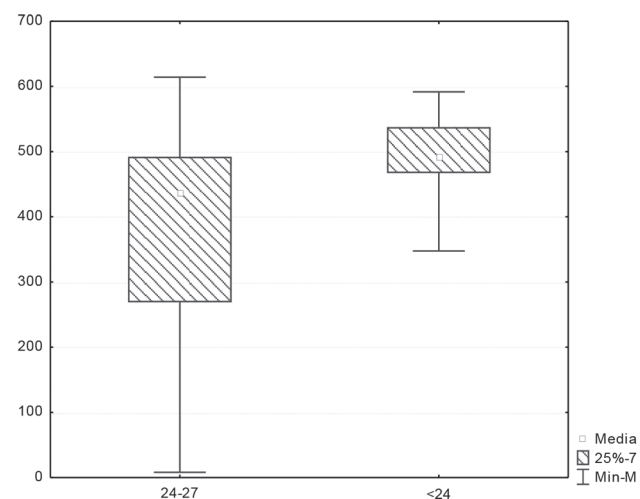


Рис. 1. Концентрация Аβ 40, пг/мл, у пациентов с различной степенью когнитивного дефицита по MMSE, балл

Fig. 1. Concentration of Аβ 40, pg / ml, in patients with varying degrees of cognitive deficiency by MMSE, score

Не отмечалось взаимосвязей уровня белка с возрастом, полом, уровнем образования, наличием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, количеством инсультов, патогенетическим типом инсульта и его тяжестью, показателями ультразвуковой диагностики сонных артерий и сердца, размером очага и выраженностью

лейкоареоза.

Наблюдались обратные ассоциации между ликворной концентрацией Аβ 40 и результатом субтеста «ориентация» MMSE ($r = -0,28$; $p = 0,033$), субтеста «внимание» MoCA ($r = -0,27$; $p = 0,045$), а также прямая взаимосвязь с результатом извлечения слов с подсказкой множественным выбором в MoCA ($r = 0,31$; $p = 0,046$). Пациенты с результатом MMSE 24–27 баллов характеризовались более низкой концентрацией Аβ 40 в ликворе по сравнению с пациентами с результатом шкалы менее 24 баллов ($p = 0,031$) (рис. 1).

В соответствии с медианой концентрации Аβ 40 в ликворе (436,4 пг/мл) пациенты были разделены на две группы (с содержанием Аβ 40 больше и меньше 436,4 пг/мл). Различий в возрасте между указанными подгруппами не выявлено. В табл. 2 представлены основные лабораторно-инструментальные и клинические различия между подгруппами.

Как представлено в табл. 2, высокая концентрация Аβ 40 в ликворе отмечалась у пациентов с более выраженной соматической коморбидностью инсульта (артериальная гипертензия, более низкое содержание гемоглобина и альбумина крови, более высокая СОЭ), меньшим объемом желудочков, нарушением интегральности таламусов, цингулярных пучков, контралатерального гиппокампа и ассоциирована с более низким глобальным когнитивным статусом (по результатам обеих использованных шкал), а также снижением отдельных когнитивных функций, а именно внимания, зрительно-пространственного гнозиса и памяти (рис. 2).

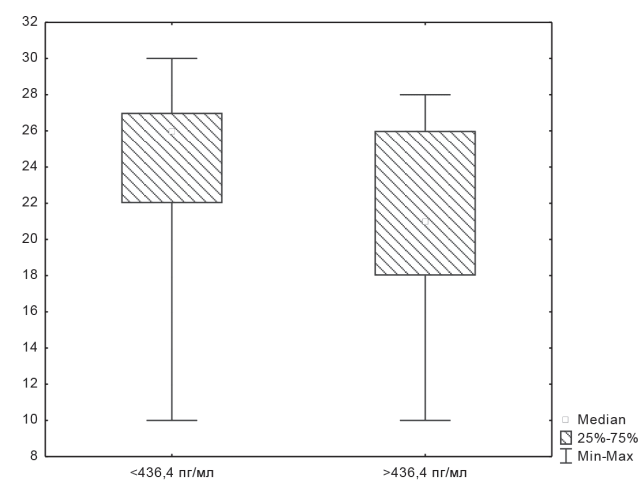


Рис. 2. Различия результата MoCA, балл, в зависимости от концентрации Аβ 40 в ликворе

Fig. 2. Differences in the MoCA result, score, depending on the concentration of Аβ 40 in the cerebrospinal liquor

Т а б л и ц а 2

Различия нейропсихологических и лабораторно-инструментальных показателей в зависимости от концентрации Аβ 40 в ликворе			
Показатель	Концентрация Аβ 40 более 436,4 пг/мл	Концентрация Аβ 40 менее 436,4 пг/мл	<i>p</i>
<i>Лабораторно-инструментальные данные</i>			
САД при поступлении, мм рт. ст.	160,0 (150,0–180,0)	150,0 (140,0–155,0)	0,003
Гемоглобин, г/л	138,0 (127,0–143,0)	147,0 (134,0–155,0)	0,011
Гематокрит, %	39,0 (35,0–42,0)	42,9 (40,4–45,0)	0,0002
СОЭ, мм/ч	22,5 (15,0–31,0)	15,0 (10,0–24,0)	0,007
Альбумин, г/л	46,0 (41,0–48,0)	48,0 (42,0–53,0)	0,021
<i>Когнитивный статус</i>			
MMSE, балл	26,0 (23,0–29,0)	28,0 (27,0–29,0)	0,028
Ориентация MMSE, балл	10,0 (9,0–10,0)	10,0 (10,0–10,0)	0,013
Тест рисования часов, балл	8,0 (5,0–10,0)	9,0 (8,0–10,0)	0,043
MoCA, балл	21,0 (18,0–26,0)	26,0 (22,0–27,0)	0,050
Внимание MoCA, балл	6,0 (4,0–6,0)	6,0 (6,0–6,0)	0,023
Подск. множ. выб. MoCA, балл	2,0 (1,0–3,0)	1,0 (0–2,0)	0,016
<i>Нейровизуализационные данные</i>			
Объем желудочков, см ³	35,0 (28,0–52,0)	49,5 (36,0–88,5)	0,031
ФА таламуса ипс.	0,29 (0,25–0,37)	0,34 (0,32–0,37)	0,013
ФА таламуса контр.	0,33 (0,28–0,36)	0,35 (0,33–0,41)	0,032
ФА гиппокампа контр.	0,21 (0,18–0,31)	0,28 (0,24–0,46)	0,034
ФА ЦП ипс.	0,50 (0,43–0,58)	0,54 (0,50–0,61)	0,037
ФА ЦП контр.	0,51 (0,46–0,56)	0,56 (0,52–0,59)	0,028

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЦП – цингулярный пучок, ипс. – ипсилатеральный, контр. – контралатеральный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень Аβ 40 в ликворе имел отрицательную корреляцию с состоянием когнитивных функций, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве биомаркера когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Причем ликворная концентрация белка позволяла дифференцировать пациентов с умеренным и выраженным познавательным дефицитом. Более высокий ликворный уровень белка был ассоциирован с худшим глобальным когнитивным статусом, а также дефицитом нейродинамики, зрительно-пространственных функций и вторичной недостаточностью памяти – нейропсихологическими феноменами, характерными для смешанных постинсультных когнитивных нарушений [11]. Отчасти полученные данные соответствуют результатам исследований Р.Н. Lee (2005) и Y.H. Liu et al. (2015), согласно которым концентрация белка в сыворотке повышена в остром периоде инсульта [12, 13]. С другой стороны, в представленном исследовании не выявлено взаимосвязи уровня Аβ 40 с тяжестью инсульта и размером очага. Это может быть связано с более поздним сроком исследования уровня амилоид-

да в настоящей работе. Также полученные данные перекликаются с результатами исследования S. Mouli et al. (2015), согласно которым Аβ 40 может быть вовлечен в сосудистые аспекты патогенеза острого периода инсульта в отличие от Аβ 42, который участвует в развитии нейродегенерации [14]. Интерпретация полученных данных может быть проведена в контексте результатов исследования W. Liu et al. (2015), согласно которым уровень отложения белка по данным позитронно-эмиссионной томографии у пациентов с инсультом коррелировал с состоянием отдельных когнитивных сфер, в том числе памяти, зрительно-пространственных и регуляторных функций [15].

Настоящее исследование показало, что высокая концентрация белка была связана с соматической отягощенностью инсульта, а также с дезинтеграцией таламусов, гиппокампа и цингулярных пучков – структур, рассматриваемых как стратегические по отношению к когнитивным процессам [16, 17]. Выявленная ассоциация с микроструктурой гиппокампа согласуется с данными экспериментальных исследований, продемонстрировавших взаимосвязь между атрофией гиппокампа и токсическим воздействием β-амилоида при инсульте, которая приводила к раз-

виту поведенческих и когнитивных нарушений у крыс [18]. При этом другими исследователями не выявлено корреляции уровня β -амилоида в ликворе с морфометрией гиппокампа у больных с инсультом [19]. Выявленная взаимосвязь уровня $A\beta$ 40 с микроструктурой цингулярных пучков, а также с состоянием зрительно-пространственных функций может быть интерпретирована в рамках данных о том, что ФА заднего цингулярного пучка, который является важным исходящим трактом медиальной височной доли, соединяющим заднюю цингулярную извилину с гиппокампом, может служить МР-маркером риска развития болезни Альцгеймера [20]. В целом полученные данные развивают гипотезу А. Thiel et al. (2014), согласно которой наличие на момент инсульта отложения амилоида в головном мозге снижает когнитивный резерв и увеличивает склонность к развитию постинсультных когнитивных нарушений [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концентрация бета-амилоида 40 в спинномозговой жидкости является биологическим маркером как выраженности, так и характера постинсультных когнитивных нарушений, что, вероятно, опосредовано повреждением гиппокампов, таламуса и цингулярных трактов. При этом, на наш взгляд, биомаркер отражает как сосудистый, или ишемический, компонент патогенеза когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта, так и влияние амилоид-опосредованной нейродегенерации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 98 от 14.11.2014).

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции // *Трудный пациент*. 2014; 12 (5): 40–46.
2. Bastos-Leite A.J., van der Flier W.M., van Straaten E.C., Staekenborg S.S., Scheltens P., Barkhof F. The contribution of medialtemporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia // *Stroke*. 2007; 38: 3182–3185. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490102.
3. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W., Bennett D.A. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community – dwelling older persons // *Neurology*. 2007; 69: 2197–2204. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24.
4. Lewis J., Dickson D.W., Lin W.L., Chisholm L., Corral A., Jones G., Yen S.H., Sahara N., Skipper L., Yager D., Eckman C., Hardy J., Hutton M., McGowan E. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP // *Science*. 2001; 293 (5534): 1487–1491. DOI: 10.1126/science.1058189.
5. McGowan E., Pickford F., Kim J., Onstead L., Eriksen J., Yu C., Skipper L., Murphy M.P., Beard J., Das P., Jansen K., Delucia M., Lin W.L., Dolios G., Wang R., Eckman C.B., Dickson D.W., Hutton M., Hardy J., Golde T. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice // *Neuron*. 2005; 47(2): 191–199. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.06.030.
6. Ikeda M., Yonemura K., Kakuda S., Tashiro Y., Fujita Y., Takai E., Hashimoto Y., Makioka K., Furuta N., Ishiguro K., Maruki R., Yoshida J., Miyaguchi O., Tsukie T., Kuwano R., Yamazaki T., Yamaguchi H., Amari M., Takatama M., Harigaya Y., Okamoto K. Cerebrospinal fluid levels of phosphorylated tau and $A\beta$ 1-38/ $A\beta$ 1-40/ $A\beta$ 1-42 in Alzheimer's disease with PS1 mutations // *Amyloid*. 2013; 20 (2): 107–112. DOI: 10.3109/13506129.2013.790810.
7. Slaets S., Le Bastard N., Martin J.J., Slegers K., Van Broeckhoven C., De Deyn P.P., Engelborghs S. Cerebrospinal fluid $A\beta$ 1-40 improves differential dementia diagnosis in patients with intermediate P-tau181P levels // *J. Alzheimers Dis*. 2013; 36 (4): 759–767. DOI: 10.3233/JAD-130107
8. Park L., Zhou P., Koizumi K., El Jamal S., Previti M.L., Van Nostrand W.E., Carlson G., Iadecola C. Brain and circulating levels of $A\beta$ 1-40 differentially contribute to vasomotor dysfunction in the mouse brain // *Stroke*. 2013; 44 (1): 198–204. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.670976.
9. Lee P.H., Bang O.Y., Hwang E.M., Lee J.S., Joo U.S., Mook-Jung I., Huh K. Circulating beta amyloid protein is elevated in patients with acute ischemic stroke // *J. Neural Transm (Vienna)*. 2005; 112 (10): 1371–1379. DOI: 10.1007/s00702-004-0274-0.
10. Garcia-Alloza M., Gregory J., Kuchibhotla K.V., Fine S., Wei Y., Ayata C., Frosch M.P., Greenberg S.M., Bacskai B.J. Cerebrovascular lesions induce transient β -amyloid deposition // *Brain*. 2011; 134 (12): 3697–3707. DOI: 10.1093/brain/awr300.
11. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016; 116 (5): 38–42. DOI: 10.171116/jnevro20161165138-42.
12. Lee P.H., Bang O.Y., Hwang E.M., Lee J.S., Joo U.S., Mook-Jung I., Huh K. Circulating beta amyloid protein

- is elevated in patients with acute ischemic stroke // *Neural Transm (Vienna)*. 2005; 112 (10): 1371–1379. DOI: 10.1007/s00702-004-0274-0.
13. Das S., Paul N., Hazra A., Ghosal M., Ray B.K., Banerjee T.K., Burman P., Das S.K. Cognitive dysfunction in stroke survivors: a community – based prospective study from Kolkata, India // *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22 (8): 1233–1242. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.008.
 14. Moulin S., Leys D., Schraen-Maschke S., Bombois S., Mendyk A.M., Muhr-Tailleux A., Cordonnier C. A β 1-40 and A β 1-42 plasmatic levels in stroke: influence of pre – existing cognitive status and stroke characteristics // *Curr Alzheimer Res.* 2015 Oct 27. [Epub ahead of print].
 15. Liu W., Wong A., Au L., Yang J., Wang Z., Leung E.Y., Chen S., Ho C.L., Mok V.C. Influence of Amyloid- β on Cognitive Decline After Stroke/Transient Ischemic Attack: Three-Year Longitudinal Study // *Stroke*. 2015; 46 (11): 3074–3080.
 16. Дробаха В.Е., Кулеш А.А., Шестаков В.В. Фракционная анизотропия белого и серого вещества головного мозга в остром периоде ишемического инсульта как маркер неврологического, когнитивного и функционального статуса // *Медицинская визуализация*. 2015; 6: 8–15.
 17. Кулеш А.А., Шестаков В.В., Дробаха В.Е., Куikliна Е.М., Некрасова И.В. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта // *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2016; 71 (4): 304–312. DOI: 10.15690/vramn728.
 18. Amtul Z., Nikolova S., Gao L., Keeley R.J., Bechberger J.F., Fisher A.L., Bartha R., Munoz D.G., McDonald R.J., Naus C.C., Wojtowicz J.M., Hachinski V., Cechetto D.F. Comorbid A β toxicity and stroke: hippocampal atrophy, pathology, and cognitive deficit // *Neurobiol Aging*; 2014; 35 (7): 1605–1614. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.005.
 19. Selnes P., Grambaite R., Rincon M., Bjørnerud A., Gjerstad L., Hessen E., Auning E., Johansen K., Almdahl I.S., Due-Tønnessen P., Vegge K., Bjelke B., Fladby T. Hippocampal complex atrophy in poststroke and mild cognitive impairment // *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35 (11): 1729–1737. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.110.
 20. Delano-Wood L., Stricker N.H., Sorg S.F., Nation D.A., Jak A.J., Woods S.P., Libon D.J., Delis D.C., Frank L.R., Bondi M.W. Posterior cingulum white matter disruption and its associations with verbal memory and stroke risk in mild cognitive impairment // *J. Alzheimers Dis.* 2012; 29 (3): 589–603. DOI: 10.3233/JAD-2012-102103.
 21. Thiel A., Cechetto D.F., Heiss W.D., Hachinski V., Whitehead S.N. Amyloid burden, neuroinflammation, and links to cognitive decline after ischemic stroke // *Stroke*. 2014; 45 (9): 2825–2829. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.114.004285.

Поступила в редакцию 14.01.2017

Утверждена к печати 30.06.2017

Кулеш Алексей Александрович, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии, ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь.

Дробаха Виктор Евгеньевич, ассистент, кафедра лучевой диагностики, ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь.
Куikliна Елена Михайловна, д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов, УО РАН, г. Пермь.

Шестаков Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь.

(✉) Кулеш Алексей Александрович, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

УДК 616.831-005.1-005.4-06-074:616.89-008.45/.48

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-79-86

For citation: Kulesh A.A., Drobakha V.E., Kuklina E.M., Shestakov V.V. Amyloid-beta 40 as a biomarker of cognitive impairment in acute ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 79–86

Amyloid-beta 40 as a biomarker of cognitive impairment in acute ischemic stroke

Kulesh A.A.¹, Drobakha V.E.¹, Kuklina E.M.², Shestakov V.V.¹

¹ Perm State Medical University named after academician EA Wagner
26, Petropavlovskaja Str., Perm, 614990, Russian Federation

² Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
13, Goleva Str., Perm, 614990, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the role of amyloid-beta 40 (A β 40) in the development of cognitive impairment in acute ischemic stroke.

Materials and methods. The study included 70 patients aged 33–86 years, 46 men and 24 women. In patients with acute ischemic stroke cognitive status was assessed with Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Schulte tables, Clock Drawing Test, Test for Semantic Verbal Fluency and Five Words Test. The concentration of A β 40 in the cerebrospinal fluid was determined. Morphometric (size of the infarct and leukoaraiosis area, volume of the brain ventricles and hippocampus) and diffusion-tensor parameters of MRI (fractional anisotropy of putamen, thalamus, hippocampus, corpus callosum, limbs of the internal capsule, the cingulate, the superior longitudinal and inferior fronto-occipital tracts) were studied.

Results. The concentration of A β 40 in the cerebrospinal fluid was 436,4 (226,0–514,0) pg/ml. The protein level was associated with the result of subtests «Orientation» (MMSE) and «Attention»(MoCA), as well as indirect recall with cues in MoCA. Patients with MMSE score of 24–27 points were characterized by a lower concentration of A β 40 as compared to patients with a score less than 24 points. A β 40 concentration more than 436,4 pg/mL was associated with a more severe somatic co-morbidity of stroke (hypertension, lower hemoglobin and albumin level, higher erythrocyte sedimentation rate), a smaller volume of the brain ventricles, lower fractional anisotropy of the thalamus, cingulate tracts and contralateral hippocampus. A β 40 concentration more than 436,4 pg/mL was also associated with a lower global cognitive status (according to the MMSE and MoCA), as well as the reduction in certain cognitive functions, namely, attention, visual-spatial functions and memory.

Conclusions. The concentration of A β 40 in the cerebrospinal fluid is a biological marker of severity type of post-stroke cognitive impairment. This interaction is probably due to the damage to the hippocampus, thalamus and cingulate tracts. In our opinion, the biomarker reflects both ischemic and neurodegenerative components of the pathogenesis of cognitive impairment in acute ischemic stroke.

Key words: stroke, neurodegeneration, amyloid, fractional anisotropy, cognitive impairment.

REFERENCES

1. Levin O.S. Sovremennypodkhody k diagnostike i lecheniy usmeshannyh dementsii [Current approaches to diagnosis and treatment of mixed dementia] // *Trudnyy patsient – Difficult patient*. 2014; 12 (5): 40–46 (in Russian).
2. Bastos-Leite A.J., van der Flier W.M., van Straaten E.C., Staekenborg S.S., Scheltens P., Barkhof F. The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia // *Stroke*. 2007; 38: 3182–3185. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490102.
3. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W., Bennett D.A. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community – dwelling older persons // *Neurology*. 2007; 69: 2197–2204. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24.
4. Lewis J., Dickson D.W., Lin W.L., Chisholm L., Corral A., Jones G., Yen S.H., Sahara N., Skipper L., Yager D., Eckman C., Hardy J., Hutton M., McGowan E. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP // *Science*. 2001; 293 (5534): 1487–1491. DOI: 10.1126/science.1058189.
5. McGowan E., Pickford F., Kim J., Onstead L., Eriksen J., Yu C., Skipper L., Murphy M.P., Beard J., Das P., Jansen K., Delucia M., Lin W.L., Dolios G., Wang R., Eckman C.B., Dickson D.W., Hutton M., Hardy J., Golde T. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice // *Neuron*. 2005; 47(2): 191–199. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.06.030.
6. Ikeda M., Yonemura K., Kakuda S., Tashiro Y., Fujita Y., Takai E., Hashimoto Y., Makioka K., Furuta N., Ishiguro K., Maruki R., Yoshida J., Miyaguchi O., Tsukie T., Kuwano R., Yamazaki T., Yamaguchi H., Amari M., Takatama M., Harigaya Y., Okamoto K. Cerebrospinal fluid levels of phosphorylated tau and A β 1-38/A β 1-40/A β 1-42 in Alzheimer's disease with PS1 mutations // *Amyloid*. 2013; 20 (2): 107–112. DOI: 10.3109/13506129.2013.790810.
7. Slaets S., Le Bastard N., Martin J.J., Slegers K., Van Broeckhoven C., De Deyn P.P., Engelborghs S. Cerebrospinal fluid A β 1-40 improves differential dementia diagnosis in patients with intermediate P-tau181P levels // *J. Alzheimers Dis*. 2013; 36 (4): 759–767. DOI: 10.3233/JAD-130107.
8. Park L., Zhou P., Koizumi K., El Jamal S., Previti M.L., Van Nostrand W.E., Carlson G., Iadecola C. Brain and circulating levels of A β 1-40 differentially contribute to vasomotor dysfunction in the mouse brain // *Stroke*. 2013; 44 (1): 198–204. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.670976.
9. Lee P.H., Bang O.Y., Hwang E.M., Lee J.S., Joo U.S., Mook-Jung I., Huh K. Circulating beta amyloid protein

- is elevated in patients with acute ischemic stroke // *J. Neural Transm (Vienna)*. 2005; 112 (10): 1371–1379. DOI: 10.1007/s00702-004-0274-0.
10. Garcia-Alloza M., Gregory J., Kuchibhotla K.V., Fine S., Wei Y., Ayata C., Frosch M.P., Greenberg S.M., Bacsakai B.J. Cerebrovascular lesions induce transient β -amyloid deposition // *Brain*. 2011; 134 (12): 3697–3707. DOI: 10.1093/brain/awr300.
 11. Kulesh A.A., Shestakov V.V. Postinsul'tnyye kognitivnye narusheniya i vozmozhnosti terapiipreparatom tselleks [Post-stroke cognitive impairment and the possibility of treatment with cellex] // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova – Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakoff's*. 2016; 116 (5): 38–42. DOI: 10.171116/jnevro20161165138-42 (in Russian).
 12. Lee P.H., Bang O.Y., Hwang E.M., Lee J.S., Joo U.S., Mook-Jung I., Huh K. Circulating beta amyloid protein is elevated in patients with acute ischemic stroke // *Neural Transm (Vienna)*. 2005; 112 (10): 1371–1379. DOI: 10.1007/s00702-004-0274-0.
 13. Das S., Paul N., Hazra A., Ghosal M., Ray B.K., Bannerjee T.K., Burman P., Das S.K. Cognitive dysfunction in stroke survivors: a community – based prospective study from Kolkata, India // *J. Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22 (8): 1233–1242. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.008.
 14. Moulin S., Leys D., Schraen-Maschke S., Bombois S., Mendyk A.M., Muhr-Tailleux A., Cordonnier C. $A\beta$ 1-40 and $A\beta$ 1-42 plasmatic levels in stroke: influence of pre – existing cognitive status and stroke characteristics // *Curr Alzheimer Res*. 2015 Oct 27. [Epub ahead of print].
 15. Liu W., Wong A., Au L., Yang J., Wang Z., Leung E.Y., Chen S., Ho C.L., Mok V.C. Influence of Amyloid- β on Cognitive Decline After Stroke/Transient Ischemic Attack: Three-Year Longitudinal Study // *Stroke*. 2015; 46 (11): 3074–3080.
 16. Drobakha V.E., Kulesh A.A., Shestakov V.V. Fraktsionnaya anizotropiya belogo iserogoveshchestva golovno mozga v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta kak marker nevrologicheskogo, kognitivnogo i funktsional'nogo statusa [Fractional anisotropy white and gray matter of brain in acute ischemic stroke as a marker of neurological, cognitive and functional status] // *Meditsinskaya vizualizatsiya – Medical Visualization*. 2015; 6: 8–15 (in Russian).
 17. Kulesh A.A., Shestakov V.V., Drobakha V.E., Kuklina E.M., Nekrasova I.B. Neyrovospalitel'nye, neurodegenerativnye i strukturnye tserebral'nye markery osnovnykh klinicheskikh variantov postinsul'tnykh kognitivnykh narusheniy v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta [Neuroinflammatory, neurodegenerative and structural brain biomarkers of the main types of post-stroke cognitive impairment in acute period of ischemic stroke] // *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 71 (4): 304–312. DOI: 10.15690/vramn728 (in Russian).
 18. Amtul Z., Nikolova S., Gao L., Keeley R.J., Bechberger J.F., Fisher A.L., Bartha R., Munoz D.G., McDonald R.J., Naus C.C., Wojtowicz J.M., Hachinski V., Cechetto D.F. Comorbid $A\beta$ toxicity and stroke: hippocampal atrophy, pathology, and cognitive deficit // *Neurobiol Aging*; 2014; 35 (7): 1605–1614. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.005.
 19. Selnes P., Grambaite R., Rincon M., Bjørnerud A., Gjerstad L., Hessen E., Auning E., Johansen K., Almdahl I.S., Due-Tønnessen P., Vegge K., Bjelke B., Fladby T. Hippocampal complex atrophy in poststroke and mild cognitive impairment // *J. Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35 (11): 1729–1737. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.110
 20. Delano-Wood L., Stricker N.H., Sorg S.F., Nation D.A., Jak A.J., Woods S.P., Libon D.J., Delis D.C., Frank L.R., Bondi M.W. Posterior cingulum white matter disruption and its associations with verbal memory and stroke risk in mild cognitive impairment // *J. Alzheimers Dis*. 2012; 29 (3): 589–603. DOI: 10.3233/JAD-2012-102103
 21. Thiel A., Cechetto D.F., Heiss W.D., Hachinski V., Whitehead S.N. Amyloid burden, neuroinflammation, and links to cognitive decline after ischemic stroke // *Stroke*. 2014; 45(9): 2825–2829. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.114.004285.

Received January 14, 2017

Accepted June 30, 2017

Kulesh Aleksey A., PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation.

Drobakha Viktor E., Assistant, Radiology Department, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation.

Kuklina Elena M., DBSc, Principal Researcher Fellow, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation.

Shestakov Vladimir V., DM, Professor, Head of the Department of Neurology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation.

✉ **Kulesh Aleksey A.**, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com