

Нейроиммунные маркеры когнитивного дефицита при болезни Альцгеймера

Грудень М.А.¹, Давыдова Т.В.², Воскресенская Н.И.², Елистратова Е.И.¹,
Ветрилэ Л.А.², Фомина В.Г.², Morozova-Roche L.A.³, Шерстнев В.В.¹, Sewell R.D.E.⁴

¹ — ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им.П.К.Анохина», Москва, Россия

² — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва Россия

³ — Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Umea University, Umea, Sweden

⁴ — Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, Cardiff, UK

Проблема профилактики и диагностики болезни Альцгеймера (БА) приобретает в настоящее время особый интерес в связи с растущим количеством клинических случаев. В основе патогенеза БА лежат молекулярные процессы, включающие образование токсичных амилоидогенных форм А пептида, дисбаланса нейромедиаторных систем, нарушений нейротрофической регуляции, а также индукции воспалительных и аутоиммунных реакций с направленностью к мозговым факторам. С помощью метода ELISA анализа в сыворотках крови пациентов с различными стадиями развития БА определяли аутоантитела к олигомерам $A\beta_{25-35}$, белку S100b, дофамину и серотонину, а также содержание белка S100b. Легкая и умеренная стадия деменции при БА характеризовались повышенным уровнем аутоантител к олигомерам $A\beta_{25-35}$, в то время как при умеренной и тяжелой стадиях деменции отмечено увеличение содержания белка S100b и аутоантител к нему, а также аутоантител к дофамину. Аутоантитела к серотонину повышались на стадии БА, характеризующейся легкой деменцией и их повышенные уровни сохранялись на последующих стадиях заболевания. Полученный аутоиммунный паттерн может быть использован для дополнительной молекулярной диагностики с применением нейроиммунных маркеров и в разработке стратегии лечения БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, нейроиммунные маркеры, аутоантитела, $A\beta_{25-35}$ олигомеры, белок S100b; нейромедиаторы

Введение

Последние десятилетия характеризуются увеличением заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями людей пожилого и старческого возраста в России и за рубежом, что, вероятно, связано с изменениями условий внешней и внутренней среды организма. При этом более трети населения планеты старше 70 лет страдает когнитивными расстройствами и развитием слабоумия, основной причиной которых является болезнь Альцгеймера (БА). БА диагностируется как хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся церебральной атрофией, отложением сенильных бляшек, содержащих β -амилоид, и образованием нейрофибриллярных клубков, что приводит к прогрессирующему снижению памяти [1]. Патогенетические механизмы развития БА изучены недостаточно полно. В ткани мозга больных БА содержится растворимый и нерастворимый $A\beta_{1-42}$ и его фрагменты, образование которых может лежать в основе развития деменции [2, 3]. В условиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что промежуточные амилоидогенные структуры β -амилоидного белка или его фрагментов, в том числе $A\beta_{25-35}$, могут быть представлены растворимыми олигомерами, обладающими токсическими эффектами на нейроны и индуцирующие их программированную клеточную смерть — апоптоз [4, 5]. Кроме того, выявляются их фибриллярные производные, которые, в меньшей степени, могут также оказывать токсический эффект на нервные и глиальные клетки. Накопление нерастворимых агрегатов β -амилоидного пептида в различных церебральных структурах приводят со временем к значительной гибели нейронов [6]. Внеклеточные фибриллярные депозиты β -амилоидного белка до сих пор остаются основным признаком БА [7], но наличие сенильных бляшек не всегда коррелирует с клинической

картиной деменции при БА [4]. Было показано, что нативные $A\beta$ -олигомеры могут инициировать когнитивные расстройства у мышей [8]. До последнего времени механизм развития деменции у пациентов, страдающих БА, связывали в основном, с нарушениями холинергической системы головного мозга — с первичной дегенерацией холинергических нейронов в ядрах основания мозга [9]. Однако было показано, что в механизмах нарушения памяти при БА могут быть вовлечены и другие нейротрансмиттерные системы головного мозга, такие, как дофаминергическая, и серотонинергическая системы, а также эти нарушения сопряжены с дисбалансом нейротрофической системы, в частности, метаболизма нейротрофинов, например белка S100b. Нарушение экспрессии белка S100b не только ведет к атрофии головного мозга, но и нарушает процессы обучения и памяти [10, 11]. При БА в головном мозге также развиваются нейровоспалительные процессы, сопровождающиеся развитием аутоиммунных реакций [12, 13], коррелирующих с формированием когнитивного дефицита [14]. Все патологические процессы, развивающиеся при БА, требуют своевременного обнаружения для предупреждения прогрессирования патологического процесса. Современные методы нейровизуализации, применяемые для обнаружения нейродегенеративного процесса при БА, ограничены в своем динамическом применении в силу того факта, что детектируют нейроанатомические изменения мозга, а не функциональные нарушения на относительно поздней стадии заболевания. Кроме того, с экономической точки зрения многократное применение данного подхода при прогрессировании данной патологии не является эффективным. В связи с этим поиск ранних биомаркеров БА является актуальным не только для дополнительной молекулярной диагностики, разработки поиска новых мишеней лекарственных

средств для стратегии терапии и профилактики этого заболевания. В настоящее время наряду с выявлением новых генетических, биохимических или иммуногенетических маркеров БА, аутоиммунные процессы, развивающиеся с направленностью к биомолекулам, специфичным для данной патологии, находятся в фокусе современных исследований. Особый интерес вызывают короткий фрагмент β -амилоидного белка $A\beta_{25-35}$, обладающий цитотоксическими свойствами, которые сходны с свойствами пептида $A\beta_{1-42}$ и $A\beta_{1-40}$ [15], а также нейротрофический фактор S100b, нейромедиаторы дофамин и серотонин (5НТ).

Целью настоящей работы было выявление спектра аутоантител к функционально активным соединениям, участвующих в механизмах развития нейродегенеративного процесса на разных стадиях прогрессирования, характеризующихся разной степенью выраженности когнитивных нарушений при БА. Общей задачей исследования было изучение возможности использования профиля генерируемых аутоантител как нейроиммунных маркеров выраженности нейродегенерации и деменции.

Методы исследования

Проведено комплексное клинко-иммунобиохимическое и инструментальное обследование 70 пациентов (женщины, 55–95 лет) с диагностированной БА, проходивших лечение в психиатрической клинической больнице №1 им. Н.А. Алексеева, и 40 условно здоровых женщин сходного возраста без неврологических и психиатрических заболеваний. Критериями включения в обследование было письменное информированное согласие пациента или его родственника на участие в исследовании и возраст старше 55 лет. Диагноз БА устанавливали на основании психиатрического, неврологического и психологического обследования, а также компьютерно-томографического и МРТ-исследования головного мозга. При постановке диагноза использовались критерии ADRDA и МКБ 10-го пересмотра (ВОЗ, 1994). Тяжесть когнитивных нарушений оценивали по стандартному тесту MMSE в баллах. Кровь для исследования брали у больных однократно при поступлении в стационар до лечения. Больные БА были разделены на две группы в зависимости от продолжительности заболевания. В первую группу вошли 32 больные с длительностью заболевания до пяти лет включительно, во вторую группу — 38 больных с длительностью заболевания 10 лет и более. Каждая группа боль-

ных была разделена на подгруппы по степени тяжести заболевания: легкую, средней тяжести и тяжелую в зависимости от развития когнитивного дефицита согласно MMSE критерию (таблица).

$A\beta_{25-35}$ пептид был синтезирован в ФГБНУ «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН. Образцы амилоидогенных олигомеров $A\beta_{25-35}$ получали *in vitro* и исследовали их морфологию на атомно-силовом микроскопе PICO PLUS (Molecular Imaging, USA), как было описано ранее [16]. Распределение олигомеров $A\beta_{25-35}$ изучалось с использованием процессора для сканирования изображений проб (Molecular Imaging, Denmark). Полученный лиофилизированный $A\beta_{25-35}$ пептид растворяли в 2 мМ бикарбонатного буфера pH 8,0 в концентрации 20 мг/мл для дальнейшего использования в иммуноферментном методе (ELISA).

В сыворотках здоровых лиц и пациентов с БА методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) определяли уровень антител к олигомерным структурам $A\beta_{25-35}$, а также белку S100b (Sigma, USA) [17] в 96-луночных планшетах (Costar, USA), используя 6 повторов на образце. Тест антигены вносили в лунки планшета в концентрации 20,0 и 10,5 мкг/мл соответственно в 50 мкл фосфатного буфера, pH 8,0 при 4°C на ночь. Планшеты 3 раза промывали фосфатным буфером с 0,05% Твином-20. Неспецифическое связывание белков с полистирольным покрытием блокировали добавлением в каждую лунку 100 мкл 1% раствора БСА в фосфатном буфере pH 7,5 (Sigma, USA) в течение 2 ч при 4°C и затем промывали фосфатным буфером с 0,05% Твином-20. Затем планшеты с двукратными серийными разведениями образцов сыворотки с начальным разведением 1:2 в фосфатном буфере инкубировали при 4°C в течение 12 ч. После инкубации планшеты трижды промывали фосфатным буфером с 0,05% Твином-20 и обрабатывали вторичными козьими антителами к IgG человека, меченные пероксидазой хрена (Amersham, USA) в разведении 1:1000 в течение 30 мин при 37°C. После чего планшеты промывали трижды фосфатным буфером с 0,05% Твином-20 и инкубировали с субстратной смесью, содержащей о-фенилдиамин (Sigma, USA) в течение 30 мин. После инкубации в темноте при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением 6 н. H_2SO_4 . Оптическую плотность в лунках оценивали при $\lambda = 492$ нм с использованием считывающего устройства (Flow Lab., USA). Результат выражали в титрах — максимальное разведение сыворотки,

Таблица

Оценка когнитивного статуса по шкале MMSE в группах больных БА с различной продолжительностью заболевания

Группы больных БА	Кол-во больных	Возраст больных	Продолжительность заболевания	MMSE (баллы)
Короткая продолжительность заболевания	32	77,0 ± 7,0	≤ 5 лет	
1. Легкая деменция	12	76,0 ± 7,0	≤ 5 лет	19,5
2. Деменция средней тяжести	20	78,0 ± 7,0	≤ 5 лет	15,5
Длительная продолжительность заболевания	38	79,0 ± 7,0	≥ 10 лет	
1. Легкая деменция	18	78,0 ± 7,0	≥ 10 лет	15,0
2. Деменция средней тяжести	20	84,0 ± 5,0	≥ 10 лет	7,0
Контрольная группа	40	75,0 ± 4,0		26,5

при котором регистрировалась оптическая плотность, превышающая таковую в контрольной лунке.

Определение концентрации белка S100b в сыворотках крови проводили иммуноферментным методом описанным выше. Кроличьи поликлональные моноспецифические антитела получали путем иммунизации животных и очищали по стандартной методике [13]. Антитела к S100b использовались в ELISA в титре 1:800. Для построения калибровочной кривой для ELISA использовались концентрации белка S100b от 0,5 мкг/мл до 0,5 нг/мл в поэтапных разведениях.

Антитела к дофамину и серотонину в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) на полистироловых 96-луночных планшетах (Costar, USA), сенсibilизированных тест-антигеном. В качестве тест-антигена использовали конъюгаты дофамина и серотонина с БСА (бычьим сывороточным альбумином), синтезированные с диазотированным белком [18]. Тест-антиген вносили в объеме 100 мкл в лунки планшета (Costar, USA) в конечной концентрации 0,3 мкг/лунка. Через 18 ч инкубации при 4°C планшеты 4–5 раз промывали физиологическим раствором с 0,05% Твином-20. Тестируемые сыворотки вносили в объеме 100 мкл в 0,05 М фосфатно-солевом буферном растворе pH 7,4 с 0,05% твином-20 в конечном разведении 1:50. После инкубации в течение 1 ч при 37°C планшеты промывали физиологическим раствором с 0,05% Твином-20 3–4 раза и обрабатывали вторичными антителами к IgG человека, меченные пероксидазой хрена, в разведении 1:2000. После часовой инкубации в термостате при 37°C планшеты промывали 3–4 раза физиологическим раствором с 0,05% Твином-20 и в лунки добавляли по 100 мкл субстратной смеси, содержащей 10 мл 0,2 М раствора $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 10 мл 0,1 М раствора лимонной кислоты, 8 мг о-фенилдиамина (Sigma), 8 мкл 33% раствора H_2O_2 . После часовой инкубации в темноте при комнатной температуре реакцию останавливали 6 н. H_2SO_4 . Содержание антител в каждой лунке оценивали по оптической плотности сыворотки при $\lambda = 492$ нм с использованием считывающего устройства «Mini-reader» (Dynatech) и выражали в условных единицах активности, показателем, представляющим отношение оптической плотности сыворотки крови каждого больного к среднему значению

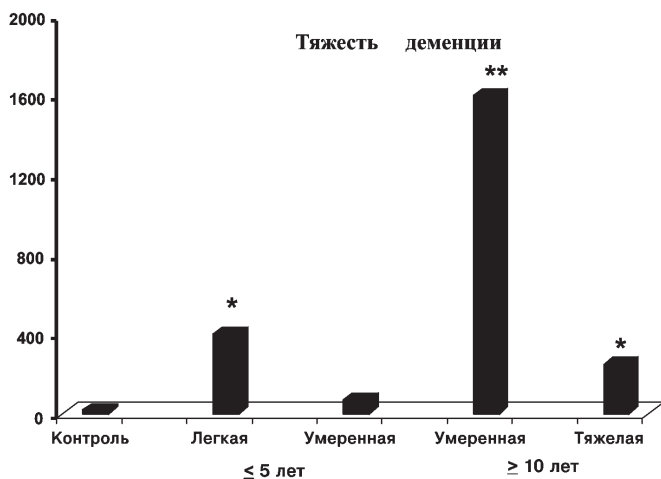


Рис. 1. Содержание антител к $\text{A}\beta_{25-35}$ в сыворотке крови больных БА с разной тяжестью деменции и длительностью заболевания:

сывороток крови здоровых доноров. Если значение этого отношения превышало 1,0, делали вывод о наличии антител в сыворотках крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по алгоритмам программы «Statistica 6,0» с использованием однофакторного непараметрического дисперсионного анализа по методу Крускала—Уоллиса с последующим post-hoc анализом по U-критерию Манна—Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В сыворотках крови обследованных больных БА обнаружен повышенный уровень антител к олигомерам $\text{A}\beta_{25-35}$ по сравнению с таковым у контрольной группы (рис. 1). Выраженный иммунный ответ к олигомерам $\text{A}\beta_{25-35}$ наблюдался у больных БА с длительностью заболевания более десяти лет с средней тяжестью деменции (MMSE 15,5 баллов). У этих больных уровень антител к олигомерам $\text{A}\beta_{25-35}$ в 300 раз превышал уровень этих антител в контрольной группе и в 6 раз был выше, чем в группе с тяжелой деменцией (MMSE 7,0) с той же длительностью заболевания. У больных с длительностью БА до пяти лет и средней тяжестью деменции наблюдалась тенденция к повышению содержания антител к олигомерам $\text{A}\beta_{25-35}$. В подгруппе больных с легкими когнитивными нарушениями (MMSE 19,5) отмечалась повышенная иммунореактивность к олигомерам $\text{A}\beta_{25-35}$ пептида с титром антител 1:400, что в 8 раз выше, чем в подгруппе с быстро развивающимся когнитивным дефицитом (MMSE 15,5). При сравнении подгрупп с когнитивными нарушениями умеренной тяжести с разной длительностью заболевания выявлялось более быстрое прогрессирование БА (≤ 5 лет), которое соответствовало в 4,6 раза более низкому иммунному ответу к олигомерам $\text{A}\beta_{25-35}$, чем у больных с продолжительностью БА ≥ 10 лет.

Содержание в сыворотке крови белка S100b было значительно выше у больных БА во всех группах с различной длительностью заболевания (рис. 2). Следует отметить, что концентрация белка S100b в сыворотке крови у больных БА с длительностью заболевания ≤ 5 лет с расстройствами памяти средней тяжести было в 60 раз выше, в то время как у больных с длительностью заболевания ≥ 10 лет и тяжелой степенью деменции он был выше только в 35 раз. Содержание белка S100b в сыворотке крови у больных с легкими когнитивными нарушениями и длительностью БА ≤ 5 лет было только в 3 раза выше, а при тяжелых расстройствах памяти и длительным периодом заболевания >10 лет в 10 раз, чем в контрольной группе. Как видно из рис. 2, аутоиммунный ответ к белку S100b также был выше и значительное увеличение уровня антител к белку S100b регистрировалось в 9 раз по сравнению с их уровнем в контрольной группе только у больных с БА с когнитивными нарушениями средней тяжести и длительностью заболевания меньше пяти лет. В остальных группах больных БА он был сопоставим с уровнем антител к белку S100b у лиц в контрольной группе.

Распределение уровня антител к нейромедиаторам дофамину и серотонину представлены на рис. 3. Уровень антител к 5-НТ был значительно выше во всех группах

больных БА по сравнению с контрольной группой. В группах со средней и тяжелой формой когнитивных нарушений уровень антител к серотонину превышал в 16 раз и в 10 раз таковой в группе пациентов БА с диагностированной легкой формой когнитивных нарушений и длительностью БА ≤ 5 лет. Иммуный ответ к дофамину был избирательным и зависел от продолжительности заболевания, не от тяжести деменции (рис. 3). Существенное увеличение уровня антител к дофамину отмечено в двух подгруппах с расстройствами памяти средней тяжести и длительностью БА как менее 5 лет, так и более 10 лет, в 15 и 13,5 раз соответственно.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о развитии специфического паттерна аутоиммунных процессов с направленностью к функционально различным молекулярным факторам, вовлеченных в процессы обеспечения когнитивных функций. Данные отражают выраженность амплитуды развития аутоиммунного процесса и его зависимость как от степени и продолжительности патологического процесса, так и степени нарушения специфической функции мозга при БА.

Список литературы

1. De-Paula V.J., Radanovic M., Diniz B.S., Forlenza O.V. Alzheimer's disease // *Subcell. Biochem.* — 2012. — Vol. 65. — P. 329–352.
2. Lesne S., Kotilinek L. Amyloid plaques and amyloid-beta oligomers: an ongoing debate // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 9319–9320.
3. Lesne S., Koh M.T., Kotilinek L., Kaye R., Glabe C.G., Yang A., Gallagher M., Ashe K.H. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory // *Nature.* — 2006. — Vol. 440. — P. 284–285.
4. Watson D., Castano E., Kokjohn T.A., Kuo Y.M., Lyubchenko Y., Pinsky D., Connolly Jr., E.S., Esh C., Luehrs D.C., Stine W.B., Rowse L.M., Emmerling M.R., Roher A.E. Physicochemical characteristics of soluble oligomeric A β and their pathologic role in Alzheimer's disease // *Neurol. Res.* — 2005. — Vol. 8. — P. 869–881.
5. Malaplate-Armand C., Florent-Bechard S., Youssef I., Koziel V., Sponne I., Kriem B., Leininger-Muller B., Olivier J.L., Oster T., Pillot T. Soluble oligomers of amyloid-beta peptide induce neuronal apoptosis by activating a cPLA2-dependent sphingomyelinase-ceramide pathway // *Neurobiol. Dis.* — 2006. — Vol. 23. — P. 178–189.
6. Deshpande A., Glabe C., Mina E., Busciglio J. Different conformations of amyloid beta induce neurotoxicity by distinct mechanisms in human cortical neurons // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — P. 6011–6018.
7. Ross C.A., Poirier M.A. Protein aggregation and neurodegenerative disease // *Nat. Med.* — 2004. — 10. — S10–S17 (Suppl.).
8. Cleary J.P., Walsh D.M., Hofmeister J.J., Shankar G.M., Kuskowski M.A., Selkoe D.J., Ashe K.H. Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function // *Nat. Neurosci.* — 2005. — Vol. 8. — P. 79–84.
9. Auld D.S., Kornecook T.J., Bastianetto S., Quirion R. Alzheimer disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies // *Prog. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 68. — P. 209–245.
10. Mrak R.E., Griffin W.S. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol // Aging.* — 2001. — Vol. 22. — P. 915–922.
11. Petzold A., Jenkins R., Watt H.C., Green A.J.E., Thompson E.J., Keir G., Fox N.C., Rossor M.N. Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease // *Neurosci. Lett.* — 2003. — Vol. 336. — P. 167–170.
12. Rosenberg P.B. Clinical aspects of inflammation in Alzheimer's disease // *Int. Rev. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 17. — P. 503–514.
13. Gruden M.A., Davudova T.B., Malisauskas M., Zamotin V.V., Sewell R.D.E., Voskresenskaya N.I., Kostanyan I.A., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A. Autoimmune response to the amyloid structures of A β -amyloid peptide (25-35) and human lysozyme in the serum

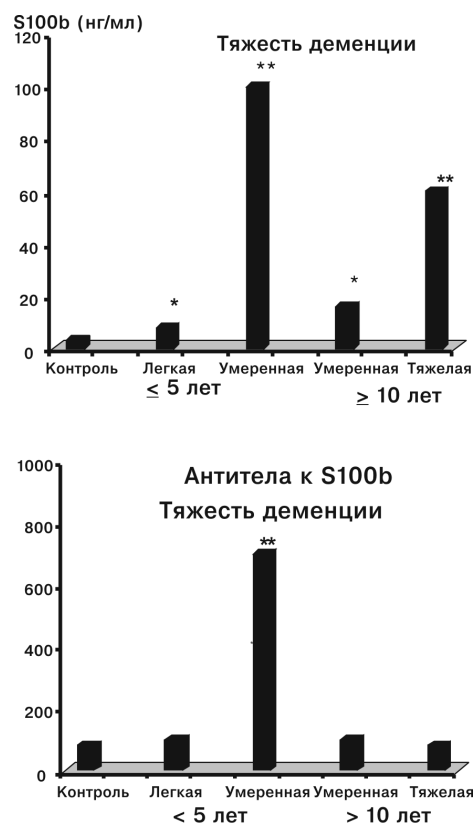


Рис. 2. Содержание белка S100b и антител к нему в сыворотке крови больных БА с разной тяжестью деменции и длительностью заболевания; $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

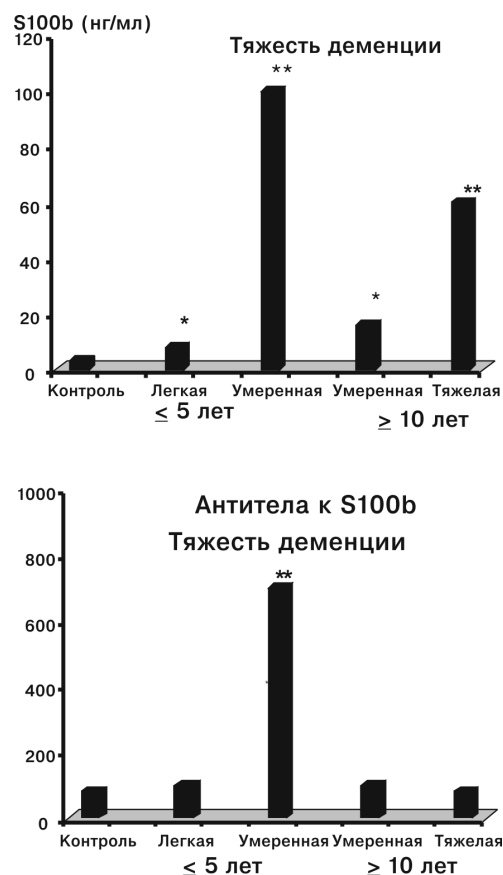


Рис. 3. Содержание антител к серотонину и дофамину в сыворотке крови больных БА с разной тяжестью деменции и длительностью заболевания; $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

of patients with progressive Alzheimer's disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2004. — Vol. 18. — P. 165–171.

14. Scarmeas N., Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2004. — Vol. 4. — P. 374–380.

15. Clementi M.E., Marini S., Coletta M., Orsinia F., Giardina B., Misiti F. A β (31-35) and A β (25-35) fragments of amyloid beta-protein induce cellular death through apoptotic signals: role of the redox state of methionine-35 // FEBS Lett. — 2005. — Vol. 579. — P. 2913–2918.

16. Malisaukas M., Ostman J., Darinskas A., Zamotin V., Liutkevicius E., Lundgren E., Morozova-Roche L.A. Does the cytotoxic effect of transient amyloid oligomers from common equine lysozyme in

vitro imply innate amyloid toxicity? // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280. — P. 6269–6275.

17. Rich R.R., Fleisher T.A., Shearer W.T., Kotzin A. (Eds.). Clinical Immunology: Principles and Practice. — St Louis, Mosby, 2001.

18. Peskar B., Spector S. Serotonin: radioimmunoassay // Science. — 1973. — Vol. 179. — P. 1340–1343.

Посмунна 03.09.2015

Received 03.09.2015

Neuroimmune markers of cognitive defecite in Alzheimer disease

Gruden M.A.¹, Davydova T.V.², Voskresenskaya N.I.², Elistratova E.I.¹, Vetrile L.A.², Fomina V.G.², Sherstnev B.V.¹, Morozova-Roche L.A.³, Sewell R.D.E.⁴

¹ — Institute of Normal Physiology im.P.K.Anohina, Moscow, Russia

² — FSBSI «Research Institute of General Pathology and Pathophysiology», Moscow Russia

³ — Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Umea University, Umee, Sweden

⁴ — Welsh School of Pharmacy and Pharmaceutical sciences, Cardiff University, Cardiff, UK

Problem of Alzheimer's disease (AD) prophylactics and diagnostics nowadays is of special interest because of clinical case growth. In the basis of the AD pathogenesis the molecular mechanisms involving formation of A toxic amyloidogenic structures, neurotransmitter disbalance, disregulation of neurotrophic system, induction of inflammation and autoimmune reactions against brain active factors are involved. By ELISA in sera of patients with different stages of AD duration and AD dementia the level of autoantibodies to A β ₂₅₋₃₅ oligomers, protein S100b, dopamine and 5-HT, as well as serum concentration of the S100b were determined. Mild and moderate dementia in AD was characterized by elevated levels of serum autoantibodies to A β ₂₅₋₃₅ oligomers, while in moderate to severe stages of dementia an increase in the S100b concentration and a S100b antibodies as well as antibodies to dopamine were examined. 5-HT autoantibody level increased on the light stage of AD and elevated levels to them were maintained at subsequent stages of the disease cognitive alterations. The resulting autoimmune pattern to molecular factors involved in AD pathogenesis may be used for additional molecular diagnostics using neuroimmune markers in the development of the AD novel treatment strategies.

Key words: Alzheimer disease, dementia, neuroimmune markers, cognitive defecite, A β ₂₅₋₃₅ oligomers, protein S100b, neurotransmitters