

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Vientisosios medicinos studijos

Patologijos, teismo medicinos katedra, Biomedicinos mokslų institutas

Paulina Rimkevičiūtė, VI kursas, 10 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Sisteminio uždegimo vaidmuo vystantis Alzheimerio ligai: sąsajos su
neurouždegimu**

**The Influence of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Development:
Interconnections with Neuroinflammation**

Darbo vadovas

Doc. Dr. Vaida Baltrūnienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. Arvydas Laurinavičius

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas: ppaulinarimkeviciute@gmail.com

1. TURINYS

1. TURINYS	2
2. SANTRUMPOS	2
3. SANTRAUKA	6
4. RAKTAŽODŽIAI	8
5. METODAI.....	9
6. ĮVADAS	10
7. LITERATŪROS APŽVALGA	11
7.1 Neurouždegimo vaidmuo Alzheimerio patogenezėje.....	11
7.1.1 Mikroglijos aktyvacija.....	12
7.1.2 Astrocitų vaidmuo	13
7.1.3 Neuronai neurouždegime.....	13
7.2 Periferinio uždegimo vaidmuo Alzheimerio patogenezėje	14
7.2.1. Lėtinis uždegimas	14
7.2.1.1. Periodontitas	14
7.2.1.2 Žarnyno disbiozė	18
7.2.1.3 Metaboliniai sutrikimai	21
7.2.1.3.1 Metabolinis sindromas.....	21
7.2.1.3.2 Cukrinis diabetas	25
7.2.1.4 Periferinio imuniteto balanso sutrikimas.....	27
7.2.1.4.1 Klinikiniai tyrimai	27
7.2.1.4.2 Ikiklinikiniai tyrimai.....	31
7.2.2 Ūmus uždegimas	34
7.2.2.1 Aseptiniai uždegimai- traumos.....	35
7.2.2.2 Ūmios infekcijos, kritinės būklės	38
8. DISKUSIJA	44
9. IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	47
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	48

2. SANTRUMPOS

3xTg-AD, AL pelių modelis;

5xFAD, AL pelių modelis;

5-HT, serotoninas;

A β , amiloidas β ;

ACE2, angiotenziną konvertuojantis fermentas 2;

AL, Alzheimerio liga;

AQP4, akvaporinas 4;

aLKS, amnestinis lengvas kognityvinis sutrikimas;

APOE, apolipoproteino E genas;

APOE4, apolipoproteino geno ϵ 4 alelis;

APP, amiloido prekursoriaus baltymas (proteinai);

ARG1, arginazė 1;
ASC, su apoptoze siejamas baltymas (angl. Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD);
ASV, amplikono sekos variantai;
B_E, efektoriniai B limfocitai;
B_M, atminties B limfocitai;
Breg, reguliaciniai B limfocitai;
BACE1, beta-sekretazė 1;
BALB/c, laboratorinių albinosių pelių padermė;
BCL6, B-ląstelių limfomos 6 baltymas;
CCL2, CC chemokino ligandas 2 (MCP-1);
CCL3, CC chemokino ligandas 3;
CCL5/RANTES, CC chemokino ligandas 5;
CDT, laikrodžio piešimo testas (angl. Clock-Drawing Test);
CIRBP, šalčio indukuojamas RNR sujungiantis baltymas;
CMV, citomegalovirusas;
CNS, centrinė nervų Sistema;
CRB, C reaktyvus baltymas;
CSF, cerebrospinalinis skystis;
CXCL10, C-X-C motyvo chemokino ligandas;
DAM, su liga siejama mikroglia (angl. Disease-Associated Microglia);
DEG, diferentiškai ekspresuojamas genas;
DNR, deoksiribonukleorūgštis;
DSS, DSS indukuotas kolitas (angl. Dextran-Sulfate-Sodium Induced Colitis);
DTL, didelio tankio lipoproteinas;
EBV, Epštein Baro virusas;
ERK, ekstraląstelinio signalo reguliuojama kinazė;
EV, ekstraląstelinė pūslelė;
fCBO, žievės ir kraujagyslių organoidų kokultūra;
FFAR2/3, laisvų riebalų rūgščių 2 ir 3 receptoriai;
FGF, fibroblastų augimo faktorius;
FGFR, fibroblastų augimo faktoriaus receptoriai;
FMT, fekalinės mikrobiotos transplantacija;

GABA, γ amino sviesto rūgštis;
GFAP, glijos fibrilinis rūgštinis baltymas;
GYG1, glikogeninas;
GLS, gliutaminazė;
GM-CSF, granuliocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius;
GOT2, mitochondrinė aspartato aminotransferazė;
GSDMD, gasderminas D;
GSK3 β , glikogeno sintazės kinazė 3 beta;
HHV6, žmogaus herpes virusas 6;
HMW, didelės molekulinės masės;
HSV1/2, *Herpes simplex* 1/2;
i.c.v., intracerebroventrikulinis;
IFNAR1, interferono alfa/beta receptoriaus alfa grandinė;
IL-1 β , interleukinas 1 β ;
IL-6, interleukinas 6;
i.p., intraperitoninis;
iRNR, informacinė RNR;
KSB, kraujo-smegenų barjeras;
LKS, lengvas kognityvinis sutrikimas;
LMP7, imunoproteasomos subvienetas, β 5i;
LMW, mažos molekulinės masės;
LPS, lipopolisacharidas, lipopolisacharidai;
LTP, ilgalaikė potenciacija (angl. Long-Term Potentiation);
MAPK, mitogeno aktyvuota proteinkinazė;
MDSC, iš mieloidinių kilusios supresinės ląstelės (angl. myeloid-derived suppressor cells);
MHC II, didysis audinių suderinamumo kompleksas II (angl. major histocompatibility complex II);
MIF, makrofagų migracijos inhibicijos faktorius;
MMSE, protinės būklės mini tyrimas (angl. The Mini Mental State Examination);
MTL, mažo tankio lipoproteinas;
MT5-MMP, membraninio tipo matrikso metaloproteinazė 5;
MUFA, mononesočiosios riebalų rūgštys;
NADPH, nikotinamido adenino dinukleotido fosfatazė;
NET, neutrofilų ekstraląsteliniai spąstai;

NF- κ B, branduolio faktorius kappa B;
NfL, neurofilamento lengvoji grandinė;
NFT, neurofibriliniai tinkeliai;
 β -NGF, nervų augimo faktorius beta;
NK, natūrali žudikė ląstelė (angl. Natural Killer Cells);
NLRP3, NLR šeimos domeną turintis baltymas 3;
NLS, neutrofilų-limfocitų santykis;
NO, azoto monoksidas;
NOS2, azoto oksido sintazė 2;
NP, nukleokapsidės baltymas;
NVU, neurovaskulinis vienetas;
OMV, išorinės membranos pūslelės (angl. Outer Membrane Vesicles);
PAMP, su patogenais asocijuojamos molekulinės struktūros;
Pg, *Porphyromonas gingivalis*;
PGC-1 α , peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojamo receptoriaus gama koaktyvatorius 1-alfa;
PGE2, prostaglandinas E2;
PP2A, baltymų fosfatazė 2A;
PSEN1, presenelino 1 genas;
PSEN2, presenelino 2 genas;
PSD95, postsinapsinio tankio baltymas 95 (angl. Postsynaptic Density Protein 95);
p-tau, fosforilintas tau;
PUFA, polinesočiosios riebalų rūgštys;
RBCK1, (angl. RanBP-tipo ir C3H4-tipo zinc finger containing protein 1);
RNR, ribonukleorūgštis;
ROS, reaktyviosios deguonies formos;
SARS-CoV-2, ūminį sunkų respiracinį sindromą sukeliantis koronavirusas 2;
SCARA1, MSR1, makrofagų „scavenger“ receptoriaus 1;
SCFA, trumpos grandinės riebalų rūgštys;
SESN3, sestrinas 3;
SFA, sočiosios riebalų rūgštys;
SSA, subjektyvūs skundai blogėjančia atmintimi;
T_{CM}, centriniai atminties T limfocitai;
T_H, limfocitai pagalbininkai (angl. Helper T Cells);

T_E, efektoriai T limfocitai;
T_N, naivūs T limfocitai;
Treg, reguliaciniai T limfocitai;
TAG, triacilglicerolis;
TIMP2, metaloproteinazių audinių inhibitorius 2;
TLR, (angl. Toll-like Receptor);
TNF α , navikų nekrozės faktorius α ;
TREM2, aktyvuojantis receptorių, ekspresuojamas ant mieloidinių ląstelių 2;
TUJ1, III klasės beta tubulinas;
UŽL, uždegiminės žarnų ligos;
VCAM-1, kraujagyslinių ląstelių adhezijos baltymas 1;
VDAC-1, nuo krūvio priklausantis anijonams selektyvus kanalas 1;
VLP, į virusą panaši dalelė;
WT, laukinis tipas (angl. Wild-Type).
TXN, tioredoksinas.

3. SANTRAUKA

Alzheimerio liga yra plačiai paplitusi su amžiumi susijusi neurodegeneracinė liga, sukelianti pacientui atminties ir vykdomųjų pažintinių funkcijų sutrikimus. Sergamumui pasaulyje didėjant be efektyvių ligos progresiją stabdančių vaistų iškyla būtinybė ieškoti alternatyvių terapijos taikinių - molekulių. Siekiant išrasti racionalius ir efektyvius Alzheimerio ligos gydymo būdus būtina suprasti Alzheimerio ligos patogenezės ir progresijos mechanizmus. Alzheimerio ligai būdinga patobiologinių požymių triada smegenyse: beta amiloido kaupimasis, iš fosforilinto tau baltymo sudaryti neurofibriliniai tinkleliai bei neurouždegimas. Pastarasis šiuo metu laikomas vienu pagrindinių sinapsių funkcijos sutrikimo, siejamo su kognityvinių funkcijų pablogėjimu, kaltininku. Be to, Alzheimerio rizikos veiksniai, kaip amžius, nutukimas, cukrinis diabetas ir lėtinės infekcijos, yra siejami su periferiniu uždegimu. Sisteminio uždegimo įtaka Alzheimerio ligos patogenezei ir sąsajos su neurouždegimu gali būti svarbi sritis ieškant naujų Alzheimerio ligos gydymo metodų. Šio darbo tikslas buvo atlikti išsamią literatūros analizę, siekiant įvertinti sisteminio uždegimo ir neurouždegimo sąveiką bei jų reikšmę AL patogenezėje. Naudotos mokslinių straipsnių duomenų bazės, tokios kaip PubMed ir Scopus, naudojant raktažodžius: „Alzheimers disease“, „AD“, „Alzheimer’s disease“, „Systemic inflammation“, „Neuroinflammation“, „Peripheral inflammation“. Šiuolaikinė literatūra rodo, kad neurouždegimas atlieka svarbų vaidmenį Alzheimerio ligos patogenezėje. Jį indukuoja beta amiloido kaupimasis, taip

pat neuronų pažaidos produktai. Pagrindinį vaidmenį neurouždegimo metu vaidina aktyvi mikroglia, gaminanti uždegiminius citokinus, komplemento komponentus ir kitas ekscitotoksiškai veikiančias medžiagas, kurios sukelia neuronų pažeidimus. Alzheimerio ligos patogenezėje taip pat dalyvauja periferinis uždegimas. Lėtinės infekcijos, kaip periodontitas, indukuoja sisteminį uždegimą, skatina kraujo- smegenų barjero pralaidumo padidėjimą ir mikroglijos aktyvaciją. Žarnyno mikrobiotos disbiozė, sukeldama periferinį žarnyno uždegimą ir išskirdama lipopolisacharidus į cirkuliaciją, skatina kognityvinių funkcijų pablogėjimą, beta amiloido bei fosforilinto tau baltymo patologiją smegenyse. Tuo tarpu kaloringos dietos sukeltas nutukimas siejamas su žemo laipsnio sisteminiu uždegimu, sukeltu kepenyse bei riebaliniame audinyje gaminamų hormonų, uždegiminių citokinų ir chemokinų. Nutukimas lemia smegenų atrofiją, mikrogliozą bei atminties sutrikimus. Senėjant nustatomas periferinės imuninės sistemos pusiausvyros sutrikimas pasireiškia periferinių imuninių ląstelių senėjimu, uždegimine aktyvacija bei infiltracija į smegenis, lemiančia neurouždegimą bei β amiloido fagocitozės moduliavimą. Ūminį uždegimą sukeliančios traumos bei ūminės infekcijos taip pat skatina Alzheimerio ligos patologiją. Traumos sukelia neurouždegimą, o infekcijas sukeliantys mikroorganizmai veikia tiesiogiai ar per gaminamus produktus. Taigi, ūminis ir lėtinis periferinis uždegimas skatina Alzheimerio ligos patologijos ir neurouždegimo vystymąsi. Tai yra svarbi sritis tolesniems tyrimams, ieškantiems naujų Alzheimerio ligos terapinių taikinių.

Alzheimer's disease (AD) is a widely prevalent age-related neurodegenerative disorder, causing impairments in memory and executive cognitive functions. With the rising global incidence and the absence of effective disease-modifying therapies, there is an urgent need to explore alternative therapeutic targets at the molecular level. To develop rational and effective treatments for Alzheimer's disease, it is essential to understand the mechanisms underlying its pathogenesis and progression. AD is characterized by a triad of pathobiological markers in the brain: beta-amyloid accumulation, neurofibrillary tangles composed of phosphorylated tau protein, and neuroinflammation. The latter is currently considered one of the main culprits in synaptic dysfunction associated with cognitive impairment. Moreover, Alzheimer's risk factors such as aging, obesity, diabetes mellitus, and chronic infections are associated with peripheral inflammation. The role of systemic inflammation in Alzheimer's pathogenesis and its connection to neuroinflammation may represent a critical area in the search for new therapeutic approaches. The aim of this study was to perform an extensive literature review to evaluate the interaction between systemic inflammation and neuroinflammation and their significance in AD pathogenesis. Scientific article databases such as PubMed and Scopus were searched using keywords: "Alzheimers

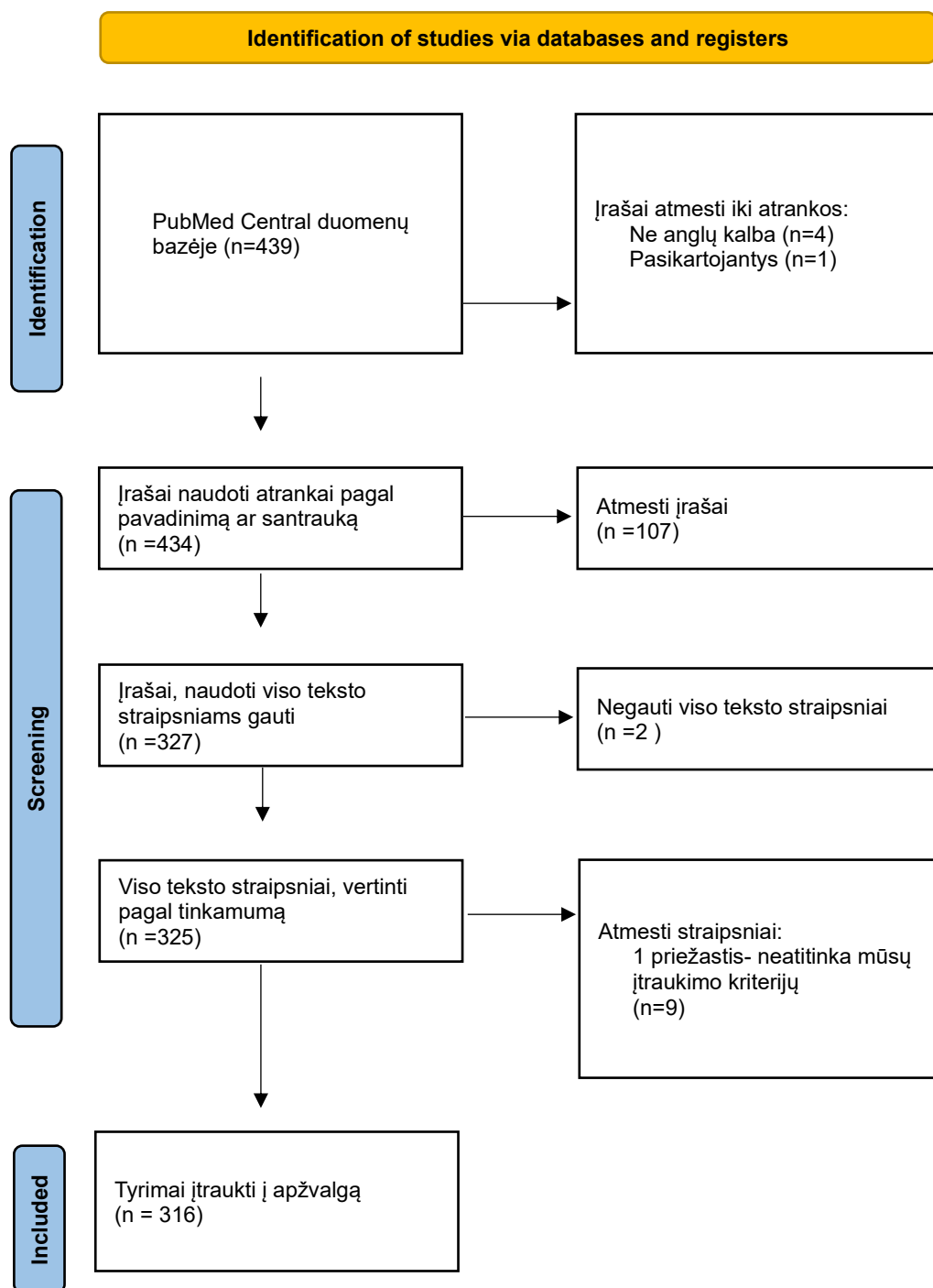
disease," "AD," "Alzheimer's disease," "Systemic inflammation," "Neuroinflammation," and "Peripheral inflammation." Current literature indicates that neuroinflammation plays a significant role in Alzheimer's pathogenesis. Neuroinflammation is induced by beta-amyloid accumulation and products of neuronal damage. Activated microglia play a crucial role during neuroinflammation, producing inflammatory cytokines, complement components, and other excitotoxic substances, causing neuronal damage. Peripheral inflammation also contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease. Chronic infections, such as periodontitis, induce systemic inflammation, increasing blood-brain barrier permeability and activating microglia. Gut microbiota dysbiosis causes peripheral intestinal inflammation, releasing lipopolysaccharides into circulation, which further promotes cognitive decline, beta-amyloid, and phosphorylated tau pathology in the brain. Additionally, obesity induced by high-calorie diets is associated with low-grade systemic inflammation caused by hormones, inflammatory cytokines, and chemokines produced in the liver and adipose tissue, resulting in brain atrophy, microgliosis, and memory impairments. With aging, disruption of peripheral immune balance manifests as immune cell senescence, inflammatory activation, and infiltration into the brain, contributing to neuroinflammation and modulating beta-amyloid phagocytosis. Acute inflammatory conditions, such as trauma and acute infections, also promote Alzheimer's pathology. Trauma induces neuroinflammation, and infection-causing microorganisms influence the brain either directly or indirectly through produced substances. Thus, both acute and chronic peripheral inflammation accelerate the development of Alzheimer's pathology and neuroinflammation, highlighting a significant area for further research aimed at identifying new therapeutic targets for Alzheimer's disease.

4. RAKTAŽODŽIAI

“Alzheimerio liga”. “Neurouždegimas”. “Periferinis uždegimas”. “Sisteminis uždegimas”.

“Uždegiminiai citokinai”. “Mikroglijos aktyvacija”. “Neurodegeneracija”. “Žarnyno mikrobiomas”.

5. METODAI



Straipsnių paieška vykdyta skaitmeninėje duomenų bazėje PubMed Central į paiešką įvedus šią paieškos užklausą: ("Alzheimer disease" OR "Alzheimer's disease" OR "AD") AND Neuroinflammation AND (Systemic inflammation OR Peripheral Inflammation) NOT Review.

Paskutinė paieškos vykdymo data: 2025-03-09. Gauti 439 straipsniai. Straipsnių įtraukimo į apžvalgą kriterijai:

1. Originalūs mokslinių tyrimų straipsniai, kuriuose analizuojamas sisteminio uždegimo vaidmuo AL patogenezėje bei jo sąsajos su neurouždegimu,
2. Recenzuoti, lietuvių ar anglų kalba parašyti straipsniai, publikuoti per pastaruosius 10 metų.

Atmetimo kriterijai: įtraukimo kriterijų neatitinkantys straipsniai, apžvalginiai straipsniai, redakcijos, laiškai redaktoriui, nuomonės, išankstiniai spausdinimai, vadovėliai. Paieškos proceso dokumentavimas pateiktas PRISMA Flow diagramoje.

Kad literatūros apžvalga būtų išsamesnė, išanalizuoti skaitytų straipsnių literatūros sąrašai. Juose identifikuoti dažniausiai pasikartojantys šaltiniai, kurie papildomai įtraukti į šią apžvalgą.

6. ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL) - lėtinė, genetinė ir sporadinė neurodegeneracinė liga, pasireiškianti atminties, vykdomųjų, ir kitų pažintinių funkcijų blogėjimu, elgsenos pokyčiais, neuropsichiatriniais simptomais bei kasdieninės veiklos sutrikimu (1). AL būdinga neuropatologinių požymių triada: ekstraląstelinio beta amiloido (Aβ) kaupimasis senilinių plokštelių pavidalu, iš hiperfosforilinto tau baltymo (p-tau) sudaryti intraląsteliniai neurofibriliniai tinkleliai (NFTs) ir neurouždegimas; kartu stebimas ir sinapsių funkcijos sutrikimas bei neurodegeneracija (2–4). AL patologija paprastai pirmiausia pasireiškia entorinalinėje žievėje bei hipokampe, vėliau išplinta ir į kitas smegenų sritis (4). AL būdinga lėta ligos progresija. Pirmiausia gali pasireikšti subjektyvūs skundai blogėjančia atmintimi (SSA). Lengvas kognityvinių funkcijų sutrikimas (LKS) jau laikomas ankstyviausia klinicine stadija, kai sutrinka bent viena kognityvinių funkcijų sritis, bet išlieka funkciniai gebėjimai, nesutrikusi kasdienė veikla. Net pusę visų LKS atvejų sudaro LKS pacientai su AL patologija (1). LKS konversijos į AL dažnis per metus gali būti nuo 1,6 iki 28% (4). Nuo AL diagnozės iki mirties pacientai vidutiniškai išgyvena 4-8 metus (5). Be stadijų, yra išskiriami ir du AL tipai: ankstyvos pradžios AL, pasireiškianti 30-60 m. amžiaus žmonėms bei siejama su autosominėmis dominantinėmis mutacijomis presenelino 1 (PSEN1), presenelino 2 (PSEN2) ir amiloido prekursoriaus baltymo (APP) genuose, ir gerokai dažnesnė- 95% visų AL atvejų sudaranti- vėlyvos pradžios AL. Pastarajai būdinga vėlesnė pradžia, tipiška manifestuojanti vyresniems nei 60-65 m. žmonėms bei apolipoproteino geno ε4 alelio (ApoE4) ekspresija (4,6). AL- dažniausia demencijos forma, sudaranti 60-80% visų demencijų vyresniame amžiuje (5). Ilgėjant vidutinei gyvenimo trukmei bei senstant populiacijai (7), didėja sergamumas demencija- daugiausia sergančiųjų yra vyresnių nei 86 m. žmonių grupėje, sudarančių net 33,4 % (5). Jau 2019 m. demencija sirgo daugiau nei 55 milijonai žmonių visame pasaulyje. Jei nebus atrasta efektyvių vaistų nuo AL, iki 2050 m. numatomas ligotumo patrigubėjimas iki beveik 153 milijonų

žmonių (8). Demencijos gydymas ir pacientų priežiūra sudaro didžiulę ekonominę naštą. 2022 m. su AL gydymu susijusios sveikatos priežiūros išlaidos JAV sudarė 321 mlrd. dolerių, o iki 2050 m., manoma, jog jos viršys 1 trilijoną dolerių (9), todėl itin aktuali naujų potencialių AL terapijos taikinių paieška. Viena iš AL patogenezės teorijų teigia, kad AL vystymąsi skatina patologinis APP skilimas bei Aβ plokštelių depozicija smegenyse, lemianti neurodegeneraciją (10). Šiuo metu JAV Vaistų ir maisto administracija (FDA) yra patvirtinusi du ligos eigą modifikuojančius vaistus: anti-Aβ antikūnus lekanemabą (2023 m.) ir donanemabą (2024 m.). Yra duomenų, jog minėti vaistai sumažina Aβ sankaupas smegenyse ir sulėtina pažintinių funkcijų blogėjimą LKS ar lengvos AL demencijos metu (11,12). Visgi monokloninių antikūnų prieš beta amiloidą poveikis pažintinių funkcijų pablogėjimui, nors ir statistiškai reikšmingas, nėra didelis vertinant realų efekto dydį tiriamuoju laikotarpiu (13). Be to, galimos reikšmingos minėtų vaistų komplikacijos bei nemaži gydymo kaštai, komplikuota pacientų atranka apriboja šių vaistų vartojimą klinikinėje praktikoje (14). Kiti šiuo metu turimi vaistai skirti tik simptomų slopinimui ir ligos progresavimo neveikia, todėl tiriamos kitos patogenezinės AL teorijos ir terapiniai taikiniai (5). Viena iš tokių teorijų teigia, kad AL patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka mikrolijos aktyvacija, skatinanti Aβ ir p-tau baltymo patologijos vystymąsi, bei neurouždegimas (2), tuo pagrindžiama ir priešūždegiminių vaistų vartojimo sąsaja su sumažėjusia AL rizika (15). Pagrindiniu sporadinės AL rizikos veiksniu laikomas amžius (16), kuris susijęs su lėtiniu nedidelio laipsnio sisteminiu uždegimu, ryškėjančiu su amžiumi- “inflammaging” bei neurouždegimu (17). Be to, žinoma, jog AL rizikos veiksniai, tokie kaip nutukimas, cukrinis diabetas, metabolinis sindromas, yra siejami su periferiniu uždegimu (1,5). Periferinis ūminis ar lėtinis žemo laipsnio uždegimas yra asocijuojamas su didesne AL ligos rizika, AL patologijos progresavimu bei labiau pažengusiais klinikiniais simptomais (18,19). Neurouždegimo ir periferinio uždegimo tarpusavio sąveika AL patogenezėje gali būti svarbi sritis ieškant naujų potencialių AL terapijos taikinių - molekulių ar signalinių takų. Šios apžvalgos tikslas- apibendrinti dabartinį supratimą apie uždegimo vaidmenį Alzheimerio ligos patogenezėje ir periferinio bei neurouždegimo sąveiką.

7. LITERATŪROS APŽVALGA

7.1 Neurouždegimo vaidmuo Alzheimerio patogenezėje

Tiriant APP/PS1 transgenines peles nustatyta, kad senstant hipokampe suaktyvėja uždegiminiai, oksidaciniai ir ląstelių aktyvacijos takai, susijusių ir su AL patobiologija (20). Manoma, kad neurouždegimą ir jo pasekmę - neurodegeneraciją, gali lemti Aβ kaupimasis AL smegenyse. AL ir LKS sergantiems pacientams su Aβ sankaupomis nustatytas padidėjęs radioaktyvaus žymens 11C-PBR28,

PET uždegimo markerio, kaupimasis. Kita vertus, neurouždegimas siejamas su baltosios medžiagos pažeida bei smegenų struktūriniais pokyčiais, nepriklausomai nuo A β būklės ar žievės atrofijos. Tai leidžia spręsti, kad neurouždegimas tiesiogiai ar netiesiogiai lemia struktūrinius ir funkcinius smegenų tinklo pažeidimus, nepriklausomai nuo neurouždegimą sukėlusios priežasties (21). Vystantis neurouždegimui svarbų vaidmenį atlieka smegenų imuninės sistemos ląstelės, smegenų makrofagai - mikroglija.

7.1.1 Mikroglijos aktyvacija

Sveikose smegenyse mikroglijos ląstelės būna ramybės būsenos, išsiskojusios (2). Ir priešingai, APP/PS1 pelių (AL ligos modelis) smegenyse nustatytas padidėjęs mikroglijos ląstelių skaičius, stebimi morfologiniai jų pokyčiai ir padidėjusi su liga siejamos mikroglijos (DAM) genų - Clec7a, Itgax, Tyrobp, Trem2- raiška, bei mikroglijos homeostazei, ramybės būsenai palaikyti svarbaus geno Sall1 supresija (22). Mikroglijos ląstelės smegenyse randamos aplink A β plokšteles (23). In vitro A β paveikta mikroglija morfologiškai pasikeičia - tampa ameboidinė, padidina fagocitinio markerio CD68 ekspresiją. Ši forma asocijuojama su mikroglijos aktyvacija (24). Mikroglija, randama prie A β , įprastai būna aktyvi: ekspresuoja MHC II kompleksus, taip pat- IL-1 β , IL-6, TNF α , CCR3, CCR5 ir MCP-1. Mikroglijos ląstelių stimuliacija beta amiloidu skatina didesnę pastarųjų produktų ekspresiją bei reaktyviųjų deguonies formų (ROS) gamybą (23). Be to, A β sankaupos skatina mikroglijos programavimą greitai aktyvacijai: mikroglijos ląstelės, susitelkusios aplink plokšteles, pasižymi itin stipriu IL-1 β atsaku į stimuliaciją lipopolisacharidu (LPS) (2). Tai pagrindžia nuomonę, kad A β atsidėjimas gali būti pirminis veiksnys, indukuojantis mikroglijos aktyvaciją bei tolimesnį neurouždegimo vystymąsi. Aktyvuota mikroglija gamina uždegiminius mediatorius bei chemokinus IL-6, IL-8, CCL2, CCL3/4 bei CCL5. Pastarieji skatina neutrofilų infiltraciją į CNS, kur sąveikauja su mikroglija ir skatina uždegiminių faktorių, tokių kaip makrofagų migracijos inhibicijos faktorius (MIF) bei IL-2 gamybą (24). Intracerebroventrikulinės (i.c.v.) A β injekcijos Charles-Foster žiurkių patinėliams skatina hipokampo oksidacinio bei nitrozinio streso ir neurouždegimo vystymąsi - didėja TNF- α ir IL-1 β kiekis (25). TNF- α yra vienas iš mikroglijos gaminamų uždegiminių citokininų, be to, uždegiminio atsako metu mikroglija gamina ir komplemento elementus, pavyzdžiui, C1q, kitus citokinus bei chemokinus, ROS, azoto monoksidą (NO), proteazes bei amino rūgštis (2,23,26). Tai leidžia manyti, kad A β indukuoja neurouždegiminę reakciją veikdamas per mikrogliją. Aktyvi mikroglija savo ruožtu veikia kitą AL būdingą patobiologiją. Aktyvios mikroglijos gaminamos ekscitotoksinės medžiagos, pavyzdžiui, glutamatas ar chinolinė rūgštis, gali per jaudinančiuosius amino rūgščių receptorių pažeisti sinapses ir dendritus, taip lemdamos kognityvinių funkcijų sutrikimą be

neuronų žūties. Aβ stimuliacija taip pat gali lemti dviejų paralelinių mitogeno aktyvuotos proteinkinazės (MAP kinazės) kaskadų, ERKs bei p38 MAPK aktyvaciją, lemiančią tam tikrų transkripcijos faktorių fosforilinimą ir neurouždegimą. Mikroglijos ląstelės toksiškai veikti gali ir per NADPH oksidazės aktyvinimo nulemtą ROS produkciją (23).

Mikroglia taip pat atlieka svarbų vaidmenį Aβ patologijos vystymesi. IL-2 injekcijos APP/PS1 pelėms skatina fagocituojančių mikroglijos ląstelių migraciją senilinių plokštelių link, kuri siejama su mažesniu netirpaus Aβ42 kaupimusi bei lėtesniu kognityvinių funkcijų blogėjimu (27). Visgi mikroglijos Aβ fagocitavimo geba yra ribota- neurouždegimo pradžioje ji aktyviai dalyvauja pašalinant Aβ sankaupas, neurouždegiminei būklei užsitęsus mikroglijos ląstelių, kaip fagocitų, funkcija nusilpsta, ryškėja AL patologija (2). Be to, mikroglia gali netgi skatinti Aβ depoziciją. Mikroglijos ląstelės gali aktyviai skaidyti ir sekretuoti APP ar Aβ, kita vertus jos gali versti nefibrilinį Aβ į fibrilinį (23).

7.1.2 Astrocitų vaidmuo

Prie APP/PS1 pelių Aβ plokštelių aptinkami aktyvuoti astrocitai, pasižymintys didesne glijos fibrilinio rūgštinio baltymo (GFAP), Serping1, IIR1 ir Ctss ekspresija nei WT pelėms (2). Manoma, kad astrocitai kuria barjerą aplink senilines plokšteles ribodami Aβ patologiją, tačiau tuo pačiu gali trikdyti mikroglijos ląstelių vykdomą Aβ fagocitozę (23). Paveikti mikroglijos sekretuojamo IL-1β ar i.c.v. suleisto IL-1β astrocitai pradeda gaminti daugiau chemokinių, pavyzdžiui, CCL2, CXCL1 ir CXCL10, kitų uždegiminių citokinių (IL-6), komplemento sistemos komponentų bei receptorių, ApoJ/ApoE kompleksą, ICAM-1 ir COX-2 (2).

7.1.3 Neuronai neurouždegime

5xFAD transgeninių (AL modelis) pelių pirminiuose neuronuose nustatoma padidėjusi membraninio tipo matrikso metaloproteinazės 5 baltymo (MT5-MMP) ekspresija bei padidėjęs bazinis uždegimo mediatorių lygis. MT5-MMP daugiausia ekspresuojamas nervų sistemos ląstelėse (28) ir dalyvauja reguliuojant neurouždegimą veikdamos kartu su prouždegiminiais citokinais AL modeliuose. MT5-MMP delecija pirminiuose neuronuose slopina nuo IL-1β priklausomą bazinį uždegiminį atsaką ir padidėjusį jautrumą. MT5-MMP trūkumas sumažina ir APP/Aβ metabolizmą, sumažindamas Aβ40 ir Aβ42 kieki, taip pat slopinamas AL patogenetinio C- terminalinio APP fragmento C99 kaupimąsi jaunuose neuronuose. Taigi, MT5-MMP moduliuoja AL patogenezę svarbius signalinius takus - nuo IL-1β priklausomą neurouždegimą, Aβ ir C99 kaupimąsi, sinapsių aktyvumą. Šie signaliniai su AL patogenezę susiję takai aktyvūs nebrandžioje nervinėse ląstelėse dar tik pradėjus vystytis nervų

sistamai. IL-1 β yra selektyvus jų uždegimo ir neuroninio aktyvumo modulatorius, o šiuos procesus reguliuoja AL genotipas bei MT5-MMP, laikomi ankstyvais AL patologijos pradžios markeriais (29). Be to, neuronai ekspresuoja komplemento komponentus, COX, uždegiminius citokinus, gp130 bei M-CSF, kurių lygių padidėjimai asocijuojami su AL (23).

Taigi, CNS mikroglijos ląstelės atlieka kartinį vaidmenį neurouždegimo vystymesi. Uždegimo pradžioje mikroglija itin svarbi β amiloido klirensui per fagocitozę. Prasidėjus lėtiniam uždegimui, mikroglijos gebos fagocituoti β amiloidą efektyvumas sumažėja. Be to, ilgą laiką aktyvios mikroglijos gaminami uždegiminiai citokinai ilgainiui prisideda prie neurouždegimo palaikymo ir AL patologijos vystymosi. Be mikroglijos, CNS uždegiminiame atsake taip pat dalyvauja ir astrocitai, kurie kaupiasi aplink senilines plokšteles ribodami ne tik β amiloido plitimą, o ir mikroglijos gebėjimą tą amiloidą fagocituoti. Mikroglijos gaminamų citokinų aktyvuoti astrocitai taip pat gamina neurouždegimą skatinančius citokinus bei komplemento komponentus. Tuo tarpu neuronai ne tik prisideda prie neurouždegimo palaikymo, bet ir dalyvauja moduluojant sinapsių aktyvumą bei β amiloido kaupimąsi smegenyse.

7.2 Periferinio uždegimo vaidmuo Alzheimerio patogenezėje

7.2.1. Lėtinis uždegimas

7.2.1.1. Periodontitas

Periodontitas yra lėtinė periferinė multibakterinė infekcija, pažeidžianti dantis supančius atrامينius audinius: danteną, periodonto raiščius ir alveolinį kaulą. Jo metu vyksta sudėtinga sąveika tarp komensalinės burnos mikrobiotos, šeimininko imlumo, ir aplinkos veiksnių, tokių kaip rūkymas ar dieta (30–32). Periodontinę kišenę kolonizavus anaerobams, pasireiškia imunouždegiminis atsakas į normalią mikrobiotą, kurio efektyvumas neigiamai moduluojamas patogeninių bakterijų rūšių (32)–pavyzdžiui, patogeninės bakterijos *Tanarella forsythia* bei *Treponema denticola* asocijuojamos su mažesnėmis serumo neopterinio bei kinurenino koncentracijomis ir mažesniu kinurenino/triptofano santykiu. Šie rodikliai savo ruožtu laikomi imuniteto aktyvacijos žymenimis, taigi periodontinės bakterijos gali slopinti normalų imuninį atsaką (33,34). Prie negydomo lėtinio periodontito stebimas dantenų uždegimas, pakitusi seilių mikrobiotos sandara bei bakterijų gaminamų proteazių sukeltas alveolinės plokštelės tirpimas, galintis pasibaigti dantų netekimu (32,35–37). Periodontito rizika didėja su amžiumi: iš suaugusiųjų apie 50% serga periodontitu, apie 10%– sunkiu; nuo 65m. sergamumas dar labiau auga (6).

Normali burnos mikrobiota yra antra pagal sudėtingumą po storosios žarnos mikrobiotos, su beveik 1000 bakterijų rūšių. Burnos mikrobiotoje dominuoja *Firmicutes* (45%) ir *Proteobacteria* (26%) bakterijos, kitos sudaro daug mažesnę dalį- *Actinobacteria* (4,8%), *Bacteroidetes* (11,4 %), *Fusobacteria* (4,8%) (32,38,39). Su periodontito klinika asocijuojamai bakterijų grupei priklauso *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, o pagrindiniu patogenu laikoma *Porphyromonas gingivalis* bakterijų rūšis (32,33).

Periodontitas yra siejamas su kognityvinių funkcijų sutrikimais ir Alzheimerio ligos patologijos vystymusi. Visų pirma, AL ir LKS pacientų burnos mikrobiota skiriasi nuo sveikų žmonių: didėja Gram neigiamų uždegiminių bakterijų genčių, tokių kaip *Haemophilus*, *Neisseria*, *Actinobacillus*, ir *Porphyromonas*, frakcijos. Be to, AL stadijoms progresuojant, burnoje daugėja periodonto patogenų- *Solobacterium moorei*, *Fusobacterium uncl.* ir *Porphyromonas uncl.* Nustatyta, kad burnos bakterijų genčių: *Haemophilus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Actinobacillus*- kiekiai teigiamai koreliuoja su sunkėjančia Alzheimerio ligos Aβ42 bei p-tau baltymo patologija; tuo tarpu *Actinomyces* ir *Streptococcus* genčių bakterijų gausa neigiamai koreliuoja su AL patologija. Tarp *Streptococcus* ir *Capnocytophaga* genčių bakterijų amplikono sekos variantų (ASVs) skaičiaus ir neurokognityvinių funkcijų įverčio taip pat nustatyta neigiama asociacija (38). Iki klinikiniame tyrime Jiangyue Lu et al. nustatė, kad periodontitu sergančioms APP/PS1 pelėms stebimas didesnis nerimo lygis, ilgalaikė kognityvinė disfunkcija, sutrikęs trumpalaikis mokymasis bei atmintis. Kartu nustatyta ir stipriau išreikšta AL patologija- Aβ akumuliacija (Aβ42 monomerų bei toksiškų oligomerų), pasireiškę neurouždegimas (40).

Analizuojant "the Third National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES-III) tyrimo duomenis nustatyta, kad aukšti serumo IgG antikūnų prieš *Porphyromonas gingivalis* titrai neigiamai koreliuoja su kognityvinėmis vyresnio amžiaus žmonių funkcijomis; ši asociacija priklauso nuo antikūnų lygio (41). Kito tyrimo metu LKS ir AL pacientams nustatyti aukštesni serumo antikūnų prieš *Fusobacterium nucleatum* bei *Prevotella intermedia* lygiai jau ikiklinikinėje fazėje, taigi padidėję serumo antikūnų lygiai prieš periodontito patogenus gali iš būti siejami su padidėjusia AL rizika (37). Periodontitas gali veikti AL patogenezę per žemo laipsnio sisteminį uždegimą, imuninio atsako moduliavimą ar patogeninių burnos bakterijų (ypač *P. gingivalis*) gaminamų produktų poveikį. 3xTg-AD pelėms, sergančioms periodontitu, indukuotu ligatūromis ar karščiu paveiktomis bakterijomis, stebėtas ir vietinis dantenų, ir sisteminis uždegimas: sistemiškai padidėjo uždegiminių citokinų TNF-α ir IL-1β bei CRP koncentracija kraujo plazmoje (35). Be to, 3xTg-AD pelėms, sergančioms periodontitu, nustatytas neurouždegimas su mikrogliozė bei astrogliozė, padidėjęs

fosforilinto tau396 bei tau404 atsidėjimas smegenyse ir atminties sutrikimai, panašūs pokyčiai stebėti ir WT pelėms (35). TNF- α ir IL-1 β injekcijos į apatinio žandikaulio bukalinį vestibulį taip pat skatina ir sisteminį uždegimą (didėja TNF- α ir IL-1 β genų ekspresija), ir neurouždegimą (didėja uždegiminių citokinų MCP-1, IL-1 β , TNF- α lygiai hipokampe ir pogumburyje) bei mikroglijos bei astrocitų aktyvaciją (35). Sistemiškai pakilę IL-1 β lygiai skatina šalia leptomeninginių ląstelių esančios mikroglijos aktyvaciją, ši savo ruožtu pradeda gaminti IL-1 β bei PGE2. Šie citokinai leptomeninginėse ląstelėse sukelia okliudino bei zonulino-1 netekimą glaudžiosiose jungtyse, uždegiminę aplinką smegenyse (30). Tai leidžia manyti, kad periodontitui indukavus periferinį uždegimą, sistemiškai padidėję uždegiminių citokinų lygiai gali veikti CNS ir AL patologiją.

Porphyromonas gingivalis (Pg), kaip pagrindinio periodontito patogeno, sąveikos su AL ir jos patologija tema yra plačiai nagrinėjama mokslinėje literatūroje. *P. gingivalis* aptikimas seilėse asocijuojamas su sutrikusiomis kognityvinėmis funkcijomis (prastesni MMSE ir CDT testų įverčiai) LKS pacientams (33). Be to, Zhiqun Tang et al. pademonstravo, kad intraperitoninė *P. gingivalis* injekcija Sprague-Dawley žiurkių patinėliams skatina tau baltymo hiperfosforilinimą (Thr181, Thr231) slopindama PP2A aktyvumą hipokampe per IL-1 β , kurio lygiai hipokampe reikšmingai išaugo po injekcijos (42). Intraveninė *P. gingivalis* injekcija lemia ryškų sisteminį uždegimą bei neurouždegimą, siejamą su NLRP3 inflamazomų aktyvacija hipokampe, ši asocijuojama su didesne A β depozicija bei piropnozės išsivystymu (43,44). *P. gingivalis* oralinis gavažas 5xFAD pelėms mažina monocitinių mieloidinių supresinių ląstelių (mMDSC) frakciją kraujo serume. Kadangi mMDSC turi imunosupresinę funkciją: gamina IL-10, aktyvina Arg1 ir Nos2, šių ląstelių kiekio sumažėjimas nulemia stipresnį imuninį atsaką, skatinamas uždegimas, pasireiškia AL būdinga patologija. Tuo tarpu egzogeninio mMDSCs skyrimas gerina ir apsaugo kognityvines funkcijas, slopina neurodegeneraciją bei skatina mikroglijos konversiją į M2 fenotipą (45). Tai leidžia manyti, kad *P. gingivalis*, moduliudama periferinį imunouždegiminį atsaką, skatina AL patologijos progresiją. Be lėtinio sisteminio uždegimo indukcijos, *P. gingivalis* taip pat gali moduluoti AL patogenezę ir tiesiogiai, ir per Pg gaminamus virulentiškumo faktorius.

P. gingivalis per pažeistus periodonto audinius iš burnos gali patekti į sisteminę kraujotaką, sukelti bakteriemiją ir invazuoti organus - taikinius. Iš sisteminės kraujotakos *P. gingivalis* gali veikti CNS keliais būdais. Vienas iš jų - per cirkumventrikulinius organus ar *plexus chorioideus* (PC), kuriuose nėra vientiso kraujo -smegenų barjero (46); ten su patogenais susijusios molekulinės struktūros (PAMPs) tiesiogiai indukuoja citokinų produkciją į makrofagus panašiose ląstelėse jungdamiesi prie TLR (30,31). Tuo tarpu padidėjus periferinių citokinų lygiams šie gali patekti į CNS difuzijos būdu - pavyzdžiui, smegenų smulkiųjų kraujagyslių endotelio cituose bei perivaskuliniuose makrofaguose yra

IL-1 receptoriai, aktyvuojami cirkuliuojančių citokinų. Citokinai taip pat gali stimuliuoti aferentinius nervus, tokius kaip *nervus vagus*, ir veikti CNS per autonominę nervų sistemą (30). Galiausiai, bakterijos ar citokinai gali kirsti smegenų barjerus: KSB, kurio pralaidumo padidėjimą sukėlė sisteminis uždegimas (47), arba kraujo -likvoro barjerą, kur sisteminiai citokinai indukuoja leptomeninginių ląstelių citokinų produkciją CNS (30).

P. gingivalis virulentiškumo veiksniams priskiriami *P. gingivalis* endotoksinas lipopolisacharidas Pg-LPS, cisteino proteazės gingipainai, PgDNR bei išorinės membranos pūslelės (OMVs) (43,44). *Post mortem* AL pacientų smegenyse rasta Pg-LPS (30,31). Be to, pastarojo i.p. injekcijos lemia PSD95 (svarbus sinapsių plastiškumui ir ilgalaikės potenciacijos funkcijai (LTP), siejamai su atminties formavimusi) lygių mažėjimą, didina GSK3 β aktyvumą APP pelių mikroglijoje ir neuronuose. GSK3 β savo ruožtu skatina nuo aktyvuotų mikroglijos ląstelių gaminamo TNF- α priklausomą tau baltymo hiperfosforilinimą neuronuose, lemiantį atminties ir mokymosi defektus APP pelėms (48). PgLPS ar Pg lipoproteinai/lipopeptidai jungiasi prie TLR2/4 receptorių BV2 mikroglijoje ir per juos aktyvina Nf- κ B/STAT3 signalinius takus, sukeliančius uždegiminį atsaką (49).

Taip pat *P. gingivalis* gamina Pg OMVs - tai iš išorinės membranos sudarytos pūslelės, kuriose randami tokie Pg virulentiškumo faktoriai, kaip gingipainai (Pg hemagliutininas). Pg OMVs asocijuojami su KSB pažeidimu- po intraveninės PgOMVs injekcijos nustatyta barjero glaudžiųjų jungčių ("tight junctions") pažaida (sumažėjo elektronų tankis, išsiplėtė tarpląsteliniai plyšiai), taip pat sumažėjo baltymo okliudino, kuris svarbus palaikyti glaudžiųjų jungčių integralumui, kiekis endoteliocituose. Manoma, kad kitaip nei Pg bakterijos, PgOMVs išvengia imuninio atsako, pažeidžia KSB ir, patekęs į smegenis, tiesiogiai sukelia neurouždegimą bei erdvinės atminties sutrikimą (43). PgOMVs galimai pristato gingipainus prie KSB, kur gingipainai patenka į smulkiųjų kraujagyslių endotelio ląsteles ir lemia ZO-1 ir okliudino baltymų degradaciją ir lemia didesnę žmogaus smegenų endotelio sluoksnio pralaidumą (50).

Ir PgDNR, ir gingipainai yra aptinkami pelių, gavusių peroralinio *P. gingivalis*, hipokampe- intranukleariai bei perinukleariai mikroglijoje, astrocituose bei neuronuose. Šis radinys aptiktas kartu su A β 42, p-tau baltymo (Ser396) patologija, neurouždegimu bei neurodegeneracija. Gingipainai skaido kaspazę-3, kuri netiesiogiai aktyvuoja β -sekretazę ir skatina A β 42 susidarymą (6). Be to, gingipainų lygiai CNS koreliuoja su tau baltymo bei ubikvitino patologija- SH-SY5Y ląstelėse gingipainai fragmentuoja tau baltymą ir skatina NFTs formavimąsi (44). Taigi, *P. gingivalis* ne tik pati tiesiogiai invazuoja CNS, bet ir veikia AL patologijos vystymąsi per savo gaminamus virulentiškumo faktorius bei indukuodama sisteminį uždegimą.

Sergantiems periodontitu taip pat nustatomi virškinamojo trakto mikrobiotos pokyčiai, kurie gali veikti AL patogenezę per virškinamojo trakto-CNS ašį. Tai bus išsamiau nagrinėjama skyrelyje apie disbiozę.

7.2.1.2 Žarnyno disbiozė

Virškinamojo trakto mikrobiotos sandaros bei įvairovės pokyčiai, t.y., disbiozė siejama su įvairiais neurologiniais sutrikimais, įskaitant Alzheimerio ligą (51,52). Mikrobiota gali moduluoti Alzheimerio ligos patogenezę, veikdama per mikrobiotos-žarnyno-smegenų ašį (53). Be to, senstant ar dėl kitų veiksnių pakitusi virškinamojo trakto mikrobiotos sudėtis bei dėl to padidėjęs virškinamojo trakto barjero pralaidumas taip pat gali sukelti lėtinį sisteminį uždegimą, siejamą su neurouždegimo ir AL vystymusi (54,55).

Žmogaus žarnyno mikrobiotoje vyrauja *Firmicutes* (47,2%) ir *Bacteroidetes* (34,3%) skyriaus bakterijos, mažesnę dalį sudaro *Actinobacteria* (0,91%), *Verrucomicrobia* (1,01%) ir *Proteobacteria* (15%), t.p. *Fusobacteria* (38,39). WT ir 5xFAD pelėms nustatytas su amžiumi susijęs mikrobiotos įvairovės sumažėjimas: padidėja *Firmicutes* bei *Actinobacteria* skyriaus ir *Bifidobacterium bifidi* rūšies bakterijų kiekis, o sumažėja *Bacteroidetes* skyriaus bei *Bifidobacterium* ir *Lactobacillus* genčių bakterijų kiekis, taigi nustatomas didesnis *Firmicutes/ Bacteroidetes* santykis (56,57).

Sergantiems AL asmenims taip pat nustatomi fekalinės mikrobiotos pokyčiai, sumažėja mikroorganizmų įvairovė. LKS metu padidėja *Bacteroidetes* skyriaus bei *Parabacteroides* ir *Akkermansia* genčių amplikono sekos variantų (ASV) skaičius, sumažėja *Dialister* bei *Butyricimonas* genčių bakterijų ASV. Įvykus konversijai iš LKS į AL, nustatyti didesni *Bacteroidetes*, *Sutterella*, *Ruminococcus* ir *Porphyromonadaceae* bei mažesni *Lachnospiraceae*, *Roseburia* bei *Coprobacter* ASV kiekiai fekalinėje mikrobiotoje, lyginant su sveikų kontrolinių pelių (38). Ikiklinikiniuose tyrimuose su AL gyvūnų modeliais stebimos panašios mikrobiotos bakterinės sudėties pokyčių tendencijos, lyginant su sveikais gyvūnais. 5xFAD pelėms su genotipu siejamas sumažėjęs *Firmicutes/ Bacteroidetes* santykis, sumažėjusios *Firmicutes*, *Bifidobacteria*, *Bifidobacterium bifidum*, *Muribaculum* bei *Lactobacillus* bakterijų populiacijos bei padidėjęs *Bacteroidetes*, *Desulfobacterota*, *Campilobacterota* ir *Verrucomicrobiota* skyrių bakterijų skaičius (57,58). APP/PS1 pelių mikrobiotoje sumažėjo *Prevotellaceae* NK3B31 grupės, *Akkermansia*, *Muribaculum*, *Bifidobacterium* ir *Lactobacillus acidophilus* rūšies bakterijų, padidėjo- *Erysipelatoclostridium* ir *Gordonibacter* bakterijų populiacijos. Kita vertus, šio tyrimo metu su AL genetinė rizika kaip tik siejosi padidėjęs *Firmicutes/ Bacteroidetes* santykis (59). Didesnis *Firmicutes/ Bacteroidetes* santykis nustatytas ir WT pelėms su lėtiniu sisteminiu uždegimu, indukuotu LPS injekcijos (56).

Tam tikrų bakterijų genčių pokyčiai AL pacientams siejami su sunkesnės AL klinikos vystymusi- didesni *Roseburia* bei mažesni *Akkermansia* ir *Dialister* genčių bakterijų kiekiai fekalinėje mikrobiotoje (38). AL ir LKS metu didesni fekalinių *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Butyricimonas* ir *Paraprevotella* kiekiai teigiamai koreliuoja su likvoro p-tau/Aβ42 santykiu, o mažesni *Alistipes*, *Parasutterella*, *Barnesiella* uncl. ir *Erysipelotrichaceae* bakterijų kiekiai su AL patologija koreliuoja neigiamai (38).

Žarnyno disbiozė gali moduluoti AL patologijos progresiją per bakterijų gaminamų produktų pokyčius, kilusį sisteminį uždegimą ar kitais būdais. Pavyzdžiui, WT pelėms malationo indukuoti mikrobiotos pokyčiai žarnyne, panašūs į tuos, kurie stebimi kontrolinėms APP/PS1 pelėms, lėmė kinurenino metabolinių takų aktyvaciją, serotoninino (5-HT) signalinių takų inhibiciją, bei indolio derivatų kiekio padidėjimą (59). Prasidėjus uždegimui nustatyta didesnė NLRP3 inflamamosos, ASC ir kaspazės-1 ekspresija žarnyne, indikuojanti uždegiminės kaskados aktyvaciją. Tai lemia piroptotinio baltymo GSDMD bei uždegiminių citokinų IL-1β, IL-18 ir TNFα produkciją žarnyne (57,60). Taip pat padidėja makrofagų, limfocitų ir kitų uždegiminių ląstelių infiltracija į žarnyno sienelę (40). Manoma, kad šis uždegimas lemia virškinamojo trakto barjero funkcijos sutrikimą. Žarnyno uždegimo metu sumažėja glaudžiųjų jungčių bei sąauginių jungčių baltymų- okliudino, zonulino-1, E-kadherino bei β-katenino- kiekis (57). Lėtinis žarnyno uždegimas pereina į sisteminį uždegimą: kraujo serume nustatomi didesni uždegiminių citokinų, tokių kaip IL-1β, IL-18 ir TNF-α, lygiai (60). Manoma, kad NLRP3 aktyvacija žarnyne lemia ir periferinių inflamasmų pokyčius (57). Be to, virškinamojo trakto uždegimas susijęs su AL patologija ir neurouždegimu. Kolitas, indukuotas DSS (dekstran sulfato sodium) injekcijos, siejamas su didesne Aβ plokštelių našta ir mažesniu CD68+ Aβ fagocituojančių mikroglijos ląstelių aktyvumu hipokampe APP^{NL-G-F} pelėms, o WT pelėms- su mikrogliozė (61). Tuo tarpu Tg2576 pelėms DSS kolitas asocijuojamas su atminties bei mokymosi sutrikimais bei astrocitų funkcijos praradimu hipokampe (62). Dopaminerginio neurotoksikanto indukuotas žarnyno uždegimas veikia periferines imunines ląsteles: cirkuliacijoje padidėja uždegiminių neklasikinių monocitų bei CD4+ T limfocitų skaičius ir sumažėja CD8+ T limfocitų skaičius, o smegenyse stebimas ilgalaikis CD8+ T limfocitų atsakas- padidėjusi CD8b ir IFNγ iRNR ekspresija (63). Be to, inflamasmų aktyvacija žarnyne teigiamai koreliuoja su neurouždegimu- astrogliozė bei mikroglijos aktyvacija (57), o APP/PS1 pelėms AL pacientų fekalijų mikrofloros transplantacijos (FMT) sukelta inflamasmų aktyvacija teigiamai koreliuoja su neuronų pažeida ir sunkesniu atminties sutrikimu (60). Tuo tarpu WT pelėms kognityvinių funkcijų sutrikimas nenustatytas, bet buvo indukuotas neurouždegimas hipokampe- AL stipriausiai pažeidžiamoje srityje (60). O mikrobiotos koregavimas probiotikais, sveikų pelių ar žmonių FMT ar farmacinėmis ir nefarmacinėmis medžiagomis siejamas su sumažėjusiu

žarnyno bei sisteminiu uždegimu, sumažėjusia AL patologija smegenyse bei geresnėmis kognityvinėmis funkcijomis (60,64–66). Tai leidžia manyti, kad disbiozės sukeltas žarnyno uždegimas skatina neurouždegimo išsivystymą CNS, labiau išreikštą AL patologiją bei kognityvinių funkcijų pablogėjimą.

AL patologiją taip pat veikia pro uždegimo pažeistą virškinamojo trakto barjerą į cirkuliaciją patekusios mikrobiotos bakterijų gaminamos medžiagos. Žarnyno bakterijų sienelės LPS kiekis cirkuliacijoje padidėja disbiozės metu (36). LPS injekcijos BALB/c pelių patinėliams lemia didesnę AB40 kiekį hipokampe bei kognityvinių funkcijų, pavyzdžiui, atminties ar atpažinimo, sutrikimus (67). O APP^{NL-G-F} pelėms neurouždegimo vystymąsis, mikroglijų proliferacija ir periferinių imuninių ląstelių infiltracija į CNS siejama su didesniu KSB pralaidumu, sukeltu LPS indukuoto sisteminio uždegimo (19). Net vienkartinės intraperitoninės LPS injekcijos užtenka paveikti mikroglijos funkcijai, tai lemia sinapsių netekimą, kuris gali būti kognityvinių sutrikimų išsivystymo priežastis (68).

Be to, disbiozės metu mažesnis trumpos grandinės riebalų rūgštis (SCFA)- acetatą, butiratą, propionatą, valeratą ir t.t., gaminančių *Lachnospiraceae* NK4B4 grupės, *Anaerovoracaceae*, *Eubacterium brachy* grupės, *Staphylococcus* ir *Akkermansia* bakterijų skaičius nustatytas tyrime su 3xTg-AD pelėmis (69). 27-hidroksicholesterolio sukelti į AL pacientų panašūs mikrobiotos pokyčiai lemia mažesnius fekalinių SCFA kiekius (70). SCFA sąveikauja su FFAR2/3 receptoriais (71). Veikdama per juos SCFA dalyvauja imuninių ląstelių reguliavime. Pavyzdžiui, stimuliuotuose THP-1 monocituose SCFA mišinys iš propionato, butirato, acetato, formato bei valerato slopina citotoksinių ir citokinų IL-1β, MCP-1, TNFα sekreciją. Be to, valeratas ir formatas slopina THP-1 monocitų fagocitinį aktyvumą, o formatas dar ir inhibuoja respiracinį sprogamą, t.y., ROS produkciją HL-60 mielomonocituose, ekspresuojančiuose FFAR2 (73). Taigi, dideli periferiniai kiekiai slopina slopina periferinių monocitų uždegiminį atsaką, neutrofilų fagocitinį aktyvumą bei ROS gamybą. Smegenyse FFAR2/3 ekspresuoja neuronai bei mikroglija (72), taigi SCFA taip pat gali pereiti BBB ir sąveikauti su mikroglija (73).

Galiausiai, WT pelėms malationo indukuotoje uždegiminėje žarnyno aplinkoje sutrikus triptofano metabolizmui ir padidėjus kinurenino bei indolio derivatų kiekiui žarnyne smegenyse taip pat sutrinka hipokampo neurotransmiterių balansas, sumažėja 5-HT ir jo derivatų lygiai (59). APP/PS1 pelėms aplinkos triukšmo sukelta disbiozė taip pat siejama su mažesniais serumo 5-HT ir γ-amino sviesto rūgšties (GABA) kiekiais (74). Pakitusi serotonino apykaita yra asocijuojama su didesne demencijos rizika, o AL pacientams nustatytas smegenų žievės bei limbinėse srityse mažesnis serotonino transporterio prieinamumas (75). AL pacientams taip pat nustatytas mažesnis GABA kiekis smegenyse, galimai siejamas su didesne AL išsivystymo rizika (76).

Taigi, virškinamojo trakto mikrobiotos disbiozė indukuoja periferinį žarnyno uždegimą bei didesnę virškinamojo trakto barjero pralaidumą. Patogeniškų bakterijų gaminami LPS per pažeistą žarnyno sienelę gali patekti į cirkuliaciją, kur kilęs sisteminis uždegimas pažeidžia KSB bei indukuoja neurouždegimą bei kognityvinių funkcijų sutrikimą. Kiti normalios mikrobiotos produktai, pavyzdžiui, trumpos grandinės riebalų rūgštys bei neurotransmiteriai, taip pat siejami su periferinės imuninės sistemos ląstelių bei CNS funkcijos moduliavimu, galinčiu veikti AL patologijos vystymąsi.

7.2.1.3 Metaboliniai sutrikimai

Šiuolaikiniame Vakarų pasaulyje kuo toliau, tuo didesnė nutukimo ir su juo susijusių būklių (2 tipo cukrinio diabeto, metabolinio sindromo, hipertenzijos, kardiovaskulinių ligų) problema, kurios mastai tokie dideli, kad tai praminta nutukimo epidemija. Pagrindinės jos priežastys yra fizinio aktyvumo stoka ir vakarietiška dieta, pilna sočiųjų riebalų ir angliavandenių (77).

Vienas dažniausių dietos ir nutukimo įtakos sveikatai bei tyrimų pelių ir kitų gyvūnų modelis yra "high fat diet" (HFD), taip pat metaboliniui sindromui tirti taikomi "high fat high sugar" (HFHS) bei Vakarietiškos dietos (WD), "high fat high sucrose" (HFHS) bei "high fat high fructose" (HFFD).

7.2.1.3.1 Metabolinis sindromas

Nutukusiems žmonėms nustatomi didesni visceralinio ir poodinio riebalinio audinio tūriai, kurie teigiamai asocijuojami su BMI (78), nors kito tyrimo metu koreliacijos tarp BMI ir visceralinių riebalų frakcijos nustatyta nebuvo (79). Jų pasiskirstymas kiek skiriasi tarp vyrų ir moterų: vyrai linkę į visceralinį nutukimą su didesniu liemens-klubų santykiu (WHR). Tam tikras visceralinių riebalų augimas būdingas ir senstant. Didesni Centiloid įverčiai, rodantys padidėjusią Aβ patologiją smegenyse, siejami su didesniu neurouždegimu ir mažesniu aksonų tankiu. Šie pokyčiai dažniau aptinkami žmonėms, turintiems didesnę visceralinių ar poodinių riebalų tūrį, nutukimą ar insulino rezistenciją. Tai leidžia manyti, kad nutukimas gali skatinti Aβ patologijos formavimąsi smegenyse, kuri savo ruožtu indukuoja neurouždegimą ir neurodegeneraciją. Be to, nutukusiems žmonėms padidėję periferinio CRB lygiai serume asocijuojami su mažesniu aksonų tankiu- prie nutukimo stebimas žemo laipsnio sisteminis uždegimas, skatinantis neurodegeneraciją. Taigi, vidutiniame amžiuje visceralinis nutukimas yra asocijuojamas su mažesniu smegenų aksonų tankiu, intensyvesniu neurouždegimu bei mielino pažaida fornix srityje. Šis efektas galimai veikia per žemo laipsnio sisteminį uždegimą bei Aβ kaupimosi skatinimą. Galimai centrinis nutukimas sutrikdo mielino ar uždegimines savybes smegenyse, o ne tiesiogiai lemia aksonų žūtį baltojoje medžiagoje (78,79).

Nutukimo įtaką sisteminiam uždegimui bei neurouždegimui taip pat nagrinėja ikiklinikiniai tyrimai. Pelėms, šeriamoms HFD ar WD, stebimas didelis kūno masės ir abdominalinio bei poodinio baltojo riebalinio audinio masės prieaugis- pasireiškia nutukimas (80–83). Kūno masės prieaugis ypač ryškus APP/PS1 pelėms, t.y. pelėms su didesne genetinė AL rizika (80). HFD taip pat indukuoja periferinę rezistenciją insulinui, lemiančią hiperinsulinemiją ir gliukozės toleravimo sutrikimą, laikoma prediabetine būkle (80,83–86). Kartu pasireiškia dislipidemija: padidėja bendro cholesterolio, DTL, LDL bei TAG lygis kraujo serume, o APP/PS1 pelių kepenyse nustatoma mikrosteatozė, makrosteatozė ir su amžiumi progresuojanti fibrozė (80,82,83,87,88). Pakinta ir kitų metabolitų lygiai serume bei kituose pelių audiniuose: serume mažėja histidino bei alkio hormono grelino kiekis, adipocitai gamina daugiau leptino, taip pat kinta aminorūgščių, gliukozės, laktato, piruvato, izoleucino, alanino, 3-hidroksibutirato metaboliniai profiliai, didėja kepenų lipidų įvairovė: daugėja diacilglicerolių, TAG, sočiųjų (SFA) ir mononesočiųjų riebalų rūgščių (MUFA) (80,83,85,89). Panašius metabolinius pokyčius vakarietiška dieta sukelia ir McGill-R-Thy1-APP transgeninėms žiurkėms (90).

Kaloringa dieta APP/PS1 pelėms sukelia žemo laipsnio periferinį uždegimą. Pelių serume padidėjo uždegiminių citokinų TNF α , IL-1 β , IL-12p70, IFN- γ ir CRB, taip pat ir leptino kiekis, o baltajame riebaliniame audinyje- IL-1 β , IL-6 ir TNF α mRNR ekspresija (80,82,91). Riebaliniame audinyje laisvos riebalų rūgštys veikia adipocitus ir skatina rezistenciją insulinui, citokinų produkciją ir lipotoksiškumą (86). Kepenyse didesne TNF α bei CCL2 genų ekspresija taip pat pasireiškia uždegimas (88). Pokyčiai stebimi ir WT pelių periferinių imuninių ląstelių populiacijose: kraujo plazmoje didėja CD4⁺ T bei B limfocitų populiacijos, mažėja Ly6C⁺ monocitų skaičius, o 5xFAD pelėms- ir homeostazės palaikymui svarbių Ly6C_{low} monocitų skaičius (87,92). Tuo tarpu riebaliniame audinyje CD8⁺- ir reguliacinius (Treg) limfocitus keičia mieloidinės ląstelės, B limfocitai bei dendritinių ląstelių populiacijos, taip pat nustatomas didėjantis uždegiminis M1/M2 makrofagų santykis (85).

Infiltruojančios ląstelės, pavyzdžiui, neutrofilai, riebaliniame audinyje gali gaminti citokinus ir chemokinus, skatinti makrofagų infiltraciją ir taip prisidėti prie lėtinio žemo laipsnio uždegimo vystymosi (86). Be to, nustatomas periferinis oksidacinis stresas: didėja pažengusių oksidacijos baltymų produktų (AOPP) ir superoksido dismutazės (SOD) lygiai (93).

WT HFD pelių patinėliams prasidėjęs ankstyvas uždegiminis makrofagų atsakas prasideda kepenyse, plinta į sėklidės prielipo baltąjį riebalinį audinį, galiausiai pasiekia raumeninį audinį ir smegenis. Manoma, kad iš pradžių smegenyse pasireiškia uždegiminio atsako slopinimas dėl apsauginio mikroglijos veikimo. Vėliau smegenyse irgi pradeda veikti neurouždegiminiai mechanizmai, siejami su lėtiniu sisteminiu uždegimo poveikiu- per ilgesnį laiką mažėja insulino receptorių signalinių takų ir atsako į A β genų ekspresija, o didėja- su AD susijusių genų. Lėtinio uždegiminio atsako biomarkeris

yra mitochondrijų kompleksas I, o smegenyse ir raumenyse nustatyta koreliacija tarp inhibuoto mitochondrijų komplekso I veiklos ir pakitusio oksidacinio fosforilinimo atsako. Taigi, galimai lėtinis sisteminis uždegimas lemia mitochondrijų komplekso I inhibiciją AD smegenyse, sukeliančią mitochondrijų disfunkciją ir neurouždegimą padidėjus ROS kiekiui, sutrinkus kalcio jonų mitochondrijose reguliacijai bei išsiskyrus mitochondrijų DNR bei citochromui c, skatinantiems mikroglijos aktyvaciją (94).

Be to, remiantis pelių dislipidemijos modeliu, monomerinis CRB linkęs kauptis mažų ir vidutinio dydžio smegenų kraujagyslių spindžiuose ir intimos endotelio cituose, taip pat stebima jo perinuklearinė ir citoplazminė ekspresija smegenų žievės NVU (neurovaskulinio vieneto) neuronuose. Manoma, kad monomerinis CRB kaupiasi smulkiose smegenų kraujagyslėse, kur pažeidžia endotelio ląstelių struktūrą bei jungtis, ir padidėjus KSB pralaidumui- patenka į smegenų parenchimos tarpląstelinę medžiagą ir neuronus. Ten monomerinis CRB prisideda prie neurouždegimo vystymosi: skatina monocitų infiltraciją, makrofagų M1 fenotipo aktyvaciją, citokinų (MCP-1, ICAM-1, IL-8) produkciją endotelyje (95). Tai leidžia manyti, kad lėtinis CRB padidėjimas periferijoje taip pat gali skatinti neurouždegimo vystymąsi.

Pokyčiai pasireiškia ne tik periferijoje, o ir CNS. Prie HFD CNS taip pat sutrinka metabolizmas: pasireiškia centrinė rezistencija insulinui, mažėja insulino receptoriaus β lygiai hipokampe, didėja TAG lygiai APP/PS1 pelėms (80), o Sprague-Dawley žiurkių A β modelyje- ir cholesterolio bei glikogeno kiekis (96). Naudojant (18)F-FDG PET vaizdinimo technologiją nustatytas hipokampo hipermetabolizmas asocijuojamas su β amiloidoze ir kognityvinių funkcijų sutrikimu (81).

Padidėja KSB pralaidumas- nustatyti aukštesni ekstravazavusio IgG lygiai aterosklerotinio pelių modelio smegenyse (97), o senoms WT pelėms sumažėjo okliudino ir klaudino-5 kiekiai (98). HFD indukuotas KSB pažeidimas senoms pelėms siejamas su mikroglijos aktyvacija bei neurouždegimo vystymusi. Manoma, kad mikroglija yra aktyvuojama pro pažeistą KSB ekstravazavusio IgG per IgG Fc γ R, kurių skaičius nutukusių pelių smegenyse yra padidėjęs (98). Tuomet įvyksta fagocituojančios CD68+ mikroglijos aktyvacija ir poliarizacija į M1 fenotipą. Be to, padidėjusi CD36 ekspresija skatina reaktyvios mikroglijos kaupimąsi aplink A β plokšteles bei smegenų kraujagysles, bei jungdamasis prie TLR4 ar TLR6 moduliuoja mikroglijos fenotipus bei neurouždegimo indukciją. Alexandra Moser su kolegomis nustatė, kad TLR4 inhibavimas apsaugo WT peles nuo HFD indukuoto periferinio ir centrinio uždegimo poveikio neuronams, taigi galima teigti, kad HFD efektas pasireiškia aktyvuojant TLR4 (99). Taip pat gali būti, kad astroцитai aktyvuojami cholesterolio kaupimosi jų membranoje, lemiančio oksidacinį stresą, o astrocitų uždegiminis atsakas indukuoja mikroglijos poliarizaciją į M1 fenotipą. Smegenyse padidėja citokinų gamyba: ir priešuždegiminių IL-10 bei TGF β , ir uždegiminių

TNF α , IL-6, IFN γ ir IL-1 β . Taip pat nustatoma išaugusi kitų uždegiminių bei su AD susijusių genų ekspresija. Padidėja ir kitų faktorių, pavyzdžiui, NOS2, SOD1, MIF ir MCP-1 lygiai, nustatomas oksidacinis stresas bei Fc γ R skaičiumi hipokampe (80,82,83,85,86,88,91,94,97–99). Pogumburyje nutukusioms WT pelėms mažėja uždegiminės NF- κ B kaskados supresija mažėjant CTRP4 ekspresijai, taip pat slopinami JAK2 ir STAT3 signaliniai takai (100). Nutukusioms Sprague-Dawley žiurkėms po intrahipokampinės A β infuzijos stebėtas BDNF bei CTNF lygių sumažėjimas hipokampe, lyginant su ne-AL kontrolėmis (96), o WT pelių patinėliams prie HFD iš pradžių stebimas BDNF lygių augimas, vėliau-mažėjimas (94). Išreikšti neurouždegiminiai pokyčiai, sukelti kaloringos dietos bei cirkuliuojančių metabolitų pokyčių, savo ruožtu lemia AL patologijos vystymąsi.

Nutukusioms APP/PS1 pelėms nustatyta labiau išreikšta AL būdinga patologija. Hipokampe bei žievėje nustatomas didesnis A β plokštelių skaičius ir viduląstelinės p-tau sankaupos distrofiniuose neuronuose (80). Manoma, kad astrocitų aktyvacija lemia akvaporino 4 (AQP4) pasiskirstymo pokyčius, per kuriuos veikia limfatinį toksiško A β klirensą. Be to, gali būti, kad insulino rezistentiškumas sutrikdo hepatinį A β klirensą, o kaloringa WD- A β klirensą per KSB (86). Be to, metabolinio streso indukuota kepenų hipoperfuzija bei steatozė slopina periferinę A β degradaciją, o smegenų hipoperfuzija sutrikdo A β parenchiminį drenažą bei skatina astrocitų aktyvaciją bei kaupimąsi palei senilines plokšteles, tai skatina A β kaupimąsi ir mikroglijos ląstelių aktyvaciją, lemiančią neurodegeneraciją bei kognityvinių funkcijų sutrikimą (83,84,97). Prie A β patologijos vystymosi gali prisidėti ir HFD indukuota didesnė BACE1 ekspresija, siejama su aktyvesniu amiloidogeniniu APP skaidymu (99). Taip pat yra duomenų, kad hipokampe kinta neamiloidogeninio tako baltymų lygiai- sumažėja aktyvios ADAM10 formos kiekis (84). ADAM10 yra pagrindinė organizmo α -sekretazė, APP metabolizuojanti neamiloidogeniniu keliu. Be to, APP/PS1 pelėms sinaptofizino bei postsinapsinio markerio spinofilino kiekio smegenyse sumažėjimu pasireiškia sinaptogenezės sutrikimas (80); nustatyti didesni fosforilinto EIF2 α lygiai siejami su mažesne sinapsių baltymų ekspresija (84). Taip pat, remiantis kelių ikiklinikinių tyrimų su nutukusiomis WT pelėmis duomenimis, HFD yra siejama su neurogenezės sutrikimais (82,99) bei plačios apimties neurodegeneracija smegenų žievėje (97). Tai galima sieti su HFD sukeltu geležies kaupimusi mikroglijoje visose smegenyse, skatinančiu mikroglijos aktyvaciją bei poliarizaciją į M1 fenotipą. Dėl iNOS ekspresijos ferroptozei atsparioje M1 mikroglijoje toliau tęsiasi uždegiminių citokinų gamyba bei ROS, oksiduotų lipidų ir divalentės geležies kaupimasis, taigi M1 mikroglija gali sukelti neuronų žūtį gamindama didžiulius kiekius neurotoksiškai veikiančių uždegiminių citokinų bei indukuodama piroptozę ar ferroptozę (97). Prie kaloringos dietos padidėjęs smegenų IFN γ kiekis APP/PS1 pelėms neigiamai koreliuoja su naujų objektų atpažinimo indeksu (101). Manoma, kad prie AL ir HFD hiperekspresuojamas IFN γ veikia dvejopai: iš vienos pusės, skatina neurouždegimą bei A β

depoziciją, iš kitos- slopina p-tau patologiją, skatina sinapsių markerių kiekio padidėjimą bei neurogenezę (101).

Pelėms po i.c.v. Aβ42 induktoriaus aftino-4 injekcijos nustatyta, kad su didesniais Aβ42 ir AβPP C99 lygiais pelių hipokampe kartu pasireiškė ir oksidacinis stresas, neurouždegimas. Galimai šie veiksniai lėmė sumažėjusią sinaptofizino ir PSD95 ekspresiją bei kognityvinių funkcijų sutrikimą: nuslopusi pasyvaus vengimo atsaką, sutrikusią erdvinę darbinę atmintį bei spontaniinę alternaciją. Sisteminis intraperitoninis aftino-4 skyrimas sukėlė tokį patį kognityvinių funkcijų sutrikimą, bet neindukavo neurouždegimo. Remiantis šio tyrimo rezultatais, galima daryti prielaidą, kad ne neurouždegimas, o Aβ gaminamų citotoksikų medžiagų sukeltas sinapsių pažeidimas lemia atminties sutrikimus (102). Tai pagrindžia ir tyrimas su nutukusiomis McGill-R-Thy1-APP transgeninėmis žiurkėmis: atminties sutrikimai buvo asocijuojami su neurotoksiško Aβ rūšimis nepriklausomai nuo neurouždegimo. Šis efektas siejamas su didesniu amiloidogeniniu APP skilimu ir siruino-1 signalinių takų reguliacijos sutrikimu (90). Taigi, kaloringos dietos sukeltas nutukimas, dislipidemija bei insulino resistentiškumas lemia kepenyse ir baltajame riebaliniame audinyje prasidedantį periferinį uždegimą, kuris vėliau išplinta į CNS. Ten prasidėjęs neurouždegimas bei periferijoje ir CNS sutrikęs Aβ klirensas bei didesnė jo produkcija skatina Aβ patologijos vystymąsi, kartu stebimas ir p-tau patologijos padidėjimas, sinapsių pažaida bei kognityvinių funkcijų sutrikimas.

7.2.1.3.2 Cukrinis diabetas

Sergant 2 tipo cukriniu diabetu (T2CD) Alzheimerio ligos rizika išauga 1,25-1,91 karto (103). T2CD siejamas su mokymosi, atminties ir dėmesio sutrikimais bei demencija, o T2CD būdinga lėtinė hiperglikemija- su kognityvinių funkcijų sutrikimu (104). Prie cukrinio diabeto nustatomas žemo laipsnio sisteminis uždegimas gali paskatinti Alzheimerio ligos patogenezę (103).

BV2 ir pirminių mikroglijų kultūrose hiperinsulinemija indukuoja mikroglijos proliferaciją ir fenotipo poliarizaciją į uždegiminę M1 mikrogliją. Aktyvi mikroglija gamina uždegiminius citokinus, didėja T limfocitų aktyvacijos žymens CD86 ekspresija mikroglijos paviršiuje. Aktyviai mikroglijai nustatomas gliukozės metabolizmo sutrikimas: sutrinka membraninė GLUT4 translokacija, energijos metabolizmas- sumažėja ATP produkcija, didėja mitochondrijų skilimas. Taigi, hiperinsulinemija insulino rezistencijos metu lemia pakitusį energijos metabolizmą ir mikroglijų M1 fenotipo poliarizaciją. Manoma, kad hiperinsulinemija ir nepakankamas gliukozės patekimas į smegenis dėl mažesnių membraninio GLUT4 kiekių lemia perdėtą mitochondrijų skilimą, skatinantį mikroglijos M1 transformaciją (105).

Panašūs pokyčiai stebimi ir in vivo: T2CD makakoms smegenyse nustatyta aktyvi ameboidinė mikroglija ir aktyvūs hipertrofavę astrocitai, o periferijoje pasireiškė sisteminis uždegimas (103). Kartu nustatyta didesnė Aβ42 ir Aβ40 patologija smegenų žievėje bei padidėjęs p-tau kiekis. Kadangi TNFα ekspresuojamas prie Aβ plokštelių, galima įtarti, kad ten susikaupusi aktyvi mikroglija. Neurouždegimas ir amiloidozė savo ruožtu siejami su postsinapsinės membranos pažaidos indukcija- mažesniais PSD95 lygiais (103). CD pelėms ir CD-MCI nustatytas žemo laipsnio sisteminis uždegimas siejamas su didesniu KSB pralaidumu hipokampe bei padidėjusia RAGE bei HO-1 ekspresija, NF-κB uždegiminės kaskados aktyvacija. Be to, gliukozės ir LPS paveiktuose makrofaguose padidėjo TonEBP bei LCN2 lygiai- galima įtarti, kad TonEBP diabetinėmis sąlygomis per NF-κB skatina LCN2 produkciją bei uždegiminę aplinką. TonEBP taip pat jungiasi prie LCN2 promotoriaus diabetiniame hipokampe. Tai leidžia spręsti, kad LCN2 yra sisteminis uždegiminis mediatorius, pereinantis diabeto pažeistą KSB ir autokriniškai ar parakriniškai aktyvuojantis TonEBP ar LCN2 teigiamus neuronus (106). Tuo tarpu CD žiurkių modeliui nustatytas geležies kaupimasis smegenyse bei pakilę feritino ir hepcidino lygiai hipokampe, sukeliantys oksidacinį stresą bei neurodegeneraciją: Fentono reakcijos metu gaminami ROS, kuris kartu su geležies katalizuotais OH radikalais gali sukelti ląstelės membranos ir viduląstelių struktūrų funkcijas (104). Galiausiai, PLB4 (BACE1) pelių modelyje stebima tokia AD būdinga patologija, kaip sutrikęs motorinis mokymasis, didesni pilno ilgio APP ir APPβ, sumažėję neamiloidogeninio sAPPα kiekiai ir astroglizė, koreliuojanti su kognityvinių funkcijų sutrikimu. Kartu nustatyta prediabetinė būklė, o neuronų BACE1 prisideda prie neurouždegimo ir hiperglikemijos vystymosi PLB4 pelėse. Šis efektas gali būti prislopinamas PTP1B inhibicijos. PTP1B sąveikauja su Insulino receptoriais ir IRS1/2, slopina gliukozės patekimą į nuo insulino proklausomus audinius bei mažina jautrumą insulinui, taip pat sutrikdo leptino veikimą. Galima daryti prielaidą, kad insulino ir gliukozės metabolizmo sutrikimai prisideda prie neurouždegimo bei kitos AD patologijos vystymosi (107). Taigi, cukrinio diabeto metu būdinga lėtinė hiperglikemija ir insulino rezistentiškumas keičia mikroglijos gliukozės ir energijos metabolizmą, skatina mikroglijos uždegiminę aktyvaciją. Aktyvi mikroglija sukelia neurouždegimą, skatina Aβ ir p-tau patologijos vystymąsi bei sinapsių pažaidą, siejamą su kognityvinių funkcijų sutrikimu. Neurouždegimo išsivystymą skatina padidėjęs KSB pralaidumas bei diabetinėmis sąlygomis padidėjusi TonEBP ir LCN2 produkcija, o tolimesnę neuronų pažaidą dar sustiprina cukrinio diabeto metu padidėjęs geležies kaupimasis smegenyse, lemiantis oksidacinį stresą bei ferroptozę.

7.2.1.4 Periferinio imuniteto balanso sutrikimas

Sergant Alzheimerio liga svarbų vaidmenį neurouždegimo ir periferinio uždegimo vystymesi vaidina periferinės imuninės sistemos pokyčiai. Šie įgimto ir įgyto imuniteto pokyčiai siejami su amžiumi, lytimi, genetiniais veiksniais, ligos stadija ir ilgalaikiu antigenų aptikimu organizme (108). Periferinei imuninei sistemai priklauso granulocitai ir periferinio kraujo mononuklearinės ląstelės - monocitai, T ir B limfocitai, NK ląstelės bei dendritinės ląstelės (109). Nespecifiniam įgimtam imunitetui priskiriami granulocitai, monocitai, NK ląstelės, o specifiniam įgytam imunitetui - T ir B limfocitai (110,111).

7.2.1.4.1 Klinikiniai tyrimai

Periferinės įgimto ir įgyto imuniteto atsako pusiausvyros bei ląstelių populiacijų pokyčiai atlieka tam tikrą vaidmenį AL patogenezėje (112). Progresuojant AL, nustatyta didėjanti uždegiminių genų ekspresija periferinėse mieloidinėse ląstelėse (113).

Sveikoms moterims, palyginti su vyrais, mieloidinėse ląstelėse nustatyta didesnė ekspresija uždegiminių ir su Alzheimerio liga susijusių genų, dalyvaujančių atsake į I tipo IFN, antigenų pateikime per MHC I bei atsake į citokinus. Tai gali būti viena iš priežasčių, kodėl moterys turi didesnę riziką susirgti Alzheimerio liga (114). Pats dažniausias uždegiminis kraujo leukocitų markeris AL pacientams yra leukocitozė, nors ji asocijuojama su mažesne demencijos psichologinių ir elgsenos simptomų išsivystymo rizika (115). Manoma, kad AL metu prasidėjęs periferinis uždegimas gali būti antrinis neurouždegimui ir skatinti leukocitų proliferaciją. Tyrime su AL pacientais nustatyta koreliacija tarp trumpesnių leukocitų telomerų ir plazmos IL-1 β lygių (116).

Neutrofilai yra vienas svarbiausių įgimto imuniteto komponentų, būtinas gynybai nuo patogenų (117). Naujausi tyrimai parodė, kad neutrofilai yra ne tik gausiausios, bet ir funkciškai bei fenotipiškai labai įvairios ląstelės, galinčios atlikti daugybę skirtingų funkcijų. Jų disfunkcija ar homeostazės sutrikimai prisideda prie daugelio ligų vystymosi (118). Neutrofilų skaičiaus padidėjimas ir tam tikrų leukocitų grupių pokyčiai asocijuojami su AL patologijos vystymusi. Kimberly D van der Willik tyrimas nustatė neutrofilų-limfocitų (NLS) padidėjimo asociaciją su išaugusia demencijos rizika, ryškiausia vidutinio amžiaus moterims (119). Kito tyrimo duomenimis LKS ir AL metu didesnis NLS teigiamai koreliavo su baziniu A β kaupimusi smegenyse, o per ilgą laiko tarpą - ir pažintinių funkcijų pablogėjimu (108). Lengvos formos AL pacientams su neutrofilais susijusių faktorių pokyčiai leido numatyti vykdomosios funkcijos, bet ne atminties, prastėjimą per 12 mėnesių (120). Kitavertus, Alan Rembach ir kolegų tyrime tarp A β kaupimosi, pažintinių funkcijų sutrikimo ir NLS stebėtos ribotos asociacijos, be to, NLS padidėjimas AL pacientams, lyginant su sveikais kontroliniais pacientais, atsižvelgus į kitus faktorius liko nereikšmingas (121). Pacientams su AL demencija stebėti ne tik neutrofilų skaičiaus, bet ir

funkcijos bei subpopuliacijų pokyčiai. Sergantiems AL nustatyta neutrofilų hiperaktyvacija, pasireiškusi didesne ROS produkcija ir padidėjusiu intravaskuliniu neutrofilų ekstraceliulinių spąstų (NET) kiekiu, bet mažesniu atsaku į chemotaksį. LKS pacientams, lyginant su sveikomis kontrolėmis, stebėtas procentiškai didesnis senų žalingų neutrofilų (CXCR4^{high}CD62L^{low}) skaičius bei didesnė imunosupresinių neutrofilų (CD16^{bright}/CD62L^{dim}) grupė- galima įtarti imunosupresinį atsaką į prasidedantį uždegimą. Pacientams su jau išsivysčiusia AL demencija ženkliai padidėjo senų- imunosupresinių neutrofilų santykis, pastarųjų skaičius netgi mažesnis nei sveikiems kontroliniams asmenims. Ligai progresuojant besivystantis lėtinis sisteminis uždegimas atsispindi ir uždegiminių citokinų lygiuose serume. LKS ir AL metu stebėti padidėję IL-1β, IL-6, TNF-α ir IL-18 lygiai, o esant AL- ir IL-8 bei IL-17, bet reikšmingai sumažėjo priešuždegiminių IL-22 ir IL-10 ekspresija. Manoma, kad šie uždegiminiai citokinai gali taip pat aktyvuoti neutrofilus- po inkubacijos su IL-6, IL-8, TNF-α ir IL-17 išaugo senų uždegiminių neutrofilų skaičius, o po inkubacijos su TNF-α ir IL-17 sumažėjo imunosupresinių neutrofilų proporcija. Be to, sumažėjęs MMP-9 kiekis serume ir didesnis MMP-9/TIMP-1 santykis leidžia įtarti galimą KSB pažeidimą, o per šį- ir poveikį CNS. Nustatytos asociacijos tarp neutrofilų hiperaktyvacijos bei populiacijos pokyčių ir AL patologijos: senų neutrofilų procentas teigiamai koreliuoja su likvoro pTau baltymo lygiais, neigiamai- su mikroglijos aktyvacija. Be to, ROS produkcija, senų neutrofilų procentas bei senų- imunosupresinių neutrofilų santykis teigiamai koreliuoja su MMSE įverčių pokyčiu bei su Aβ kiekiu smegenyse (122).

Apibendrinus, neutrofilai atlieka svarbų vaidmenį lėtinio sisteminio uždegimo vystymesi, kuris nustatomas AL pacientams, o jų skaičiaus ir funkcijos pokyčiai skatina greitesnę ligos progresiją bei didesnę AL patologiją.

Prie AL metu stebėti ir dendritinių ląstelių pokyčiai: atsiradus klinikiniais požymiams, t.y. įvykus paciento konversijai iš LKS į AL, periferiniame kraujyje sumažėjo mieloidinių dendritinių ląstelių populiacija; šis pokytis koreliavo su AL depresijos simptomų sunkumu ir dažniu (123).

Iš mieloidinių monomorfonuklearų, ligai progresuojant nuo SSA iki LKS, ir galiausiai- AL demencijos, nustatytas didėjantis uždegiminių “tarpinių” (CD14+CD16+) monocitų ir neklasikinių (CD14^{low}CD16+) monocitų bei mažėjantis klasikinių (CD14+CD16-) monocitų skaičius periferijoje (113,124,125). LKS stadijoje kaip atsakas į TLR2 ar TLR4 stimuliaciją stebėta periferinių monocitų hiperaktyvacija, pasižyminti aktyvesniu chemotaksium, didesne ROS ir citokinų produkcija. Visgi spontaninis periferinių monocitų chemotaksis AL pacientams sveikų kontrolinių pacientų lygio nesiekia. Ši aktyvacija vyko per su mikrotubulėmis susijusio tau baltymą koduojančio geno (MAPT) ir branduolio transkripcijos faktoriaus (NF-κB) takus (125). Kartu LKS metu išaugo cirkuliuojančio nervų augimo faktoriaus β (β-NGF) kiekis, “tarpiniuose” monocituose padidėjo β-NGF receptoriaus

TrKA ekspresija ir IL-6/IL-10 santykis, o tai leidžia manyti, kad padidėję β -NGF kiekiai cirkuliacijoje skatina uždegiminę organizmo aplinką ligos pradžioje veikdami per monocitus (124). Sumažėjęs β -NGF kiekis ir padidėjusi jo žemo afiniteto receptoriaus p75NTR ekspresija monocituose skatina nuo kaspazės-3 priklausomą apoptozę, būdingą AL pacientams (124). Kita vertus, Aaron D Thome nustatė, kad monocitams būdingas dvifazis atsakas: ankstyvose AL stadijose stebėtos aktyvesnės supresinės funkcijos, slopinama T limfocitų proliferacija bei aktyvių monocitų IL-6 produkcija, ir didėjanti priešuždegiminių IL-10, IL-13 bei TGF- β ekspresija, tuo tarpu ligai progresuojant mažėjo mieloidinių supresinių ląstelių skaičius ir stebėtas uždegiminis atsakas (113).

AL ir LKS grupėse didžiausią periferinio kraujo mononuklearų frakciją sudaro CD8⁺ T limfocitai, ypač su senėjimu asocijuojamos CD8⁺ TEMRA ląstelės- efektoriniai atminties T limfocitai (T_{EM}), reekspresuojantys CD45RA, pasižymintys išreikštu citotoksiniu aktyvumu (109). Ligai progresuojant nustatyti ir kitų periferinio kraujo mononuklearų frakcijų pokyčiai: AL ir LKS grupėse stebėtas didesnis imunosupresinį markerį PD1⁺ ekspresuojančių ląstelių skaičius, didėjo efektorinių T (T_E)/ naivių T (T_N) limfocitų ir efektorinių atminties T (T_{EM})/ centrinių atminties T (T_{CM}) limfocitų santykiai, o AL metu buvo mažesnis CD4⁺ atminties T_M ir IL-10 ekspresuojančių reguliacinių Breg limfocitų skaičius (109,126).

AL pacientams taip pat nustatomos didesnės aktyvių, apoptozei jautrių limfocitų, CD8⁺ T_N , centrinių atminties CD4⁺ T_{CM} ląstelių, Treg bei Breg frakcijos (126). Kitame tyrime limfocitų frakcijų pokyčių nustatyta nebuvo, bet padaugėjo aktyvių, HLA-DR ekspresuojančių CD4⁺ ir ypač CD8⁺ T limfocitų skaičius periferiniame LKS ir lengvos formos AL pacientų kraujyje; lengvos formos AL pacientams stebėtas ir intratekalinių aktyvių CD8⁺ populiacijos padidėjimas (127).

Kimitoshi Kimura ir kolegų tyrime likvoro nustatyta daug didesnė nei serume specializuoto atminties T ląstelių potipio (CD69⁺CD103⁺ T_M) populiacija, būdinga lėtinėms, bet ne ūmioms uždegiminėms ligoms (128). AL sietina su lėtiniu sisteminiu uždegimu, sukeltu persistuojančių antigenų, stimuliuojančių įgyto imuniteto aktyvaciją. Tyrimuose pademonstruotas A β antigeninis, uždegiminis poveikis- esant amiloidogeninei aplinkai smegenyse nustatytos didesnės CD8⁺ T_E ir CD4⁺ T_{EM} frakcijos periferiniame kraujyje (109,129).

Be to, nustatyta daug asociacijų tarp limfocitų tipų bei AL patologijos. Klinikiniai AL simptomai teigiamai koreliuoja su CD95⁺CD4⁺ T limfocitų bei IL-10 ekspresuojančių Breg ląstelių skaičiumi (126). AL pacientams atminties T ir B limfocitai (T_M ir B_M), o pacientams ApoE4 homozigotams-ir CD8⁺ TEMRA ląstelės, neigiamai koreliavo su tau baltymo patologijos, neurouždegimo bei neurodegeneracijos markeriais likvoro (109). Galvos smegenų skystyje aptikti CD8⁺ T limfocitai koreliavo su mikrostruktūriniais parahipokampo pažeidimais (127). Citotoksinių CD8⁺ T limfocitų

aktyvacija tyrimuose buvo susijusi ir su AL tipiniais neuropsichologiniais efektais: likvoro CD8+ T limfocitai koreliavo su žodinio atgaminimo, verbalinio mokymosi bei vizualiniais-erdviniais gebėjimais (127). Tyrime su AL pacientais nustatyta, kad ApoE4 nešiotojams slopinami diferenciacijai svarbūs IL-7/IL-7R CD8+ T_E limfocitų signaliniai takai ir mažesnis plazmos IL-7 kiekis neigiamai koreliuoja su hipokampo atrofijos laipsnis (130). Tai leidžia įtarti, kad ApoE4 alelis per IL-7 moduliuoja periferinę imuninę sistemą ir jos sąveiką su AL patologija, įskaitant hipokampo atrofiją, o aktyvūs periferiniai limfocitai gali infiltruoti CNS ir tiesiogiai ar netiesiogiai veikti AL patologijos vystymąsi.

Reguliaciniai T limfocitai (Treg) vaidina svarbų vaidmenį periferinės imuninės sistemos pusiausvyros palaikyme. Jų skaičius periferiniame kraujyje didžiausias LKS metu ir mažiausias- sergant AL. LKS metu nustatyti didesni serumo TGF- β lygiai leidžia numanyti su Treg susijusią imunosupresinę būklę LKS stadijoje, laikomą kompensaciniu atsaku į prasidedantį uždegimą. Sergant sunkios formos AL, šios kompensacijos nebelikus vystosi pažintinių funkcijų sutrikimas: Treg skaičius bei prieš uždegiminio citokino IL-35 lygis teigiamai koreliuoja su MMSE įverčiais AL ir LKS pacientams (131). Taigi, vėlesnėse Alzheimerio ligos stadijose sumažėjus Treg kompensacinei imunosupresinei funkcijai vystosi stipresnis periferinis uždegiminis atsakas, lemiantis kognityvinių funkcijų pablogėjimą.

Prie AL įgyto ir įgimto periferinio imuniteto sąveikoje dalyvauja ir B limfocitai. Bo Liu su kolegomis AL pacientams nustatė mažesnius brandžių B ląstelių klasterius ir padidėjusius atminties B ląstelių klasterius, gaminančius makrofagų migraciją inhibuojantį faktorių (MIF), kurio receptoriai ekspresuojami ant makrofagų (132). Kitame tyrime AL pacientų likvoro nustatytas padidėjęs MIF kiekis, koreliuojantis su plazmos MIF (133). AL grupėje B limfocitų ir makrofagų sąveika buvo itin stipri- MIF prisijungimas skatino makrofagų fenotipo konversiją į M1. MIF indukuoti makrofagų atsako pokyčiai paveikė A β plokštelių klirensą bei AL patologijos vystymąsi: M1 makrofagų skaičius neigiamai koreliavo su plazmos amiloidogeninio A β 42 koncentracija ir A β 42/A β 40 santykiu, bet teigiamai- su A β 40 lygiais plazmoje (132). Taip pat nustatyta koreliacija tarp aukštesnių likvoro MIF lygių ir didesnių likvoro tau baltymo bei p-tau baltymo ir mažesnių likvoro A β 42 kiekių, atspindinčių didesnę AL patologiją. Be to, smegenų skysčio ir plazmos MIF lygiai koreliavo su funkciniais gebėjimų sutrikimais; aukštesni likvoro MIF lygiai siejami su kognityvinių funkcijų sutrikimo progresavimu (133). Taigi, B limfocitai per MIF veikia makrofagų konversiją į M1 fenotipą ir taip dalyvauja moduliuojant su AL susijusios p-tau, A β patologijos progresiją bei kognityvinių funkcijų prastėjimą.

7.2.1.4.2 Ikiklinikiniai tyrimai

Be klinikinių, gausu ir ikiklinikinių tyrimų, tiriančių AL ir periferinės imuninės sistemos sąsajas, atliktų su 3xTg-AD pelių, 5xFAD pelių, kolchicino ar LPS indukuoto uždegimo ar mechaniniais ir kitais ikiklinikiniais modeliais. Pavyzdžiui, tyrime su Langerhanso histiocitozės pelių modeliu nustatyta, kad MAPK signalinių takų aktyvacija mieloidinėse ląstelėse skatina jų konversiją į senilinį fenotipą. Pastarosios sukelia sisteminį uždegimą bei pažeidžia KSB, per kurį tuomet makrofagai, T limfocitai bei periferiniai uždegiminiai citokinai gali patekti į CNS ir skatinti AL patologijos vystymąsi. Manoma, kad į CNS patekę makrofagai diferencijuojasi į senilinį uždegiminį fenotipą, atsparų apoptozei, ir indukuoja neurouždegimą, astrocitozę bei neurodegeneraciją, siejamą su judėjimo sutrikimais, būdingais sergant Langerhanso histiocitoze (134). Be to, vyksta ir kraujo ląstelių skaičiaus pokyčiai: senoms Wistar žiurkėms periferijoje būdinga besivystanti senatvinė trombocitozė ir mažesnis periferinių neutrofilų skaičius nei jaunosms žiurkėms (135). 5xFAD pelėms nustatyta, kad periferinio prieš uždegiminio - uždegiminio balanso atstatymas dimetilfumarato injekcijomis senoms Wistar žiurkėms su streptozocino indukuotu sisteminiu uždegimu slopina neurouždegimą bei kognityvinių funkcijų sutrikimą. Mažesnis periferinių leukocitų bei bendras limfocitų skaičius, didesnės CD4⁺ ir CD8⁺ T ląstelių proporcijos periferijoje, bei blužnyje ir periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse aktyvinama prieš uždegiminę limfocitų produkcija siejami su susidariusios uždegiminės aplinkos organizme slopinimu bei mažesne AL patologija (135). Kitame tyrime su intrahipokampinių Aβ injekcijų indukuotu AL modeliu nustatytos sąsajos tarp smegenų amiloidinės patologijos, periferinio uždegimo bei periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių: Aβ injekcijomis indukavus AL patologiją žiurkių periferiniame kraujyje pasireiškė granulocitinė leukocitozė, sumažėjo limfocitų ir monocitų frakcijos. Kartu nustatyta uždegiminė cirkuliuojančių CD86⁺ granulocitų ir monocitų aktyvacija, pasireiškianti išaugusia ROS produkcija, ir pasireiškė periferinis uždegimas, atspindimas padidėjusių NLS, limfocitų- monocitų santykio (LMS) bei sisteminio imuninio uždegimo indeksas (SIU) rodiklių. Iš jų, NLS teigiamai koreliavo su sutrikusia kognityvinio lankstumo funkcija, o monocitozė- neigiamai su erdviniu mokymusi (136). Tai leidžia įtarti, kad Aβ tiesiogiai ar netiesiogiai per periferinį uždegiminį atsaką prisideda prie pažintinių funkcijų sutrikimo. Aβ vaidmuo AL būdingų kognityvinių ir biopatologinių sutrikimų vystymesi pabrėžia ir Yosef Koronyo su kolegomis tyrimas su APP/PS1 pelėmis, kurio metu nustatyta, kad didesnė monocitų infiltracija į CNS gali padėti išsaugoti pažintines funkcijas, siejamas su išlikusiomis sinapsėmis bei smegenų Aβ kaupimusi bei astroglizės sumažėjimu. Manoma, kad monocitai sukelia tokį poveikį kaupdamiesi aplink senilines plokšteles bei fagocituodami Aβ: tyrime naudotiems infiltruojantiems CD115⁺ monocitams būdinga didesnė fagocitozei svarbios

metaloproteinazės 9 (MMP-9), taip pat CD36 ir SCARA1 ekspresija (137). Jaunų CD11b⁺ monocitų injekcijos vyresnio amžiaus APPSwDI pelėms lėmė laikiną darbinės erdvinės atminties bei mokymosi pagerėjimą, sumažino mažų bei didelių Aβ plokštelių skaičių žievėje ir mikrogliozę, bet sukėlė laikiną nerimo lygio padidėjimą. Jauni monocitai, paveikti išorinės uždegiminės stimuliacijos LPS, eskpresavo fagocitozės žymenį CD68 bei MHCII ir skatino Aβ klirensą. Seni monocitai Aβ42 atliko efektyviau efektyviau, nei jauni (138). Be to, in vitro sistemoje Aβ aktyvuotos mikroglijos gamino neutrofilų chemoatraktantus, skatinančius neutrofilų infiltraciją į smegenis. Iš jų stipriausiu poveikiu pasižymėjo IL-8. Mikroglijos ir neutrofilų sąveika savo ruožtu lėmė imuninę sistemą moduluojančių MIF ir IL-2 produkciją (24).

Tyrime su 3xTg-AD pelėmis nustatyta padidėjusi T ir B limfocitų aktyvacija kaulų čiulpuose bei Th aktyvacija su Th17 poliarizacija periferijoje (111). 5xFAD pelėmis ankstyvoje AL stadijoje didžiausią frakciją sudarė CD4⁺ ir CD8⁺ T_N, sumažėjo T_E limfocitų skaičius; vėliau padidėjo T_{CM} populiacija, lyginant su T_{EM}- panašūs pokyčiai būdingi ir AL pacientams. Be to, su amžiumi padidėjusi CD3⁺, ypač CD8⁺ T_E limfocitų, infiltracija į smegenis bei padidėjusi CD45, TNFα ir CCL iRNR ekspresija atskleidžia pakitusios imuninės reguliacijos ir ląstelių migracijos pokyčius (139). APP/PS1 pelėms su amžiumi stebėtas padidėjęs CD8⁺ ir sumažėjęs CD4⁺ T limfocitų skaičius periferijoje. Kartu nustatytas su amžiumi progresuojantis Treg imunosupresinės funkcijos sutrikimas bei skaičiaus sumažėjimas sukūrė citotoksinę uždegiminę aplinką periferijoje, atsispindinčią ir CNS, kur suaktyvėjo imuninis atsakas bei komplemento kaskada. Treg funkcijos atsistatymas 20 mėn. amžiaus pelėms nuslopino uždegiminį hipokampo fenotipą: aktyvius Th17, Th1 ir IL-17 signalinius takus (20). Kitame tyrime su APP/PS1 pelėmis taip pat nustatytas AL progresijos metu sutrikęs Treg ir Th17 aktyvumo periferijoje bei smegenyse balansas. Iš pradžių kompensaciniai didesni Treg lygiai sumažėjo ir prasidėjo uždegiminė IL-22 bei IL-17A citokinų produkcija. Tai lėmė neurouždegimą - manoma, kad periferinėms ląstelėms ar citokinai kirto KSB (27). Treg atlieka antagonistą vaidmenį ne tik Th17, bet ir Th1 limfocitams. Pavyzdžiui, suleidus aktyvių anti-Aβ autoreaktyvių Th1 limfocitų ir Th17 limfocitų APP/PS1 pelėms nustatyta, kad jie slopina priešuždegiminių ir imunosupresinių Treg limfocitų funkciją periferijoje ir CNS bei indukuoja lėtinį Th1 dominantinį uždegiminį atsaką CNS. Treg skatina AL patologijos vystymąsi smegenyse: Aβ kaupimąsi sutrikus APP skilimui, sumažėjusią sinapsių baltymų sinaptofizino (SYN) bei PSD95 ekspresiją ir atminties sutrikimus (140). Kita vertus, po imunizacijos modifikuotu Aβ33-41NP peptidu APP/PS1 pelėms periferinė Aβ specifinių CD8⁺ T_E limfocitų aktyvacija bei jų infiltracija į smegenis su neurouždegimu siejama nebuvo (141). Šie tyrimai rodo, kad AL metu Treg gali atlikti apsauginį vaidmenį: slopinti uždegiminių Th limfocitų amiloidinėje aplinkoje indukuotą periferinį uždegimą, neurouždegimą ir AL patologijos vystymąsi. Tai patvirtina ir kito tyrimo

rezultatai: periferinio mažų dozių rekombinantinio žmonių IL-2 skyrimas APP/PS1 pelėms lėmė selektyvią Treg ląstelių skaičiaus moduliaciją ir atstatė uždegiminių ir priešuždegiminių citokinų balansą periferijoje bei CNS (27). APP/PS1 pelėms po limfocitų, kultūruotų kartu su kamieninėmis ląstelėmis, injekcijos padidėjusi Treg populiacija skatina apsauginių ir reparacinių citokinų produkciją periferijoje ir smegenyse, slopina neurouždegimą- galimai priešuždegiminėje aplinkoje aktyvi mikroglija teigiamai veikia Aβ klirensą, tai savo ruožtu slopina neuronų apoptozę bei erdvinio mokymosi bei atminties sutrikimus (142). Cira Dansokho ir kolegų tyrime su 5-6 sav. amžiaus APP/PS1 pelėmis nustatyta, kad laikina Treg deplecija mažina aktyvios mikroglijos telkimąsi prie Aβ plokštelių bei skatina kognityvinių sutrikimų vystymąsi, bet neveikia Aβ kaupimosi. Tuo tarpu Treg ekspansija didina su plokštelėmis susijusių mikroglijos ląstelių skaičių ir gerina kognityvinę funkciją. Galima įtarti, kad Treg prisideda prie nuo I tipo IFN priklausomo naudingo mikroglijos ląstelių aktyvacijos profilio, pakitusio dėl Aβ kaupimosi. Šie rezultatai leidžia manyti, kad Treg veikia kognityvines funkcijas ne per Aβ klirensą (143). Bet kitame tyrime laikina Tregs deplecija 4-5 mėn. amžiaus 5xFAD pelėms ties plexus chorioideus didina IFNγ produkciją ir leukocitų pernašos molekulių ekspresiją (ICAM-1, CXCL10, CCL2). Tai lemia mononuklearų-makrofagų telkimąsi smegenyse plokštelių formavimosi vietose. Smegenų Aβ naštai sumažėjus nuslopinti ir kognityviniai sutrikimai. Tuo tarpu didesnis periferinių Tregs skaičius teigiamai asocijuotas su didesne 5xFAD pelių Aβ našta smegenyse ir prastesnėmis pažintinėmis funkcijomis (144). Giulia di Benedetto ir kolegų 3xTg-AD pelėms nustatė didesnę Treg skaičių periferijoje- pastarąjį galima interpretuoti kaip kompensacinį atsaką į padidėjusią uždegiminių markerių ekspresiją (26). Įgyto imuniteto ląstelės, t.y., T ir B limfocitai, taip pat svarbūs ribojant Aβ patologiją bei neurouždegimą- Rag-5xFAD pelėms be įgyto imuniteto ląstelių Aβ patologija padidėjo beveik dvigubai, galimai sumažėjus mikroglijos fagocitinei gebai dėl fenotipinių pokyčių, pasireiškę didesnis neurouždegimas. Rag-5xFAD pelių ar mikroglijos veikimas preimuniniu IgG paskatino Aβ klirensą. Tai pagrindžia, kad B limfocitų vaidmuo moduluojant įgyto- įgimto imuniteto sąveiką bei AL progresiją yra reikšmingas (110). Tuo tarpu tirpaus sTNF inaktyvatorius XPro1595 slopino nuo amžiaus priklausomą imuninių ląstelių aktyvaciją, mažino CD4+ limfocitų skaičių, o in vivo- išsaugojo ilgalaikės potenciacijos (LTP) funkciją, asocijuojamą su mažesniu senilinių plokštelių skaičiumi hipokampe (139). Panašų poveikį turėjo ir anti-TNFSF10 antikūnai- šie 3xTg-AD pelėms skatina mikroglijos konversiją į neuroapsauginį fenotipą, slopina neurouždegimą bei uždegiminių monocitų bei Treg infiltraciją į CNS. Anti-TNFSF10 taip pat mažina PD1 ekspresiją blužnies CD4+ ir CD8+ T limfocitų populiacijose- slopina periferinį imuninį išsekimą. Tai savo ruožtu mažina Aβ plokštelių naštą ir jų dydį bei p-tau baltymo patologiją-

t.y. TNF funkcijos slopinimas riboja centrinio ir periferinio imuniteto uždegiminį atsaką bei AL patologiją (145).

Kaip žinoma, CNS ir periferinio imuniteto ryšys yra abipusis, tad ne tik periferinio imuniteto pokyčiai veikia AL patologijos vystymąsi, o ir pirminis neurouždegimas gali sukelti periferinį uždegimą bei stimuliuoti imuninę sistemą. Charles-Foster žiurkių Aβ i.c.v. indukuotame AL modelyje nustatyti padidėję hipokampo ir serumo ROS, nitritų, IL-1β ir TNFα lygiai, taip pat tokie periferinio imuniteto parametrai, kaip padidėjęs blužnies polimorfonuklearų fagocitinis aktyvumas ir mononuklearų citotoksiškumas bei sumažėjęs leukocitų fagocitinis aktyvumas ir blužnies mononuklearų leukocitų adhezijos inhibicijos indeksas (LAI). Tai leidžia manyti, kad smegenyse Aβ indukuotas uždegimas gali perduoti uždegiminį signalą į periferiją ir taip indukuoti imuninį atsaką (25). Kitame tų pačių autorių tyrime su kolchicino indukuotu AL Charles-Foster žiurkių modeliu tapatūs periferiniai uždegiminiai bei imuniniai pokyčiai dar labiau su laiku sustiprėjo po manitolio, didinančio KSB pralaidumą, injekcijos. Kadangi hipokampe uždegiminių citokinų lygiai buvo kelis kartus didesni nei periferijoje, manoma, kad kilęs neurouždegimas pažeidė KSB, pro kurį uždegiminiai citokinai tuomet pateko į periferiją ir stimuliavo periferinę imuninę sistemą, o manitolio injekcija KSB pralaidumą dar labiau padidino (146). Taigi, šių klinikinių ir ikiklinikinių tyrimų rezultatai leidžia spręsti, kad senstant sutrikusio įgimto ir įgyto imuniteto balanso bei uždegiminių ląstelių pokyčių sąveika su neurouždegimu bei smegenų amiloidogenine aplinka skatina AL vystymąsi. AL progresijos metu stebimi ląstelių populiacijų pokyčiai leidžia manyti, kad anksti ligos eigoje prasidėjęs periferinis uždegimas lemia kompensacinę priešuždegiminių citokinų produkciją ir imunosupresinį ląstelių aktyvumą, bet sunkios formos AL kompensacinėms priemonėms išsekus, progresuojantis uždegimas ir apoptozinė ląstelių būklė skatina AL patologijos vystymąsi, neurodegeneraciją ir galiausiai kognityvinių funkcijų prastėjimą. Tai rodo, kad ateities tyrimuose verta nagrinėti periferinės imuninės sistemos vaidmenį AL patogenezėje ir būdus farmakoterapiškai atstatyti jos balansą.

7.2.2 Ūmus uždegimas

Kitaip nei lėtinio periferinio uždegimo atvejais, kur stebimas pastovus uždegimo ar imuninio atsako efektas AL patogenezėi, ūminiai uždegiminiai sutrikimai, pavyzdžiui, audinių pažeidimas ar kontaktas su bakteriniais ar kitais patogenais, turi svarbų vaidmenį imuninio atsako indukcijoje, kuri dažniausiai sukelia uždegiminį, kad ir laikiną, atsaką (18). Net vieno uždegiminio impulso užtenka tam tikrai AL patologijos indukcijai. Manoma, kad tai lemia Aβ ir neurodegeneracijos greitai aktyvacijai programuota (angl. “primed”) mikroglija bei astrocitai, kurie itin jautriai reaguoja į antrinį uždegiminį impulsą ir gamina didesnius kiekius uždegiminių citokinų (22).

7.2.2.1 Aseptiniai uždegimai- traumos

Retrospektyvinėse žmonių studijose nustatyta, kad pacientams po neurologinių pažeidimų (pavyzdžiui, smegenų traumos) ar pooperacinio delyro plazmoje didėja su astrocitų funkcija, bendru uždegimu bei neuronų pažeidimu asocijuojamų biomarkerių lygiai (147). Vienas iš biožymenų- YKL-40 yra glikoproteinas, kurį sekretuoja įvairios ląstelės, įskaitant makrofagus, kraujagyslių lygiųjų raumenų ląsteles, astroцитus, mikrogliją. Jo kiekio padidėjimas likvoro stebėtas prodrominės AL, lengvo kognityvinio sutrikimo metu ir laikomas ankstyvu “imuniniu” biožymeniu (148).

YKL-40 plazmos kiekio padidėjimas buvo didesnis senyviems žmonėms po ortopedinių operacijų (149) ir siejamas su didesne pooperacinio delyro rizika (147). “Investigating Neuroinflammation Underlying Postoperative Brain Connectivity Changes, Postoperative Cognitive Dysfunction, Delirium in Older Adults” (INTUIT) tyrimo pooperaciniais ir ypač delyriniais pacientams nustatytas YKL-40 lygių augimas plazmoje, tuo tarpu likvoro YKL-40 lygiai sumažėjo. Panašus ortopedinės operacijos efektas stebėtas ir senoms WT (C57BL/6) pelėms, kurioms padidėjo plazmos YKL-40, IL-6 bei Nfl lygiai, o hipokampo gyrus dentatus srityje stebėtas YKL-40 iRNR bei baltymo kiekių mažėjimas. Tai leidžia įtarti, kad pooperacinis YKL-40 lygio augimas yra periferinių imunocitų atsakas į audinių pažeidimą. Kartu joms pasireiškė GFAP+ astrocitų distrofija, galimai paaiškinanti mažesnius jų sekretuojamo YKL-40 lygius, bei neurouždegimas- didesnė IL-1β ekspresija hipokampe, taip pat dėmesio ir reakcijos greičio sutrikimai. Vis dėlto FosTRAP pelių modelyje didžiausia neuronų aktyvacija po operacijos nustatyta ne hipokampe, o prefrontalinėje žievėje bei medialinėje prelimbinės žievės srityje, kurios siejamos su dėmesio pažintine funkcija (150). Galimai pooperacinis delyras pasireiškia kaip operacijos indukuotų KSB pokyčių pasekmė. Senoms WT pelėms po ortopedinės operacijos jau per pirmas 9 valandas nustatytas hipokampo KSB glaudžiųjų jungčių baltymų okliudino, Cd32, zonulino-1, klaidino-5 bei Aq-4 iRNR lygių sumažėjimas, išlikęs ir po 24-ių valandų. Taip pat nustatytas astrocitų kojų galų markerio akvaporino 4 (AQ-4) bei endoteliocitų markerio CD31 baltymų kiekio mažėjimas hipokampe bei stebėtas žymus neuronų pažeidimo žymens Nfl koncentracijos plazmoje padidėjimas - greičiausiai centrinės kilmės (150). Tai rodo, kad KSB pralaidumas padidėjo, ir galima įtarti, kad tai lemia pooperacinio delyro bei kognityvinių funkcijų sutrikimo vystymąsi po periferinių audinių pažeidimo.

Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad CNS traumos padidina demencijos riziką (151,152). CNS pažeidimas siejamas su lėtiniu neurouždegimu, kuris skatina Aβ ir tau baltymo atsidedimą, o pastarųjų kaupimasis teigiamu atgaliniu ryšiu gali palaikyti uždegiminį atsaką (153,154). Kita galima užsitęsusio imuninio atsako priežastis – autoimuninis pažeidimas (155).

Galvos smegenų trauma yra aplinkos rizikos faktorius, epidemiologiniuose tyrimuose siejamas su didesne neurodegeneracinių ligų, taip pat ir Alzheimerio ligos rizika (156). Su amžiumi ne tik didėja rizika patirti smegenų traumą, tačiau po jos pasireiškia sunkesni žalingi padariniai (157,158).

Tiriant 23 mėn. ir 3 mėn. amžiaus WT ir CX3CR1^{GFP/+}CCR2^{RFP/+} pelių po smegenų traumos pažeistos parenchimos genų ekspresijos profilius nustatyta, kad amžius predisponuoja stipresnį uždegiminį atsaką į smegenų traumą: didėja uždegiminių chemokinių kaip CXCL12 ir citokinių TNF α bei IL-1 β ekspresija smegenyse. Vyresnis amžius siejamas su didesne periferinių makrofagų CCR2 ir CCR5 receptorių ligandų produkcija smegenyse, ši lemia aktyvesnę periferinių uždegiminių CCR2+ monocitų aktyvaciją ir infiltraciją į pažeistas smegenų sritis (159). Kitame tyrime su WT pelėmis taip pat stebėta CXCR1+ mikroglijos aktyvacija bei kitų periferinių ląstelių- CX3CR1+ patrulinuojančių monocitų bei CCR2+ T limfocitų infiltracija į smegenis (160). Yra duomenų, kad į WT pelių skysčių perkusijos sukeltos žaizdos pakraščius infiltruoja neutrofilai (161). WT pelėms po traumos nustatytas nuo TNF- α , IL-1 β bei IL-6 lygių padidėjimo priklausomas uždegiminis atsakas, kartu lemiantis JAK1/STAT1 signalinių takų aktyvaciją (161). Manoma, kad infiltravę makrofagai ir kitos imuninės ląstelės sustiprina mikroglijos indukuotą neurouždegimą. Potrauminis p-tau baltymo lygių augimas smegenyse laikomas fiziologine reakcija į smegenų homeostazės sutrikimus arba jų markeriu (160). Be to, WT pelėms traumos židinio periferijoje nustatytas neuronų skaičiaus mažėjimas, siejamas su piroptoze ar apoptoze- stebėta didesnė NLRP3 inflamamosos komponentų, ASC, kaspazės-1 bei gasdermino D (GSDMD) ekspresija (161). Manoma, kad tai lemia NF- κ B inhibitoriaus fosforilavimas ir suardymas po smegenų traumos, todėl aktyvus NF- κ B translokuojasi į branduolį ir skatina NLRP3 inflamamosos transkripciją bei aktyvaciją (162). Ipsilateralinio smegenų skilvelio išsiplėtimas bei žievės audinių netekimas, susijęs su neuronų funkcijos sutrikimu, stebėtas ir WT pelėms po žievinio smūgio (163). Taip pat senų pelių pažeistos smegenų parenchimos genų analizė atskleidė polinkį stipresniam oksidacinio streso atsakui po smegenų traumos dėl oksidacinio streso regulatoriaus GPX1 reguliuojamų signalinių takų slopinimo. CCR2 antagonizmas senoms pelėms slopina ne tik CCR2+ makrofagų infiltraciją, o ir oksidacinio streso atsaką mažindamas neurotoksiško NADPH oksidazės (NOX2) komplekso, ekspresuojamo CCR2+ makrofaguose, kiekį, ir kartu- ROS lygius smegenyse (159). CCR2 delecija taip pat yra siejama ir su smegenų traumos indukuotos ertmės tūrio plėtimosi bei aksonų patologijos ribojimu, siejamu su mažesniu infiltravusių CCR2+ monocitų skaičiumi (160). Be to, in vivo pelėms ir in vitro BV2 mikroglijoje nustatyta, kad JAK1/STAT1/NF- κ B inhibicija abrocitinibu skatina M1 mikroglijos poliarizaciją į M2, slopina neurouždegimą, piroptozę, apoptozę ir galiausiai neuronų žūtį, irgi prisidedančius prie mažesnės pažaidos apimtys bei KSB vientisumo išlaikymo (161). Iš kitos pusės, senoms pelėms po smegenų traumos pagal genų ekspresijos profilius

nustatytas ir tam tikras uždegiminės funkcijos slopinimas- pasireiškia nenormalus atsakas į pažeidimą, susijęs su makrofagų aktyvacijos slopinimu (159). Taigi, galimai padidėjusi aktyvių periferinių imuninių ląstelių infiltracija, citokinų produkcija bei oksidacinis stresas skatina uždegiminės ir neurotoksinės aplinkos vystymąsi senų pelių smegenyse po traumos, lemiančią neurodegeneraciją bei p-tau baltymo patologijos vystymąsi, kartu pasireiškia kompensacinis ar su amžiumi susijusio uždegiminių ir priešuždegiminių mediatorių disbalanso sukeltas uždegiminių funkcijų slopinimas. Galimai neuronų funkcijos sutrikimas bei hipokampo atrofija lemia po smegenų traumos stebimus eisenos sutrikimus WT pelėms (163) bei elgsenos ir atminties sutrikimus B6 pelėms (164). Ankstyvoje fazėje po skysčių perkusinės traumos B6 pelėms be neurouždegimo nustatyta ir padidėjusi TREM2 ekspresija smegenyse (164). TREM2 ekspresuojamas DAM mikroglijos, dendritinių ląstelių bei fagocitinių makrofagų (165,166), per jį veikdamas galektinas-3 indukuoja mikroglijos aktyvaciją bei uždegiminių citokinų sintezę (167). Nustatyta, kad TREM2 delecija po traumos moduliuoja makrofagų aktyvaciją pagal jų atstumą nuo smegenų pažeidimo srities (artimesni makrofagai yra aktyvesni, tolimesni- mažiau aktyvūs), be to, slopina potrauminę makrofagų infiltraciją, tad mažėja uždegiminio citokino TNF α produkcija. Vėlesnėje fazėje TREM2 lygiai ir makrofagų aktyvacija grįžta į normos ribas (164). TREM2 galimai taip pat turi apsauginį poveikį nuo neurouždegimo ir kognityvinių funkcijų sutrikimo. Tai leidžia manyti Yi-Kuan Chiang et al radinys, kad TREM2 ir sTREM2 iRNR ekspresijos lygiai teigiamai koreliuoja su MMSE balais, o neigiamai su mioinozitolio lygiais PCC per MRS AL pacientams (168). Taigi, galima manyti, kad TREM2 dalyvauja ir ūminame, ir lėtiniame smegenų atsake į traumą.

Demencijos rizika siejama ne tik su trauminiu galvos smegenų, tačiau ir izoliuotu nugaros smegenų pažeidimu (169). Vienas iš galimų šios komplikacijos etiologinių veiksnių– autoimuninis galvos smegenų pažeidimas po izoliuotos nugaros smegenų traumos. Manoma, jog įvykus nugaros smegenų traumai, nugaros smegenų audinio antigenai gali patekti į sisteminę kraujotaką ar dėl KSB pažeidimo sąveikauti su periferinės imuninės sistemos ląstelėmis, nulemdami autoantikūnų prieš CNS antigenus gamybą. Tyrimo metu Sprague- Dawley žiurkėms po inokuliacijos alogeniniais nugaros smegenų audiniais nustatyti autotantikūnai prieš mielino antigenus MAG bei GM1, taip pat prie neuronų NeuN ir oligodendrocitų CC1 besijungiantys autoantikūnai. Po pakartotinės inokuliacijos šie autoantikūnai lemia reikšmingą CNS neuronų apoptozę bei galvos smegenų neurouždegimą- padidėjusią TNF α bei IL-6 ekspresiją, taip pat didesnę p-au bei A β patologiją ir sutrikusias kognityvines funkcijas. Kadangi uždegiminių markerių ekspresija smegenyse teigiamai koreliuoja su antikūnų prieš mielino titrais bei tau baltymo ekspresija smegenyse, gali būti, kad aktyvuotos periferinės imuninės sistemos sukelta mielino pažeidimas indukuoja neurouždegimą, skatinantį tau baltymo patologijos vystymąsi (155).

Apibendrinus, TBI sukelia mechaninę žalą: pažeidžiamos kraujagyslės, vyksta neuronų žūtis, sutrinka KSB vientisumas. Po traumos kilus neurouždegimui antrinę žalą daro aktyvūs infiltravę monocitai bei mikroglia, gaminantys uždegiminius citokinus. Lėtinė makrofagų aktyvacija ir citokinų produkcija sukelia patologines išėitis vėliau. Susidarius autoantikūnams prieš nervų sistemos ląstelių antigenus kilęs autoimuninis atsakas taip pat gali paskatinti demencijos vystymąsi bei ilgalaikę žalą smegenims po traumos.

7.2.2.2 Ūmios infekcijos, kritinės būklės

Patogenai laikomi su amžiumi susijusios neurodegeneracijos rizikos faktoriumi. Didesnė virusinių ar bakterinių infekcijų našta per visą gyvenimą susijusi su kognityvinių funkcijų sutrikimo išsivystymu. Patogenų išskiriami antigenai, pavyzdžiui, DNR, RNR ar kitokie bakteriniai ligandai, indukuoja sisteminę bei centrinę uždegimines kaskadas, taip pat tiesiogiai ar netiesiogiai indukuodami Aβ akumuliaciją, tau baltymo fosforilinimą ar neuronų pažeidimą skatina AL patologijos progresavimą (170). AL sergantiems pacientams būdingas nuo ligos stadijos priklausantis bendras neurouždegiminis fonas. Pavyzdžiui, AL Braak III-IV stadijose maksimaliai pakilę uždegiminių citokinų IL-2, IL-5, IL-17p40 ir IL-16 lygiai, o Braak V-VI stadijose- IL-15 ir IL-17A. Iš kitos pusės, kitų uždegiminių citokinų, IFN-gamma bei IL-8, lygiai ligai progresuojant krenta. Sisteminė infekcija nepriklausomai nuo smegenų Aβ42 patologijos prisideda prie pakilusių uždegiminių citokinų lygių smegenyse ir vaskulinio nepakankamumo, ypač smegenų hipoperfuzijos bei padidėjusio KSB pralaidumo, vystymosi ankstyvosiose AL stadijose, nors vėliau sisteminės infekcijos įtaka ligai nebežymi (171). Iš kitos pusės, Sonja Rakic et al. tyrime su žmonių smegenų audiniais nustatė, kad sisteminė infekcija CNS skatina ne uždegiminę, o prieš uždegiminę ar net imunosupresinę aplinkos susidarymą: slopina mikroglijos fagocitozės markerių CD14 ir CD68 ekspresiją, skatina prieš uždegiminių genų CHI3L1 ir IL4R ekspresiją ir riboja T limfocitų infiltraciją į smegenis (172). Galima daryti prielaidą, kad AL pradžioje infekcijos aktyvuoja neurodegeneracijos greitai aktyvacijai užprogramuotą mikrogliją ir sukelia stiprų centrinių imuninių atsaką, bet gyvenimo eigoje kartojantis infekcijoms išsivysto imunotolerancija ir išryškėja prieš uždegiminis mikroglijos atsakas į infekcijas bei progresuojanti imunosupresija. Vyresnio amžiaus LKS ir AL pacientų kraujyje nustatyti padidėję bakterinės DNR lygiai teigiamai koreliuoja su AL pacientų plazmos BDNF lygiais, ypač ankstyvosiose stadijose, o LKS pacientams koreliuoja su mažesniais IL-10 ir didesniais TNF-α lygiais plazmoje- organizme vystosi uždegiminė aplinka, o BDNF lygiai išauga kaip apsauginis atsakas į galimą infekciją. Be to, didesnės kraujo bakterinio DNR reikšmės siejamos su mažesniais MMSE testo įverčiais bei kognityvinių funkcijų sutrikimu (173). Kitas bakterinis antigenas, LPS, aptinkamas bakterijų sienelėse, plačiai taikomas

tyrimuose su sepsio modeliais. Vienkartinės LPS injekcijos Sprague Dawley žiurkių patinėliams užteko su AL susijusios patologijos atsiradimui: neurouždegimo, žievinės Aβ plokštelių depozicijos bei tau baltymo fosforilinimo, ypač ryškių gyrus dentatus srityje, tai savo ruožtu lėmė epizodinės atminties sutrikimus (174). Be to, AL10 pelėms, gyvenusioms aplinkoje be patogenų, stebėta mažesnė imuninio atsako ir neurouždegimo genų ekspresija, nuslopusi neurodegeneracija bei Aβ plokštelių patologija, kartu nepasireiškė ir stipresnių elgsenos ar neurodegeneracinių fenotipų pokyčių- vien nuo aplinkoje esančių patogenų gali paspartėti AL vystymasis (175).

Staphylococcus aureus inokuliacija per nosį APP/PS1 pelėms lėmė ląstelių tipui ir lokalizacijai smegenyse specifiskus uždegiminius genų transkripcijos pokyčius, ryškiausius su KSB endotelyje ir ypač PC specializuotose epitelio cituose. Ūmioje fazėje pakitusi genų transkripcija endotelyje lemia didesnę KSB pralaidumą ir periferinių makrofagų infiltraciją į CNS per pažeistą barjerą, kurie savo ruožtu siejami su neurouždegimo, gliozės bei Aβ patologijos vystymusi, o glijoje bei makrofaguose- lipidų bei redokso homeostazės sutrikimą bei imuninio atsako moduliavimą. Iš kitos pusės, lėtinėje infekcijos stadijoje nustatyta pažengusi Aβ patologija bei neurouždegimas ir prisidėjęs kompensacinis priešuždegiminis atsakas į infekciją- didėjo kraujo-smegenų barjero glaudžiųjų jungčių baltymų ekspresija, įtarta priešuždegiminių CD163+ makrofagų infiltracija į CNS. Taigi, periferinė bakterinė infekcija gali sukelti sisteminį uždegimą ir keisdama ląstelių transkripciją pažeisti smegenų barjerų funkciją - padidėjusi neurouždegimo reguliacijos, periferinių ląstelių infiltracijos, adhezijos bei MHCII baltymų genų ekspresija leidžia įtarti PC, kaip ūminio periferinio uždegimo ir neurouždegimo tarpininko, vaidmenį. Tai palengvina periferinių makrofagų infiltraciją į smegenis ir neurouždegimo indukciją, ilgainiui lemiančią sinapsių ir Aβ patologijos vystymąsi (165).

Roisin M McManus et al. tirdami periferinės *Bordetella pertussis* infekcijos poveikį vyresnio amžiaus APP/PS1 bei WT pelėms taip pat nustatė aktyvesnę periferinių, ypač įgyto imuniteto, imuninių ląstelių- IFNγ bei IL-17 gaminančių T limfocitų, NK ląstelių ir fagocitinių makrofagų- infiltraciją į smegenis. Tai galimai buvo susiję su nuo vyresnio amžiaus ir APP/PS1 genotipo priklausomos chemokinų CCL3, CXCL10 bei CCL5 ekspresijos padidėjimu, dar labiau išryškėjusiu infekcijos metu. Gausiausiai pelių CNS infiltravę uždegiminiai Th1 bei Th17 limfocitai lėmė mikroglijos aktyvaciją bei neurouždegimą. B. pertussis infekcija taip pat paskatino amžiaus ir genotipo sąveikos indukuotą Aβ plokštelių ir netirpaus Aβ kaupimąsi vyresnių APP/PS1 pelių hipokampuose. Taigi, periferinė infekcija gali skatinti periferinių T limfocitų infiltraciją į smegenis ir mikroglijos aktyvaciją, siejamą su didesne Aβ našta (176).

Tuo tarpu tyrime su TgF344-AD žiurkių patinėliais nustatyta, kad *Streptococcus pneumoniae* sukeltas plaučių uždegimas laikinai skatina greitesnę vandens apykaitą per nepažeistą kraujo smegenų barjerą,

siejamą su pirminės infekcijos metu padidėjusia hipokampo bei gumburo AQP4 vandens kanalų ekspresija. Neinfekuotose grupėse nustatyta teigiama koreliacija tarp perivaskulinio AQP4 ekspresijos gumbure bei mikroglijos perimetro įverčių leidžia įtarti, kad egzistuoja tam tikra sąveika tarp perivaskulinio AQP4 ir hipokampo mikroglijos. T.y., periferinis uždegimas infekcijos metu gali veikti smegenis per hipokampo AQP4 vandens kanalus bei mikrogliją (177).

Geetha Parthasarathy et al. tyrime su pirminėmis beždžionių rezusų mikroglijos kultūromis nustatė, kad *Borellia burgdorferi* bakterijos sukelia uždegiminį mikroglijos atsaką veikdama per FGFs bei FGFR1. Gyvos bakterijos indukuoja FGFR1-3 receptorių ir uždegiminių FGF6, FGF10 bei FGF12 ekspresiją mikroglijoje, FGFs savo ruožtu aktyvuoja FGFR1 receptorių ir per jį lemia uždegiminių citokinų IL-6 ir CXCL8 lygių augimą. Kartu vyksta priešuždegiminių FGFs, pavyzdžiui, FGF4, FGF8, FGF21 ir t.t., ekspresijos slopinimas. Galimai *B. burgdorferi* ligandai taip pat gali veikti per kelis TLRs ir taip lemti galektinų, c-src, bradikinino produkciją bei FGFR1 didesnę ekspresiją. Bradikininai savo ruožtu didina KSB pralaidumą (178), o c-src aktyvuoja mikrogliją, taip prisideda prie NI (179). Be to, bakterijų OMVs gali tiesiogiai aktyvinti FGFR1 (180). Manoma, kad lėtinė *B. burgdorferi* infekcija gali prisidėti prie kitų neurologinių būklių, pavyzdžiui, AL, vystymosi aktyvindama patogeniškus FGFs bei slopindama apsauginius (181).

Covid-19- ūminė respiracinė liga, sukeliamą SARS-CoV-2 viruso. 50% atvejų Covid-19 progresuoja į Long COVID, kurios metu išnyksta periferinė, bet išryškėja su CNS susijusi simptomatika. Abi ligos formos siejamos su atminties bei kognityvinių funkcijų sutrikimais. Manoma, kad Long COVID taip pat gali paskatinti AL ar kitų neurodegeneracinių ligų progresavimą, juolab kad jiems būdingi panašūs rizikos veiksniai- moteriška lytis, nutukimas, vyresnis amžius (182).

Covid-19 indukuotas sisteminis uždegimas gali sukelti neurouždegimą trimis būdais: citokinams pažeidus KSB ir padidėjus pastarojo pralaidumui; be to, citokinų audros metu citokinai gali pereiti KSB difuzijos ar aktyvaus transporto būdų, ir galiausiai- kai virusas ar S1 pereina KSB patys (183–185).

SARS-CoV-2 modeliai, SARS-PV (SARS-lentivirus) bei VLP (virus like particle), gali kirsti kraujosmegenų barjerą su S baltymo pagalba- nustatyta, kad anti-S antikūnai blokuoja jų patekimą į pelių smegenis. Tai vyksta adsorbcinės transcitozės būdu, kurios pagrindinis dalyvis yra angliavandenis N-acetilgliukozaminas, nedidelės roles vykdo ir manozė bei N-acetilgalaktozaminas. Virusinėms dalelėms šis procesas yra greitesnis nei S1 baltymui, bet KSB kirtimo greitis iš dalies priklauso ir nuo S1 baltymo variantų- greičiausi delta ir omicron. Perėję kraujosmegenų barjerą, virusiniai modeliai SARS-PV ir VLP bei S1 baltymas daugiausiai kaupiasi hipokampe. WT pelių smegenyse jie indukuoja neurouždegimą net ir be produktyvios infekcijos. Nors mikroglijoje nėra nustatyta ACE2 ekspresija,

yra įrodyta, kad S1 gali jungtis su TLR2 ar TLR4 (186), tad SARS-CoV-2 modeliai, patekę į mikrogliją, sukelia reaktyvią mikrogliozę (182). Kartu nustatoma astrogliozė rodo, kad viruso genomo inkorporavimas į ląstelės genomą - ne vienintelis neurouždegimo mechanizmas. Galimai viruso ar S baltymo sujungimas ar internalizacija yra pakankami sukelti uždegiminį atsaką NVU (neurovaskulinio vieneto) ląstelėse- neuronuose, astrocituose, mikroglijoje, endoteliocituose bei pericituose (182).

Pavyzdžiui, SARS-CoV-2 infekuotose žievinių ir kraujagyslių organoidų kokultūrose (fCBO) stebima padidėjusi SARS-CoV-2 nukleokapsidės baltymo (NP) ekspresija kolokalizuoja su ACE2 CD31+ bei TUJ1+ ląstelėse- įtariamas viruso patekimas į kraujagyslinius endoteliocitus ar pericitus bei neuronus jungiantis prie ACE2. Infekcijos indukuota hipoksinė aplinka lemia endoteliocitų aktyvaciją bei gretimų ląstelių apoptozę, o dėl intensyvesnės VCAM1 ekspresijos infekuotose endoteliocituose įtariama mikrokraujagyslinė pažeida irgi asocijuojama su neurouždegimu (187). Taip pat prie neurouždegimo gali prisidėti ir citokinų produkcija- CD-1 pelių modelyje S1 baltymo intracerebrovaskulinė injekcija indukavo didesnę IL-12p40 ir RANTES bei mažesnę IL-5 ir IL-5 ir GM-CSF ekspresiją smegenyse (182), o fCBO infekuotos ląstelės gamina IL-1 β , stebima didesnė bendra TNF- α , IL-1 β bei IL-6 koncentracija infekuotuose organoiduose (187). Erickson et al. tyrime intraperitoninė injekcija jauniems CD-1 pelių patinėliams padidino tik serumo IL-3 ir TNF lygius, tad periferinio uždegimo indukuoto neurouždegimo nestebėta. S1 indukuoja stipresnį neurouždegimą SAMP8 AL pelių modelyje- smegenyse didėja IL-12p40, MIP-1 β , MIP-1 α ir RANTES ekspresija, ypač senoms pelėms. SAMP8 pelėms taip pat stebimas lėtesnis S1 patekimas iš periferijos į smegenis, bet jaunoms pelėms intracerebrovaskulinė S1 injekcija skatina A β 40 lygių didėjimą smegenyse (182).

Kalbant apie su AL susijusią patologiją, fCBO organoiduose SARS-CoV-2 infekcija lėmė didesnę A β akumuliaciją bei amiloidogeninių baltymų BACE1 ir APP ekspresiją infekuotose ląstelėse. Prie A β senilinių plokštelių stebimas reaktyvių astrocitų bei aktyvios M1 mikroglijos, vykdančios A β fagocitozę, migravimas. Kartu progresuoja ir AT8 bei AT180 tau baltymo patologija- p-tau baltymas kaupiasi infekuotose ląstelėse fCBO, pavyzdžiui, neuronų somoje nustatoma AT8 p-tau baltymo sankaupos. Galiausiai, TUJ1 ekspresijos mažėjimas po infekcijos leidžia įtarti neuronų skaičiaus mažėjimą (187). Taigi SARS-CoV-2 virusas gali kirsti KSB ar galimai pažeisti mikrokraujagysles ir taip sukelti neurouždegimą smegenyse, (ypač jau pasireiškus AL fenotipui), kartu skatina AL būdingos A β bei p-tau baltymo patologijos progresiją (182,187).

Kadangi SARS-CoV-2 yra teigiamos krypties RNR virusas, jo replikacijos metu ląstelės viduje generuojama dvigrandė RNR (dgRNR) irgi gali prisidėti prie AL būdingos patologijos progresavimo. Tyriant dgRNR sintetinio analogo Poly I:C poveikį C57BL/6J pelėms nustatyta, kad Poly I:C sukelia hipokampo neurouždegimą, liguistą elgseną bei periferinių uždegiminių citokinų lygių padidėjimą,

pastarieji du labiau išreikšti skiriant didelės molekulinės masės (HMW) Poly I:C. Be to, HMW Poly I:C stipriau nei mažos molekulinės masės (LMW) Poly I:C indukuoja nuo IFN priklausomų genų (Irf7, Cxcl10, Isg15) ekspresiją hipokampe- manoma, kad cirkuliuojantis IFN β , padidėjęs skyrus Poly I:C, jungiasi su IFNAR1 receptoriais ir lemia liguistą elgseną. Vyresnio amžiaus C57BL/6J pelėms HMW Poly I:C sukeltas sisteminis uždegimas išreikštas stipriau, nei jaunos, o hipokampe stebimas ryškesnis IL-1 β bei IFN-I atsakas, nors kitų uždegiminių citokinų lygiai tapatūs citokinų lygiams jaunų pelių hipokampe. Tai siejama su HMW Poly I:C indukuotu ūminiu darbinės atminties deficitu selektyviai vyresnėse pelėse. Šio ikiklinikinio tyrimo rezultatai leidžia įtarti, kad SARS-CoV-2 (ir kiti virusai, kurių infekcijos metu išsiskiria dgRNR) sukelia didesnę intensyvaus periferinio uždegimo ir kognityvinių funkcijų sutrikimo riziką vyresniame amžiuje, be to, šis efektas veikia per IFNAR1 receptorių hipokampe bei priklauso nuo dgRNR ilgio (188).

Herpes virusai, kuriems priskiriami CMV, EBV, HSV1, HSV2 ir t.t. yra asocijuojami su AL ligos patogenezė. Pavyzdžiui, AL bei aMCI pacientams seilėse aptinkama daugiau EBV bei EBV DNR, nei kontroliniams pacientams. Be to, AL pacientams EBV bei HHV DNR gali būti aptinkamas leukocitų branduoliuose, o HHV1 dažniau aptinkamas vyresnio amžiaus žmonėms, ypač sergantiems AL, ir linkęs kolokalizuoti su senilinėmis plokštelėmis (189). Tuo tarpu CMV yra paplitęs virusas, kurio seropozityvumas nustatomas 40-80% žmonių (190). CMV IgG Ak lygiai neigiamai koreliuoja su AL stadija (189).

Kadangi yra žinoma, kad CMV negali pereiti kraujo-smegenų barjero, įtariama, kad pokyčiai vyksta ties kraujo-smegenų barjeru (191). Yra keli būdai, kaip CMV galėtų indukuoti neurouždegimą. Visų pirma, CMV gali infekuoti kraujo-smegenų barjero endoteliocitus ir tiesiogiai daryti jiems žalą. Antra, virusiniai mediatoriai, pavyzdžiui, virusinė DNR ar ekstraceliulinės pūslelės (EVs), ties KSB sukelia atsaką, lemiantį KSB pažeidimą. Pagal trečią hipotezę, sisteminis uždegimas indukuoja periferinių imuninių ląstelių infiltraciją į CNS bei KSB pralaidumo padidėjimą (189).

Ikiklinikiniame tyrime pelių CMV viruso (MCMV) kas 3 mėnesius kartojamos intraperitoninės injekcijos BALB/c pelių patelėms sukelia kraujo-smegenų barjero ląstelių transkripcinius ir epigenetinius pokyčius genuose, siejamuose su metabolinėmis funkcijomis. Pavyzdžiui, smegenų mikrokraujagyslėse padidėjo GOT2, GLS ir NADH ekspresija. Iš BALB/c pelių patelių izoliuotose smegenų mikrokraujagyslėse MCMV pakartotinės infekcijos taip pat indukavo mitochondrijų funkcijos sutrikimus: prasidėjo mitochondrinis ir oksidacinis stresas, stebima ekstramitochondrinė ROS gamyba. Smegenų mikrokraujagysliniuose endoteliocituose padidėjusi VDAC1 ekspresija, bet nepakitusi ATP produkcija leidžia įtarti, kad vyksta neefektyvus oksidacinis fosforilinimas, greičiausiai- nebioenergetiniams poreikiams tenkinti. Jo metu susidaro ir oksidacinį stresą sukeliančio

mitochondrinio superoksido. Padidėjusi mitochondrijų masė endoteliocituose galimai susijusi su metabolinio streso sukeltu mitochondrijų skilimu. BALB/c pelių patelėms daugkartinės MCMV injekcijos sukėlė kraujo-smegenų barjero pralaidumą, pasireiškiantį padidėjusiais pirmiausia IgG, vėliau ir fibrinogeno bei klaudino-5 lygiais hipokampe. Pastarųjų dviejų lygių didėjimas gali būti susijęs su tiesiogine virusus internalizavusių endoteliocitų pažaida. Hipokampe taip pat nustatytas su glija susijęs neurouždegimas, kaip galima spėti, vėliau indukavęs erdvinės atminties sutrikimus, kurie koreliuoja su metaboliniais pokyčiais bei kraujo - smegenų barjero pralaidumo padidėjimu (192). Apibendrinant, BALB/c pelių patelėms pakartotinės MCMV infekcijos sukelti metabolizmo pokyčiai smegenų mikrokraujagyslių endoteliocituose ar tiesioginė jų pažaida didina kraujo-smegenų barjero pralaidumą. Tai lemia T limfocitų infiltraciją į CNS bei neurouždegimo progresavimą, kurie savo ruožtu skatina kognityvinių funkcijų sutrikimo vystymąsi (192).

Tuo tarpu klinikiniam tyrimui aMCI pacientams nustatytos sąsajos tarp EBV infekcijos pasireiškimo bei imunologinių pokyčių. Periferijoje stebint uždegimą bei didesnius (daugiau nei 10g/l) EBV IgG titrus, aktyvi EBV infekcija asocijuojama su slopinamu įgimtu ir aktyvuojamu įgytu antivirusiniu atsaku: mažesniais CD3-CD16+CD56+ NK, didėjančiais CD3+CD8+ T ląstelių bei CD3+CD16+CD56+ TNK ląstelių skaičiais. Kai IgG titrai mažesni nei 10g/l, aktyvi EBV infekcija asocijuojama su mažesniais CD3+CD8+ citotoksinių T ląstelių ir didesniais NK lygiais- t.y. vyrauja įgimtas antivirusinis atsakas į infekciją. Sisteminiam uždegimui nepasireiškus, aktyvi EBV infekcija asocijuojama su augančiais TNF- α , vieno pagrindinių uždegiminių citokinų, lygiais (189).

Lyginant AL pacientų ląstelių ir HSV, EBV, HHV6 bei CMV infekuotų pacientų duomenis iš GEO duomenų bazės taip pat nustatyti tarp AL ir herpes virusų sutampantys diferentiškai ekspresuojami genai (DEGs). Dauguma jų- priklausantys antioksidacinei sistemai ir ekspresuojami mikroglijoje, pavyzdžiui, SESN3, sirtuin-1 bei PGC1- α . Kiti AL ir Herpes infekuotiems pacientams bendri DEGs buvo TIMP2, BCL6, GYG1, RBCK1 ir CIRBP. Visgi didžiausias pokytis stebimas antioksidanto tioredoksino (TXN) ekspresijos, kuri AL pacientams slopsta, o infekuotiems- didėja. Tai leidžia spręsti, kad AL patogenezėje dalyvauja oksidacinis stresas (tai susiję su mitochondrijų kaskados teorija), turintis svarbią rolę ir prie Herpes virusų infekcijų (193).

Taigi, galimai didesnė virusinė našta yra demencijos rizikos faktorius, ir EBV su CMS skatina organizmo imuninio atsako pokyčius, CMV greitina amžiaus sukeltus kognityvinių funkcijų pokyčius (192).

Be virusų ir bakterijų, AL patogenezę moduliuoti gali ir parazitinės infekcijos.

Lėtinė *Toxoplasma gondii* infekcija slopina β -amiloidozę 8 sav. amžiaus 5xFAD pelių smegenyse dviem nustatytais būdais: aktyvuodama imuninę sistemą bei skatindama tirpaus A β skaidymą. Nors

kontrolinėms 5xFAD pelėms būdinga astroglizė ir mikroglijos aktyvacija, jų fagocitinė geba yra palyginti nedidelė. Infekcijos metu stebima periferinių mieloidinių ląstelių- CCR2^{hi} Ly6C^{hi} monocitų, CCR2⁺Ly6C^{int} bei CCR2⁺Ly6C^{low} mononuklearų- infiltracija- į CNS, ypač 5xFAD pelėms. Nors prie senilinių plokštelių gausiausiai buvo aptinkama vietinės mikroglijos bei iš monocitų kilusių makrofagų, didžiausia fagocitinė geba nustatytas Ly6C^{hi} makrofagams- būdinga didesnė CCR2, TREM2, CD36 ir SCARA1 ekspresija. Be to, selektyvi CCR2+Ly6Chi monocitų abliacija anti-CCR2 antikūnais lėmė pagreitėjusią Aβ sankauptą depoziciją *T. gondii* infekuotoms 5xFAD pelėms. Į CNS patekusioms mononuklearinėms ląstelėms taip pat stebėta ryški β5i/LMP7 ekspresija, siejama su didesne imunoproteasomų ekspresija bei efektyvesniu proteolitinio Aβ klirensu (166).

T. gondii sisteminė (įskaitant CNS) infekcija lemia ne tik imuninių ląstelių, kaip makrofagų bei T limfocitų, infiltraciją į infekcijos vietas- kartu pasireiškia ir sisteminis uždegiminis atsakas bei neurouždegimas (166,194). 3xTg-AD pelėms *T. gondii* infekcija lėmė perdėtą imuninį atsaką, pasireiškusį splenocitų skaičiaus augimu, be to, su Th1 atsaku susijusių uždegiminių citokinų lygių periferijoje didėjimą ūminėje infekcijos fazėje. Tai 3xTg-AD pelėms pasireiškė stipriau nei WT pelėms. Tame pačiame modelyje lyginant *T. gondii* (sisteminės) ir *Trichuris muris* (lokalios) infekcijų pasekmes, nustatyta, kad nepriklausomai nuo to, ar infekcija pasiekia CNS, ar apsiriboja žarnyne, hipokampe ir smegenų žievėje vyksta mikroglijos aktyvacija, stipriau pasireiškianti infekcijai pasiekus CNS (194). Taigi, parazitinės infekcijos aktyvuoja sisteminį ar vietinį periferinį uždegiminį ir imuninį atsaką. Prasidėjus periferinių imuninių ląstelių infiltracijai į CNS jų gaminami mediatoriai skatina neurouždegimo vystymąsi bei moduliuoja AL būdingą patologiją, pavyzdžiui, Aβ kaupimąsi.

8. DISKUSIJA

Neurouždegimas atlieka svarbų vaidmenį AL patogenezėje. Jo iniciatoriumi daugiausia laikomas Aβ kaupimasis, tačiau neurouždegimas ir be amiloidogeninės aplinkos gali nulemti neuronų, baltosios medžiagos pažeidimą. Neurouždegimą gali aktyvinti NFT arba neuronų ar jų ataugų pažeidimo produktai. Neurouždegime pagrindinį vaidmenį atlieka imuninės CNS ląstelės -mikroglija. Pastarųjų aktyvinimas ligos pradžioje siejamas su fagocitoze ir intensyvesniu Aβ klirensu, tačiau AL progresuojant jų fagocitinės savybės nusilpsta. Aktyvintos mikroglijos ląstelės gamina uždegimo mediatorius, citokinus, taip pat skatina kitų imuninių ląstelių infiltraciją bei neurouždegimą. Aktyvinta mikroglija gamina daugiau ROS, gali atpalaiduoti ekscitoksinės medžiagas nulemdama neuronų pažeidimą ir ilgainiui skatinti Aβ atsikėlimą. Neurouždegime gali dalyvauti ir aktyvinti astrocitai bei neuronai produkuodami uždegimo mediatorius, komplemento sistemos komponentus.

Alzheimerio ligos patogenezėje aktyviai dalyvauja ne tik centrinis (neuroūždegimas), ne mažiau reikšmingą vaidmenį atlieka ir periferinis uždegimas.

Epidemiologinių tyrimų duomenimis lėtiniai infekciniai procesai, pavyzdžiui, periodontitas didina AL ligos riziką. Tipinio periodontito patogeno *P. gingivalis* endotoksino rasta AL sergančių asmenų smegenyse *post mortem*. Šio toksino injekcijos pelėms sukėlė GSK3 β aktyvinimą, kuris nulemia tau baltymo hiperfosforilinimą, didesnę mikroglijos aktyvinimą ir uždegiminį atsaką. O kito *P. gingivalis* toksino Pg-OMV injekcijos ikiklinikiniuose modeliuose sukėlė KSB pralaidumo didėjimą. Taip pat *P. gingivalis* gaminamos cisteino proteazės- gingipainai, yra aptinkami CNS, ten skatina A β susidarymą bei neurofibrilinių tinklelių formavimąsi. Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, periodontitas per žemo laipsnio sisteminį uždegimą, imuninio atsako pokyčius ir bakterijų gaminamų produktų poveikį nervų sistemai gali skatinti uždegiminius procesus galvos smegenyse, A β kaupimąsi bei tau baltymo hiperfosforilinimą.

Dar viena būklė siejama su lėtiniu žemo laipsnio uždegimu – žarnyno disbiozė. Žinoma, jog su amžiumi mažėja žarnų mikrobiotos įvairovė, o sergant AL pasikeičia mikrobiotos taksonominė sudėtis: didėja *Bacteroidetes* skyriaus, *Ruminococcus* bei *Sutterella* genčių ir mažėja *Roseburia* bei *Coprobacter* genčių bakterijų. Didesni kiekiai *Ruminococcus*, *Paraprevotella*, *Butyricimonas* bei *Bacteroides* teigiamai koreliavo su didesne A β ir p-tau patologija. Žarnyno disbiozė siejama su lokaliu uždegimu žarnyne, žarnyno pralaidumo padidėjimu ir sisteminiu uždegimu. APP/PS1 pelėms transplantavus AL sergančių pacientų fekalinę mikrobiotą stebėti lokalūs uždegiminiai pokyčiai žarnyne, kurie koreliavo su neuronų pažeida ir sunkesniu atminties sutrikimu, o WT pelėms – neuroūždegimu hipokampe. Tuo tarpu DSS indukuotas kolitas ir mikrobiotos pokyčiai koreliuoja su didesniu A β kaupimusi smegenyse dėl susilpnėjusios mikroglijos fagocitozės funkcijos. Disbiozės metu žarnyno bakterijų išskiriami LPS aptinkami kraujyje ir skatina A β patologijos, neuroūždegimo ir atminties sutrikimo vystymąsi. Be to, 3xTg-AD pelėms nustatytas sumažėjęs trumpos grandinės riebalų rūgštis gaminančių bakterijų kiekis žarnyne. Šios riebalų rūgštys periferijoje slopina mieloidinių ląstelių uždegiminį atsaką, fagocitinį aktyvumą bei ROS produkciją, o patekusios į CNS gali veikti mikrogliją. Be to, disbiozės metu pakinta smegenų funkcijai svarbių neurotransmiterių serotonino ir GABA koncentracijos kraujo serume. Apibendrinant, virškinamojo trakto mikrobiotos pokyčiai per vietinį žarnyno uždegimą, žarnyno barjero pralaidumo padidėjimą bei mikrobiotos bakterijų gaminamus produktus, patekusius į cirkuliaciją, gali prisidėti prie A β bei fosforilinto tau baltymo kaupimosi smegenyse, mikrogliozės ir pažintinių funkcijų sutrikimo progresavimo.

Nutukimas, cukrinis diabetas, hipertenzija, dislipidemija – metabolinio sindromo komponentai- yra žinomi AL rizikos rizikos veiksniai vidutiniame amžiuje. Nutukusiems vidutinio amžiaus žmonėms padidėję visceralinio bei poodinio riebalinio audinio tūriai siejami su didesne Aβ patologija, neurouždegimu bei sumažėjusiu aksonų tankiu.

Sergant AL svarbų vaidmenį neurouždegimo ir periferinio uždegimo vystymesi vaidina periferinės imuninės sistemos pokyčiai. Žiurkių AL modelyje stebėta periferinio kraujo granulocitozė, sumažėjęs limfocitų ir monocitų kiekis, CD86+ granulocitų ir monocitų aktyvacija, pasireiškianti padidėjusia ROS produkcija. Taip pat stebėti padidėję NLS, limfocitų/monocitų santykis ir SII indeksas, atspindintys periferinį uždegimą. NLS padidėjimas koreliavo su pablogėjusiomis kognityvinėmis funkcijomis, tikėtina, jog periferinis uždegimas prisideda prie pažintinių funkcijų pablogėjimo.

Pakitimai stebėti ir periferinio kraujo mononukleuose. Pelių modeliuose su amžiumi daugėjo periferinio kraujo CD8+ limfocitų bei stebėta didesnė CD8+ TE infiltracija į

smegenis. Ikiklinikiniuose tyrimuose su amžiumi mažėjo Treg ląstelių skaičius ir funkcija, stiprėjo citotoksiniškas uždegimas periferijoje ir CNS, o Treg funkcijos atkūrimas slopino uždegiminį atsaką hipokampe, aktyvius Th17, Th1 ir IL-17 signalinius takus. Be to, Treg ekspansija didino su plokštelėmis susijusių mikroglijos ląstelių skaičių ir gerino kognityvines funkcijas, tikėtina nulemdami naudingą mikroglijos ląstelių aktyvacijos profilį.

Visgi, 5xFAD pelių modelyje periferinių Tregs skaičiaus padidėjimas buvo susijęs su didesniu Aβ kaupimusi smegenyse ir prastesnėmis pažintinėmis funkcijomis. Intraventriculinės Aβ injekcijos žiurkėms, šalia uždegiminių CNS pokyčių -padidėjusio hipokampo ir serumo ROS, nitritų, IL-1β ir TNFα kiekio, nulėmė ir periferinio imuniteto parametrų pakitimus - padidėjo blužnies polimorfonuklearų fagocitinis aktyvumas, mononuklearų citotoksiškumas bei sumažėjo leukocitų fagocitinis aktyvumas. Tai rodo, jog CNS ir periferinio imuniteto ryšys yra abipusis.

Panašūs pokyčiai stebėti ir klinikiniuose tyrimuose. Progresuojant Alzheimerio ligai, pacientų periferinėse mieloidinėse ląstelėse didėja uždegiminių genų ekspresija. Padidėjęs NLS, klinikiniuose tyrimuose buvo susijęs su didesne demencijos rizika, Aβ kaupimu ir prastesnėmis kognityvinėmis funkcijomis. Visgi tyrimų duomenys nevienareikšmiai - Alan Rambach tyrime koreliacija tarp Aβ kaupimosi, pažintinių funkcijų pablogėjimo ir NLS buvo nereikšmingos. AL sergantiems pacientams stebima neutrofilų hiperaktyvacija, didesnė ROS ir NET gamyba bei pokyčiai neutrofilų subpopuliacijose; senų neutrofilų dalis koreliavo su padidėjusiu CNS pTau lygiu ir sumažėjusia mikroglijos aktyvacija. Taip pat nustatyti reikšmingi periferinių limfocitų pokyčiai: AL ir LKS pacientų

kraujyje dominuoja CD8⁺ T limfocitai, ypač su senėjimu susijusios CD8⁺ TEMRA ląstelės, o esant amiloidogeninei aplinkai smegenyse didėjo ir periferinio kraujo CD8⁺ TE ir CD4⁺ TEM frakcijos. Likvoro aptikti CD8⁺ T limfocitai koreliavo su parahipokampo pažeidimais.

Senstant besivystantis įgimto ir įgyto imuniteto disbalansas, uždegiminių ląstelių aktyvumo ir jų subpopuliacijų pokyčiai sąveikaudami su smegenų amiloidogenine aplinka bei veikdami neurouždegimą skatina AL vystymąsi. Periferinio imuniteto ir CNS ryšys gali būti abipusis, ne tik periferinio imuniteto pokyčiai veikia AL patologijos vystymąsi, o ir pirminis neurouždegimas gali sukelti periferinį uždegimą bei stimuliuoti imuninę sistemą. Progresuojant AL stebimi ląstelių populiacijų pokyčiai leidžia manyti, kad anksti ligos eigoje prasidėjęs periferinis uždegimas lemia kompensacinę priešuždegiminių citokinų produkciją ir imunosupresinę ląstelių aktyvumą, bet pažengusios AL metu išsekus kompensacinėms galimybėms suaktyvėja uždegimas, kurie skatina AL patologijos progresavimą, neurodegeneraciją ir galiausiai kognityvinių funkcijų pablogėjimą.

9. IŠVADOS IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Išsami literatūros duomenų analizė patvirtina, kad sisteminio uždegimo procesai yra glaudžiai susiję su neurouždegimu abipusiu ryšiu, jų tarpusavio sąveika ir poveikis Alzheimerio ligai būdingai patologijai skatina ligos patogenezės progresavimą. Mikroglijos aktyvacija ligos pradžioje atlieka apsauginį vaidmenį, skatina beta amiloido klirensą, ligai progresuojant fagocitinė funkcija nusilpsta ir mikroglijos ląstelės palaiko lėtinį uždegimą. Lėtinės nedidelio laipsnio uždegiminės būklės susijusios su lėtinėmis infekcijomis, žarnyno disbioze, metaboliniu sindromu gali nulemti neurouždegimo atsiradimą, AL patologijos vystymąsi. Traumos skatina neurouždegimo ir autoimuninės reakcijos išsivystymą bei lemia neurodegeneraciją. Infekcijos tiesiogiai ir netiesiogiai per produktus veikia Alzheimerio ligos patologiją ir skatina neurouždegimą. Sisteminiai uždegiminiai žymenys, iš kurių svarbiausi yra uždegiminiai citokinai IL-1 β , TNF α bei IL-6, siejami su didesne Alzheimerio ligos rizika bei ryškesne klinika. Neurouždegimas, kaip atsakas į ūminį ar lėtinį periferinį uždegimą, itin svarbus su Alzheimerio liga siejamos neurodegeneracijos bei iš jos išplaukiančio kognityvinių funkcijų sutrikimo patogenezėje. Ikklinikiniuose tyrimuose taikytos priešuždegiminėmis ar antioksidacinėmis savybėmis pasižyminčios medžiagos sėkmingai slopino neurouždegimą bei su juo susijusią smegenų ir pažintinių funkcijų patologiją.

Tolimesni tyrimai turėtų būti orientuoti į uždegiminių biomarkerių panaudojimą Alzheimerio ligos diagnostikoje ir gydyme, taip pat- naujų potencialių terapinių taikinių paieškas. Kadangi Alzheimerio ligos progresiją lėtinančių vaistų trūkumas išlieka didelė problema, vertėtų tęsti klinikinius tyrimus

vertinant priešūždegiminės terapijos metodų efektyvumą Alzheimerio ligos gydyme. Taip pat svarbu tęsti tyrimus, nagrinėjančius Alzheimerio ligos ir kitų ūminių ar lėtinių uždegiminių ligų sąsajas, siekiant sukurti profilaktines schemas, skirtas mažinti rizikos veiksnių įtaką Alzheimerio ligos patogenezai bei užtikrinti mažesnę ligos naštą bei geresnę pacientų gyvenimo kokybę.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, ir kt. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 m. gegužės 13 d.;7(1):33.
2. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018 m.;4:575–90.
3. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 m. rugsėjo;1(1):a006189.
4. Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. *Can Pharm J (Ott)*. 2017 m.;150(2):118–29.
5. Alzheimer's Association 2025 Alzheimer's Disease Facts and Figures.
6. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, ir kt. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One*. 2018 m.;13(10):e0204941.
7. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
8. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 m. vasario;7(2):e105–25.
9. Wong W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *Am J Manag Care*. 2020 m. rugpjūčio;26(8 Suppl):S177–83.
10. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002 m. liepos 19 d.;297(5580):353–6.
11. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, ir kt. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021 m. gegužės 6 d.;384(18):1691–704.
12. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, ir kt. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 m. sausio 5 d.;388(1):9–21.
13. Avgerinos KI, Manolopoulos A, Ferrucci L, Kapogiannis D. Critical assessment of anti-amyloid- β monoclonal antibodies effects in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis highlighting target engagement and clinical meaningfulness. *Sci Rep*. 2024 m. spalio 28 d.;14(1):25741.
14. Beshir SA, Hussain N, Menon VB, Al Haddad AHI, Al Zeer RAK, Elnour AA. Advancements and Challenges in Anti-amyloid Therapy for Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Int J Alzheimers Dis*. 2024 m.;2024:2052142.
15. Zhang C, Wang Y, Wang D, Zhang J, Zhang F. NSAID Exposure and Risk of Alzheimer's Disease: An Updated Meta-Analysis From Cohort Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018 m. kovo 28 d.;10:83.
16. Guerreiro R, Bras J. The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med*. 2015 m. spalio 20 d.;7:106.
17. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 m. spalio;14(10):576–90.

18. Walker KA, Le Page LM, Terrando N, Duggan MR, Heneka MT, Bettcher BM. The role of peripheral inflammatory insults in Alzheimer's disease: a review and research roadmap. *Mol Neurodegener.* 2023 m. birželio 5 d.;18(1):37.
19. Xie J, Gorré N, Vandendriessche C, Van Imschoot G, Van Wonterghem E, Van Cauwenberghe C, ir kt. Low-grade peripheral inflammation affects brain pathology in the AppNL-G-Fmouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications.* 2021 m. spalio 7 d.;9(1):163.
20. Abdelmoaty MM, Yeapuri P, Machhi J, Lu Y, Namminga KL, Kadry R, ir kt. Immune senescence in aged APP/PS1 mice. *NeuroImmune Pharm Ther.* 2023 m. rugsėjo;2(3):317–30.
21. Leng F, Hinz R, Gentleman S, Hampshire A, Dani M, Brooks DJ, ir kt. Neuroinflammation is independently associated with brain network dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2023 m. kovo;28(3):1303–11.
22. Lopez-Rodriguez AB, Hennessy E, Murray CL, Nazmi A, Delaney HJ, Healy D, ir kt. Acute systemic inflammation exacerbates neuroinflammation in Alzheimer's disease: IL-1 β drives amplified responses in primed astrocytes and neuronal network dysfunction. *Alzheimers Dement.* 2021 m. spalio;17(10):1735–55.
23. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, ir kt. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000 m.;21(3):383–421.
24. Park J, Baik SH, Mook-Jung I, Irimia D, Cho H. Mimicry of Central-Peripheral Immunity in Alzheimer's Disease and Discovery of Neurodegenerative Roles in Neutrophil. *Front Immunol.* 2019 m.;10:2231.
25. Gupta P, Sil S, Ghosh R, Ghosh A, Ghosh T. Intracerebroventricular A β -Induced Neuroinflammation Alters Peripheral Immune Responses in Rats. *J Mol Neurosci.* 2018 m. gruodžio;66(4):572–86.
26. Di Benedetto G, Burgaletto C, Carta AR, Saccone S, Lempereur L, Mulas G, ir kt. Beneficial effects of curtailing immune susceptibility in an Alzheimer's disease model. *J Neuroinflammation.* 2019 m. rugpjūčio 13 d.;16(1):166.
27. Yuan L, Xie L, Zhang H, Zhang Y, Wei Y, Feng J, ir kt. Low-dose IL-2 Treatment Rescues Cognitive Deficits by Repairing the Imbalance Between Treg and Th17 Cells at the Middle Alzheimer's Disease Stage. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2023 m. gruodžio;18(4):674–89.
28. Jaworski DM. Developmental regulation of membrane type-5 matrix metalloproteinase (MT5-MMP) expression in the rat nervous system. *Brain Res.* 2000 m. kovo 31 d.;860(1–2):174–7.
29. Pilat D, Paumier JM, García-González L, Louis L, Stephan D, Manrique C, ir kt. MT5-MMP promotes neuroinflammation, neuronal excitability and A β production in primary neuron/astrocyte cultures from the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2022 m. kovo 11 d.;19(1):65.
30. Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomeningeal cells. *J Pharmacol Sci.* 2014 m.;126(1):8–13.
31. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013 m.;36(4):665–77.
32. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013 m. kovo;69(1):137–43.
33. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020 m. rugsėjo;132(17–18):493–8.
34. Gili LM, Midttun Ø, Refsum H, Ulvik A, Advani R, Smith AD, ir kt. Kynurenine Pathway Metabolites in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017 m.;60(2):495–504.
35. Wang RPH, Huang J, Chan KWY, Leung WK, Goto T, Ho YS, ir kt. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2023 m. kovo 13 d.;20(1):71.

36. Qian X, Lin X, Hu W, Zhang L, Chen W, Zhang S, ir kt. Intestinal homeostasis disrupted by Periodontitis exacerbates Alzheimer's Disease in APP/PS1 mice. *J Neuroinflammation*. 2024 m. spalio 18 d.;21(1):263.
37. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, ir kt. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012 m. gegužės;8(3):196–203.
38. Troci A, Philippen S, Rausch P, Rave J, Weyland G, Niemann K, ir kt. Disease- and stage-specific alterations of the oral and fecal microbiota in Alzheimer's disease. *PNAS Nexus*. 2024 m. sausio;3(1):pgad427.
39. Yang I, Arthur RA, Zhao L, Clark J, Hu Y, Corwin EJ, ir kt. The oral microbiome and inflammation in mild cognitive impairment. *Exp Gerontol*. 2021 m. gegužės;147:111273.
40. Lu J, Zhang S, Huang Y, Qian J, Tan B, Qian X, ir kt. Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. *Gut Microbes*. 2022 m.;14(1):2126272.
41. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MSV, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 m. lapkričio;80(11):1206–11.
42. Tang Z, Liang D, Cheng M, Su X, Liu R, Zhang Y, ir kt. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and Its Underlying Mechanisms on Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation in Sprague-Dawley Rats. *J Mol Neurosci*. 2021 m. sausio;71(1):89–100.
43. Qiu Y, Zhao Y, He G, Yang D. *Porphyromonas gingivalis* and Its Outer Membrane Vesicles Induce Neuroinflammation in Mice Through Distinct Mechanisms. *Immun Inflamm Dis*. 2025 m. vasario;13(2):e70135.
44. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, ir kt. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019 m. sausio;5(1):eaau3333.
45. Cheng X, Chi L, Lin T, Liang F, Pei Z, Sun J, ir kt. Exogenous monocyte myeloid-derived suppressor cells ameliorate immune imbalance, neuroinflammation and cognitive impairment in 5xFAD mice infected with *Porphyromonas gingivalis*. *J Neuroinflammation*. 2023 m. kovo 2 d.;20(1):55.
46. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 2015 m.;7:29143.
47. Takeda S, Sato N, Ikimura K, Nishino H, Rakugi H, Morishita R. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer disease mouse model. *Neurobiol Aging*. 2013 m. rugpjūtis;34(8):2064–70.
48. Jiang M, Zhang X, Yan X, Mizutani S, Kashiwazaki H, Ni J, ir kt. GSK3 β is involved in promoting Alzheimer's disease pathologies following chronic systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in amyloid precursor proteinNL-F/NL-F knock-in mice. *Brain Behav Immun*. 2021 m. lapkričio;98:1–12.
49. Qiu C, Yuan Z, He Z, Chen H, Liao Y, Li S, ir kt. Lipopolysaccharide Preparation Derived From *Porphyromonas gingivalis* Induces a Weaker Immuno-Inflammatory Response in BV-2 Microglial Cells Than *Escherichia coli* by Differentially Activating TLR2/4-Mediated NF- κ B/STAT3 Signaling Pathways. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 m.;11:606986.
50. Nonaka S, Kadowaki T, Nakanishi H. Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* increase permeability in human cerebral microvascular endothelial cells through intracellular degradation of tight junction proteins. *Neurochemistry International*. 2022 m. kovo 1 d.;154:105282.
51. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020 m. vasario;19(2):179–94.

52. Chen Q, Shi J, Yu G, Xie H, Yu S, Xu J, ir kt. Gut microbiota dysbiosis in patients with Alzheimer's disease and correlation with multiple cognitive domains. *Front Aging Neurosci.* 2024 m. lapkričio 27 d.;16:1478557.
53. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 m.;28(2):203–9.
54. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024 m. kovo 1 d.;19(2):275–93.
55. Salazar J, Durán P, Díaz MP, Chacín M, Santeliz R, Mengual E, ir kt. Exploring the Relationship between the Gut Microbiota and Ageing: A Possible Age Modulator. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 m. gegužės 17 d.;20(10):5845.
56. Alseghiani AS, Shah ZA. Age-dependent sex differences in cofilin1 pathway (LIMK1/SSH1) and its association with AD biomarkers after chronic systemic inflammation in mice. *Neurobiol Aging.* 2024 m. gruodžio;144:43–55.
57. Shukla PK, Delotterie DF, Xiao J, Pierre JF, Rao R, McDonald MP, ir kt. Alterations in the Gut-Microbial-Inflammasome-Brain Axis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Cells.* 2021 m. balandžio 1 d.;10(4):779.
58. He C, Jiang J, Liu J, Zhou L, Ge Y, Yang Z. *Pseudostellaria heterophylla* polysaccharide mitigates Alzheimer's-like pathology via regulating the microbiota-gut-brain axis in 5 × FAD mice. *Int J Biol Macromol.* 2024 m. birželio;270(Pt 2):132372.
59. Cui J, Xiao S, Cao Y, Zhang Y, Yang J, Zheng L, ir kt. Organophosphate Insecticide Malathion Induces Alzheimer's Disease-Like Cognitive Impairment in Mice: Evidence of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Environ Sci Technol.* 2024 m. lapkričio 15 d.;
60. Shen H, Guan Q, Zhang X, Yuan C, Tan Z, Zhai L, ir kt. New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: The activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 m. birželio 8 d.;100:109884.
61. Sohrabi M, Pecoraro HL, Combs CK. Gut Inflammation Induced by Dextran Sulfate Sodium Exacerbates Amyloid-β Plaque Deposition in the AppNL-G-F Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2021 m.;79(3):1235–55.
62. Lorenzini L, Zanella L, Sannia M, Baldassarro VA, Moretti M, Cescatti M, ir kt. Experimental colitis in young Tg2576 mice accelerates the onset of an Alzheimer's-like clinical phenotype. *Alzheimers Res Ther.* 2024 m. gegužės 21 d.;16(1):116.
63. Houser MC, Caudle WM, Chang J, Kannarkat GT, Yang Y, Kelly SD, ir kt. Experimental colitis promotes sustained, sex-dependent, T-cell-associated neuroinflammation and parkinsonian neuropathology. *Acta Neuropathol Commun.* 2021 m. rugpjūčio 19 d.;9(1):139.
64. Prajapati SK, Wang S, Mishra SP, Jain S, Yadav H. Protection of Alzheimer's disease progression by a human-origin probiotics cocktail. *Sci Rep.* 2025 m. sausio 10 d.;15(1):1589.
65. Hoffman JD, Yanckello LM, Chlipala G, Hammond TC, McCulloch SD, Parikh I, ir kt. Dietary inulin alters the gut microbiome, enhances systemic metabolism and reduces neuroinflammation in an APOE4 mouse model. *PLoS One.* 2019 m.;14(8):e0221828.
66. Mohammadi G, Dargahi L, Peymani A, Mirzanejad Y, Alizadeh SA, Naserpour T, ir kt. The Effects of Probiotic Formulation Pretreatment (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) on a Lipopolysaccharide Rat Model. *J Am Coll Nutr.* 2019 m.;38(3):209–17.
67. Salmani H, Hosseini M, Baghcheghi Y, Samadi-Noshahr Z. The brain consequences of systemic inflammation were not fully alleviated by ibuprofen treatment in mice. *Pharmacol Rep.* 2021 m. vasario;73(1):130–42.
68. Cangalaya C, Wegmann S, Sun W, Diez L, Gottfried A, Richter K, ir kt. Real-time mechanisms of exacerbated synaptic remodeling by microglia in acute models of systemic inflammation and tauopathy. *Brain Behav Immun.* 2023 m. gegužės;110:245–59.

69. Frausto DM, Engen PA, Naqib A, Jackson A, Tran L, Green SJ, ir kt. Impact of alcohol-induced intestinal microbiota dysbiosis in a rodent model of Alzheimer's disease. *Front Aging*. 2022 m.;3:916336.
70. Wang Y, An Y, Ma W, Yu H, Lu Y, Zhang X, ir kt. 27-Hydroxycholesterol contributes to cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice through microbiota dysbiosis and intestinal barrier dysfunction. *J Neuroinflammation*. 2020 m. birželio 27 d.;17(1):199.
71. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, ir kt. The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR41 and GPR43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids*. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 m. kovo 28 d.;278(13):11312–9.
72. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, ir kt. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015 m. sausio 23 d.;347(6220):1260419.
73. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 m. rugpjūčio;16(8):461–78.
74. Chi H, Cao W, Zhang M, Su D, Yang H, Li Z, ir kt. Environmental noise stress disturbs commensal microbiota homeostasis and induces oxi-inflammation and AD-like neuropathology through epithelial barrier disruption in the EOAD mouse model. *J Neuroinflammation*. 2021 m. sausio 6 d.;18(1):9.
75. Smith GS, Barrett FS, Joo JH, Nassery N, Savonenko A, Sodums DJ, ir kt. Molecular imaging of serotonin degeneration in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Disease*. 2017 m. rugsėjo 1 d.;105:33–41.
76. Bai X, Edden RAE, Gao F, Wang G, Wu L, Zhao B, ir kt. Decreased γ -aminobutyric acid levels in the parietal region of patients with Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging*. 2015 m. gegužės;41(5):1326–31.
77. Mitchell N, Catenacci V, Wyatt HR, Hill JO. OBESITY: OVERVIEW OF AN EPIDEMIC. *Psychiatr Clin North Am*. 2011 m. gruodžio;34(4):717–32.
78. Dolatshahi M, Commean PK, Rahmani F, Xu Y, Liu J, Hosseinzadeh Kassani S, ir kt. Relationships between abdominal adipose tissue and neuroinflammation with diffusion basis spectrum imaging in midlife obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2025 m. sausio;33(1):41–53.
79. Metzler-Baddeley C, Mole JP, Leonaviciute E, Sims R, Kidd EJ, Ertefai B, ir kt. Sex-specific effects of central adiposity and inflammatory markers on limbic microstructure. *Neuroimage*. 2019 m. balandžio 1 d.;189:793–803.
80. Mengr A, Strnadová V, Strnad Š, Vrkoslav V, Pelantová H, Kuzma M, ir kt. Feeding High-Fat Diet Accelerates Development of Peripheral and Central Insulin Resistance and Inflammation and Worsens AD-like Pathology in APP/PS1 Mice. *Nutrients*. 2023 m. rugpjūčio 23 d.;15(17):3690.
81. Barron AM, Tokunaga M, Zhang MR, Ji B, Suhara T, Higuchi M. Assessment of neuroinflammation in a mouse model of obesity and β -amyloidosis using PET. *J Neuroinflammation*. 2016 m. rugpjūčio 31 d.;13(1):221.
82. Wang Q, Yuan J, Yu Z, Lin L, Jiang Y, Cao Z, ir kt. FGF21 Attenuates High-Fat Diet-Induced Cognitive Impairment via Metabolic Regulation and Anti-inflammation of Obese Mice. *Mol Neurobiol*. 2018 m. birželio;55(6):4702–17.
83. Yeh CW, Liu HK, Lin LC, Liou KT, Huang YC, Lin CH, ir kt. Xuefu Zhuyu decoction ameliorates obesity, hepatic steatosis, neuroinflammation, amyloid deposition and cognition impairment in metabolically stressed APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *J Ethnopharmacol*. 2017 m. rugsėjo 14 d.;209:50–61.
84. Ettcheto M, Sánchez-Lopez E, Cano A, Carrasco M, Herrera K, Manzone PR, ir kt. Dexibuprofen ameliorates peripheral and central risk factors associated with Alzheimer's disease in metabolically stressed APP^{swe}/PS1^{dE9} mice. *Cell Biosci*. 2021 m. liepos 22 d.;11(1):141.

85. Poxleitner M, Hoffmann SHL, Berezhnoy G, Ionescu TM, Gonzalez-Menendez I, Maier FC, ir kt. Western diet increases brain metabolism and adaptive immune responses in a mouse model of amyloidosis. *J Neuroinflammation*. 2024 m. gegužės 14 d.;21(1):129.
86. Więckowska-Gacek A, Mietelska-Porowska A, Chutorański D, Wydrych M, Długosz J, Wojda U. Western Diet Induces Impairment of Liver-Brain Axis Accelerating Neuroinflammation and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021 m.;13:654509.
87. MacPherson KP, Eidson LN, Houser MC, Weiss BE, Golihue JL, Herrick MK, ir kt. Soluble TNF mediates amyloid-independent, diet-induced alterations to immune and neuronal functions in an Alzheimer's disease mouse model. *Front Cell Neurosci*. 2023 m.;17:895017.
88. Pfohl M, DaSilva NA, Marques E, Agudelo J, Liu C, Goedken M, ir kt. Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of a standardized pomegranate (*Punica granatum*) fruit extract in high fat diet-induced obese C57BL/6 mice. *Int J Food Sci Nutr*. 2021 m. birželio;72(4):499–510.
89. Robison LS, Gannon OJ, Thomas MA, Salinero AE, Abi-Ghanem C, Poitelon Y, ir kt. Role of sex and high-fat diet in metabolic and hypothalamic disturbances in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2020 m. rugsėjo 29 d.;17(1):285.
90. Martino Adami PV, Galeano P, Wallinger ML, Quijano C, Rabossi A, Pagano ES, ir kt. Worsening of memory deficit induced by energy-dense diet in a rat model of early-Alzheimer's disease is associated to neurotoxic A β species and independent of neuroinflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 m. kovo;1863(3):731–43.
91. Kisioglu B, Onal E, Karabulut D, Onbasilar I, Akyol A. Neuroprotective Roles of Lauric Acid and Resveratrol: Shared Benefits in Neuroinflammation and Anxiety, Distinct Effects on Memory Enhancement. *Food Sci Nutr*. 2024 m. lapkričio;12(11):9735–48.
92. Elzinga SE, Henn R, Murdock BJ, Kim B, Hayes JM, Mendelson F, ir kt. cGAS/STING and innate brain inflammation following acute high-fat feeding. *Front Immunol*. 2022 m.;13:1012594.
93. Di Cataldo V, Gélöën A, Langlois JB, Chauveau F, Thézé B, Hubert V, ir kt. Exercise Does Not Protect against Peripheral and Central Effects of a High Cholesterol Diet Given Ad libitum in Old ApoE $^{-/-}$ Mice. *Front Physiol*. 2016 m.;7:453.
94. Bae HR, Shin SK, Lee JY, Choi SS, Kwon EY. Chronological Dynamics of Neuroinflammatory Responses in a High-Fat Diet Mouse Model. *Int J Mol Sci*. 2024 m. lapkričio 29 d.;25(23):12834.
95. Pastorello Y, Russo AP, Bănescu C, Caprio V, Gáll Z, Potempa L, ir kt. Brain Vascular Expression of Monomeric C-Reactive Protein Is Blocked by C10M Following Intraperitoneal Injection in an ApoE $^{-/-}$ Murine Model of Dyslipidemia: An Immunohistochemical Analysis. *Cureus*. 2024 m. gegužės;16(5):e60682.
96. Kim DS, Kang S, Moon NR, Shin BK, Park S. Zeaxanthin and Lutein Ameliorate Alzheimer's Disease-like Pathology: Modulation of Insulin Resistance, Neuroinflammation, and Acetylcholinesterase Activity in an Amyloid- β Rat Model. *Int J Mol Sci*. 2024 m. rugsėjo 11 d.;25(18):9828.
97. Li H, Cao Z, Liu C, Wang Y, Wang L, Tang Y, ir kt. Quercetin Inhibits Neuronal Pyroptosis and Ferroptosis by Modulating Microglial M1/M2 Polarization in Atherosclerosis. *J Agric Food Chem*. 2024 m. gegužės 29 d.;72(21):12156–70.
98. Tucsek Z, Toth P, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, Koller A, ir kt. Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 m. spalio;69(10):1212–26.
99. Moser VA, Uchoa MF, Pike CJ. TLR4 inhibitor TAK-242 attenuates the adverse neural effects of diet-induced obesity. *J Neuroinflammation*. 2018 m. lapkričio 5 d.;15(1):306.
100. Ye L, Jia G, Li Y, Wang Y, Chen H, Yu L, ir kt. C1q/TNF-related protein 4 restores leptin sensitivity by downregulating NF- κ B signaling and microglial activation. *J Neuroinflammation*. 2021 m. liepos 18 d.;18(1):159.

101. Denver P, English A, McClean PL. Inflammation, insulin signaling and cognitive function in aged APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun*. 2018 m. gegužės;70:423–34.
102. Meunier J, Borjini N, Gillis C, Villard V, Maurice T. Brain toxicity and inflammation induced in vivo in mice by the amyloid- β forty-two inducer A β 42, a roscovitine derivative. *J Alzheimers Dis*. 2015 m.;44(2):507–24.
103. Huang X, Huang S, Fu F, Song J, Zhang Y, Yue F. Characterization of preclinical Alzheimer's disease model: spontaneous type 2 diabetic cynomolgus monkeys with systemic pro-inflammation, positive biomarkers and developing AD-like pathology. *Alzheimers Res Ther*. 2024 m. kovo 8 d.;16(1):52.
104. Zeinivand M, Nahavandi A, Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Golab F. Dalteparin as a Novel Therapeutic Agent to Prevent Diabetic Encephalopathy by Targeting Oxidative Stress and Inflammation. *Basic Clin Neurosci*. 2020 m.;11(6):795–804.
105. Yang X, Xu Y, Gao W, Wang L, Zhao X, Liu G, ir kt. Hyperinsulinemia-induced microglial mitochondrial dynamic and metabolic alterations lead to neuroinflammation in vivo and in vitro. *Front Neurosci*. 2022 m.;16:1036872.
106. Jeong EA, Lee J, Shin HJ, Lee JY, Kim KE, An HS, ir kt. Tonicity-responsive enhancer-binding protein promotes diabetic neuroinflammation and cognitive impairment via upregulation of lipocalin-2. *J Neuroinflammation*. 2021 m. lapkričio 29 d.;18(1):278.
107. Franklin Z, Hull C, Delibegovic M, Platt B. Pharmacological PTP1B inhibition rescues motor learning, neuroinflammation, and hyperglycaemia in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2024 m. gruodžio 11 d.;385:115115.
108. Mehta NH, Zhou L, Li Y, McIntire LB, Nordvig A, Butler T, ir kt. Peripheral immune cell imbalance is associated with cortical beta-amyloid deposition and longitudinal cognitive decline. *Sci Rep*. 2023 m. gegužės 31 d.;13(1):8847.
109. van Olst L, Kamermans A, Halters S, van der Pol SMA, Rodriguez E, Verberk IMW, ir kt. Adaptive immune changes associate with clinical progression of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2024 m. balandžio 24 d.;19(1):38.
110. Marsh SE, Abud EM, Lakatos A, Karimzadeh A, Yeung ST, Davtyan H, ir kt. The adaptive immune system restrains Alzheimer's disease pathogenesis by modulating microglial function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 m. kovo 1 d.;113(9):E1316-1325.
111. St-Amour I, Bosoi CR, Paré I, Ignatius Arokia Doss PM, Rangachari M, Hébert SS, ir kt. Peripheral adaptive immunity of the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019 m. sausio 5 d.;16(1):3.
112. Gironi M, Borgiani B, Farina E, Mariani E, Cursano C, Alberoni M, ir kt. A global immune deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment disclosed by a novel data mining process. *J Alzheimers Dis*. 2015 m.;43(4):1199–213.
113. Thome AD, Faridar A, Beers DR, Thonhoff JR, Zhao W, Wen S, ir kt. Functional alterations of myeloid cells during the course of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2018 m. lapkričio 13 d.;13(1):61.
114. Coales I, Tsartsalis S, Fancy N, Weinert M, Clode D, Owen D, ir kt. Alzheimer's disease-related transcriptional sex differences in myeloid cells. *J Neuroinflammation*. 2022 m. spalio 5 d.;19(1):247.
115. Unda SR, Antoniazzi AM, Altschul DJ, Marongiu R. Peripheral Leukocytosis Predicts Cognitive Decline but Not Behavioral Disturbances: A Nationwide Study of Alzheimer's and Parkinson's Disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2021 m.;50(2):143–52.
116. Scarabino D, Peconi M, Broggio E, Gambina G, Maggi E, Armeli F, ir kt. Relationship between proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18) and leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2020 m. liepos 15 d.;136:110945.
117. Paul WE. *Fundamental Immunology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1313 p.

118. Zhang F, Xia Y, Su J, Quan F, Zhou H, Li Q, ir kt. Neutrophil diversity and function in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 m. gruodžio 6 d.;9(1):343.
119. van der Willik KD, Fani L, Rizopoulos D, Licher S, Fest J, Schagen SB, ir kt. Balance between innate versus adaptive immune system and the risk of dementia: a population-based cohort study. *J Neuroinflammation*. 2019 m. kovo 30 d.;16(1):68.
120. Bawa KK, Krance SH, Herrmann N, Cogo-Moreira H, Ouk M, Yu D, ir kt. A peripheral neutrophil-related inflammatory factor predicts a decline in executive function in mild Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2020 m. kovo 14 d.;17(1):84.
121. Rembach A, Watt AD, Wilson WJ, Rainey-Smith S, Ellis KA, Rowe CC, ir kt. An increased neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease is a function of age and is weakly correlated with neocortical amyloid accumulation. *J Neuroimmunol*. 2014 m. rugpjūčio 15 d.;273(1–2):65–71.
122. Dong Y, Lagarde J, Xicota L, Corne H, Chantran Y, Chaigneau T, ir kt. Neutrophil hyperactivation correlates with Alzheimer's disease progression. *Ann Neurol*. 2018 m. vasario;83(2):387–405.
123. Ciaramella A, Salani F, Bizzoni F, Orfei MD, Caltagirone C, Spalletta G, ir kt. Myeloid dendritic cells are decreased in peripheral blood of Alzheimer's disease patients in association with disease progression and severity of depressive symptoms. *J Neuroinflammation*. 2016 m. sausio 25 d.;13:18.
124. Crispoltoni L, Stabile AM, Pistilli A, Venturelli M, Cerulli G, Fonte C, ir kt. Changes in Plasma β -NGF and Its Receptors Expression on Peripheral Blood Monocytes During Alzheimer's Disease Progression. *J Alzheimers Dis*. 2017 m.;55(3):1005–17.
125. Munawara U, Catanzaro M, Xu W, Tan C, Hirokawa K, Bosco N, ir kt. Hyperactivation of monocytes and macrophages in MCI patients contributes to the progression of Alzheimer's disease. *Immun Ageing*. 2021 m. birželio 21 d.;18(1):29.
126. Garfias S, Tamaya Domínguez B, Toledo Rojas A, Arroyo M, Rodríguez U, Boll C, ir kt. Peripheral blood lymphocyte phenotypes in Alzheimer and Parkinson's diseases. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 m. kovo;37(2):110–21.
127. Lueg G, Gross CC, Lohmann H, Johnen A, Kemmling A, Deppe M, ir kt. Clinical relevance of specific T-cell activation in the blood and cerebrospinal fluid of patients with mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015 m. sausio;36(1):81–9.
128. Kimura K, Nishigori R, Hamatani M, Sawamura M, Ashida S, Fujii C, ir kt. Resident Memory-like CD8+ T Cells Are Involved in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases in the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024 m. sausio;11(1):e200172.
129. Yasuno F, Kazui H, Kajimoto K, Ihara M, Morita N, Taguchi A, ir kt. Mutual effect of cerebral amyloid β and peripheral lymphocytes in cognitively normal older individuals. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 m. gruodžio;32(12):e93–9.
130. Zhang YJ, Cheng Y, Tang HL, Yue Q, Cai XY, Lu ZJ, ir kt. APOE ϵ 4-associated downregulation of the IL-7/IL-7R pathway in effector memory T cells: Implications for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2024 m. rugsėjo;20(9):6441–55.
131. Fu J, Duan J, Mo J, Xiao H, Huang Y, Chen W, ir kt. Mild Cognitive Impairment Patients Have Higher Regulatory T-Cell Proportions Compared With Alzheimer's Disease-Related Dementia Patients. *Front Aging Neurosci*. 2020 m.;12:624304.
132. Liu B, Luo W, Huang L, Wei C, Huang X, Liu J, ir kt. Migration Inhibition Factor Secreted by Peripheral Blood Memory B Cells Binding to CD74-CD44 Receptor Complex Drives Macrophage Behavior in Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2024 m.;39:15333175241238577.
133. Oikonomidi A, Tautvydaitė D, Gholamrezaee MM, Henry H, Bacher M, Popp J. Macrophage Migration Inhibitory Factor is Associated with Biomarkers of Alzheimer's Disease Pathology and

Predicts Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017 m.;60(1):273–81.

134. Wilk CM, Cathomas F, Török O, Le Berichel J, Park MD, Bigenwald C, ir kt. Circulating senescent myeloid cells infiltrate the brain and cause neurodegeneration in histiocytic disorders. *Immunity.* 2023 m. gruodžio 12 d.;56(12):2790-2802.e6.

135. Wrona D, Majkutewicz I, Świątek G, Dunacka J, Grembecka B, Glac W. Dimethyl Fumarate as the Peripheral Blood Inflammatory Mediators Inhibitor in Prevention of Streptozotocin-Induced Neuroinflammation in Aged Rats. *J Inflamm Res.* 2022 m.;15:33–52.

136. Nefodova A, Rudyk M, Dovhyi R, Dovbynchuk T, Dzubenko N, Tolstanova G, ir kt. Systemic inflammation in Aβ1-40-induced Alzheimer's disease model: New translational opportunities. *Brain Res.* 2024 m. rugpjūčio 15 d.;1837:148960.

137. Koronyo Y, Salumbides BC, Sheyn J, Pelissier L, Li S, Ljubimov V, ir kt. Therapeutic effects of glatiramer acetate and grafted CD115⁺ monocytes in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain.* 2015 m. rugpjūčio;138(Pt 8):2399–422.

138. Hohsfield LA, Humpel C. Intravenous infusion of monocytes isolated from 2-week-old mice enhances clearance of Beta-amyloid plaques in an Alzheimer mouse model. *PLoS One.* 2015 m.;10(4):e0121930.

139. MacPherson KP, Sompol P, Kannarkat GT, Chang J, Sniffen L, Wildner ME, ir kt. Peripheral administration of the soluble TNF inhibitor XPro1595 modifies brain immune cell profiles, decreases beta-amyloid plaque load, and rescues impaired long-term potentiation in 5xFAD mice. *Neurobiol Dis.* 2017 m. birželio;102:81–95.

140. Machhi J, Yeapuri P, Lu Y, Foster E, Chikhale R, Herskovitz J, ir kt. CD4⁺ effector T cells accelerate Alzheimer's disease in mice. *J Neuroinflammation.* 2021 m. lapkričio 19 d.;18(1):272.

141. Rosset MB, Lui G, Dansokho C, Chaigneau T, Dorothée G. Vaccine-induced Aβ-specific CD8⁺ T cells do not trigger autoimmune neuroinflammation in a murine model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2015 m. gegužės 16 d.;12:95.

142. He Y, Li H, Zhang F, Zhang G, Tang X, Zhu T, ir kt. Immunotherapeutic effects of lymphocytes co-cultured with human cord blood-derived multipotent stem cells transplantation on APP/PS1 mice. *Behav Brain Res.* 2016 m. gruodžio 15 d.;315:94–102.

143. Dansokho C, Ait Ahmed D, Aid S, Toly-Ndour C, Chaigneau T, Calle V, ir kt. Regulatory T cells delay disease progression in Alzheimer-like pathology. *Brain.* 2016 m. balandžio;139(Pt 4):1237–51.

144. Baruch K, Rosenzweig N, Kertser A, Deczkowska A, Sharif AM, Spinrad A, ir kt. Breaking immune tolerance by targeting Foxp3(+) regulatory T cells mitigates Alzheimer's disease pathology. *Nat Commun.* 2015 m. rugpjūčio 18 d.;6:7967.

145. Cantone AF, Burgaletto C, Di Benedetto G, Gaudio G, Giallongo C, Caltabiano R, ir kt. Rebalancing Immune Interactions within the Brain-Spleen Axis Mitigates Neuroinflammation in an Aging Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2025 m. vasario 7 d.;20(1):15.

146. Sil S, Ghosh A, Ghosh T. Impairment of blood brain barrier is related with the neuroinflammation induced peripheral immune status in intracerebroventricular colchicine injected rats: An experimental study with mannitol. *Brain Res.* 2016 m. rugsėjo 1 d.;1646:278–86.

147. Vasunilashorn SM, Dillon ST, Chan NY, Fong TG, Joseph M, Tripp B, ir kt. Proteome-Wide Analysis Using SOMAscan Identifies and Validates Chitinase-3-Like Protein 1 as a Risk and Disease Marker of Delirium Among Older Adults Undergoing Major Elective Surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022 m. kovo 3 d.;77(3):484–93.

148. Craig-Schapiro R, Perrin RJ, Roe CM, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, ir kt. YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2010 m. lapkričio 15 d.;68(10):903–12.

149. Vasunilashorn SM, Ngo LH, Dillon ST, Fong TG, Carlyle BC, Kivisäkk P, ir kt. Plasma and cerebrospinal fluid inflammation and the blood-brain barrier in older surgical patients: the Role of Inflammation after Surgery for Elders (RISE) study. *J Neuroinflammation*. 2021 m. balandžio 30 d.;18(1):103.
150. David-Bercholz J, Acker L, Caceres AI, Wu PY, Goenka S, Franklin NO, ir kt. Conserved YKL-40 changes in mice and humans after postoperative delirium. *Brain Behav Immun Health*. 2022 m. gruodžio;26:100555.
151. Giunta B, Obregon D, Velisetty R, Sanberg PR, Borlongan CV, Tan J. The immunology of traumatic brain injury: a prime target for Alzheimer's disease prevention. *J Neuroinflammation*. 2012 m. rugpjūčio 1 d.;9:185.
152. Cohen ML, Tulskey DS, Holdnack JA, Carlozzi NE, Wong A, Magasi S, ir kt. Cognition among community-dwelling individuals with spinal cord injury. *Rehabil Psychol*. 2017 m. lapkričio;62(4):425–34.
153. Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Farías GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci*. 2014 m.;8:112.
154. Obulesu M, Jhansilakshmi M. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: an understanding of physiology and pathology. *Int J Neurosci*. 2014 m. balandžio;124(4):227–35.
155. Schneider L, Reichert E, Faulkner J, Reichert B, Sonnen J, Hawryluk GWJ. CNS inflammation and neurodegeneration: sequelae of peripheral inoculation with spinal cord tissue in rat. *J Neurosurg*. 2020 m. kovo 1 d.;132(3):933–44.
156. Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, Fenger-Grøn M, Christensen J, Benros ME, ir kt. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2018 m. gegužės;5(5):424–31.
157. Schönberger M, Ponsford J, Reutens D, Beare R, O'Sullivan R. The Relationship between age, injury severity, and MRI findings after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2009 m. gruodžio;26(12):2157–67.
158. Himanen L, Portin R, Isoniemi H, Helenius H, Kurki T, Tenovuo O. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury: a 30-year follow-up study. *Neurology*. 2006 m. sausio 24 d.;66(2):187–92.
159. Morganti JM, Riparip LK, Chou A, Liu S, Gupta N, Rosi S. Age exacerbates the CCR2/5-mediated neuroinflammatory response to traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2016 m. balandžio 18 d.;13(1):80.
160. Gyoneva S, Kim D, Katsumoto A, Kokiko-Cochran ON, Lamb BT, Ransohoff RM. Ccr2 deletion dissociates cavity size and tau pathology after mild traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2015 m. gruodžio 3 d.;12:228.
161. Li T, Li L, Peng R, Hao H, Zhang H, Gao Y, ir kt. Abrocitinib Attenuates Microglia-Mediated Neuroinflammation after Traumatic Brain Injury via Inhibiting the JAK1/STAT1/NF-κB Pathway. *Cells*. 2022 m. lapkričio 13 d.;11(22):3588.
162. Cai L, Gong Q, Qi L, Xu T, Suo Q, Li X, ir kt. ACT001 attenuates microglia-mediated neuroinflammation after traumatic brain injury via inhibiting AKT/NFκB/NLRP3 pathway. *Cell Communication and Signaling*. 2022 m. balandžio 23 d.;20(1):56.
163. Hsueh SC, Scerba MT, Tweedie D, Lecca D, Kim DS, Baig AM, ir kt. Activity of a Novel Anti-Inflammatory Agent F-3,6'-dithiopomalidomide as a Treatment for Traumatic Brain Injury. *Biomedicines*. 2022 m. rugsėjo 30 d.;10(10):2449.
164. Saber M, Kokiko-Cochran O, Puntambekar SS, Lathia JD, Lamb BT. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 Deficiency Alters Acute Macrophage Distribution and Improves Recovery after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017 m. sausio 15 d.;34(2):423–35.

165. Lu Y, Saibro-Girardi C, Fitz NF, McGuire MR, Ostach MA, Mamun-Or-Rashid ANM, ir kt. Multi-transcriptomics reveals brain cellular responses to peripheral infection in Alzheimer's disease model mice. *Cell Rep.* 2023 m. liepos 25 d.;42(7):112785.
166. Möhle L, Israel N, Paarmann K, Krohn M, Pietkiewicz S, Müller A, ir kt. Chronic *Toxoplasma gondii* infection enhances β -amyloid phagocytosis and clearance by recruited monocytes. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 m. kovo 16 d.;4:25.
167. Liu X, Chen P, Wu W, Zhong M, Dong S, Lin H, ir kt. Compound (E)-2-(3,4-dihydroxystyryl)-3-hydroxy-4H-pyran-4-one downregulation of Galectin-3 ameliorates A β pathogenesis-induced neuroinflammation in 5 $\times$ FAD mice. *Life Sci.* 2024 m. lapkričio 15 d.;357:123085.
168. Chiang YK, Lin YS, Chen CY, Lirng JF, Yang YH, Lee WJ, ir kt. Different Splice Isoforms of Peripheral Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 mRNA Expressions are Associated With Cognitive Decline in Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease and Reflect Central Neuroinflammation. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2024 m.;39:15333175241243183.
169. Craig A, Guest R, Tran Y, Middleton J. Cognitive Impairment and Mood States after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma.* 2017 m. kovo 15 d.;34(6):1156–63.
170. Harris SA, Harris EA. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2015 m. rugsėjo 9 d.;48(2):319–53.
171. Asby D, Boche D, Allan S, Love S, Miners JS. Systemic infection exacerbates cerebrovascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain.* 2021 m. liepos 28 d.;144(6):1869–83.
172. Rakic S, Hung YMA, Smith M, So D, Tayler HM, Varney W, ir kt. Systemic infection modifies the neuroinflammatory response in late stage Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 m. rugsėjo 7 d.;6(1):88.
173. Giacconi R, D'Aquila P, Baliotti M, Giuli C, Malavolta M, Piacenza F, ir kt. Bacterial DNAemia in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: Association with Cognitive Decline, Plasma BDNF Levels, and Inflammatory Response. *Int J Mol Sci.* 2022 m. gruodžio 21 d.;24(1):78.
174. Kirk RA, Kesner RP, Wang LM, Wu Q, Towner RA, Hoffman JM, ir kt. Lipopolysaccharide exposure in a rat sepsis model results in hippocampal amyloid- β plaque and phosphorylated tau deposition and corresponding behavioral deficits. *Geroscience.* 2019 m. rugpjūčio;41(4):467–81.
175. Tzanoulinou S, Brandi R, Arisi I, D'Onofrio M, Urfer SM, Sandi C, ir kt. Pathogen-free husbandry conditions alleviate behavioral deficits and neurodegeneration in AD10 anti-NGF mice. *J Alzheimers Dis.* 2014 m.;38(4):951–64.
176. McManus RM, Higgins SC, Mills KHG, Lynch MA. Respiratory infection promotes T cell infiltration and amyloid- β deposition in APP/PS1 mice. *Neurobiol Aging.* 2014 m. sausio;35(1):109–21.
177. Ohene Y, Morrey WJ, Powell E, Smethers KF, Luka N, South K, ir kt. MRI detects blood-brain barrier alterations in a rat model of Alzheimer's disease and lung infection. *Npj Imaging.* 2025 m.;3(1):8.
178. Abbott NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol.* 2000 m. balandžio;20(2):131–47.
179. Socodato R, Portugal CC, Domith I, Oliveira NA, Coreixas VSM, Loiola EC, ir kt. c-Src function is necessary and sufficient for triggering microglial cell activation. *Glia.* 2015 m.;63(3):497–511.
180. Wawrzeniak K, Gaur G, Sapi E, Senejani AG. Effect of *Borrelia burgdorferi* Outer Membrane Vesicles on Host Oxidative Stress Response. *Antibiotics (Basel).* 2020 m. gegužės 25 d.;9(5):275.
181. Parthasarathy G, Pattison MB, Midkiff CC. The FGF/FGFR system in the microglial neuroinflammation with *Borrelia burgdorferi*: likely intersectionality with other neurological conditions. *J Neuroinflammation.* 2023 m. sausio 17 d.;20(1):10.

182. Erickson MA, Logsdon AF, Rhea EM, Hansen KM, Holden SJ, Banks WA, ir kt. Blood-brain barrier penetration of non-replicating SARS-CoV-2 and S1 variants of concern induce neuroinflammation which is accentuated in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2023 m. kovo;109:251–68.
183. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, Bullock TA, McGary HM, Khan JA, ir kt. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease.* 2020 m. gruodžio 1 d.;146:105131.
184. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, ir kt. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci.* 2021 m. kovo;24(3):368–78.
185. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of Leukocyte Biology.* 2020 m. liepos 1 d.;108(1):17–41.
186. Frank MG, Nguyen KH, Ball JB, Hopkins S, Kelley T, Baratta MV, ir kt. SARS-CoV-2 spike S1 subunit induces neuroinflammatory, microglial and behavioral sickness responses: Evidence of PAMP-like properties. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2022 m. vasario 1 d.;100:267–77.
187. Kong D, Park KH, Kim DH, Kim NG, Lee SE, Shin N, ir kt. Cortical-blood vessel assembloids exhibit Alzheimer's disease phenotypes by activating glia after SARS-CoV-2 infection. *Cell Death Discov.* 2023 m. sausio 25 d.;9(1):32.
188. McGarry N, Murray CL, Garvey S, Wilkinson A, Tortorelli L, Ryan L, ir kt. Double stranded RNA drives anti-viral innate immune responses, sickness behavior and cognitive dysfunction dependent on dsRNA length, IFNAR1 expression and age. *Brain Behav Immun.* 2021 m. liepos;95:413–28.
189. Krynskiy SA, Malashenkova IK, Ogurtsov DP, Khailov NA, Chekulaeva EI, Shipulina OY, ir kt. [Herpesvirus infections and immunological disturbances in patients with different stages of Alzheimer's disease]. *Vopr Virusol.* 2021 m. gegužės 15 d.;66(2):129–39.
190. Hoehl S, Berger A, Ciesek S, Rabenau HF. Thirty years of CMV seroprevalence—a longitudinal analysis in a German university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 m. birželio 1 d.;39(6):1095–102.
191. Harrison MAA, Hochreiner EM, Benjamin BP, Lawler SE, Zvezdaryk KJ. Metabolic Reprogramming of Glioblastoma Cells during HCMV Infection Induces Secretome-Mediated Paracrine Effects in the Microenvironment. *Viruses.* 2022 m. sausio 7 d.;14(1):103.
192. Harrison MAA, Morris SL, Rudman GA, Rittenhouse DJ, Monk CH, Sakamuri SSVP, ir kt. Intermittent cytomegalovirus infection alters neurobiological metabolism and induces cognitive deficits in mice. *Brain Behav Immun.* 2024 m. kovo;117:36–50.
193. Costa Sa AC, Madsen H, Brown JR. Shared Molecular Signatures Across Neurodegenerative Diseases and Herpes Virus Infections Highlights Potential Mechanisms for Maladaptive Innate Immune Responses. *Sci Rep.* 2019 m. birželio 19 d.;9(1):8795.
194. Montacute R, Foley K, Forman R, Else KJ, Cruickshank SM, Allan SM. Enhanced susceptibility of triple transgenic Alzheimer's disease (3xTg-AD) mice to acute infection. *J Neuroinflammation.* 2017 m. kovo 11 d.;14(1):50.