

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.02.09

Адреса для листування: Христина Дуве, м. Тернопіль, вул.Тролейбусна, 14, 46000, Україна

Е-пошта: duve.khrystyna@gmail.com

Надійшла до редакції: 25.10.2023

Прийнята до друку: 31.10.2023

Опублікована: 22.12.2023

ORCID IDs

Христина Дуве:

<https://orcid.org/0000-0001-9036-2459>

Роберт Ольшевські:

<https://orcid.org/0000-0002-4210-5279>

Світлана Шкробот:

<https://orcid.org/0000-0002-5115-0207>

Наталія Шалабай:

<https://orcid.org/0000-0002-3709-3023>

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Христина Дуве, Світлана Шкробот;

Результати дослідження: Христина Дуве, Наталія Шалабай;

Написання: Христина Дуве, Світлана Шкробот;

Редагування та затвердження остаточного варіанту: Христина Дуве, Світлана Шкробот, Роберт Ольшевські.

Дозвіл комісії з питань біоетики: Дослідження схвалено Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського МОЗ України (протокол №74 від 01.09.2023 р.).

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2023

Вивчення асоціацій між поліморфізмом гена *IL1β* C3953T і клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними, гемодинамічними характеристиками та когнітивною дисфункцією в пацієнтів із постінфекційною енцефалопатією

Христина Дуве¹, Роберт Ольшевські²,
Світлана Шкробот¹, Наталія Шалабай¹

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна
²Національний інститут геріатрії, ревматології та реабілітації, Варшава, Польща

Метою дослідження було дослідити потенційний зв'язок між поліморфним варіантом C3953T гена інтерлейкін-1 бета (*IL1β*) і клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними, гемодинамічними характеристиками, а також когнітивною дисфункцією в пацієнтів із постінфекційною енцефалопатією (ПІЕ).

Матеріали і методи. Обстежено і включено в ретроспективний аналіз 128 хворих на постінфекційну енцефалопатію (ПІЕ), які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічних відділеннях КП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» Тернопільської обласної ради, м. Тернопіль, Україна, у 2021–2022 рр. 26 пацієнтам проводили молекулярно-генетичне дослідження в молекулярно-генетичній лабораторії ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ. Контрольна група складалася з 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми STATISTICA 10.0.

Результати. Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти генотипів поліморфного варіанту C3953T гена *IL1β* у хворих на ПІЕ показав вірогідний зв'язок між їх частотним розподілом і наявністю/відсутністю явищ гліозу ($p=0,009$). Таким чином, гліоз виявлено у всіх носіїв Т/Т генотипу поліморфного варіанту C3953T гена *IL1β*. Аналізуючи залежність змін, отриманих під час транскраніального доплерівського ультразвукового дослідження судин головного мозку, від поліморфного варіанту C3953T гена *IL1β* у хворих на ПІЕ, у всіх носіїв генотипу Т/Т діагностовано ангіоспазм ($p=0,038$) та вертебробазиллярну недостатність ($p=0,010$).

Висновки. Результати свідчать про доцільність подальших досліджень взаємодії між *IL1β* і гліальними клітинами та змін у когнітивному функціонуванні генотипів цитокінів із більшим розміром вибірки, що може допомогти пояснити патофізіологічні механізми, що призводять до когнітивних порушень у пацієнтів із ПІЕ.

Ключові слова: постінфекційна енцефалопатія, інтерлейкін-1 бета (*IL1β*), поліморфізм гена *IL1β*, когнітивна дисфункція.

The study of associations between $IL1\beta$ C3953T gene polymorphism and clinical-neurological, neuroimaging, hemodynamic characteristics and cognitive dysfunction in patients with post-infectious encephalopathy

Khrystyna Duve¹, Robert Olszewski², Svitlana Shkrobot¹, Natalia Shalabay¹

¹*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine*

²*National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland*

The aim: To investigate potential associations between the C3953T polymorphic variant of the interleukin-one beta ($IL1\beta$) gene and clinical-neurological, neuroimaging, hemodynamic characteristics, as well as cognitive dysfunction in patients with post-infectious encephalopathy (PIE).

Materials and methods: A total of 128 patients with post-infectious encephalopathy (PIE) who were receiving inpatient treatment in the neurological departments of the Communal Non-commercial Enterprise "Ternopil Regional Clinical Psychoneurological Hospital" of Ternopil Regional Council, Ternopil, Ukraine, were examined and included in the retrospective analysis in 2021–2022. The molecular-genetic testing was performed for 26 patients in the molecular genetics laboratory of the State Institution "Reference Centre for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine," Kyiv. The control group consisted of 12 people, who were representative in age and gender. Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 10.0 software.

Results: Analysis of the dependence of neuroimaging changes on the frequency of genotypes of the C3953T polymorphic variant of the $IL1\beta$ gene in patients with PIE showed a significant relationship between their frequency distribution and the presence/absence of gliosis phenomena ($p=0.009$). Thus, gliosis was detected in all carriers of the T/T genotype C3953T polymorphic variant of the $IL1\beta$ gene. Analyzing the dependence of changes obtained during the transcranial Doppler ultrasound scanning of cerebral vessels on the polymorphic variant C3953T of the $IL1\beta$ gene in patients with PIE, all carriers of the T/T genotype were diagnosed with angiospasm ($p=0.038$) and vertebrobasilar insufficiency ($p=0.010$).

Conclusions: Results suggest the reasonability of further researching the interaction between $IL1\beta$ and glial cells and changes in the cognitive functioning of cytokine genotypes with larger sample sizes that may help explain the pathophysiological mechanisms leading to cognitive impairment in patients with PIE.

Keywords: Post-infectious encephalopathy, interleukin one beta ($IL1\beta$), polymorphism of $IL1\beta$ gene, cognitive dysfunction.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.02.09

For correspondence: Khrystyna Duve, Trolleybusna Str. 14, 46000, Ternopil, Ukraine

E-mail: duve.khrystyna@gmail.com

Received: 25 Oct, 2023

Accepted: 31 Oct, 2023

Published: 22 Dec, 2023

ORCID IDs

Khrystyna Duve:

<https://orcid.org/0000-0001-9036-2459>

Robert Olszewski:

<https://orcid.org/0000-0002-4210-5279>

Svitlana Shkrobot:

<https://orcid.org/0000-0002-5115-0207>

Natalia Shalabay:

<https://orcid.org/0000-0002-3709-3023>

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author contributions:

Conceptualization: Khrystyna Duve, Svitlana Shkrobot;

Results of study: Khrystyna Duve, Natalia Shalabay;

Writing: Khrystyna Duve, Svitlana Shkrobot;

Review & editing: Khrystyna Duve, Svitlana Shkrobot, Robert Olszewski.

Ethical approval: The research was approved by the Commission of Bioethical Expertise and Research Ethics of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health, Ukraine (report №74 dated September 1st, 2023).

Funding: The authors received no financial support for their study.



© All authors, 2023

Вступ

Інфекційні захворювання можуть впливати на роботу мозку та спричиняти розвиток постінфекційної енцефалопатії (ПІЕ), навіть якщо збудник не впливає безпосередньо на центральну нервову систему. Зокрема, периферичні інфекції, спричинені вірусами, бактеріями або паразитами, можуть призвести до вторинної запальної відповіді в мозку, широко відомої як нейрозапалення [1,2]. Нейрозапалення є загальною ознакою енцефалопатій, пов'язаних з інфекційними захворюваннями, опосередкованими цитокинами, хемокінами, активними формами кисню та нітрогену, тощо. Ці медіатори в основному виробляються мікроглією та астроцитами, ендотеліальними клітинами та периферичними імунними клітинами. У мозку цитокіни здатні активувати гліальні клітини, модулювати метаболізм нейромедіаторів і призводити до нейротоксичних каскадів [3]. Після впливу прозапальних стимулів мікроглія зазнає морфологічних і функціональних змін і організовує імунну відповідь у ЦНС. Прозапальне середовище також призводить до кількох патологічних змін в астроглії. Цей реактивний астрогліоз характеризується гіпертрофією, модифікованим секретомом і підвищеною експресією білків проміжних ниток, особливо гліального фібрилярного кислотного білка і віментину [4].

Численні змінні, такі як інтенсивність, тривалість та імунологічний імпринтинг [5], відіграють відповідну роль у визначенні перебігу енцефалопатії для кожного пацієнта. Є дані, що нейрозапалення було причинно пов'язане з тривалим неврологічним пошкодженням і низкою когнітивних і поведінкових симптомів, включаючи втрату пам'яті, когнітивну дисфункцію, тривогу та депресію. Крім того, неврологічні наслідки, пов'язані з інфекційними захворюваннями, можуть навіть впливати на майбутню захворюваність і прогноз нейродегенеративних розладів [6].

Серед численних медіаторів запалення особливу роль у ході регуляції імунологічних взаємодій відіграють цитокіни, роль яких доведена і в нейропошкодженні. Сімейство інтерлейкіну 1 (IL-1) складається з трьох молекул, двох агоністів (IL-1 α та IL-1 β) та специфічного антагоніста рецептора IL-1 (IL-1 ra), а також двох мембранних рецепторів (IL-1RI та IL1RII). Ці цитокіни відіграють вирішальну

роль у вродженій імунній системі та регулюють функції адаптивної імунної системи, вирішально опосередковуючи запальну відповідь на шкідливі агенти та пошкодження тканин [7,8]. Інтерлейкін один бета (IL1 β) є найважливішим членом сімейства IL-1. Він виробляється численними типами клітин, включаючи паренхіму головного мозку, нейрони та астроцити, після ішемічного інсульту головного мозку, і його рівень підвищується після травми. IL1 β також вважається основним медіатором запалення після цереброваскулярної ішемії [9]. Завдяки численным поточним дослідженням вважається, що IL-1 β здатний модулювати проникність гематоенцефалічного бар'єру, активувати гліальні клітини, нейрональний апоптоз і некроз, запалення та інфільтрацію імунних клітин у ЦНС [10,11]. Ген, що кодує IL1 β , картований на хромосомі 2 (2q14). В ділянці даного гена виявлено 135 одонуклеотидних замін, а поліморфізм +3953C/T знаходиться в 5 екзоні даного гена, зумовлюючи заміну цитозину (C) на тимін (T) в положенні +3953 нуклеотидної послідовності. Поліморфізм гена *IL-1 β* асоціюється з епілепсією та іншими неврологічними захворюваннями [12]. Крім того, було припущено, що поліморфний варіант +3953 (rs1143634) гена *IL-1 β* впливає на продукцію протеїну IL-1 β [13].

Матеріал та методи

Загалом 128 хворих на постінфекційну енцефалопатію (ПІЕ), які перебували на стаціонарному лікуванні у 2021–2022 роках у неврологічних відділеннях КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» Тернопільської обласної ради (м. Тернопіль, Україна), були досліджені та включені до ретроспективного аналізу. Молекулярно-генетичне дослідження проведено 26 пацієнтам. Контрольну групу склали 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Критерії включення пацієнтів: пацієнти віком 18–75 років; пацієнти з енцефалітом чи менінгоенцефалітом в анамнезі (вірусної або бактеріальної етіології, у тому числі хворі на COVID-19) та ВІЛ-інфіковані пацієнти. Критерії виключення: наявність соматичної патології в стадії декомпенсації, онкопатології; пацієнти з підозрою на хворобу Альцгеймера або інші дегенеративні захворювання; пацієнтів із ознаками зловживання алкоголем або психоактивних речовин.

Introduction

Infectious diseases may affect brain function and cause the development of post-infectious encephalopathy (PIE), even if the pathogen does not directly affect the central nervous system. In particular, peripheral infections caused by viruses, bacteria or parasites may lead to a secondary inflammatory response in the brain, commonly known as neuroinflammation [1,2]. Neuroinflammation is a common feature of encephalopathies associated with infectious diseases, mediated by cytokines, chemokines, reactive oxygen and nitrogen species, etc. Microglia, astrocytes, endothelial cells, and peripheral immune cells mainly produce these mediators. In the brain, cytokines can activate glial cells, modulate the metabolism of neurotransmitters, and lead to neurotoxic cascades [3]. After exposure to pro-inflammatory stimuli, microglia undergo morphological and functional changes and organize an immune response in the CNS. The pro-inflammatory environment also leads to several pathological changes in astroglia. This reactive astrogliosis is characterized by hypertrophy, a modified secretome, and increased expression of intermediate filament proteins, especially glial fibrillary acidic protein and vimentin [4].

Numerous variables, such as intensity, duration, and immunological imprinting [5], play a relevant role in determining the course of encephalopathy for each patient. Evidence shows that neuroinflammation has been causally linked to long-term neurological damage and cognitive and behavioral symptoms, including memory loss, cognitive dysfunction, anxiety, and depression. In addition, neurological sequelae associated with infectious diseases may influence the future incidence and prognosis of neurodegenerative disorders. [6].

Among the numerous mediators of inflammation, cytokines play a unique role in the regulation of immunological interactions, the role of which has also been proven in neuro damage. The interleukin 1 (IL-1) family comprises three molecules, two agonists (IL-1 α and IL-1 β) and a specific IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), as well as two membrane receptors (IL-1RI and IL1RII). These cytokines have a crucial role in the innate immune system and regulate functions of the adaptive immune system, deci-

sively mediating the inflammatory response to noxious agents and tissue damage [7,8]. Interleukin one beta (IL1 β) is the most essential member of the IL-1 family. It is produced by numerous cell types, including brain parenchyma, neurons, and astrocytes, after brain ischemic stroke, and its levels are increased after trauma. IL1 β is also considered an essential mediator of inflammation after cerebrovascular ischemia [9]. Due to the number of current research works, IL-1 β is thought to be capable of modulating blood-brain barrier permeability, activating glial cells, neuronal apoptosis and necrosis, inflammation, and immune cell infiltration within the CNS [10,11].

The gene encoding IL1 β is mapped to chromosome 2 (2q14). In the region of this gene, 135 single-nucleotide substitutions were found, and the +3953C/T polymorphism is located in exon 5 of this gene, causing the substitution of cytosine (C) for thymine (T) at position +3953 of the nucleotide sequence. *IL-1 β* polymorphisms have been associated with epilepsy and other neurological conditions [12]. Moreover, the genetic variant +3953 (rs1143634) in *IL-1 β* has been suggested to influence the production of IL-1 β protein [13].

Materials and Methods

A total of 128 patients with post-infectious encephalopathy (PIE) who were receiving inpatient treatment in 2021–2022 at the neurological departments of the Communal Non-Commercial Enterprise "Ternopil Regional Clinical Psychoneurological Hospital" of Ternopil Regional Council, Ternopil, Ukraine, were examined and included in the retrospective analysis. The molecular-genetic testing was performed for 26 patients. The control group consisted of 12 people, who were representative in age and gender.

Patient inclusion criteria were the following: patients aged 18–75; patients with a history of encephalitis; meningoencephalitis (of viral or bacterial etiology, including patients with COVID-19); and HIV-infected patients. Exclusion criteria: the presence of somatic pathology in the stage of decompensation, oncopathology; patients with suspected Alzheimer's disease or other degenerative diseases; patients with evidence of alcohol abuse or use of psychoactive substances.

Проведене дослідження є одномоментним дослідженням типу «випадок-контроль». Протокол дослідження включав скринінг пацієнтів на відповідність критеріям включення та виключення, проведення лабораторних визначень, генетичне дослідження та статистичний аналіз отриманих даних. Всі пацієнти були поінформовані про мету клінічного дослідження та дали письмову інформовану згоду на участь у ньому. Конфіденційність щодо особи та стану здоров'я пацієнта зберігалася.

Етичне схвалення. Форма інформованої згоди пацієнта, карта обстеження та всі етапи дослідження були затверджені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського, м. Тернопіль.

Нейровізуалізацію проводили за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (КТ) (Asteion 4 Toshiba або Toshiba Aquilion TSX-101A/QC, Японія) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) («Siemens Magnetom Avanto» 1,5 Тл, з передовою технологією TIM, Німеччина).

Стан мозкового кровотоку досліджували за допомогою транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) інтракраніальних судин та екстракраніальних брахіоцефальних судин на апараті Philips HDI. Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальської шкали (MoCA). Усі обстежувані проходили тестування за стандартною методикою оцінки когнітивних доменів. Максимально можлива кількість балів – 30. Нормою вважається результат від 26 балів. 22–25 балів означає легке порушення когнітивних функцій, 19–21 бал – помірне порушення когнітивних функцій, до 19 балів – деменцію [14].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТУ C3953T ГЕНА IL1 β
Його першим етапом було виділення ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Miniprep Plus Kit» (Zymo Research, США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваних варіантів генів проводили методом аель-специфічної ПЛР або ПЛР ПДРФ (поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів) за стандартними операційними протоколами, розробленими в

молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ.

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

Таблиця 1

Молекулярна вага рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген та поліморфізм, rs	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів та відповідний генотип
<i>IL-1β C3953T, rs1143634</i>	Генотип CC: 138 та 112 п.н. Генотип CT: 250, 138 та 112 п.н. Генотип TT: 250 п.н.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та STATISTICA 13.0. Для показників частоти розраховували їх абсолютну кількість (n) та відсоток (%). Для порівняння частотних характеристик у групах використовували χ^2 Пірсона для таблиць 3x2 та більше, при рівні вірогідності якого $p < 0,05$ стверджували про відмінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць 2x2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень достовірності якого теж складав $p < 0,05$.

Результати

Аналізуючи синдромальну характеристику пацієнтів з ПІЕ виявлено, що найчастіше виявлялися цефалгічний, астенічний, менінгеальний, синдром пірамідно-рефлекторної недостатності, синдроми рухових і чутливих

The performed study is a single-moment clinical study of the "case-control" type. The study protocol included screening patients to determine compliance with inclusion and exclusion criteria, carrying out laboratory determinations, genetic research, and statistical analysis of the obtained data. All patients were informed about the purpose of the clinical study and gave written informed consent for their participation in it. Confidentiality about the patient's identity and state of health was preserved.

Ethical approval. The patient's informed consent form, examination card, and all stages of the research were approved by the bioethics commission of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil.

Neuroimaging was performed using multispiral computed tomography (CT) (Asteion 4 Toshiba or Toshiba Aquilion TSX-101A/QC, Japan) or magnetic resonance imaging (MRI) ("Siemens Magnetom Avantto" 1.5 T, with advanced TIM technology, Germany).

The state of cerebral blood flow was studied using transcranial duplex scanning (TCD) of intracranial vessels and extracranial brachiocephalic vessels on a Philips HDI device.

Cognitive functions were assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). All examinees were tested according to the standard method for assessing cognitive domains. The maximum possible number of points is 30. A result of 26 points and above is considered the norm. A score of 22–25 points means mild impairment of cognitive functioning, 19–21 points means moderate impairment of cognitive functioning, and up to 19 points means dementia [14].

MOLECULAR GENETIC STUDY OF POLYMORPHIC VARIANT C3953T OF THE IL1 β GENE

Its first stage was isolating DNA from whole peripheral blood on a paper blank using the commercial kit "Quick-DNA Miniprep Plus Kit" (Zymo Research, USA) according to the instructions. Molecular and genetic differentiation of the studied gene variants was carried out by allele-specific PCR or PDRF PCR (restriction fragment length polymorphism) by standard operational protocols developed in the molecular genetics laboratory of the State

Institution "Reference Centre for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine," Kyiv.

Electrophoretic separation was carried out in the System for horizontal electrophoresis multi Sub Midi (Cleaver Scientific, Great Britain). The size of amplified and restriction fragments was estimated by comparing the molecular weight marker GeneRuler DNA Ladder (Thermo Scientific, USA) in an ethidium bromide-stained 3% agarose gel (Cleaver Scientific, UK). In the visualization process, the formed fragments for each sample were evaluated, and obtained images were photographed. Genotypes of the pieces were determined according to the standard operating procedures approved by the institution by considering the molecular weight of the restriction/amplified fragments compared to the molecular weight and corresponding positive control samples (Table 1).

Table 1

The molecular weight of restriction/ amplified fragments

Gene and polymorphism, rs	The size of the restriction/ amplified fragments and the corresponding genotype
<i>IL-1β C3953T, rs1143634</i>	Genotype CC: 138 and 112 bp Genotype CT: 250, 138 and 112 bp Genotype TT: 250 bp

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical data analysis was carried out using Microsoft Excel and STATISTICA 13.0 computer software. Their absolute number (n) and percentage (%) were calculated for frequency indicators. Pearson's χ^2 was used for tables of 3x2 and more, at the probability level of which $p < 0.05$ revealed a difference between the studied groups to compare frequency characteristics in groups. When comparing 2x2 tables, a two-sided Fisher's exact test was used, the probability level of which was also $p < 0.05$.

Results

Analyzing the syndromes of patients with PIE, cephalalgia, asthenic, meningeal, pyramidal insufficiency syndrome, syndromes of motor and sensory disorders, and cerebellar ataxia syndrome were most often detected. Among

розладів та синдром мозочкової атаксії. Серед вище-вказаних клініко-неврологічних синдромів не встановлено вірогідної залеж-

ності наявного/відсутнього синдрому як з розподілом частот генотипів, так і частот алелей С і Т гена *IL1β* (Табл. 2, 3).

Таблиця 2

Залежність клінічних синдромів від поліморфного варіанту С3953Т гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ, n та %

Клінічний синдром		<i>IL1β</i>		
		С/С	С/Т	Т/Т
Цефалгічний синдром	-	3 (42,86)	5 (31,25)	2 (66,67)
	+	4 (57,14)	11 (68,75)	1 (33,33)
	χ^2 ; p	$\chi^2=1,42$; p=0,493		
Астенічний синдром	-	1 (14,29)	0	0
	+	6 (85,76)	16 (100,00)	3 (100,00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=1,42$; p=0,493		
Менінгеальний синдром	-	6 (85,71)	7 (43,75)	1 (33,33)
	+	1 (14,29)	9 (56,25)	2 (66,67)
	χ^2 ; p	$\chi^2=4,02$; p=0,134		
Синдром пірамідно-рефлекторної недостатності	-	2 (28,57)	7 (43,75)	1 (33,33)
	+	5 (71,43)	9 (56,25)	2 (66,67)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0,51$; p=0,774		
Синдром рухових розладів	-	4 (57,14)	11 (68,75)	2 (66,67)
	+	3 (42,86)	5 (31,25)	1 (33,33)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0,29$; p=0,864		
Синдром чутливих розладів	-	4 (57,14)	7 (43,75)	2 (66,67)
	+	3 (42,86)	9 (56,25)	1 (33,33)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0,73$; p=0,696		
Синдром мозочкової атаксії	-	4 (57,14)	10 (62,50)	1 (33,33)
	+	3 (42,86)	6 (37,50)	2 (66,67)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0,88$; p=0,643		

Примітка 1. χ^2 – Тест Хі-квадрат Пірсона; p – рівень достовірності.

Примітка 2. *статистично достовірний результат (p<0,05).

Примітка 3. - відсутність синдрому; + наявність синдрому.

Таблиця 3

Залежність клінічних синдромів від частоти алелей поліморфного варіанту С3953Т гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ, n та %

Клінічний синдром		<i>IL1β</i>		
		С	Т	p
Цефалгічний синдром	-	11 (36,67)	9 (40,91)	>0,05
	+	19 (63,33)	13 (59,09)	
Астенічний синдром	-	2 (6,67)	0	>0,05
	+	28 (93,33)	22 (100,00)	
Менінгеальний синдром	-	19 (63,33)	9 (40,91)	>0,05
	+	11 (36,67)	13 (59,09)	
Синдром пірамідно-рефлекторної недостатності	-	11 (36,67)	9 (40,91)	>0,05
	+	19 (63,33)	13 (59,09)	
Синдром рухових розладів	-	19 (63,33)	15 (68,18)	>0,05
	+	11 (36,67)	7 (31,82)	
Синдром чутливих розладів	-	15 (50,00)	11 (50,00)	>0,05
	+	15 (50,00)	11 (50,00)	
Синдром мозочкової атаксії	-	18 (60,00)	12 (54,55)	>0,05
	+	12 (40,00)	10 (45,45)	

Примітка 1.- відсутність синдрому; + наявність синдрому.

the clinical and neurological syndromes mentioned above, no probable dependence of the presence/absence of the syndrome was es-

tablished with the distribution of genotype frequencies and frequencies of C and T alleles of the IL1 β gene (Tables 2, 3).

Table 2

Dependence of clinical syndromes on the polymorphic variant C3953T of the IL1 β gene in patients with PIE, n and %

Clinical syndrome		IL1 β		
		C/C	C/T	T/T
Cephalalgia	–	3 (42.86)	5 (31.25)	2 (66.67)
	+	4 (57.14)	11 (68.75)	1 (33.33)
	χ^2 ; p	$\chi^2=1.42$; p=0.493		
Asthenic	–	1 (14.29)	0	0
	+	6 (85.76)	16 (100.00)	3 (100.00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=1.42$; p=0.493		
Meningeal	–	6 (85.71)	7 (43.75)	1 (33.33)
	+	1 (14.29)	9 (56.25)	2 (66.67)
	χ^2 ; p	$\chi^2=4.02$; p=0.134		
Pyramidal insufficiency	–	2 (28.57)	7 (43.75)	1 (33.33)
	+	5 (71.43)	9 (56.25)	2 (66.67)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0.51$; p=0.774		
Motor disorders	–	4 (57.14)	11 (68.75)	2 (66.67)
	+	3 (42.86)	5 (31.25)	1 (33.33)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0.29$; p=0.864		
Sensory disorders	–	4 (57.14)	7 (43.75)	2 (66.67)
	+	3 (42.86)	9 (56.25)	1 (33.33)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0.73$; p=0.696		
Cerebellar ataxia	–	4 (57.14)	10 (62.50)	1 (33.33)
	+	3 (42.86)	6 (37.50)	2 (66.67)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0.88$; p=0.643		

Note 1. χ^2 – Pearson Chi-square test; p – level of its significance.

Note 2. *Statistically significant result (p<0.05).

Note 3. – no changes; + availability of changes.

Table 3

Dependence of clinical syndromes on the frequency of alleles of the polymorphic variant C3953T of the IL1 β gene in patients with PIE, n and %

Clinical syndrome		IL1 β		p
		C	T	
Cephalalgia	–	11 (36.67)	9 (40.91)	>0.05
	+	19 (63.33)	13 (59.09)	
Asthenic	–	2 (6.67)	0	>0.05
	+	28 (93.33)	22 (100.00)	
Meningeal	–	19 (63.33)	9 (40.91)	>0.05
	+	11 (36.67)	13 (59.09)	
Pyramidal insufficiency	–	11 (36.67)	9 (40.91)	>0.05
	+	19 (63.33)	13 (59.09)	
Motor disorders	–	19 (63.33)	15 (68.18)	>0.05
	+	11 (36.67)	7 (31.82)	
Sensory disorders	–	15 (50.00)	11 (50.00)	>0.05
	+	15 (50.00)	11 (50.00)	
Cerebellar ataxia	–	18 (60.00)	12 (54.55)	>0.05
	+	12 (40.00)	10 (45.45)	

Note 1. – no changes; + availability of changes.

Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти генотипів гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ показав вірогідний взаємозв'язок між їх частотним розподілом та наявністю/відсутністю явищ гліозу (Табл. 4). Так, у 85.71 % пацієнтів носіїв генотипа СС та 81.25 % носіїв генотипа СТ гена *IL1β* явища гліозу не діагностувалися, тоді як у всіх носіїв генотипа ТТ діагностовано гліоз.

Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін від частоти алелей гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ не показав вірогідних асоціацій між їх частотним розподілом та наявністю/відсутністю нейровізуалізаційних змін (Табл. 5).

Аналізуючи залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні церебральних судин від поліморфізму гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ нами встановлено вірогідний взаємозв'язок між наявністю/відсутністю ангіоспазму, венозного застою, вертебро-базиллярної недостатності та розподілом частот генотипів С/С, С/Т та Т/Т (Табл. 6). Так, у всіх носіїв генотипу Т/Т діагностовано ангіоспазм, тоді як у переважній більшості носіїв генотипу С/С ангіоспазм не виявлений. Аналогічна тенденція спостерігалася щодо діагностики вертебро-базиллярної недостатності (у 100 % носіїв генотипу Т/Т). Встановлено наступний розподіл частот генотипів гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ та

Таблиця 4

Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти генотипів поліморфного варіанту С3953Т гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ, n та %

Нейровізуалізаційні зміни		<i>IL1β</i>		
		С/С	С/Т	Т/Т
Розширення шлуночків	–	6 (85,71)	13 (81,25)	2 (66,67)
	+	1 (14,29)	3 (18,75)	1 (33,33)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0,50$; p=0,780		
Розширення субарахноїдальних просторів	–	6 (85,71)	14 (87,50)	3 (100,00)
	+	1 (14,29)	2 (12,50)	0
	χ^2 ; p	$\chi^2=0,46$; p=0,796		
Гліоз	–	6 (85,71)	13 (81,25)	0
	+	1 (14,29)	3 (18,75)	3 (100,00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=9,25$; p=0,009*		
Наявність кіст	–	6 (85,71)	12 (75,00)	2 (66,67)
	+	1 (14,29)	4 (25,00)	1 (33,33)
	χ^2 ; p	$\chi^2=0,52$; p=0,773		

Примітка 1. χ^2 – Тест Хі-квадрат Пірсона; p – рівень достовірності.

Примітка 2. *статистично достовірний результат (p<0,05).

Примітка 3. – відсутність зміни; + наявність зміни.

Таблиця 5

Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти алелей поліморфного варіанту С3953Т гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ, n та %

Нейровізуалізаційні зміни		<i>IL1β</i>		
		С	Т	p
Розширення шлуночків	–	25 (83,33)	17 (77,27)	>0,05
	+	5 (16,67)	5 (22,73)	
Розширення субарахноїдальних просторів	–	26 (86,67)	20 (90,91)	>0,05
	+	4 (13,33)	2 (9,09)	
Гліоз	–	25 (83,33)	13 (59,09)	>0,05
	+	5 (16,67)	9 (40,91)	
Наявність кіст	–	24 (80,00)	16 (72,73)	>0,05
	+	6 (20,00)	6 (27,27)	

Примітка 1. – відсутність зміни; + наявність зміни.

Analysis of the dependence of neuroimaging changes on the frequency of genotypes of the *IL1β* gene in patients with PIE showed a probable relationship between their frequency distribution and the presence/absence of gliosis phenomena (Table 4). Thus, gliosis was not diagnosed in 85.71% of patients carrying the CS genotype and 81.25% of CT genotype carriers of the *IL1β* gene. In contrast, all carriers of the TT genotype were diagnosed with gliosis.

Analysis of the dependence of neuroimaging changes on the frequency of alleles of the *IL1β* gene in patients with PIE did not show any significant associations between their fre-

quency distribution and the presence/absence of neuroimaging changes (Table 5).

Analyzing the dependence of changes obtained during duplex ultrasound scanning of cerebral vessels on the polymorphism of the *IL1β* gene in patients with PIE, we established a probable relationship between the presence/absence of angiospasm, venous stasis, vertebral-basilar insufficiency and the frequency distribution of genotypes C/C, C/T and T/T (Table 6). Thus, all carriers of the T/T genotype were diagnosed with angiospasm, while angiospasm was not detected in most carriers of the C/C genotype. A similar trend was observed in the diagnosis of vertebral-basilar insufficiency (in 100% of carriers of

Table 4

Dependence of neuroimaging changes on the frequency of genotypes of the polymorphic variant C3953T of the *IL1β* gene in patients with PIE, n, and %

Neuroimaging signs		<i>IL1β</i>		
		C/C	C/T	T/T
Enlargement of the ventricular system	-	6 (85.71)	13 (81.25)	2 (66.67)
	+	1 (14.29)	3 (18.75)	1 (33.33)
	$\chi^2; p$	$\chi^2=0.50; p=0.780$		
Expansion of subarachnoid spaces	-	6 (85.71)	14 (87.50)	3 (100.00)
	+	1 (14.29)	2 (12.50)	0
	$\chi^2; p$	$\chi^2=0.46; p=0.796$		
Gliosis	-	6 (85.71)	13 (81.25)	0
	+	1 (14.29)	3 (18.75)	3 (100.00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2=9.25; p=0.009^*$		
The presence of cysts	-	6 (85.71)	12 (75.00)	2 (66.67)
	+	1 (14.29)	4 (25.00)	1 (33.33)
	$\chi^2; p$	$\chi^2=0.52; p=0.773$		

Note 1. χ^2 – Pearson Chi-square test; p – level of its significance.

Note 2. *statistically significant result (p<0.05).

Note 3. – no changes; + availability of changes.

Table 5

Dependence of neuroimaging changes on the frequency of alleles of the C3953T polymorphic variant of the *IL1β* gene in patients with PIE, n and %

Neuroimaging signs		<i>IL1β</i>		
		C	T	p
Enlargement of the ventricular system	-	25 (83.33)	17 (77.27)	>0.05
	+	5 (16.67)	5 (22.73)	
Expansion of subarachnoid spaces	-	26 (86.67)	20 (90.91)	>0.05
	+	4 (13.33)	2 (9.09)	
Gliosis	-	25 (83.33)	13 (59.09)	>0.05
	+	5 (16.67)	9 (40.91)	
The presence of cysts	-	24 (80.00)	16 (72.73)	>0.05
	+	6 (20.00)	6 (27.27)	

Note 1. – no changes; + availability of changes.

виявленим венозним застоєм: С/С – 42.86%, С/Т – 6.25 % та Т/Т – 66.67 %, що вірогідно відрізнялось від даних пацієнтів з відсутнім венозним застоєм ($\chi^2=7,31$; $p=0,026$).

При аналізі залежності змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин від поліморфізму гена *IL1 β* у пацієнтів з ПІЕ нами не виявлено вірогідного взаємозв'язку між наявністю/відсутністю характеристики та розподілом частот алелей С та Т (Табл. 7).

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту МОСА у пацієнтів з ПІЕ від поліморфізму гена *IL1 β* не виявлено статистично вірогідних змін як щодо розподілу частот генотипів, так і частоти алелей С та Т гена *IL1 β* (Табл. 8, 9).

Обговорення

IL1 β є плейотропним цитокіном, який може активувати мікроглію та астроцити, що при-

Таблиця 6

Залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфізму гена *IL1 β* у пацієнтів з ПІЕ, n та %

Результат УЗ дуплексного сканування судин		<i>IL1β</i>		
		С/С	С/Т	Т/Т
Ангіоспазм	–	6 (85,71)	10 (62,50)	0
	+	1 (14,29)	6 (37,50)	3 (100,00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=6,53$; $p=0,038^*$		
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	–	5 (71,43)	11 (68,75)	0
	+	2 (28,57)	5 (31,25)	3 (100,00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=5,44$; $p=0,066$		
Стеноз	–	7 (100,00)	15 (93,75)	3 (100,00)
	+	0	1 (6,25)	0
	χ^2 ; p	$\chi^2=0,65$; $p=0,723$		
Венозний застій	–	4 (57,14)	15 (93,75)	1 (33,33)
	+	3 (42,86)	1 (6,25)	2 (66,67)
	χ^2 ; p	$\chi^2=7,31$; $p=0,026^*$		
Вертебро-базиллярна недостатність	–	6 (85,71)	13 (81,25)	0
	+	1 (14,29)	3 (18,75)	3 (100,00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=9,25$; $p=0,010^*$		

Примітка 1. χ^2 – Тест Хі-квадрат Пірсона; p – рівень достовірності.

Примітка 2. *статистично достовірний результат ($p<0,05$).

Примітка 3. – відсутність змін; + наявність змін.

Таблиця 7

Залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні церебральних судин, від частоти алелей гена *IL1 β* у пацієнтів з ПІЕ, n та %

Результат УЗ дуплексного сканування судин		<i>IL1β</i>		
		С	Т	p
Ангіоспазм	–	21 (70,00)	11 (50,00)	>0,05
	+	9 (30,00)	11 (50,00)	
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	–	21 (70,00)	11 (50,00)	>0,05
	+	9 (30,00)	11 (50,00)	
Стеноз	–	29 (96,67)	21 (95,45)	>0,05
	+	1 (3,33)	1 (4,55)	
Венозний застій	–	23 (76,67)	17 (77,27)	>0,05
	+	7 (23,33)	5 (22,73)	
Вертебро-базиллярна недостатність	–	25 (83,33)	13 (59,09)	>0,05
	+	5 (16,67)	9 (40,91)	

Примітка 1. – відсутність зміни; + наявність зміни.

the T/T genotype). The following frequency distribution of IL1 β gene genotypes in patients with PIE and detected venous stasis was established: C/C – 42.86%, C/T – 6.25%, and T/T – 66.67%, which probably differed from the data of patients with no venous stasis ($\chi^2= 7.31$; $p=0.026$).

When analyzing the dependence of changes obtained during the transcranial Doppler ultrasound scanning of vessels on the polymorphism of the IL1 β gene in patients with PIE, we did not

find a probable relationship between the presence/absence of the characteristic and the distribution of C and T allele frequencies (Table 7).

Evaluating the dependence of cognitive functions based on the results of the Montreal cognitive test (MOCA) in patients with PIE on the polymorphism of the IL1 β gene, no statistically significant changes were found both in terms of the distribution of genotype frequencies and the frequency of C and T alleles of the IL1 β gene (Tables 8, 9).

Table 6

Dependence of changes obtained during ultrasound duplex scanning of vessels on IL1 β gene polymorphism in patients with PIE, n, and %

The TCD results		IL1 β		
		C/C	C/T	T/T
Angiospasm	–	6 (85.71)	10 (62.50)	0
	+	1 (14.29)	6 (37.50)	3 (100.00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=6.53$; $p=0.038^*$		
Insufficiency of blood flow in the carotid distribution	–	5 (71.43)	11 (68.75)	0
	+	2 (28.57)	5 (31.25)	3 (100.00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=5.44$; $p=0.066$		
Stenosis	–	7 (100.00)	15 (93.75)	3 (100.00)
	+	0	1 (6.25)	0
	χ^2 ; p	$\chi^2=0.65$; $p=0.723$		
Venous stasis	–	4 (57.14)	15 (93.75)	1 (33.33)
	+	3 (42.86)	1 (6.25)	2 (66.67)
	χ^2 ; p	$\chi^2=7.31$; $p=0.026^*$		
Vertebrobasilar insufficiency	–	6 (85.71)	13 (81.25)	0
	+	1 (14.29)	3 (18.75)	3 (100.00)
	χ^2 ; p	$\chi^2=9.25$; $p=0.010^*$		

Note 1. χ^2 – Pearson Chi-square test; p – level of its significance.

Note 2. *Statistically significant result ($p<0.05$).

Note 3.– no changes; + availability of changes.

Table 7

Dependence of changes obtained during ultrasound duplex scanning of cerebral vessels on the frequency of alleles of the IL1 β gene in patients with PIE, n, and %

The TCD results		IL1 β		
		C	T	p
Angiospasm	–	21 (70.00)	11 (50.00)	>0.05
	+	9 (30.00)	11 (50.00)	
Insufficiency of blood flow in the carotid distribution	–	21 (70.00)	11 (50.00)	>0.05
	+	9 (30.00)	11 (50.00)	
Stenosis	–	29 (96.67)	21 (95.45)	>0.05
	+	1 (3.33)	1 (4.55)	
Venous stasis	–	23 (76.67)	17 (77.27)	>0.05
	+	7 (23.33)	5 (22.73)	
Vertebrobasilar insufficiency	–	25 (83.33)	13 (59.09)	>0.05
	+	5 (16.67)	9 (40.91)	

Note 1. – no changes; + availability of changes.

Таблиця 8

Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ПІЕ за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту МОСА залежно від поліморфізму гена *IL1β*, n та %

Генотип		Норма		Когнітивний дефект				χ ² ; p
				Легкий		Помірний		
		n	%	n	%	n	%	
<i>IL1β</i>	C/C	3	25,00	4	28,57	0	0	χ ² =0,32; p=0,850
	C/T	8	66,67	8	57,14	0	0	
	T/T	1	8,33	2	14,29	0	0	

Примітка 1. χ² – Тест Хі-квадрат Пірсона; p – рівень достовірності.

Таблиця 9

Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ПІЕ за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту МОСА залежно від частоти алелей гена *IL1β*, n та %

Алель		Норма		Когнітивний дефект				p
				Легкий		Помірний		
		n	%	n	%	n	%	
<i>IL1β</i>	C	14	58,33	16	57,14	0	0	p=1,000
	T	10	41,67	12	42,86	0	0	

зводить до подальшого синтезу інших прозапальних медіаторів у ЦНС [15]. Аналіз однонуклеотидного поліморфізму генів прозапальних цитокінів у клінічному контексті може сприяти кращому розумінню перебігу захворювання. Гени прозапальних цитокінів мають надзвичайно високий ступінь поліморфізму, і кількість сайтів цього поліморфізму в одному гені може досягати кількох десятків. Іншими словами, наявність алельного поліморфізму в промоторних областях генів забезпечує різноманітність індивідів за ступенем продукції цитокінів під час клітинної відповіді. За даними Aguet F. та співавторів, експресія *IL1β* найвища в генотипі T/T і найменша в генотипі C/C [16].

Результати наших досліджень показали наявність вірогідної асоціації (p=0,009) між генотипом поліморфного варіанту С3953Т гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ та наявністю/відсутністю явищ гліозу у головному мозку за даними нейровізуалізаційного обстеження. Зокрема, у всіх носіїв генотипу T/T виявлено явища гліозу, що ймовірно свідчить про пряму залежність виникнення гліозу від гіперпродукції протеїну *IL1β*. Крім того, аналізуючи залежність змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин

від поліморфного варіанту С3953Т гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ у всіх носіїв генотипу T/T діагностовано ангіоспазм (p=0,038) та вертебро-базиллярну недостатність (p=0,010). Варто вказати, що аналізуючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту МОСА від поліморфного варіанту С3953Т гена *IL1β* у пацієнтів з ПІЕ ми не виявили статистично вірогідних змін як у розподілі частот генотипів, так і розподілі частоти алелей.

Астроцити є найпоширенішим типом гліальних клітин у мозку. Незважаючи на те, що мікроглія вважається осередком основних внутрішніх імунних клітин центральної нервової системи (ЦНС) у мозку, астроцити тепер постають як важливі гравці в нейрозапальній відповіді. Астроцити — це імункомпетентні клітини, здатні виявляти сигнали мозкового інсульту та реагувати на них шляхом секреції цитокінів і хемокінів та активації адаптивного імунного захисту [17,18]. Астроцити реагують на ураження ЦНС через астрогліоз, складний клітинний процес за участю астроцитів у відповідь на різні типи ураження ЦНС [19]. Цей реактивний стан астроцитів регулюється залежно від часу та контексту [20].

Table 8

Assessment of cognitive functions in patients with PIE according to the results of the analysis of the Montreal cognitive test MOCA depending on the polymorphism of the *IL1β* gene

Genotype		Normal		Cognitive impairment				χ^2 ; p
				Mild		Moderate		
		n	%	n	%	n	%	
<i>IL1β</i>	C/C	3	25.00	4	28.57	0	0	$\chi^2=0.32$; $p=0.850$
	C/T	8	66.67	8	57.14	0	0	
	T/T	1	8.33	2	14.29	0	0	

Note 1. χ^2 – Pearson Chi-square test; p – level of its significance.

Table 9

Assessment of cognitive functions in patients with PIE based on the results of the analysis of the Montreal cognitive test MOCA depending on the frequency of alleles of the *IL1β* gene

Alleles		Norm		Cognitive impairment				p
				Mild		Moderate		
		n	%	n	%	n	%	
<i>IL1β</i>	C	14	58.33	16	57.14	0	0	p=1.000
	T	10	41.67	12	42.86	0	0	

Discussion

IL1β is a pleiotropic cytokine that may activate microglia and astrocytes, leading to the downstream synthesis of other pro-inflammatory and chemotactic mediators within the CNS [15]. Analysis of SNPs in inflammatory cytokines encoding genes in a clinical context may be conducive to a better understanding of the disease course. Genes of pro-inflammatory cytokines have an extremely high degree of polymorphism, and the number of sites of this polymorphism in one gene may reach several dozens. In other words, the presence of allelic polymorphism in the promoter regions of genes ensures the diversity of individuals in terms of the degree of cytokine production during cellular response. Due to Aguet F. and the co-authors, the expression of *IL1β* is highest in the T/T genotype and lowest in the C/C genotype [16].

The results of our research showed the existence of a probable association ($p=0.009$) between the genotype of the C3953T polymorphic variant of the *IL1β* gene in patients with PIE and the presence/absence of gliosis in the brain according to neuroimaging examination. In particular, in all carriers of the T/T genotype, the phenomenon of gliosis was detected, which probably indicates a direct dependence of the

occurrence of gliosis on the hyperproduction of the *IL1β* protein. In addition, analyzing the dependence of changes obtained during the transcranial Doppler ultrasound scanning of vessels on the polymorphic variant C3953T of the *IL1β* gene in patients with PIE, all carriers of the T/T genotype were diagnosed with angiospasm ($p=0.038$) and vertebrobasilar insufficiency ($p=0.010$). It should be noted that when analyzing the dependence of cognitive functions based on the results of the MOCA-test on the C3953T polymorphic variant of the *IL1β* gene in patients with PIE, we did not find statistically significant changes in both the distribution of genotype frequencies and the distribution of allele frequencies. Astrocytes are the most abundant glial cell type in the brain. Although microglia are considered the primary central nervous system (CNS)-intrinsic immune cells in the brain, astrocytes are now emerging as essential players in the neuroinflammatory response. Astrocytes are immune-competent cells able to detect brain insult signals and respond to them by secreting cytokines and chemokines and activating adaptive immune defense [17,18]. Astrocytes react to CNS insults through astrogliosis, a complex cellular process involving astrocytes in response to various types of CNS injury [19]. This reactive

Крім того, реактивні астроцити класично характеризуються підвищеною експресією гліального фібрилярного кислого протеїну. Ramies D. та ін. продемонстрували, що прозапальні цитокіни глибоко впливають на цитоскелет і запальну реакцію нейрональних астроцитів, отриманих з ReN клітин (іморталізована лінія клітин-попередників нейронів людини, здатна диференціюватися в нейрони та гліальні клітини). Без цитотоксичності експресія гліального фібрилярного кислого білка, віментину та S100B знижувалася, тоді як рівень мРНК GS залишався незмінним [21].

Гліальні клітини важливі для місцевих запальних процесів, продукуючи цитокіни, такі як IL1 β . Крім того, нейрозапалення контролюється активацією гліальних клітин, що призводить до деструкції та прогресування при деяких патологічних станах. При хворобі Альцгеймера ефекти запальної та окиснювальної індукції, створені хронічною активацією гліальних клітин, призвели до руйнування нейронів [22]. Licastro F та ін. досліджували, чи впливають поліморфізми IL1 β на неврологічні характеристики та клінічний статус пацієнтів із хворобою Альцгеймера (ХА) з діагнозом, підтвердженим патологоанатомічно. Пацієнти з ХА (n=133) були генотиповані за поліморфними ділянками в генах аполіпропротеїну Е ϵ (APOE ϵ) та IL1 β . Поліморфізм IL1 β +3953 вплинув на виживання пацієнтів з ХА, а особи з генотипом T/T і без алеля APOE ϵ 4 продемонстрували найкоротше кумулятивне виживання [23]. Нещодавнє дослідження показало, що поліморфізм IL1 β демонструє вищу схильність до бічного аміотрофічного склерозу та високу швидкість прогресування захворювання [24].

Крім того, біологічні маркери запалення були пов'язані зі зниженням когнітивних здібностей [25]. Наприклад, Vaune та ін. [26] виявили, що запальний біомаркер інтерлейкін-8 був пов'язаний із погіршенням пам'яті, розумової швидкості та рухової функції. За звичайних умов без імунного виклику цитокіни є невід'ємною частиною навчання, пам'яті, нервової пластичності та нейрогенезу [27]. Однак тонкий баланс нейронної та імунної активності за фізіологічних умов може бути порушений запаленням. Запалення вказує на надмірне вироблення цитокінів, коли не-

має виклику імунітету, і це пов'язано з нейропсихічними розладами та нейродегенеративними захворюваннями [25]. Відповідно до даних, отриманих Stacey D та ін., ген IL1 β був одним із найвидатніших кандидатів у дослідженнях генетичної асоціації когнітивного старіння в популяційних дослідженнях без деменції [28] у перехресному дослідженні з використанням вибірки популяції n=385 європеоїдів, у тому числі n=172 жінки (середній вік: 72,2 \pm 4,4) і n=197 чоловіків (середній вік: 73,1 \pm 4,4) Vaune та ін. виявили дуже значущий зв'язок між IL1 β SNP rs16944 та епізодичною пам'яттю (p=0,003) [29]. Отже, системний запальний процес викликаний периферичними інфекціями може призвести до нейрозапалення з активацією гліальних клітин та підвищенням рівня таких цитокінів, як IL1 β , зниженням нейротрофічних факторів, дисфункцією гематоенцефалічного бар'єру, дисбалансом метаболізму нейротрансмітерів та нейротоксичністю, що в подальшому зумовить поведінкові та когнітивні порушення.

У висновках: аналізуючи залежність клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанту C3953T гена IL1 β у пацієнтів з ПІЕ вірогідні відмінності у розподілі частот генотипів встановлено лише для нейровізуалізаційних змін (у всіх носіїв генотипу T/T виявлено явища гліозу) та змін церебральної гемодинаміки (у всіх носіїв генотипу T/T виявлено ангіоспазм та вертебро-базиллярну недостатність). Результати свідчать про доцільність подальших досліджень взаємодії між IL1 β та гліальними клітинами та змін у когнітивному функціонуванні по відношенню до генотипів цитокінів із більшим розміром вибірки, що може допомогти пояснити патофізіологічні механізми, що призводять до когнітивних порушень у пацієнтів із ПІЕ.

Заява наглядової ради: дослідження схвалено Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Горбачевського МОЗ України (протокол №74 від 01.09.2023 р.).

Заява про інформовану згоду: інформовану згоду отримано від усіх учасників дослідження.

state of astrocytes is regulated in a time- and context-specific manner [20].

Moreover, reactive astrocytes are classically characterized by increased glial fibrillary acidic protein expression. Pamies D. et al. demonstrated that pro-inflammatory cytokines profoundly affected the cytoskeleton and the inflammatory response of astrocytes derived from ReN-cells (immortalized human neural progenitor cell line able to differentiate into neurons and glial cells). Without cytotoxicity, glial fibrillary acidic protein, vimentin, and S100B expression were downregulated, while the GS mRNA level remained unchanged [21].

Glial cells are essential in local inflammatory processes by creating cytokines such as IL1 β . Furthermore, the neuroinflammation was controlled by the activation of glial cells, which resulted in several disorders' destruction and progression. In Alzheimer's disease, the inflammatory and oxidative induction effects created by chronic glial cell activation resulted in neuron destruction [22]. Licastro F. et al. investigated whether IL1 β polymorphisms affected neuro-pathological features and clinical status of Alzheimer's disease (AD) patients with autopsy-confirmed disease diagnosis. AD patients (n=133) were genotyped for the polymorphic regions in the apolipoprotein E ϵ (*APOE* ϵ) and *IL1 β* genes. The *IL1 β* +3953 polymorphism influenced survival in AD patients, and those with the T/T genotype and without the *APOE* ϵ 4 allele showed the shortest cumulative survival [23]. A recent study demonstrated that polymorphisms of *IL1 β* showed higher amyotrophic lateral sclerosis susceptibility and a high rate of disease progression [24].

Besides this, biological markers of inflammation have been associated with decreased cognitive ability [25]. For example, Baune et al. [26] found that inflammatory biomarker interleukin-8 was associated with poorer memory, mental speed, and motor function. Under normal conditions without immune challenge, cytokines are integral to learning, memory, neural plasticity, and neurogenesis [27]. However, the delicate balance of neural and immune activity under physiological conditions can be disrupted by inflammation. Inflammation is indicated by an overproduction of cytokines when there is no challenge to immunity and has been

associated with neuropsychiatric disorders and neurodegenerative disease [25]. According to the data obtained by Stacey D et al., the *IL1 β* gene has been one of the most prominent candidates in genetic association studies of cognitive aging in non-demented population studies [28] in a cross-sectional study utilizing a population sample of n=385 Caucasians, consisting of n=172 females (mean age: 72.2 \pm 4.4) and n=197 males (mean age: 73.1 \pm 4.4) Baune et al. found a highly significant association between the *IL1 β* SNP rs16944 and episodic memory (p=0.003) [29].

Therefore, the systemic inflammatory process caused by peripheral infections may lead to neuroinflammation with the activation of glial cells and increased levels of cytokines such as IL1 β , decreased neurotrophic factors, a dysfunction of the blood-brain barrier, an imbalance in the metabolism of neurotransmitters, and neurotoxicity, which will subsequently lead to behavioral and cognitive disorders.

In conclusions: Analyzing the dependence of clinical and neurological syndromes, neuroimaging, hemodynamic characteristics, and cognitive dysfunction on the polymorphic variant C3953T of the *IL1 β* gene in patients with PIE, significant differences in the distribution of genotype frequencies were established only for neuroimaging changes (gliosis was detected in all T/T genotype carriers) and changes in cerebral hemodynamics (angiospasm and vertebrobasilar insufficiency were seen in all carriers of the T/T genotype). Results suggest the reasonability to further research of interaction between IL1 β and glial cells and changes in cognitive functioning about cytokine genotypes with a larger sample of patients, which may help to explain the pathophysiological mechanisms leading to cognitive impairment in patients with post-infectious encephalopathy.

Institutional Review Board Statement:

The research was approved by the Commission of Bioethical Expertise and Research Ethics of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health, Ukraine (report №74 dated September 1st, 2023).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

References

1. Amanollahi M, Jameie M, Heidari A, et al. The Dialogue Between Neuroinflammation and Adult Neurogenesis: Mechanisms Involved and Alterations in Neurological Diseases. *Mol Neurobiol.* 2023;60(2):923-959. doi: 10.1007/s12035-022-03102-z.
2. Barbosa-Silva MC, Lima MN, Battaglini D, et al. Infectious disease-associated encephalopathies. *Crit Care.* 2021;25(1):236. doi: 10.1186/s13054-021-03659-6.
3. DiSabato D, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016;139:136-153. doi: 10.1111/jnc.13607.
4. Shulyatnikova T, Verkhatsky A. Astroglia in sepsis-associated encephalopathy. *Neurochem Res.* 2020;45:83-99. doi: 10.1007/s11064-019-02743-2.
5. Wendeln A, Degenhardt K, Kaurani L, et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature.* 2018;556(7701):332-338. doi: 10.1038/s41586-018-0023-4.
6. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(7):463-477. doi: 10.1038/nri3705.
7. Mesa F, Lanza E, Garcí a L, et al. Polymorphism IL1RN rs419598 reduces the susceptibility to generalized periodontitis in a population of European descent. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0186366. doi: 10.1371/journal.pone.0186366.
8. Palomo J, Dietrich D, Martin P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;76(1):25-37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.017.
9. Hassan SA, Arbab MA, Abdelrahman SF, et al. The Significance of Mutation in IL-1 β Gene and Circulatory Level for Prediction of Trauma Severity and Outcome in Traumatic Cerebral Hemorrhagic Contusion. *J Acute Med.* 2020;10(2):70-76. doi: 10.6705/j.jacme.202003_10(2).0003.
10. Liu X, Quan N. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts. *Front Neurol.* 2018; 9:8. doi: 10.3389/fneur.2018.00008.
11. Lin CC, Edelson BT. New insights into the role of IL-1 β in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *J Immunol.* 2017;198:4553-4560. doi: 10.4049/jimmunol.1700263.
12. Sariteke A., Uludağ İ. F., Özyılmaz B., Zorlu Y., Şener U., Tokuçoğ lu F. Association Between Interleukin 1 Beta (IL-1 β) Gene Variation and Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Turk J Neurol* 2021;27:390-393.
13. Živković M, Kolić I, Jesić S, Jotić A, Stanković A. The Allele 2 of the VNTR Polymorphism in the Gene That Encodes a Natural Inhibitor of IL-1 β , IL-1RA Is Favorably Associated With Chronic Otitis Media. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2018;11(2):118-123.
14. Nasreddine, Ziad S., et al. "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment." *Journal of the American Geriatrics Society* 53.4 (2005): 695-699.
15. Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(5):781-795. doi: 10.1007/s00702-017-1732-9.
16. Aguet F, Barbeira A, Bonazzola R, et al. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science.* 2020;369:1318-1330. doi: 10.1126/science.aaz1776.
17. Pekny M, Wilhelmsson U, Tatlisumak T, Pekna M. Astrocyte activation and reactive gliosis-A new target in stroke? *Neurosci Lett.* 2019;689:45-55. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.021.
18. Farina C., Aloisi F., Meinel E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends Immunol.* 2007;28:138-145. doi: 10.1016/j.it.2007.01.005.
19. Escartin C, Guillemaud O, Carrillo-de Sauvage MA. Questions and (some) answers on reactive astrocytes. *Glia.* 2019;67:2221-2247. doi: 10.1002/glia.23687.
20. Colombo E, Farina C. Astrocytes: Key Regulators of Neuroinflammation. *Trends Immunol.* 2016;37:608-620. doi: 10.1016/j.it.2016.06.006.
21. Pamies D, Sartori C, Schvartz D, et al. Neuroinflammatory Response to TNF α and IL1 β Cytokines Is Accompanied by an Increase in Glycolysis in Human Astrocytes In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4065. doi: 10.3390/ijms22084065.
22. Manal AI, Wameed HA, Muhsin SG, et al. Neuroprotective Effect of Vinpocetine against Lead Acetate-Instigated Neurotoxicity in Rats by Evaluation Tumor Necrosis Factor-Alpha, Interleukin-1Beta and Interleukin-10. *Iraqi J Pharm Sci.* 2022;31(2):129-134.
23. Licastro F, Veglia F, Chiappelli M, et al. A polymorphism of the interleukin-1 beta gene at position +3953 influences progression and neuro-pathological hallmarks of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2004;25(8):1017-1022. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.11.002.
24. Ravnik-Glavac M, Goričar K, Vogrinc D, et al. Genetic variability of inflammation and oxidative stress genes affects the disease's onset, progression, and survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Genes (Basel).* 2022;13(5):757. doi: 10.3390/genes13050757.

25. Chalmers RA, Cervin M, Choo C, et al. Networks of inflammation, depression, and cognition in aging males and females. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(10):2387-2398. doi: 10.1007/s40520-022-02198-6.
26. Baune BT, Ponath G, Golledge J, et al. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population—the MEMO-Study. *Neurobiol Aging.* 2008;29:937-944. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.003.
27. McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:355-366. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
28. Stacey D, Ciobanu LG, Baune BT. A systematic review on the association between inflammatory genes and cognitive decline in non-demented elderly individuals. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(6):568-588. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.017.
29. Baune BT, Ponath G, Rothermundt M, Riess O, Funke H, Berger K. Association between genetic variants of IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha cytokines and cognitive performance in the elderly general population of the MEMO-study. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(1):68-76. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.10.002.