

Фомина Полина Игоревна, студент,
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава РФ

Макеева Анна Витальевна,
кандидат биологических наук, доцент
кафедра патологической физиологии,
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава РФ

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Аннотация. В статье описана болезнь Альцгеймера как прогрессирующее неврологическое заболевание, приводящее к ухудшению памяти, мышления и поведения. Раскрываются различные гипотезы патогенеза данной патологии: амилоидная, тау-гипотеза и др. Несмотря на то, что болезнь Альцгеймера изучена на хорошем уровне, до сих пор нельзя с уверенностью сказать, что эту патологию можно вылечить.

Abstract. The article describes Alzheimer's disease, a progressive neurological disorder that leads to impaired memory, thinking, and behavior. It explores various hypotheses about the pathogenesis of this condition, including the amyloid hypothesis, the tau hypothesis, and others. The article also discusses the main treatment approach for the disease.

Ключевые слова: Протеинопатии, тау-белок, β -амилоида, интерлейкины, болезнь Альцгеймера.

Keywords: Proteinopathies, tau protein, β -amyloid, interleukins, Alzheimer's disease.

Нейродегенеративные заболевания, известные как протеинопатии, характеризуются неуклонно нарастающей утратой нейронов, что приводит к развитию когнитивного дефицита и/или двигательных расстройств. Данные состояния отличаются постепенным ухудшением функций нервной системы вследствие прогрессирующей гибели клеток мозга. Среди данной категории заболевания, болезнь Альцгеймера (БА), является наиболее социально значимой [1]. БА – нейродегенеративное заболевание, особенностями которого является расстройство памяти, высших корковых функций, приводящих к тотальному упадку психической деятельности [2]. В большинстве случаев заболевание приводит к гибели из-за осложнений (пневмония, пролежни и др.). К болезни Альцгеймера относят 2 вида: спорадическая (старческая) форма развивается обычно у лиц старше 65 лет и пресенильная (семейная) форма, связанная с генетической предрасположенностью и характеризуется ранним развитием (в 45–50 лет) и агрессивным течением [1].

В БА выделяют стадии:

1. *преддеменция* (происходит нарушение зрительной памяти, появляются когнитивные расстройства);
 2. *ранняя деменция* (проявляется прогрессирующим ухудшением памяти и агнозией);
 3. *умеренная деменция* (больной теряет способность к самостоятельной жизни);
 4. *тяжелая деменция* (происходит тотальное угнетение корковых функций).
- Действующего лечения данной болезни на данный момент не существует, применяется лишь симптоматическое лечение и паллиативная помощь [2].



Болезнь Альцгеймера возникает вследствие накопления в тканях мозга нерастворимых агрегатов – Аβ-пептида (β-амилоида, далее Аβ). Это является основным фактором. Хроническое воспаление тканей головного мозга (нейровоспаление), накопление мутаций в мтДНК, которое приводит к дисфункции дыхательной цепи митохондрий и развитию окислительного стресса или с агрегацией гиперфосфорилированного тау-белка (таупатия) [1]. Все это является второстепенными гипотезами развития данной патологии.

Основным морфологическим признаком болезни Альцгеймера являются деменционные (сенильные) бляшки. Они выявляются при окрашивании посмертных гистологических срезов головного мозга пациентов. Это вещества состоят из скоплений фибриллярных агрегатов β-амилоида. Образование β-амилоида происходит в результате протеолиза белка APP (амилоидного предшественника), который является трансмембранным белком. Но этот белок не изучен полностью для того, чтобы обозначить его роль в патогенезе [1].

Существуют два пути протеолиза Аβ. В неамилоидогенном (непатологическом) белок APP расщепляется с помощью α- и γ-секретазов, в результате которого образуются неамилоидные формы, напротив, в амилоидогенном пути участвуют β- и γ-секретазы. Здесь образуются более длинные и склонные к агрегации пептиды, которые токсичны для нейронов. Происходит дисбаланс между продукцией и клиренсом Аβ [1,5]. До клинических проявлений важным показателем патофизиологических процессов являются изменения, связанные с β-амилоидом [5].

Кроме очевидных признаков есть еще нейрофибрилярные клубки (NFT), которые образуются в цитоплазме нейронов и представляют собой нерастворимые филаменты, состоящие главным образом из гиперфосфорилированного тау-белка (относящегося к группе белков, ассоциированных с микротрубочками) [1]. Когда тау-белки не выполняют свою функцию, происходит распад микротрубочек, части цитоскелета нейронов. Происходит нарушение внутриклеточного транспорта, что соответственно вызывает утрату синапсов и ухудшение связей между нейронами. В конечном итоге происходят когнитивные нарушения [1].

Есть сторонники инфекционной теории. Возбудителя периодонтита - *Porphyromonas gingivalis*- связывают с развитием болезни Альцгеймера, так как при вскрытии его обнаруживают у погибших с данной патологией [2]. Но эта гипотеза не получила огласки. Обсуждают также гипотезу кальциевого каскада. Считается, при накоплении в избыточном количестве кальция внутри клетки происходит нейродеградация [4].

Общим компонентом, участвующим во всех патологических процессах данной болезни, являются воспалительные реакции. Повышение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-1α, IL-1β, IL-33), C-реактивного белка, фактора некроза опухоли-α, лейкоцитарной эластазы, увеличение уровня т-хелперов с фенотипом Cd3+Cd4+ в периферической крови, интерферон γ и других медиаторов воспаления косвенно указывает на начало или прогрессивное развитие болезни Альцгеймера. Эти вещества оказывают серьёзный отрицательный эффект на функциональность нейронов и их выживаемость [4].

Кишечная микробиота играет существенную роль в развитии болезни Альцгеймера. Повышенные дозы микробного оксида азота усиливают окислительный стресс в клетках коры больших полушарий. Это сильно сказывается на кортикальных нейронах, которые не устойчивы к кислородному голоданию из-за низких защитных способностей. В ряде статей была выявлена взаимосвязь между триметиламинооксидом (ТМАО) - вещество, образующееся из экзогенных липидов, и развитием болезни Альцгеймера. Оно оказывает негативное действие не только на сердечно-сосудистую систему в виде атеросклеротических изменений, но и является предшественником нейродегенеративных заболеваний. Предполагается, что H₂O₂ может воздействовать на иммунную систему, вызывая хроническое воспаление, что в свою очередь может быть одним из факторов, способствующих развитию БА [3].



Болезнь Альцгеймера – это многофакторное заболевание, в процессе развитии которого накапливаются патологические белки, усиливаются воспалительные реакции, принимают участие генетические факторы, микробиом и многое другое. На сегодняшний день существует множество теорий в развитии болезни Альцгеймера, но до сих пор нет общепринятой. Что показывает, насколько эта болезнь прогрессивна и опасна для общества. Комплексный подход к изучению данной патологии может стать ключом к созданию новых методов лечения и снижения летальности среди пациентов.

Список литературы:

1. Гарбуза Д. Г., Зацепина О. Г., Евгеньев М. Б. Бета-амилоид, тау-белок и нейровоспаление: попытка объединения различных гипотез патогенеза болезни Альцгеймера // Молекулярная биология, 2021, том 55, № 5, с. 734–747.

DOI: 10.31857/S0026898421050049

2. Волкодав О. В., Петросян Т. Р. Современный взгляд на этиопатогенез болезни Альцгеймера // Научный электронный журнал "Меридиан". №11(45)'2020

3. Еременко И.И. Как микробиота кишечника влияет на функционирование центральной нервной системы? Механизмы участия микробиоты патогенезе болезни Альцгеймера // Международный научно-исследовательский журнал ▪ № 6 (96). 2020. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2020.96.6.057>

4. Воробьев С. В., Емелин А. Ю., Кузнецова Р. Н., Кудрявцев И. В. Роль иммунной реакции в патогенезе болезни Альцгеймера // Неврологический вестник. 2020; Т. LII (3): 55–62. DOI: 10.17816/nb34654

5. Чумаков Н.М., Лузина Е.А., Деменкова И.С., Спирина М.А., Шамрова Е.А., Макарова Ю.А., Белова Л.А. Современная концепция патогенеза болезни Альцгеймера // Современные проблемы науки и образования. 2020. УДК 616.894-053.8

