

# РЕФЕРАТ НА ТЕМУ «БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА»

## Введение

К настоящему времени описан ряд нейродегенеративных заболеваний, для которых характерно постепенно развивающееся разрушение различных структур мозга, вызванное массовой гибелью нейрональных и / или глиальных клеток, что сопровождается существенным нарушением всех сторон деятельности ЦНС. Среди таких заболеваний большого внимания заслуживает болезнь Альцгеймера (БА).

Заболевание описано еще в 1906 г. гистологом Алоисом Альцгеймером и позднее названо его именем. По данным американских исследователей, в США БА встречается у 2,0-2,5% населения в возрасте до 70 лет, в более старших возрастных группах частота заболевания увеличивается примерно вдвое на каждые пять лет. В нашей стране также отмечается БА у большого числа пожилых людей. Так, по данным Центра психического здоровья РАМН до 4,5-5,0% населения г. Москвы в возрасте 60-65 лет страдают деменцией альцгеймеровского типа. Болезнь поражает лиц всех рас и этнических групп; среди больных чуть больше женщин, чем мужчин, хотя это может быть связано с большей продолжительностью жизни женщин [1].

### 1. Этиология болезни

Большинство случаев БА имеют мультифакториальную природу и являются спорадическими. В то же время многочисленные популяционные исследования показали, что 25-40% случаев БА могут быть семейными, т.е. в семье пробанда имеется, как минимум, еще один больной с этим заболеванием. Важная роль генетических факторов в развитии БА подтверждается высокой конкордантностью по болезни среди монозиготных близнецов. Анализ большого числа семей с БА позволил установить бимодальное распределение значений возраста дебюта симптомов, причем условной границей между ранними и поздними семейными случаями болезни принято считать возраст 58 лет.

В ранних случаях семейной БА заболевание обычно наследуется как аутосомно-доминантный признак, связанный с повреждением одного основного гена. Поздние же семейные случаи БА являются гетерогенными; чаще всего в этих случаях имеется полигенно обусловленная предрасположенность к БА, при которой накопление повторных случаев болезни среди родственников связано с действием комплекса генетических и средовых факторов, общих для членов данной семьи. По некоторым оценкам, наследственные моногенные формы составляют в целом около 5-10% случаев БА [2].

#### 1.1 Патогенез. Механизмы генетической предрасположенности

На сегодняшний день удалось установить, что БА вызывается мутациями в 4-х генах, расположенных в хромосомах 1, 14, 19 и 21[1]. Идентифицированы 3 гена, мутации, которых приводят к развитию наследственных (аутосомно-доминантных) форм БА с ранним началом симптомов. Один из них - ген белка-предшественника в-амилоида, локализованный на хромосоме 21q 21 и обозначаемый аббревиатурой APP (от англ. Amyloid Precursor Protein). Ген состоит из 19 экзонов, причем аминокислотная последовательность в-амилоида кодируется частью экзонов 16 и 17; данная аминокислотная последовательность расположена в карбоксильной части белка APP. В

норме белок APP подвергается протеолизу под воздействием б-, в- и г-секретаз; два последних протеолитических пути приводят к высвобождению интактных молекул в-амилоида, что само по себе не сопровождается развитием болезни.

Все восемь известных патогенных точковых мутаций APP расположены в 16 и 17 экзонах гена и ведут к нарушению в- и г-секретазного процессинга белкового продукта APP, результатом чего является гиперсекреция пептида в-амилоида или преимущественная секреция более длинных, склонных к быстрой фибриллярной агрегации форм в-амилоида. В обоих случаях высвобождаемый пептид приобретает амилоидогенные свойства - процесс, лежащий в основе формирования сенильных бляшек в паренхиме мозга. В целом, мутации в гене APP представляют большую редкость: во всем мире они выявлены лишь в 20 семьях и, по приблизительным оценкам, обуславливают не более 5% всех случаев семейной БА с ранним началом симптомов.

Два других гена, обуславливающих основную часть случаев ранне-семейной БА и расположенные на хромосомах 14q24.3 и 1q31-42, были клонированы в 1995 году. Эти гены являются высокоомологичными и кодируют родственные мембранные белки - пресенилины (соответственно, пресенилин-1 (PS1) и пресенилин-2 (PS2)). В мозге пресенилины экспрессируются преимущественно в нейронах и локализованы в ЭПР тел нейронов и их дендритов. Предполагается, что одна из функций пресенилинов может быть связана с регуляцией внутриклеточного транспорта мембранных белков, в т. ч. белка-предшественника в-амилоида. Мутации в генах пресенилинов сопровождаются гиперпродукцией амилоидогенных форм пептида в-амилоида, формирующих сенильные бляшки. Этот феномен обусловлен, наиболее вероятно, активизацией г-секретазного протеолиза APP в условиях "задержки" данного белка в ЭПР.

Другой возможный механизм патогенного эффекта мутантных пресенилинов может заключаться в индуцировании апоптоза вследствие нарушенной регуляции кальциевого гомеостаза в ЭПР и активации свободнорадикальных реакций. В этом случае выявляемое нарушение процессинга APP в клетках, экспрессирующих мутантные пресенилины, носит вторичный характер по отношению к реализуемому "апоптотическому каскаду". В целом, чуть более половины всех семейных случаев БА с ранним началом обусловлены мутациями в генах пресенилинов; при этом основная часть случаев связана с пресенилином-1, тогда как повреждения гена пресенилина-2 встречаются весьма редко (лишь 3 описанных мутации). Следует подчеркнуть, что 70% всех известных мутаций в генах пресенилинов являются уникальными (т.е. каждая из них была выявлена лишь в какой-то одной семье).

Большинство мутаций в генах APP и пресенилинов характеризуются полной пенетрантностью к концу 6-го десятилетия жизни и неизбежно приводят к манифестации болезни при условии достижения носителем мутации соответствующего возраста. Анализ клинико-генетических корреляций показал отсутствие каких-либо существенных различий между фенотипами отдельных молекулярных форм БА, за исключением возрастных рамок появления первых симптомов болезни. При повреждении гена APP заболевание манифестирует в возрасте 39-67 лет, несколько более позднее начало болезни наблюдается у больных с мутациями в гене пресенилина-2 (50-65 лет), тогда как в случае мутаций в гене пресенилина-1 носит наиболее агрессивный и ранний характер (начало болезни от 24 до 56 лет). Некоторые мутации в гене пресенилина-1 могут в единичных случаях вызывать развитие атипичного фенотипа БА, характеризующегося сочетанием ранней деменцией с нижним спастическим парапарезом.

В значительном числе семей с ранней БА мутации в генах APP и пресенилинов были исключены, что свидетельствует о дальнейшей генетической гетерогенности ранней формы заболевания.

Классическим примером выраженной генетической ассоциации является значение аполипопротеина E как важнейшего эндогенного фактора риска в развитии поздней формы БА. Аполипопротеин E (апоЕ) представляет собой белок с молекулярной массой 34 кДа, кодируемый геном на хромосоме 19q13.2. АпоЕ играет ключевую роль в метаболизме липидов (особенно холестерина), способствуя их перераспределению между клетками различных органов. В 1993 году установлено, что апоЕ является одним из протеинов, специфически связывающихся с  $\beta$ -амилоидом.

Ген апоЕ имеет 3 основных аллеля ( $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  и  $\epsilon_4$ ), отличающихся единичными нуклеотидными заменами и определяющих существование 3 изоформ белка апоЕ, причем в общей популяции аллель  $\epsilon_3$  наиболее распространен. В серии исследований, проведенных в 1993-1996 гг., было установлено, что аллель  $\epsilon_4$  гена апоЕ встречается достоверно чаще у больных с поздней формой БА - как семейной (50%), так и sporadicческой (40%). Более того, риск развития на протяжении жизни БА в зависимости от генотипа апоЕ является доза-зависимым: у гомозиготных носителей аллеля  $\epsilon_4$  он является наивысшим и составляет около 90%, у гетерозиготных носителей  $\epsilon_4$  он равен 47%, тогда как лишь 20% лиц, не имеющих аллеля  $\epsilon_4$ , заболевают БА в пожилом возрасте. Доза "неблагоприятного" аллеля  $\epsilon_4$  напрямую коррелирует также с интенсивностью формирования амилоидных бляшек в мозге больных с БА [2].

## 1.2 Биохимия и морфология развития болезни

При исследовании мозга умерших пациентов выявляется атрофия, особенно выраженная в ассоциативных зонах неокортекса, гиппокампальных и парагиппокампальных структурах наряду с заметным расширением латеральных желудочков. Наиболее значимым, "маркерным" признаком БА считается наличие многочисленных экстраклеточных амилоидных отложений (сенильные бляшки), располагающихся рядом с дегенерирующими аксонами и дендритами. Более всего сенильных бляшек встречается в коре и лимбических структурах, кроме того, амилоидные отложения наблюдаются в стенках кровеносных сосудов мозга - кортикальных и менингеальных артериях, артериолах, капиллярах и (в меньшей степени) в венах. Амилоидные отложения преимущественно локализируются на аблюминальной мембране этих сосудов. Число поврежденных амилоидными скоплениями сосудов может очень сильно варьировать в разных случаях БА при одинаковой "плотности" сенильных бляшек. Следует отметить, что подобные амилоидные отложения в небольшом количестве и с ограниченным распределением в лимбических структурах встречаются и в мозге пожилых людей, не страдающих БА.

В мозге большинства пациентов, умерших от БА, кроме сенильных бляшек обнаружены интранейрональные цитоплазматические нитчатые структуры - нейрофибриллярные

сплетения. Чаще всего они присутствуют в телах тех нейронов, дегенерировавшие аксоны которых находятся в области сенильных бляшек.

Многочисленные нейрофибрилярные сплетения встречаются в нейронах ассоциативной и лимбической областей коры, а также в нейронах субкортикальных ядер. В то же время, подобные сплетения очень редко встречаются в других структурах мозга, которые минимально затронуты при БА, например, в мозжечке [1].

Амилоидные бляшки и нейрофибрилярные клубки - характерные, но не специфические признаки БА. Подобные изменения могут быть обнаружены у здоровых людей в процессе старения и при различных других нейродегенеративных болезнях [7].

Благодаря достижениям молекулярных биологов, генетиков, нейрохимиков за последнее десятилетие получен ряд принципиальных данных о биохимических механизмах, связанных с развитием БА. Проведен детальный анализ компонентов амилоидных отложений (сенильных бляшек), столь характерных для этого заболевания.

Вещества, обнаруженные в сенильных бляшках

- Белки
- В-амилоидный белок (в-А)
- Протеогликаны: гепарин-сульфат, кератин-сульфат, дерматан-сульфат.  
Аполипопротеины: АпоЕ, АпоJ
- Ферменты
- Кислые протеазы(катепсины В,D)
- Ферменты метаболизма глюкозы: глюкозидаза, гексоамидаза
- Арилсульфатаза
- Кислая фосфатаза
- Холинэстераза
- Комплемент: С1q, С4, С5
- Ингибиторы протеаз
- Ингибитор цистеиновых протеаз
- Ингибиторы сериновых протеаз: антихимотрипсин, антитрипсин, антитромбин
- Вещества, содержащиеся в малых количествах

— Продукты гликирования

— Ионы металлов:  $Al^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$

Основным компонентом, входящим в состав сенильных бляшек, является в-амилоидный белок, на его долю приходится до 25% сухого веса бляшек.

Присутствие в сенильных бляшках протеогликанов и аполипопротеинов интересно тем, что *in vitro* установлена их способность существенно ускорять фибриллогенез синтетического в-амилоида.

Обнаружение в сенильных бляшках ионов алюминия послужило основанием для предположения о токсическом действии этого элемента как причине БА. Однако более тщательные исследования, выполненные в последние годы, показали, что проникновение алюминия в мозг и связывание его с нейронами - явление вторичное, вызванное нарушением защитных функций гематоэнцефалического барьера.

Картину патологических изменений, связанных с резким возрастанием внутриклеточной концентрации ионов кальция при БА, дополняют нарушения, вызванные активацией ионами  $Ca^{2+}$  калпаина - протеазы, основным субстратом которой служат нейрофибрилярные белки (тубулин, спектрин и др.) заметное повышение активности калпаина - характерный признак БА; при этом происходит разрушение цитоскелета нейронов и формирование нейрофибрилярных сплетений и тяжей [1].

В настоящее время выявлено несколько возможных биохимических механизмов развития данного заболевания, среди них: способность агрегированного в-А усиливать свободнорадикальные процессы в мозге, способность его инициировать процессы апоптоза, повышение эксайтотоксичности возбуждающих аминокислот в-амилоидом, опосредованное накоплением в-А резкое нарушение гомеостаза  $Ca^{2+}$  в нейронах и др. (сформулировано автором, цитир. по [1]).

Многие специалисты считают, что в патогенезе БА, как и ряда других нейродегенеративных заболеваний, участвуют в той или иной мере все описанные биохимические механизмы. Относительная роль каждого из них определяется индивидуальными особенностями организма и стадией патологического процесса.

Глубокие дегенеративные повреждения многих структур мозга при БА сопровождаются нарушением функционирования почти всех нейромедиаторных систем. При сенильной деменции гораздо сильнее (по сравнению с др. нейродегенеративными заболеваниями) выражено поражение холинергической системы. Установлено, что в мозге больных БА существенно замедлен выброс АХ из везикул в синаптическую щель, а также процесс обратного захвата холина [1].

Определенные успехи сделаны при поисках веществ, замедляющих агрегацию секретированного в-А в фибриллярную цитотоксическую форму. Поиски подобных веществ весьма перспективны, т.к их взаимодействие с в-А-ансамблями в экстраклеточном пространстве мозга поможет избежать вмешательства в метаболизм и функции растворимого фрагмента APP [1].

## 2. Клинические проявления

Заболевание характеризуется прогрессирующим слабоумливающим процессом, центральное место, в развитии которого занимают нарушения памяти, являющиеся наиболее ранним и типичным проявлением болезни. Спустя несколько лет от начала болезни закономерно присоединяются расстройства праксиса, речи, счета, письма, ориентировки и узнавания, у больных могут отмечаться острые психотические эпизоды, эпилептические припадки, разнообразные экстрапирамидные симптомы. В конечном счете, развивается глубокая тотальная деменция с распадом личности, тотальная афазия, общее физическое истощение. Средняя продолжительность заболевания составляет около 10 лет [2,3].

Наблюдается ослабление, прежде всего краткосрочной памяти, вплоть до потери способности ориентироваться в простейших бытовых ситуациях; расстройства эмоциональной сферы, когнитивных и двигательных функций. БА, постепенно прогрессируя, превращает еще достаточно крепких физически пожилых людей в беспомощных инвалидов, неспособных обслуживать себя и требующих постоянной опеки окружающих [1].

Современное состояние проблемы:

Клонирован и секвенирован новый ген человека, названный хьюмаином (human, HN). Этот ген кодирует белок, предупреждающий гибель нейронов при мутациях в генах, вызывающих семейную БА - генах пресенилинов 1 и 2, гене APP. Кроме того, хьюмаин влияет на гибель нейронов, вызываемую экспрессией пептида амилоида в-А.

В патогенезе БА могут играть роль провоспалительные цитокины и один из генов предрасположенности к развитию этого заболевания картирован на хромосоме 6 в области локализации гена одного из таких цитокинов, фактора некроза опухолей - TNF... [8].

У родственников пациентов с БА наблюдались признаки дисфункции глубоких структур мозга. Изменения более выражены у родственников пациентов с семейной формой БА .

Одним из факторов риска является низкий образовательный ценз (в 1.8. раза увеличивается). При ежедневном выпивании 3 стаканов вина риск возникновения БА в 2 раза меньше. К факторам риска относятся: высокая концентрация холестерина и липопротеинов высокой плотности, повышенная агрегационная способность тромбоцитов, несбалансированный режим питания. Профилактическое действие вина

объясняется наличием в нем антиоксидантных полифенолов. На вероятность развития БА влияет степень умственной и физической активности [6].

Установлено, что в мозге пожилых людей и больных с БА в высокой концентрации содержится вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Отмечено, что ВПГ-1 представляет большой риск развития БА у лиц с носительством аллеля гена аполипопротеина Е. С помощью ПЦР проверяли содержание в мозге пациентов с БА других вирусов семейства герпеса: вируса герпеса 6-го типа, ВПГ-2 и ЦМВ. Отмечено. Что в мозге пациентов с БА в больших количествах содержится также вирус герпеса 6-го типа.

Диагностика ранних стадий БА остается сложной клинической задачей, но развитие радиоизотопных методов исследования головного мозга, особенно ПЭКТ, позволяет надеяться на скорое решение этой задачи. Проведенные исследования показали снижение церебрального кровотока и метаболизма глюкозы в височно-теменных областях у больных с ранними стадиями БА. Показано, что ПЭКТ выявляет БА с точностью >90% на 2.5г. раньше, чем это позволяют клинические диагностические методы, такие как ЭЭГ и др. [4].

Обсуждаются перспективы экспериментального поиска путей борьбы с БА и со связанными с нею нейродегенеративными расстройствами. Подчеркнута роль генетических, клеточно-биологических генно-инженерных исследований. Рассматривается и потенциал антиамилоидных вакцин, ингибиторов гамма-секретазы, блокаторов агрегации в-А, медевыводящих хелатов [5].

### **Заключение**

В клинической медицине болезнь Альцгеймера является первым примером распространенного заболевания, для которого установлен ведущий генетический фактор предрасположенности. В связи с этим болезнь Альцгеймера может рассматриваться как своеобразная модель для разработки методологических аспектов ДНК-тестирования при мультифакториальных болезнях человека.

Прямая ДНК-диагностика болезни Альцгеймера представляет собой непростую задачу, что связано с генетической гетерогенностью, сравнительно большими размерами изучаемых генов и отсутствием в них мажорных мутаций. Опыт такой диагностики в мире имеется лишь в сравнительно небольшом числе хорошо оснащенных лабораторий, специализирующихся на молекулярно-генетическом анализе данного заболевания [2].

Несмотря на достаточно хорошо изученные генетические и биохимические механизмы развития болезни, до сих пор не найдены эффективные меры борьбы и предотвращения возникновения данной патологии, которые реально можно было бы применить на практике. Я думаю, это вопрос недалекого будущего, судя по интенсивности, с которой идут поиски в данном направлении.

### Список используемой литературы:

1. Березуцкий М. А., Дурнова Н. А., Сигарёва Л. Е. Нейробиологические эффекты тенуигенина и перспективы его применения в терапии болезней Альцгеймера и Паркинсона (обзор литературы) //Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34. – №. 2. – С. 210-216.
2. Tanzi R. E., Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective //Cell. – 2005. – Т. 120. – №. 4. – С. 545-555.
3. Загребин В. Л. и др. Патогенетические механизмы развития болезни Альцгеймера //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – №. 3 (59). – С. 7-12.
4. Rajan K. V. et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060) //Alzheimer's & dementia. – 2021. – Т. 17. – №. 12. – С. 1966-1975.
5. Wightman D. P. et al. A genome-wide association study with 1,126,563 individuals identifies new risk loci for Alzheimer's disease //Nature genetics. – 2021. – Т. 53. – №. 9. – С. 1276-1282.
6. Николенко В. Н. и др. Роль оксидативного стресса в развитии болезни Альцгеймера //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – №. 4. – С. 68-74.
7. Гаврилова С. И. Современные представления о болезни Альцгеймера //Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3. – №. 2. – С. 40-45.
8. Голенков А. В. и др. Ошибки в диагностике и лечении болезни Альцгеймера //Вестник Чувашского университета. – 2013. – №. 3. – С. 397-401.