

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: β -АМИЛОИД И ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Шестакова К.Д.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» министерства здравоохранения
Российской Федерации, Пермь,
e-mail: itskseny@gmail.com*

На сегодняшний день болезнь Альцгеймера является актуальной проблемой во всем мире – её называют самой распространенной формой деменции, поражающей когнитивные способности людей престарелого возраста. Согласно статистике, число пораженных данным недугом людей исчисляется в миллионах, и с каждым годом их число растет в полтора, а то и в два раза.

В России проблема болезни Альцгеймера до сих пор не утратила своей актуальности, хоть должного внимания к патологии не уделялось на протяжении длительного времени. Лишь по данным на 2018 год можно понять, что Россия занимает шестое место в мире по распространенности болезни Альцгеймера. Однако множество специалистов не подразделяют деменцию на формы, потому выяснение истинных цифр затруднено.

Исследование данной болезни ведется с момента первого её описания в 1907 году немецким психиатром, но патология до сих пор остается недостаточно изученной, что мешает в разработке методов лечения, профилактики и ранней диагностики. Чтобы достичь успехов в указанных направлениях, следует четко понимать причины и факторы, которые принимают участие в развитии патологии.

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенная форма деменции среди пожилого населения планеты, характеризующаяся нейродегенеративными процессами, протекающими годами и приводящими к полной потере когнитивных функций. Клинические проявления данной патологии проявляются на поздних стадиях, когда состояние пациента резко ухудшается, довольно быстро развивается инвалидизация с утратой способности человека к самообслуживанию. БА является актуальной проблемой в области медицины, так как на сегодняшний день лечение патологии практически невозможно ввиду постановки диагноза на поздних стадиях, а также отсутствует однозначное понимание этиологии.

В связи с этим исследования фундаментальных механизмов патогенеза БА приобретают большое значение. Понимание молекулярных и патофизиологических основ развития заболевания необходимо не только для разработки методов терапии, но и для должной профилактики, купирования развития патологических процессов, а также ранней диагностики, которая

крайне затруднена длительным течением бессимптомного этапа болезни.

Бета-амилоид ($A\beta$) – пептид, развивающийся из белка-предшественника амилоида (англ. amyloid precursor protein (APP)). Бета-амилоид состоит из приблизительно 40 АМК остатков, в зависимости от числа которых определяется их значение для организма. Считается, что $A\beta$ обладают антибактериальной защитой, однако разновидность пептида с 42 АМК остатками ($A\beta_{42}$) обладает патогенными свойствами – образованием амилоидных бляшек в мозговой ткани. Данный феномен описал Алоис Альцгеймер – им было установлено, что у многих пациентов с развитой формой деменции в тканях головного мозга были обнаружены сенильные бляшки, образовавшиеся посредством $A\beta$.

Бета-амилоид лег в основу одной из теорий в развитии болезни Альцгеймера – амилоидной. Данная теория основывается на факте отложения фрагмента трансмембранного белка – бета-амилоида в тканях мозга, что и описывал А. Альцгеймер. Данный фрагмент трансмембранного белка является одной из основных составляющих в амилоидных бляшках в мозговой ткани при развитии заболевания. Ген APP, отвечающий за продуцирование белка с бета-амилоидом, располагается на 21 хромосоме и способствует накоплению амилоида еще в молодости. Интересно, что десять лет назад была разработана вакцина, способная расщеплять амилоидные бляшки в мозговой ткани. Но, к сожалению, на восстановление нервных связей и нормального функционирования мозга лекарство не повлияло. [3]

Бляшки представляют собой внеклеточные отложения амилоида, состоящие в основном из бета-амилоида ($A\beta$), образованного путем протеолиза белка-предшественника амилоида (APP) β - и γ -секретазы. Нейрофибрилярные клубки являются интранейрональными скоплениями гиперфосфорилированного тау-белка. Патологическая аккумуляция $A\beta$ – результат дисбаланса между уровнями продукции $A\beta$, его агрегации и клиренса. Клиренс амилоида опосредуется протеолитическими ферментами, такими как неприлизин; молекулами-шаперонами, такими как АРОЕ; лизосомальными (например, аутофагия) и нелизосомальными путями (например, протеасомами). В то время как при семейных формах БА мутации приводят к увеличению продукции или агрегации $A\beta$, при спорадических формах недостаточность механизмов клиренса может играть центральную роль. Различные доказательства дали возможность предположить, что непосредственно патологическое накопление бета-олигомеров амилоида в нервных окончаниях может привести к синаптическому повреждению и в конечном итоге – к нейродегенерации при БА. Ряд ученых начали исследовать возможность бета-олигомеров влиять на синаптические функции путем изменения синаптиче-

ских белков, таких как белки постсинаптической плотности 95 (PSD95), и глутаматных рецепторов. Таким образом, потенциальная роль нейротоксических бета-олигомеров амилоида вызывает большой интерес в последние годы. В целом нарушения в протеолитическом процессинге APP, в результате чего увеличиваются продукция и накопление в мозге нейротоксичных форм A β , играют ключевую роль в дисфункции и гибели нейронов при БА. [1]

Остро стоит вопрос о том, способствует ли он отложению бляшек в головном мозге по собственной природе, или же причина кроется в повреждениях его структуры, обусловленных мутациями в геноме.

Как известно, β -амилоид развивается непосредственно из белка-предшественника амилоида. Допускается вероятность мутаций гена предшественника, которые и обуславливают нарушения β -амилоида. В подтверждение этих данных можно привести исследование генетического компонента болезни Альцгеймера, в котором было выявлено более 60 мутаций белка-предшественника амилоида, однако истинной причины, повлекшей мутации, выявлено не было. Во многих докладах упоминалось демографическое происхождение пробандов или носителей. Существует исследование, в котором были изучены мутации гена белка-предшественника амилоида, имеющих прямое отношение к болезни Альцгеймера, с точки зрения популяционной генетики, а также изучение частоты мутаций с учетом предков пациентов. Было выявлено множество возможных сценариев, касающихся частоты мутаций гена APP у пациентов с болезнью Альцгеймера и общей популяции. С одной стороны, получилось идентифицировать несколько мутаций, которые присутствовали в более чем одной популяции (например, V615M, V717I, V717L), а с другой стороны, некоторые мутации можно было наблюдать в определенных популяциях (например, E693delta, мутация в Осаке, которая до сих пор наблюдалась у японских пациентов, в то время как E693G был обнаружен в шведской семье). Одним из частных случаев является случай изолированных популяций, например, исландская популяция, в которой мутация APP, защищающая от болезни Альцгеймера, встречается чаще в общей популяции по сравнению с пациентами. В ходе исследования удалось идентифицировать несколько мутаций, которые были характерны для многих популяций, но также и некоторые специфические для популяции особенности, касающиеся генотипов, что имеет лишь косвенное значение в объяснении этиологии мутаций, однако является доказательством прямой связи наследственного характера болезни, мутаций в гене белка-предшественника амилоида, а также самого β -амилоида в развитии болезни Альцгеймера и когнитивных расстройств. [4]

Хорошо демонстрируется связь амилоида с нейродегенеративными заболеваниями в работе Науменко Д.Е., где говорится о том, что бета-амилоид является нормальным белком организма, но под воздействием определенных факторов этот белок, в функции которого входит защита от инфекций и воспаления, действует против человеческого организма.

На проникновение чужеродного агента реагирует не только иммунная, но и вся нервная система. И в связи с этим возникает вопрос: почему амилоид проникает в головной мозг через гематоэнцефалический барьер? А именно из-за нарушения его целостности по ряду таких причин, как воспаление, инфекция, осмотическое повреждение, злокачественная гипертензия, неоваскуляризация, церебральная ишемия и реперфузия, эпилептические припадки – факторы, выводящие показатели гомеостаза из состояния равновесия и влекущие за собой нарушения на клеточном уровне, в том числе и натрий-калиевый барьер.

Нейродегенеративная природа заболевания означает, что происходит прогрессирующая гибель нейронов, причем тех, которые не связаны с известными внешними или внутренними факторами (интоксикация, сосудистая недостаточность, инфекции или метаболические расстройства). Патоморфологически нейродегенеративные заболевания обычно характеризуются снижением численности нейронов в определенных структурах центральной нервной системы и нередко формированием в оставшихся нейронах или глиальных клетках различных внутриклеточных включений, как правило, вызванных распадом клеточного скелета.

Для подавляющего большинства нейродегенеративных заболеваний характерны более или менее длительный период скрытого развития и неуклонно прогрессирующее течение. Чаще они проявляются в пожилом возрасте – это может указывать на то, что генетический дефект, лежащий в основе нейродегенеративных заболеваний, предопределяет временную ограниченность ресурса жизнедеятельности определенных групп нейронов.

Благодаря работе исследователей из медицинского центра Лангон Нью-Йоркского университета было открыт новый способ стимулирования врожденного иммунитета мышей с моделью болезни Альцгеймера. Такое воздействие позволило снизить количество амилоидных отложений и предупредить побочные эффекты патологий, связанных с болезнью Альцгеймера.

Стимуляция врожденного иммунитета осуществлялась через толл-подобный рецептор 9 (TLR9) за счет воздействия CpG-олигодезоксинуклеотидов (CpG-ОДН) и проводилось на Tg2576 AD (модель болезни Альцгеймера у мышей). Это влияние позволило уменьшить сумму амилоида на 66% в мозгу и на 80%

в сосудах (по сравнению с мышами, к которым не применялась вакцинация). При этом сокращение содержания амилоида у мышей с генной модификацией Tg2576 сопровождалось улучшением результатов тестирования, которые не отличались от результатов здоровых мышей.

Предполагается, что симуляция сигнала TLR9 за счет прививки CpG-ОДН приводит к сокращению числа защитных иммунных ответов в ЦНС и вызывает тем самым повышению уровня активности иммунных клеток и к их усиленному притоку в мозг, сопровождаемому выведением амилоида». [2]

Важно также правильно оценить роль, которую играет такой фактор, как психическое состояние человека. Психические заболевания – это такие болезни, характеризующиеся расстройствами психики, нарушениями сознания, восприятия реальности, мышления. К ним относят биполярное аффективное расстройство, шизофрению и другие психозы, деменцию, умственную отсталость и расстройства развития, включая аутизм, депрессию и т.д. В данном случае из приведенного перечня заболеваний возьмем депрессию и рассмотрим её влияние на течение БА.

Депрессия – психическое заболевание, которое характеризуется стойким снижением настроения (дольше двух недель), потерей интереса к жизни, ухудшением внимания и памяти, двигательной заторможенностью. Если ее не лечить, человек может потерять работоспособность на месяцы, а то и годы, и даже пытаться уйти из жизни. Важно понимать, что депрессия – это именно заболевание, а не временный период подавленности, завершающийся со временем сам по себе.

Предположительно, количество выработки патогенного β -амилоида имеет прямую взаимосвязь с психическими расстройствами и эмоциональным фоном человека, что может увеличить развитие болезни Альцгеймера в пожилом возрасте, однако на сегодняшний день прямой связи между этими двумя понятиями не выделяют. Поводом для данной гипотезы стало исследование, целью которого служила установление связи тяжелого депрессивного расстройства (major depressive disorder (MDD)) пожилых пациентов с ухудшением когнитивных функций и увеличению нейропатологии БА. Кроме того, было проведено сравнение между депрессией, устойчивой к лечению (англ. treatment-resistant depression (TRD)), и депрессией, поддающейся лечению. Исследователями была выдвинута гипотеза, что у пациентов с депрессией в позднем возрасте и TRD могут быть увеличенные отложения β -амилоида в областях мозга.

Был отобран 81 субъект, в том числе 54 пациента с MDD (27 с TRD и 27 без TRD) и 27 здоровых контрольных (matched healthy controls (HCs)). Были проведены исследования, которые включали когнитивную оценку пациентов.

Пациенты с MDD показали худшие результаты в Монреальской когнитивной оценке ($p = 0,003$) и имели больше отложений А β , чем HCs в головном мозге с наиболее значимым отложением в левой средней лобной извилине [5]. Значимые отрицательные корреляции между глобальным познанием и отложениями А β в префронтальной области наблюдались у пациентов с MDD, в то время как положительные корреляции были отмечены при HCs. У пациентов с TRD было значительно больше отложений в левосторонних областях головного мозга (скорректированный $p < 0.001$). Полученные результаты не были объяснены генотипами APOE. Различий между группами фтордезоксиглюкозы обнаружено не было.

Таким образом было выявлено, что депрессия в позднем возрасте, особенно TRD, привела к увеличению отложений А β в мозге и показала уязвимость к данным отложениям. Пагубная роль отложений А β у пациентов с поздним или ранним началом MDD подтверждает теорию о том, что MDD в позднем возрасте может быть фактором риска развития БА.

Подводя итог данной работы, мы можем сказать, опираясь на результаты исследований, что в развитии болезни Альцгеймера играет ряд факторов. На данный момент главенствующим из них выделяют β -амилоид, из-за которого и происходит отложения бляшек в мозговой ткани. Этому процессу способствуют также и наличие тяжелого депрессивного расстройства, не поддающегося лечению, которое усугубляет картину течения заболевания, а также низкий когнитивный резерв, так как при его недостатке симптоматика когнитивных расстройств протекает значительно остро и ярко, нежели при его достаточном уровне.

Болезнь Альцгеймера до сих пор занимает одну из важнейших проблем медицины, но с каждым новым исследованием по изучению этиологии и способствующих развитию факторов, человечество становится на шаг ближе к её профилактике, своевременной диагностике и лечению.

Список литературы

1. Журавлева К.С., Куташов В.А. Современный взгляд на болезнь Альцгеймера // Молодой ученый, 2015. № 23. С. 341-347.
2. Науменко Д. Е. Является ли бета-амилоид причиной болезни Альцгеймера? // Наука и образование сегодня. – 2019. – № 9 (44). – С. 67-74.
3. Татарникова О. Г. и соавт. Бета-амилоид и Тау-белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства // Успехи биологической химии. – 2015. – Т. 55. – С. 351–390.
4. URL <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/population-review-of-the-amyloid-precursor-protein-gene-mutations-relevant-to-alzheimers-disease/9DAF09BC3FDFA5F9A3E8D3644FA174E> (дата обращения 19.12.2021).
5. URL <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/global-cognitive-dysfunction-and-amyloid-neuropathology-in-late-life-and-treatment-resistant-major-depression/59CC95EDAD28DA8EE35B96905BCB6EC6#article> (дата обращения 19.12.2021).