

Плеханова М.А., Савчук Е.А.

ПРИЧИНЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ОСНОВНЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА

Научный руководитель: ст. преп. Чепелев С.Н.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Более 100 лет назад баварский психиатр Алоис Альцгеймер (Alois Alzheimer) описал у 51-летней женщины нейродегенеративное заболевание структур мозга, которое в последующем получило название болезнь Альцгеймера (БА). Последствиями заболевания является прогрессирующая потеря памяти и иные когнитивные нарушения, такие как проблемы с речью и логическим мышлением. БА считается наиболее вероятной причиной старческого слабоумия у людей старше 65 лет. Имеется 4 основные конкурирующие гипотезы возникновения БА: холинергическая гипотеза; амилоидная гипотеза; тау-гипотеза; инфекционная гипотеза.

Холинергическая гипотеза. Наиболее старая «Холинергическая гипотеза» объясняется снижением выработки одного из важнейших нейромедиаторов ЦНС ацетилхолина. Однако в настоящее время данная теория отходит на задний план из-за неэффективности медикаментов используемых для коррекции уровня ацетилхолина.

Амилоидная гипотеза. В 1906 году А. Альцгеймер благодаря новому методу аутопсии выделил бляшки, состоящие из дегенеративных нейритов, сосредоточившихся вокруг центрального амилоидного стержня, а также нейрофибрилярные клубочки в перикарионе. Долгое время роль их оставалась неизвестной. И только в 1991 году J. Hardy получил неопровержимые доказательства амилоидной гипотезы, обнаружив в одном из семейных случаев БА мутацию гена белка-предшественника амилоида на 21-й хромосоме. В семейных формах БА (на них приходится около 10%) нарушается процесс расщепления предшественника амилоида (amyloid precursor protein – APP). В результате первого расщепления с помощью β -секретазы образуется растворимый пептид β -APP далее под действием γ -секретазы он преобразуется в патологический β -амилоид ($A\beta$), состоящий из 40-42 аминокислот. Однако более 90% случаев отложений $A\beta$ PP- $A\beta$ имеют спорадический характер и, следовательно, неизвестную этиологию. Интересным является факт появления к 40 годам расстройств подобных БА у пациентов с трисомией по 21 хромосоме (синдром Дауна) вероятно связанных с дополнительной копией гена предшественника β -амилоида APP, что делает гипотезу еще более убедительной. Патогенное действие β -амилоида можно разделить на прямое, то есть непосредственное отложение нерастворимых бляшек и косвенное через токсическое действие олигомеров $A\beta$ PP- $A\beta$, которые запускают каскад повреждающих механизмов включающих нейровоспалительные процессы, окислительный стресс и резистентность к инсулину и в конечном итоге приводящих к нарушению синапсовой передачи и гибели нейронов.

Тау-гипотеза. Еще одной вероятной причиной развития БА является отклонение в структуре Тау-белка, представляющее собой нейрональные цитоскелетные поражения. Эти отклонения запускают каскад нарушений, в результате которых нити гиперфосфорилированного тау-белка начинают объединяться между собой и образуют нейрофибрилярные клубки, дистрофические нейриты и нейропилевые нити. Это вызывает разрушение микротрубочки коллапс транспортной системы нейрона, приводя сначала к нарушению синоптический передачи сигналов между клетками, а затем и к гибели самих клеток. Гиперфосфорилированию Тау-белка может способствовать нарушение передачи сигналов инсулина/IGF из-за чрезмерной активации специфических киназ, таких как GSK-3 β . Сторонники Тау-гипотезы ищут доказательства, исследуя другие заболевания, известные как таупатии, при которых белок так же имеет аномальные формы сворачивания.

Инфекционная гипотеза. Суть которой состоит в том, что вирусные, бактериальные, грибковые агенты способны приводить к отложению β -амилоида и Тау-белка, вызывающих дегенерацию мозга у пожилых людей.

Несмотря на множество теорий, окончательная этиология БА остается неясной.