

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Чумаков Н.М.¹, Лузина Е.А.¹, Деменкова И.С.¹, Спирина М.А.¹, Шамрова Е.А.¹, Макарова Ю.А.¹, Белова Л.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им Н.П. Огарева», медицинский институт, Саранск, e-mail: chum9714akov@mail.ru

Болезнь Альцгеймера – одна из самых распространенных причин деменции и одна из главных угроз общества XXI в. Как правило, болезнь обнаруживается у людей старше 65 лет. Пациенты с этой формой патологии живут в среднем около 8–10 лет с момента появления первых клинических симптомов. Развитие болезни Альцгеймера связано с рядом факторов, которые делят на коррелируемые (образ жизни) и некоррелируемые (пол и возраст). В подавляющем большинстве случаев влияние генетических факторов на риск развития заболевания является низким. В этом обзоре освещено современное понимание заболевания с точки зрения этиологии, патоморфологии и патогенеза. Патоморфологическая картина характеризуется отложением амилоидных бляшек и образованием нейрофибриллярных клубков в головном мозге. Наиболее значимую роль в патогенезе развития нейродегенерации играют: отложение белка β -амилоида, сосудистые факторы риска, дисрегуляция работы гематоэнцефалического барьера, а также наличие генетической предрасположенности, хотя и в меньшей степени. Несмотря на то, что болезнь Альцгеймера достаточно хорошо изучена, до сих пор нельзя с уверенностью утверждать, что эту патологию можно полностью излечить.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, тау-белок, мутация, нейрофибриллярные клубки (NFT), патогенез.

MODERN CONCEPT OF PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Chumakov N.M.¹, Luzina E.A.¹, Demenkova I.S.¹, Spirina M.A.¹, Shamrova E.A.¹, Makarova Y.A.¹, Belova L.A.¹

¹ FSBEI «Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “National Research Ogarev Mordovia State University», Saransk, e-mail: chum9714akov@mail.ru

Alzheimer's disease is one of the most common causes of dementia and one of the main threats to 21st century society. As a rule, the disease is found in people over 65 years old. The average lifetime of the patients with such pathology remains within 8–10 years since the first clinical manifestations appeared. The development of Alzheimer's disease is associated with a number of factors that are divided into correlated (lifestyle) and non-correlated (gender and age). In the vast majority of cases the influence of genetic factors on the risk of disease development is low. This review highlights the current understanding of the disease in terms of etiology, pathomorphology and pathogenesis. The pathomorphological picture is characterized by the deposition of amyloid plaques and the formation of neurofibrillary tubules in the brain. The most significant role in the pathogenesis of neurodegeneration development is carried out by β -amyloid protein deposition, vascular risk factors, hematoencephalic barrier dysregulation, and the presence of genetic predisposition, though to a lesser extent. Although Alzheimer's disease has been well studied, it is still not certain that this pathology can be fully cured.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, tau protein, mutation, neurofibrillary tangles (NFT), pathogenesis.

Болезнь Альцгеймера (БА) признана Всемирной организацией здравоохранения глобальной приоритетной общественной проблемой. Несмотря на большие успехи в вопросе понимания патогенеза БА и его концептуализации, с того времени как Алоис Альцгеймер [Alzheimer, Alois] в 1917 г. впервые зафиксировал первый случай заболевания [1], до сих пор адекватной терапии данной формы патологии найти не удалось.

Эпидемиология

Деменция – приобретенное прогрессирующее когнитивное нарушение, которое значительно ухудшает качество жизни, является одной из основных причин инвалидности и приближает летальный исход. По текущим оценкам, 44 млн человек в настоящее время страдают деменцией. Прогнозируется, что их число возрастет более чем втрое к 2050 г., тогда как ежегодная стоимость лечения деменции только в США превышает 600 млрд долларов [2]. В Англии и в Уэльсе деменция является главной причиной смертности в целом, ее доля составляет 11,6% от общей смертности, зарегистрированной за 2015 г. Недавние исследования показывают, что в западных странах заболеваемость деменцией, особенно среди мужчин, имеет тенденцию к снижению. И хотя неясно, какие причины это вызывают, предполагается, что это может быть связано с регуляцией сосудистого риска. В ближайшие годы увеличение распространенности деменции ожидается в странах с низким и средним уровнем дохода, где отмечен закономерный рост сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии и сахарного диабета. БА является основной причиной слабоумия, на ее долю приходится 50–75% всех случаев его развития, и в первую очередь это – лица пожилого возраста, количество которых удваивается каждые 5 лет после 65 [2].

Этиология

Несмотря на то, что подавляющее большинство форм заболевания являются спорадическими, мутация в трех генах – белке-предшественнике амилоида (APP), пресенилине 1 (PSEN1) и пресенилине 2 (PSEN2) – вызывает редкую (<0,5%) семейную форму БА (fAD). Ее симптомы развиваются раньше, чем при спорадической БА, обычно в возрасте между 30 и 50 годами [3].

«Типичное» позднее начало БА, вероятно, обусловлено комплексным взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды. В настоящее время считается, что приблизительно 70% риска развития БА связано с наследственностью. Ген аполипопротеина E (APOE), который имеет три варианта: e2, e3 и e4, обуславливает высокий риск развития спорадической БА. По сравнению с носителями pop-e4 гетерозиготы e4 имеют отношение шансов развития БА, равное 3, увеличиваясь до 12 в гомозиготах. Общегеномная ассоциация провела исследования с использованием нескольких тысяч образцов, выявив более 20 генетических факторов риска, связанных с воспалительными процессами, метаболизмом холестерина и рециркуляцией эндосомальных путей [4]. В частности, в настоящее время считается, что активация микроглии в ответ на отложение амилоида играет ключевую роль в патогенезе БА. Каждый из этих относительно распространенных вышеперечисленных генов несет очень небольшую вероятность развития патологии, но их объединение при полигенном типе наследования может увеличить риск возникновения заболевания [5]. Исследования с использованием генетического секвенирования позволили

выявить ряд других редко встречающихся генов, обуславливающих относительно высокий риск развития БА, которые в свою очередь также дают представление о происхождении нейродегенеративного заболевания.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что наличие высокого уровня образования и занятия спортом могут снизить риск развития БА, в то время как сахарный диабет и гипертония в среднем возрасте повышают этот риск. Ожирение долгое время считалось фактором риска развития деменции и БА, но недавно этот факт был поставлен под сомнение [6]. Механизмы, посредством которых сосудистые факторы риска могут повлиять на развитие БА, остаются неясными, не в последнюю очередь потому, что лишь немногие эпидемиологические исследования имеют патоморфологическое подтверждение диагноза. Сосудистые факторы риска могут увеличить вероятность возникновения клиники БА посредством «двойного удара» – за счет цереброваскулярного повреждения; в иных случаях сосудистое повреждение может напрямую влиять на развитие БА.

Патоморфология

Кардинальным патоморфологическим признаком БА является наличие амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков (NFTs). Кроме того, наблюдаются нейропильные нити, дистрофические нейриты, ассоциированный астроглиоз и активация микроглии, а также церебральная амилоидная ангиопатия. Последствиями этих патологических процессов в дальнейшем будет являться нейродегенерация с потерей синапсов и нейронов, что приведет к макроскопической атрофии. Смешанная патология особенно часто встречается у пожилых людей и включает сосудистые заболевания и наличие телец Леви. В самом деле, даже при семейной форме БА (fAD) часто встречаются тельца Леви, механизм формирования которых остается неясным [7].

Амилоидные бляшки представляют собой внеклеточные скопления амилоида, в основном состоящие из аномально свернутых А β белков с 40 или 42 аминокислотами (А β 40 и А β 42) – двумя побочными продуктами метаболизма APP. Белок А β 42 в бляшках является более распространенным, чем А β 40, из-за более высокой скорости фибриллирования и нерастворимости. Отложение амилоида не всегда сопряжено с прогрессированием заболевания, хотя широко распространено в неокортексе. Недавно стало известно, что амилоид оказывает влияние и на подкорковые структуры. В отличие от нейрофибриллярных клубков, амилоидные бляшки в меньшей степени вовлекают энторинальную кору и гиппокамповую формацию [8]. Различные системы стадирования А β включают систему Браака (Braak), критерий Тала (Thal) и Консоциума по созданию реестра для болезни Альцгеймера (the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease, CERAD) [8].

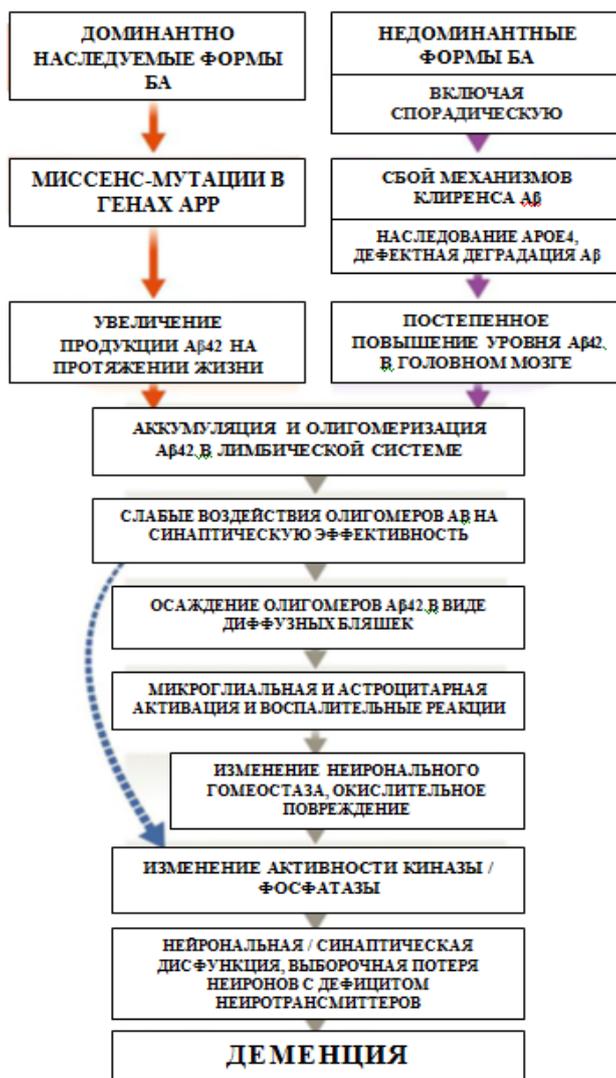
Нейрофибриллярные клубки в основном состоят из парных спиральных нитей, образованных гиперфосфорилированным тау-белком. Патология тау-белка обычно начинается в аллокортексе медиальной височной доли (энториальная кора и гиппокамп), затем распространяется на ассоциативный изокортекс. Первичные сенсорные, моторные и зрительные области в основном не страдают. Нейрональные и синаптические потери обычно параллельны образованию нейрофибрилл. Таким образом, клинические признаки и тяжесть БА лучше коррелируют с патологией NFT, в то время как β -амилоидная патология служит индикатором патофизиологического процесса еще до появления клинических симптомов и на ранних стадиях заболевания [9].

Было предложено несколько патологических критериев для диагностики БА. Ранние попытки использования либо амилоидных бляшек, либо NFT в качестве диагностических критериев были ограничены их низкой специфичностью и чувствительностью [10]. Предыдущие патологические критерии БА Национального института по проблемам старения (National Institute on Aging, NIA) и Института Рейгана объединяли оценку невритных бляшек Консоциума по созданию реестра для болезни Альцгеймера (CERAD) с системой Braak и стадией NFTBraak, получив три диагностических категории вероятности возникновения заболевания: высокую, среднюю и низкую. Соответственно, диагноз БА может быть поставлен, только если критерии высокой или средней вероятности БА сочетаются с клиникой слабоумия (деменции). Использование клинико-патоморфологического подхода приводило к тому, что установление достоверного диагноза было возможно только посмертно или после проведения биопсии головного мозга, использование которой крайне ограничено. В обновленных рекомендациях Национального института по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциации (NIA-AA) предпринята попытка решить эту проблему, признавая вероятность разрыва между клиническими проявлениями и патоморфологическими процессами, лежащими в их основе [11]. Было постулировано, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях.

Патогенез

Амилоидная гипотеза – распространенная теория патогенеза БА – предполагает, что накопление патологических форм $A\beta$, продуцируемых за счет последовательного расщепления APP ферментами β - и γ -секретазой в головном мозге, является первичным патологическим процессом, вызванным дисбалансом между продукцией и клиренсом $A\beta$. Считается, что формирование NFT и последующие нейронная дисфункция и нейродегенерация, которая в свою очередь, возможно, опосредована воспалением, являются

взаимосвязанными процессами [12] (рисунок). Влияние А β обусловлено функционированием генетического нейронального аппарата: все мутации, связанные с AD, участвуют либо в генерации, либо в процессинге А β и приводят к относительному перепроизводству токсичных форм β -амилоида. И наоборот, миссенс-мутация (точечная) APP (A673T) в течение всей жизни приводит к снижению расщепления APP β -секретазой, что снижает клинический риск развития БА [13]. При спорадической болезни аполипротеин Е (АpoE) участвует в клиренсе амилоида, как и многие другие гены риска.



Основные патогенетические процессы, приводящие к БА. Изогнутая синяя стрелка указывает, что А β олигомер может приводить к синаптическим и невритическим повреждениям и вызывать тау-гиперфосфорилирование как дополнение к активации разрушительного воспалительного каскада [14]

Хотя первоначально считалось, что фибриллярный амилоид в бляшках с плотным ядром является критическим для развития БА, сейчас полагают, что растворимые олигомеры

A β могут быть наиболее патологическими формами: олигомеры, применяемые к нейронам *in vitro*, вызывают синаптическую дисфункцию, повреждают дендритные шипы и приводят к гибели нейронов. Олигомеры человека индуцируют гиперфосфорилирование тау-белка в эпителиях, связанных с БА, и вызывают нейритную дистрофию в культивируемых нейронах. Таким образом, бляшки могут действовать как «резервуар» при диффундировании олигомеров или способны выступать в качестве защитного механизма, связывающего токсичный A β , пока не будет достигнута точка физиологического насыщения [15].

Хотя наличие скопления A β необходимо для верификации диагноза БА, тот факт, что значительная часть пожилых людей умирает с доказательно присутствующим отложением A β без нарушений когнитивных функций, показывает, что этого недостаточно для развития деменции при БА.

Установлено, что соотношение A β -растворимый олигомер /бляшка ниже у пациентов с бессимптомным амилоидозом, чем у пациентов с БА. Данный факт согласуется с концепцией, полагающей, что бляшки могут выступать в качестве защитного резервуара. Образование тау-белка является неотъемлемой частью патогенеза БА, о чем говорит требование наличия не только A β , но и тау-белка для диагностики БА. Кроме того, прослеживается тесная связь между степенью нейродегенерации и количеством тау-белка в нейрональной ткани. Тем не менее, хотя мутации в гене тау-белка приводят к накоплению тау-белка и различным нейродегенеративным деменциям фронтотемпорального спектра, в отличие от мутации в β -амилоидных генах, одиночные мутации, кодирующие образование тау-белков, не вызывают БА [16].

Обнаружение при БА биомаркеров A β в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), изменений при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и накопления патологического тау-белка привело к многочисленным исследованиям, изучающим прогресс и взаимодействие между этими процессами внутри организма (*in vivo*). Исследования на здоровых пожилых людях и пациентах со спорадической БА и fBA предоставляют дополнительные доказательства того, что амилоидная патология начинает развиваться за много лет до появления клинических симптомов. Она предшествует изменениям в ЦСЖ, на ПЭТ и, наконец, опережает развитие клинических симптомов. В то же время имеются данные, позволяющие предположить, что накопление β -амилоида является более значимым, чем синтез тау-белка при БА. У некоторых здоровых пожилых людей обнаруживается патологический тау-белок без β -амилоида, что может быть частью закономерного процесса старения, а значит, не отражает нейродегенерацию, развивающуюся при БА [17].

Существует большой интерес к механизмам, с помощью которых белки БА синтезируются в определенных областях мозга и распространяются в другие его отделы.

Аномальная конформация А β и тау-белка способна вызвать конформационные изменения в структурно нормальном пептиде так же, как это происходит при прионной болезни, при которой может быть цепная реакция трансформации пространственной структуры белков, затрагивающая не один нейрон. Очаг изначального патологического процесса можно будет определить по тому, какие корковые сети подвержены воздействию, приводящему к их распаду, что и объясняет фенотипическое разнообразие, наблюдаемое при БА. Известно, что амилоидная и тау-патологии имеют решающее значение в патогенезе БА, но как они связаны, до сих пор неясно. Можно привести ряд доказательств, говорящих, что врожденная иммунная система играет не последнюю роль в патогенезе БА. Результаты посмертной биопсии демонстрируют соседство активной микроглии с амилоидными бляшками. Ряд генов, кодирующих высокий риск возникновения БА, в том числе CR1, CD33 и TREM2, участвуют в иммунных процессах [18]. Клинические исследования с использованием ПЭТ лигандов, которые связываются с активированной микроглией, свидетельствуют о важной роли воспалительных изменений в нервной ткани при БА. Вопрос о том, является ли нейровоспаление защитным или повреждающим механизмом, на данный момент остается открытым [19].

Заключение

Таким образом, анализ научной литературы, посвященной БА, позволяет заключить, что до сих пор нет единой теории, объясняющей возникновение и прогрессирование данного заболевания. Дальнейшие исследования в данной области, возможно, приведут к формированию новой концепции патогенеза БА.

Список литературы

1. Alzheimer A. Uber eineeigenartige Erkrankungder Hirnrinde. Allg. Zeitschrift Psychiatr. 1907. P. 146-148.
2. Prince M., Albanese E., Guerchet M., Prina M. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction an Analysis of Protective and Modifiable Factors. 2014. vol. 5. no. 15. P. 61-104.
3. Office of National Statistics. Deaths Registered in England and Wales. 2016. P. 1-15.
4. Wu Y.T., Fratiglioni L., Matthews F.E., Lobo A., Breteler M.M., Skoog I., Brayne C. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. Lancet Neurol. 2016.vol. 2.no. 4. P. 116-124.

5. Matthews F.E., Stephan B.C.M., Robinson L., Jagger C., Barnes L.E., Arthur A., Brayne C. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat. Commun.* 2016. vol. 13. no. 7. P. 11289-11398.
6. Bateman R.J., Aisen P.S., De Strooper B., Fox N.C., Lemere C.A., Ringman J.M., Salloway S., Sperling R.A., Windisch M., Xiong C. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2010.vol. 3. no. 6. P. 6-14.
7. Verghese P.B., Castellano J.M., Holtzman D.M. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2011.vol. 10.no. 2. P. 241-252.
8. Karch C.M., Goate A.M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol. Psychiatry.* 2015. vol. 8. no. 77. P. 43-51.
9. Escott-Price V., Sims R., Bannister C., Harold D., Vronskaya M., Majounie E., Badarinarayan N., Morgan K., Passmore P., Holmes C., Powell J., Brayne C., Gill M., Mead S., Goate A., Cruchaga C., Lambert J.C., van Duijn C., Maier W., Ramirez A., Holmans P., Jones L., Hardy J., Seshadri S., Schellenberg G.D., Amouyel P., Williams J. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease. *Brain.* 2015. vol. 8. no. 21. P. 3673-3684.
10. Xu W., Tan L., Wang H.F., Jiang T., Tan M.S., Tan L., Zhao Q.F., Li J.Q., Wang J., Yu J.T. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015. vol. 6. no. 4. P. 1299-1306.
11. Qizilbash N., Gregson J., Johnson M.E., Pearce N., Douglas I., Wing K., Evans S.J.W., Pocock S.J. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol. 7. no. 3. P. 431-436.
12. Serrano-Pozo A., Frosch M.P., Masliah E., Hyman B.T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011.vol. 1.no. 5. P. 1537-6189.
13. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Leurgans S.E., Bennett D.A. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2012.vol. 6.no. 5. P. 200-208.
14. Dennis J. Selkoe, John Hardy. Embopress. *EMBO Molecular Medicine.* 2016. № 8. URL: <http://www.embomolmed.embopress.org/content/8/6/595> (дата обращения: 20.02.2020).
15. Revesz T., McLaughlin J.L., Rossor M.N., Lantos P.L. Pathology of familial Alzheimer's disease with Lewy bodies. *J. Neural Transm Suppl.* 1997.vol. 51.no. 12.P. 121-135.
16. James B.D., Wilson R.S., Boyle P.A., Trojanowski J.Q., Bennett D.A., Schneider J.A. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain.* 2016. vol. 40.no. 139. P. 2983-2993.

17. Thal D.R., Rub U., Orantes M., Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2012. P. 1791-1800.
18. Mirra S.S., Heyman A., McKeel D., Sumi S.M., Crain B.J., Brownlee L.M., Vogel F.S., Hughes J.P., van Belle G., Berg L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2014. vol. 41. no. 14. P. 479-486.
19. Lanea C.A., Hardyb J., Schotta J.M. Alzheimer's disease A Dementia Research Centre, UCL Institute of Neurology; and bReta Lila Weston Research Laboratories, Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK*European Journal of Neurology*. 2018. vol. 15. no. 6. P. 59-70.