

Лекция 6.

Заключение по гипертонической болезни
Обмен Са и его нарушения
Нейродегенеративные заболевания

Гипертоническая болезнь – что это? Как она возникает?

1. Гипертоническая болезнь – заболевание, которое является следствием наличия множественных мутаций и воздействием Факторов внешней среды на организм с генетическими дефектами.
2. Мутации искали в первую очередь в белках систем, обеспечивающих регуляцию давления и водно-солевого обмена. Но эти исследования не привели к созданию теории возникновения гипертонической болезни, хотя и объяснили причину появления некоторых ее вариантов.
2. В настоящее время появились данные, которые пытаются объяснить возникновение по крайней мере соль-индуцируемой гипертензии наличием воспалительных процессов в эндотелии сосудов или в эпителии почек.

Что в настоящее время думают о причинах возникновения этого заболевания?

Иммунная система, воспаление и гипертоническая болезнь связаны между собой. Именно **иммунная система инициирует воспаление, которое увеличивает артериальное давление**, что в свою очередь приводит к поражению органов и тканей.

Клетки иммунной системы в ответ на возникающие со стороны внешней среды стимулы активируют продукцию активных форм кислорода, окислительный стресс и возможно другие факторы приводят к дисфункции эндотелия.

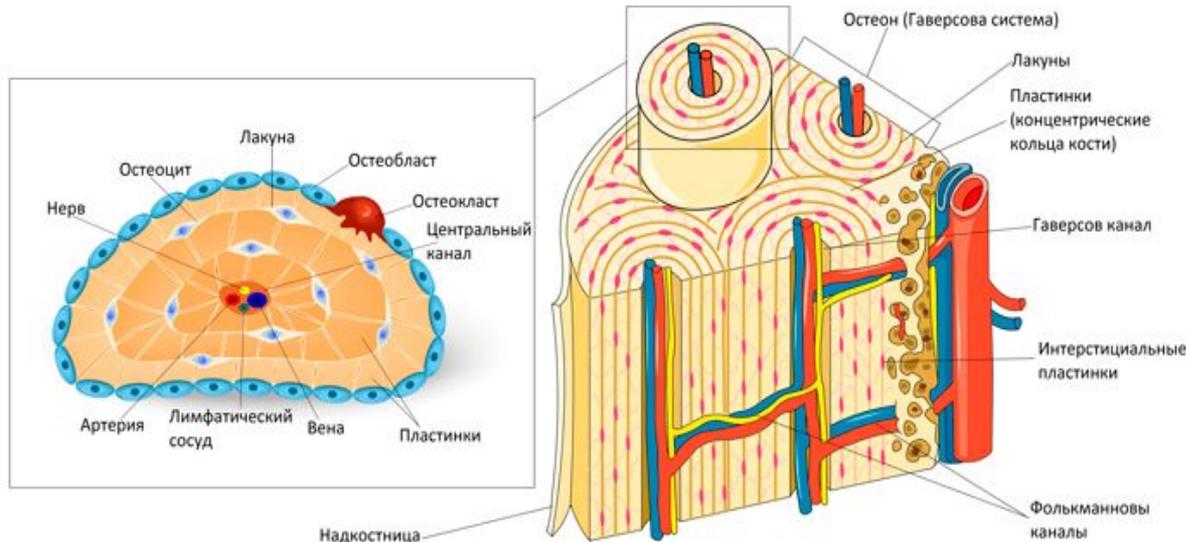
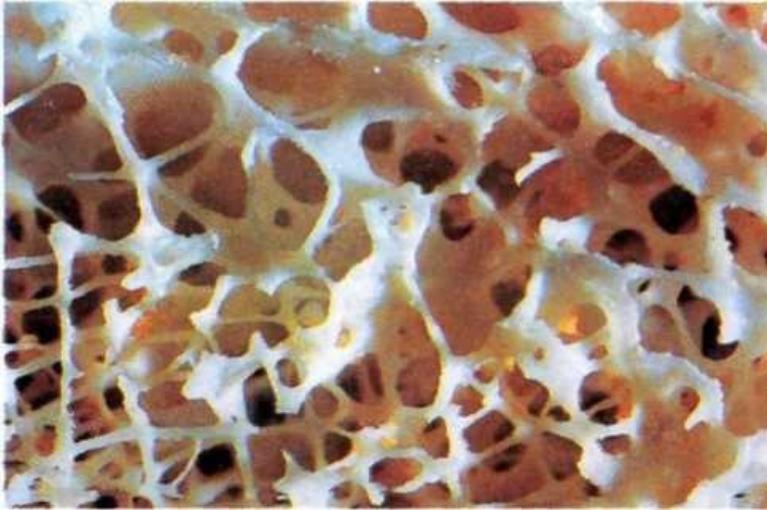
Длительное воспаление снижает продукцию вазодилататора NO (это могут вызвать и другие факторы, например, его продукция зависит от уровня эстрогенов). Похоже, что именно **системное воспаление вызывает гипертоническую болезнь за счет индукции окислительного стресса в эндотелии**.

Таким образом, дальнейшие исследования необходимо направить на изучение дисфункции эндотелия, генетических факторов, определяющих его нормальное и патологическое функционирование, а также на связь этих процессов с известными факторами, приводящими к возникновению гипертензии.

Кальций и его роль в организме: общие характеристики

- Общее содержание кальция в организме взрослого человека составляет примерно 1 кг.
- Распределение кальция: 99% кальция локализовано в **костях**, где вместе с фосфатом он образует кристаллы гидроксиапатита, составляющие неорганический структурный компонент скелета.
- **Кость** - динамическая ткань, претерпевающая перестройку в зависимости от нагрузки; в состоянии динамического равновесия процессы образования и резорбции костной ткани сбалансированы. Большая часть кальция кости не может свободно обмениваться с **кальцием внеклеточной жидкости**.
- В дополнение к своей роли механической опоры кости служат резервуаром кальция. Около 1% кальция скелета **легко обменивается с кальцием окружающей среды**, еще 1% общего количества находится в надкостнице, и вместе эти два источника составляют **мобильный запас кальция**.

Строение кости



Остеобласты — молодые osteобразующие клетки кости которые синтезируют межклеточное вещество (матрикс). По мере накопления межклеточного вещества, остеобласты замуровываются в нём и становятся **остеоцитами**. **Остеокласты** — гигантские многоядерные клетки, удаляющие костную ткань посредством растворения минеральной составляющей и разрушения коллагена

Регуляция уровня кальция в плазме крови

- Количество кальция во внеклеточной жидкости регулируют два гормона путем изменения **транспорта кальция** через мембрану, отделяющую внеклеточную жидкость от периостальной жидкости. **Паратиреоидный гормон и кальцитриол** (витамин D) увеличивают концентрацию кальция в плазме. **Кальцитонин** способен предотвращать эти эффекты.
- Мишени этих гормонов - костная ткань, почки и тонкий кишечник.

Дополнительные факторы, регулирующие уровень кальция в плазме

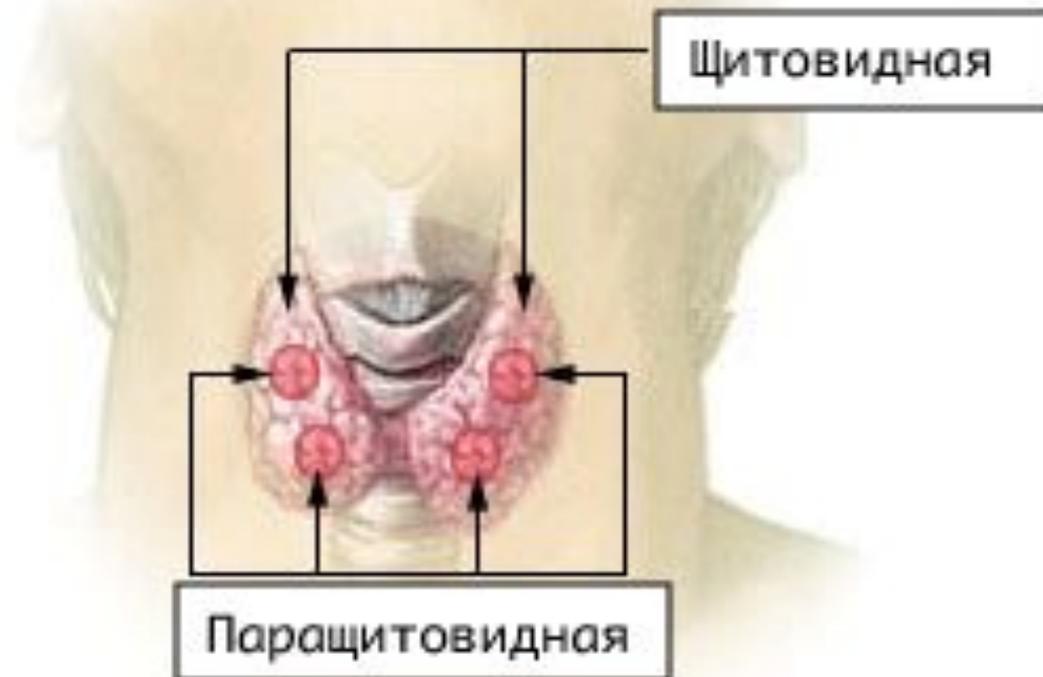
- В регуляции метаболизма кальция и фосфора участвуют и другие факторы: ПТГ-подобные пептиды, цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-2, интерлейкин-6); трансформирующие факторы роста: TGF-альфа и TGF-бета; факторы некроза опухолей (TNF-альфа и TNF-бета), тромбоцитарный фактор роста PDGF, инсулиноподобные факторы роста ИФР-I (IGF-I), ИФР-II (IGF-II), а также ИФР-связывающие белки.

Паратиреоидный гормон

- Паратироидный гормон (ПТГ), производимый околощитовидными железами, синтезируется в виде предшественника - **препроПТГ**, белка, содержащего 115 аминокислот и лишённого остатков цистеина.
- В ходе процессинга препроПТГ превращается в **проПТГ** (90 аминокислот) и затем в зрелый секретлируемый ПТГ, содержащий 84 аминокислоты (**ПТГ1-84**).
- В **печени, почках, костях** и паращитовидных железах ПТГ1-84 метаболизируется с образованием С-концевого, N-концевого и среднего фрагментов. Гормональной активностью обладает полный **ПТГ1-84** и его **N-концевой фрагмент**. За **связыванием с рецептором** ответственна область **25-34**. Вместе с тем фрагмент 2-34 этой активностью не обладает. По-видимому, N-концевой аланин также крайне важен для осуществления функции гормона

Паращитовидные железы, секретирующие паратиреоидный гормон

Щитовидная и паращитовидная железы



Секреция и регуляция уровня ПТГ

- Скорость секреции ПТГ зависит от концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови. На клетках паращитовидных желез имеются **рецепторы для ионов кальция, сопряженные с G-белками**.
- Снижение концентрации **кальция** в крови быстро стимулирует секрецию ПТГ. На секрецию влияют также изменения концентрации **магния** в крови и изменения запасов магния в тканях: повышение концентрации Mg^{2+} подавляет секрецию ПТГ. Транскрипция гена ПТГ и синтез препроПТГ контролируются **витамином D**.
- Присутствие биологически активного ПТГ в сыворотке крови в случаях, когда уровень кальция достигает 10,5 мг% и более, служит признаком **гиперпаратиреоза**.
- В паращитовидных железах сравнительно мало **накопительных гранул**, и количество гормона в них может обеспечить максимальную секрецию лишь в течение 1,5 ч. Таким образом, **процессы синтеза и секреции ПТГ должны идти непрерывно**.

Взаимосвязь гомеостаз фосфора и Са, роль ПТГ

- Кристаллы гидроксиапатита в костях состоят из **фосфата кальция**. ПТГ стимулирует растворение минеральной части кости.
- Физиологическое действие ПТГ заключается в угнетении формирования костной ткани посредством влияния на популяцию **остеобластов и остеоцитов**. Они выделяют **инсулиноподобный фактор роста-1 и цитокины**, стимулирующие **метаболизм остеокластов**. Активированные остеокласты секретируют **щелочную фосфатазу и коллагеназу**, что приводит к разрушению костного матрикса.
- ПТГ опосредованно **увеличивает реабсорбцию кальция** в канальцах почек, экскрецию фосфатов **почками**, а также кишечную **абсорбцию** кальция (индуцируя синтез **кальцитриола**).
- Результатом действия ПТГ является **повышение концентрации кальция и снижение содержания фосфатов в плазме крови** за счет снижения содержания кальция в костях (деминеализация костного матрикса) и увеличения всасывания Са.
- Снижение концентрации фосфата предотвращает возможность перенасыщения плазмы крови кальцием и фосфатом и выпадения кристаллов фосфата кальция

Гомеостаз кальция и ПТГ

Итак, ПТГ :

- повышает **скорость вымывания** органических и неорганических компонентов кости, что обеспечивает переход кальция и фосфата во внеклеточную жидкость;
- снижает **экскрецию кальция почками**, способствуя повышению концентрации катиона во внеклеточной жидкости;
- стимулируя образования кальцитриола увеличивает эффективность **всасывания кальция в кишечнике**. Быстрее всего проявляется действие ПТГ на почки, но самый большой эффект дает воздействие на кости.
- Таким образом, **ПТГ предотвращает развитие гипокальциемии при недостаточности кальция в пище**, но **этот эффект осуществляется за счет вещества кости**.

Паратиреоидный гормон: патофизиология

- Недостаток ПТГ приводит к **гипопаратиреозу**. Биохимические признаки этого состояния - **сниженный уровень кальция и повышенный уровень фосфата** в сыворотке крови.
- **Симптомы**: высокая нейромышечная возбудимость, приводящая (при умеренной тяжести) к судорогам и тетанические сокращения мышц. Тяжелая острая **гипокальциемия** ведет к тетаническому параличу дыхательных мышц, ларингоспазму, сильным судорогам и смерти. Длительная гипокальциемия сопровождается изменениями в коже, развитием катаракты и кальцификацией базальных ганглиев мозга.
- Причиной гипопаратиреоза обычно служит случайное удаление или повреждение паратиреоидных желез при операциях на шее (вторичный гипопаратиреоз), но иногда болезнь возникает вследствие **аутоиммунной деструкции паратиреоидных желез** (первичный гипопаратиреоз).

Псевдогипопаратиреоз

- При **псевдогипопаратиреозе** - наследственном заболевании - эндокринная железа продуцирует биологически активный ПТГ, но органы-мишени к нему **резистентны**, т.е. он не оказывает эффекта, в результате возникают те же биохимические сдвиги, что и при гипопаратиреозе. Симптомы: малый рост, укороченные пястные и плюсневые кости, задержка умственного развития.
- Существует несколько типов псевдогипопаратиреоза; их связывают: 1) с частичным дефицитом регуляторного **Gs-белка** аденилатциклазного комплекса, 2) с нарушением какого-то этапа, не относящегося к механизму образования цАМФ, возможно, с мутацией в рецепторе.

Гиперпаратиреоз

- **Гиперпаратиреоз** (избыточная продукция ПТГ) возникает вследствие **аденомы паратиреоидных желез** или злокачественной опухоли. Биохимические критерии гиперпаратиреоза - **повышенные уровни кальция и ПТГ и сниженный уровень фосфата** в крови. В запущенных случаях гиперпаратиреоза можно наблюдать выраженную **резорбцию костей скелета** и различные **повреждения почек, включая камни в почках**, частое инфицирование мочевых путей и иногда снижение функции почек.
- **Вторичный гиперпаратиреоз** сопровождается гиперплазией паратиреоидных желез и **гиперсекрецией ПТГ**, его наблюдают у больных с почечной недостаточностью. Развитие гиперпаратиреоза у этих больных обусловлено **снижением синтеза 1,25-(ОН)₂-D₃ из 25-ОН-D₃** в патологически измененной паренхиме почек и, как следствие, **нарушением всасывания кальция в кишечнике**; это нарушение вызывает вторичное освобождение ПТГ как компенсаторную реакцию, направленную на поддержание нормального уровня кальция во внеклеточной жидкости.

Рецептор ПТГ

- **ПТГ** связывается с мембранным рецептором с м. м. 70 000. В клетках **почек** и **кости** рецепторы идентичны; в клетках, не являющихся мишенями ПТГ, этот белок отсутствует.
- Взаимодействие гормона с рецептором инициирует: активацию **аденилатциклазы**, увеличение содержания **кальция** в клетке, фосфорилирование специфических внутриклеточных белков киназами, активацию внутриклеточных ферментов или белков, определяющих биологическое действие гормона
- **Рецепторы ПТГ** присутствуют на **остеобластах** и **остеоцитах**, но отсутствуют на остеокластах.
- Тем не менее при повышении уровня ПТГ происходит **активация остеокластов и усиливается резорбция костной ткани**. Этот эффект ПТГ опосредуется **остеобластами**: под влиянием ПТГ они начинают секретировать **ИФР-1** и **цитокины** (например, **интерлейкин-1** и **гранулоцитарно-макрофагальный колонийстимулирующий фактор (GM-CSF)**). Эти вещества активируют **остеокласты**. Возрастание концентрации **кальция** в сыворотке наблюдается уже через 30-60 мин после усиления секреции ПТГ.

Действие ПТГ на костную ткань

- Внутриклеточным посредником ПТГ помимо cAMP служит, видимо, **ион кальция**. Первое проявление эффекта ПТГ состоит в снижении концентрации кальция в перичеселлюлярном пространстве и возрастании его внутри клетки. **Опосредованное ПТГ увеличение внутриклеточного кальция** стимулирует синтез РНК в клетках кости и освобождение ферментов, участвующих в **резорбции кости**.
- Эти процессы опосредованы присоединением кальция к **кальмодулину**. В отсутствие внеклеточного кальция ПТГ по-прежнему повышает концентрацию **cAMP**, но уже не стимулирует резорбцию кости.

Действие ПТГ на почки

- Эффекты ПТГ на почки: изменение скорости транспорта ионов и регуляция синтеза кальцитриола. В нормальных условиях свыше 90% кальция, содержащегося в клубочковом фильтрате, подвергается реабсорбции, но ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах до 98%, тем самым снижает экскрецию кальция с мочой.
- Реабсорбция фосфата в норме составляет 75-90% в зависимости от диеты и некоторых других факторов; ПТГ тормозит реабсорбцию фосфата независимо от ее базального уровня. ПТГ ингибирует также транспорт ионов натрия, калия и бикарбоната.
- ПТГ стимулирует синтез 1,25(OH)₂D₃ из 25(OH)D₃ в проксимальных извитых канальцах. 1,25(OH)₂D₃ усиливает всасывание кальция в тонкой кишке.

Тиреокальцитонин и кальцитонины

- **Тиреокальцитонин** — гормон, вырабатываемый у млекопитающих и у человека С-клетками щитовидной железы. У низших животных, например, у рыб, аналогичный по функциям гормон производится не в щитовидной железе и называется просто **кальцитонином**.
- **Тиреокальцитонин** - полипептидный гормон (м.м. 3600). Молекулы всех кальцитонинов содержат по **32 аминокислотных остатка в одной полипептидной цепи и кольцо из 7 аминокислотных остатков на N-конце**, последовательность которых различна у разных видов.
- Препараты кальцитонина представлены **синтетическим кальцитонином человека и кальцитонином лосося**. Поскольку кальцитонин лосося обладает более высоким сродством к рецепторам (по сравнению с кальцитонинами млекопитающих), его эффект выражен в наибольшей степени по силе и по продолжительности действия.

Функции тиреокальцитонина

- Тиреокальцитонин принимает участие в регуляции обмена кальция и фосфора в организме, **влияя на баланс активности остеокластов и остеобластов**.
- Тиреокальцитонин снижает уровень **кальция и фосфата** в плазме крови за счёт усиления поглощения кальция и фосфата **остеобластами**. Он стимулирует размножение и функциональную активность остеобластов. Одновременно тиреокальцитонин тормозит размножение и функциональную активность **остеокластов** и процессы резорбции кости.
- Кальцитонин обладает также **анальгезирующим действием**, особенно при болях костного происхождения. По-видимому, этот эффект обусловлен действием кальцитонина на центральную нервную систему.

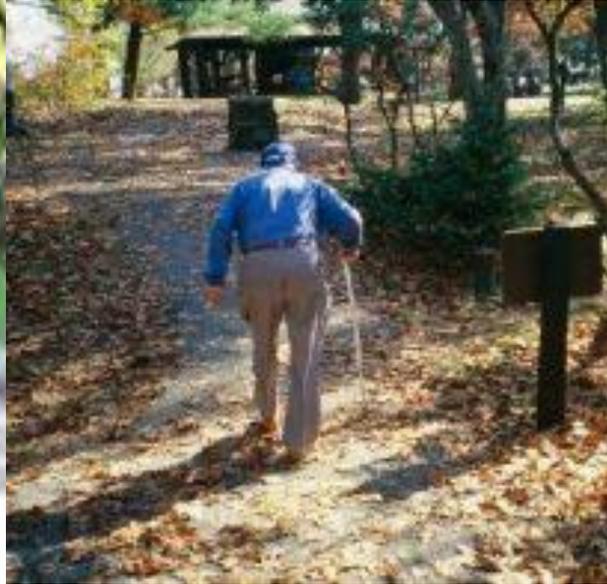
Эффекты тиреокальцитонина

- **Кальцитонин** действует через мембранные рецепторы с 7 трансмембранными доменами (в костях, почках), изменяя уровень cAMP, в результате **тормозится резорбция костей** (под действием остеокластов), **стимулируется минерализация костей** (под действием остеобластов). На уровне организма это, в частности, может проявляться **снижением уровня кальция и фосфатов в сыворотке крови и уменьшением экскреции с мочой гидроксипролина**, основного компонента коллагена.
- Одновременно **кальцитонин** снижает реабсорцию Са и фосфата в канальцах почек, что может привести к увеличению уровня Са и фосфата в моче.
- Краткосрочное применение кальцитонина приводит к **снижению объема и кислотности желудочного сока**, а также к **снижению продукции панкреатического секрета и к снижению содержания в нем трипсина и амилазы**. На этом действии основана его клиническая эффективность при остром панкреатите.

Остеопороз

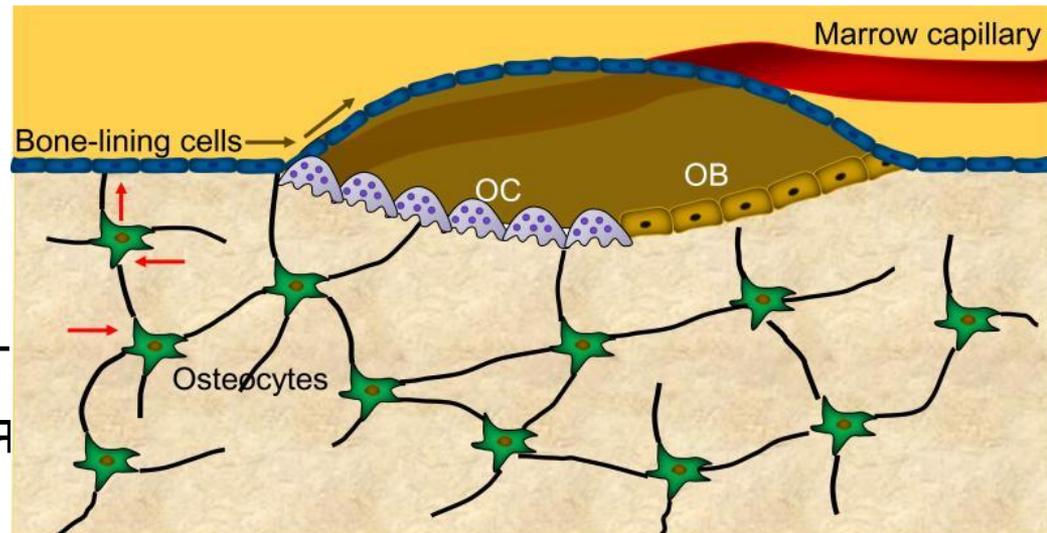
- **Остеопороз** - системное заболевание скелета, характеризующееся **потерей общей костной массы**, кости становятся хрупкими и ломаются даже при небольших нагрузках. В буквальном переводе с греческого слово «остеоропоз» означает «пористые кости».
- Около 86% костной массы формируется в 10 — 14 лет. Возраст достижения пика костной массы в разных частях скелета варьирует от 17 до 25-ти лет. Затем кости начинают терять плотность.
- Снижение плотности костей увеличивается с возрастом и составляет у мужчин до 0,5, а у женщин до 1-4% в год. При остеопорозе соотношение органической и минеральной составляющих костного вещества не меняется, но **повышение активности остеокластов** приводит к тому, что рассасывание кости идет интенсивнее, чем ее формирование.
- Остеопороз поражает весь скелет, но особенно кости бедра, предплечья и позвонки. При отсутствии лечения кости становятся очень хрупкими и ломаются даже при незначительном падении или ушибе. Остеопороз поражает также суставы, несущие тяжесть тела (особенно тазобедренный и коленный), а также и все прочие: обычно они становятся тугоподвижными и болезненными.

Внешние проявления остеопороза



Остеопороз и эстрогены

- Почти 50 лет назад Fuller Albright установил, что именно дефицит эстрогенов ассоциирован у женщин с потерей костной массы и возникновением остеопороза, в настоящее время показано, что эстрогены являются основным системным регулятором метаболизма костей. Лечение эстрогеном местранолом полностью предотвращает потерю костной массы. Удаление эстрогена увеличивает как активность остеокластов, так и остеобластов, но активность первых увеличивается значительно больше.
- Ключевую роль играют остеокласты, которые принимают гормональные сигналы, напряжение в костной ткани и запускают процесс ремоделирования кости



Ремоделирование кости и NFκB

- Ремоделирование кости начинается с инициации ее резорбции остеокластами и регулируется остеоцитами, недавние исследования показывают, что именно они секретируют лиганд, являющийся активатором рецептора NFκB (RANKL). RANK является членом суперсемейства рецепторов для факторов некроза опухолей (TNFR), у которых отсутствует собственная ферментативная активность. RANKL необходим для развития остеокластов из миелоидных клеток предшественников. Для дальнейшей передачи сигнала RANK необходимы TNFR-ассоциированные факторы (TRAFs), которые затем активируют MAPK киназы и ядерный фактор (NF-κB).

Симптомы остеопороза

- Уменьшение роста
- Искривление позвоночника (чаще всего кифоз). В некоторых случаях кифоз развивается до такой степени, что подбородок упирается в грудь и может даже затруднять дыхание.
- Необъяснимые боли в спине.
- Хрупкость костей и образование трещин. При значительном утончении костной структуры (низкой костной массе) даже простой кашель или чихание могут вызвать образование трещины в ребре. По данным статистики, у людей старше 65 лет ежегодно образуется около 60 000 трещин.

Риск остеопороза и его распространённость

- Наибольшему риску заболевания остеопорозом подвержены **женщины постклимактерического возраста**. Это объясняется тем, что яичники прекращают вырабатывать эстрадиол - половой гормон, **помогающий удерживать кальций и другие минералы в костной ткани**, что обеспечивает их прочность. **Рецепторы для эстрогенов, имеющиеся на клетках костной ткани**, обеспечивают баланс между резорбцией и построением кости, что снижает потери костной ткани. Резкое снижение уровня эстрогена после климакса приводит к потере плотности костной ткани.
- После 65 лет риск заболевания остеопорозом повышается и у мужчин, так как мужские половые гормоны (тестостерон) также способствуют удержанию кальция в кости.
- В России остеопорозом страдают не менее **10 млн. человек**

Классификация

- Первичный остеопороз (80-95%).
 - I. Постменопаузальный (тип I, женщины старше 55, мужчины старше 65).
 - II. Сенильный или старческий (тип II, у мужчин и женщин старше 70). В происхождении этой формы остеопороза большая роль отводится **снижению активности гидролазы почек**, приводящая к снижению образования активной формы витамина D3 (кальцитриола) с последующим уменьшением всасывания кальция в кишечнике.).
 - III. Ювенильный (10-14 лет, остеопороз неизвестной этиологии)
- Вторичный остеопороз.
 - I. Заболевания эндокринной системы.
 1. Эндогенный гиперкортицизм (при болезни или синдроме Кушинга).
 2. Тиреотоксикоз.
 3. Гипогонадизм.
 4. Гиперпаратиреоз.
 5. Инсулин-зависимый сахарный диабет.
 6. Полигландулярная эндокринная недостаточность.
 7. Длительное применение глюкокортикоидов.

Лечение остеопороза

- Увеличение ежедневной дозы кальция (до 1 – 2 г в день)
- Кальцийтриол (витамин D)
- Кальцитонин
- Эстрогены (для женщин старшего возраста) и тестостерон (для мужчин), так называемая заместительная терапия.
- Микроэлементы (Mg, Cu, Zn)
- Препараты, содержащие F
- Бисфосфонаты (алендронаты)
- Моноклональные антитела против рецептора NF-κB на остеокластах

Приводят к прогрессивному повышению минеральной плотности костной ткани и к снижению маркеров костной резорбции, улучшают качество костной ткани

Механизм действия бисфосфонатов

Применение **бисфосфонатов** (алендронатов) приводит к прогрессивному повышению минеральной плотности костной ткани, к снижению костной резорбции и улучшению качества костной ткани

Они являются химическими аналогами изопреноидных липидов и по конкурентному механизму уменьшают в остеокластах активность **фарнезилдифосфатсинтазы** и **тормозят изопренилирование белков**. Вследствие этого непренилированные малые G-белки не прикрепляются к мембране остеокластов, что ослабляет их резорбтивную активность и ускоряет апоптоз.

Дегенеративные заболевания нервной системы

Нейродегенеративные заболевания нервной системы

- **Болезнь Альцгеймера**
- **Болезнь Паркинсона**
- **Синдром Дауна**
- **Болезнь Хантингтона**
- **Рассеянный склероз**

Болезнь Альцгеймера

- **Болезнь Альцгеймера** - дегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся прогрессирующим снижением интеллекта, расстройством памяти и изменением поведения.
- По оценкам ВОЗ в мире не менее 18 миллионов человек страдает болезнью Альцгеймера. БА относится к т.н. амилоидозам, характеризующимся отложением белковых комплексов в различных тканях.
- Патогенез БА связан с отложением в ткани мозга **амилоидного пептида**, вызывающего дегенерацию нейронов и нарушение холинэргической синаптической передачи.

Начало болезни

- Выделяют болезнь Альцгеймера с ранним началом (до 65 лет, пресенильная форма) и болезнь Альцгеймера с поздним началом (после 65 лет, сенильная форма). Заболевание обычно возникает у людей пожилого и старческого возраста.
- Наследственность играет важную роль в возникновении заболевания: примерно **в 80% случаев болезнь Альцгеймера определяется наследственностью**, в остальных случаях основное значение имеют внешние воздействия. Окружающая среда может иметь существенное значение не только для самого факта развития заболевания, но может также влиять на то, в каком возрасте возникнет заболевание

Открытие амилоидозов и свойства амилоидов



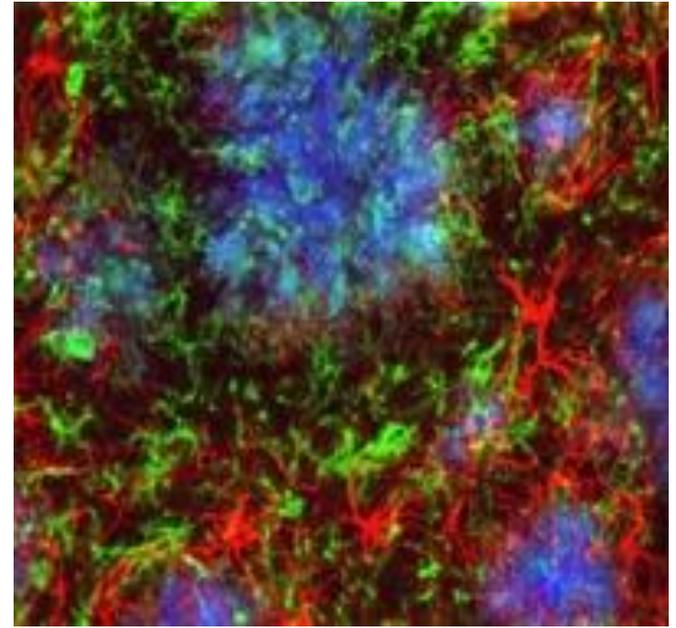
Рудольф Вирхов - немецкий ученый, впервые описавший в 1842 году амилоидоз – вид заболеваний, к которым относится и болезнь Альцгеймера. Амилоидозы сопровождаются образованием в тканях осадков (бляшек), состоящих из амилоидных белков.

Все типы амилоидов, несмотря на различия в первичной структуре, имеют общие физико-химические свойства.

1. Вторичная структура бета-складчатого слоя,
2. Характерная электронно-микроскопическая форма неветвящихся фибрилл (8-10 нм в диаметре и до 100 нм в длину)

Свойства бета-амилоидов

- **3.** Особые оптические свойства, использующиеся в гистопатологической диагностике амилоидозов: желто-зеленое или голубое свечение в поляризационном микроскопе при окраске **конго красным**, **тиофлавином Т** и **тиофлавином С**.
- **4.** Нерастворимость *in vivo*.
Все типы амилоидных отложений нерастворимы при физиологических концентрациях соли и могут быть экстрагированы водой. Основываясь на этом наблюдении, в начале 70-х годов была проведена значительная работа по экстракции амилоида из тканей страдающих амилоидозами людей



Клиническая картина

- 1. **Дебют** обычно медленный и может длиться от нескольких месяцев до 2-4 лет. Характеризуется появлением и постепенным нарастанием расстройств памяти (деменцией).
- 2. **Начальный период** - утрата спонтанности в психике. В поведении больного на фоне снижения памяти возникают стереотипные реакции.
- 3. **Развернутый период** - появление [агнозии](#), [афазии](#) и [апраксии](#). Больной **не понимает** обращенной речи, **не может** назвать предметы. В некоторых случаях развивается логорея - поток малопонятной из-за аграмматизмов речи. Расстройства речи сопровождаются нарушением письма и чтения: **не узнает** буквы, **не может их сложить** в слова. Зрительная агнозия в виде невозможности узнать форму, предмет, лицо. **Пространственная агнозия не позволяет больным адаптироваться в пространстве**, рассмотреть особенности картинки (не могут сложить целое представление о картинке, видят только отдельные элементы), не могут определить расположение предметов в пространстве. В конце этой стадии развивается апраксия - **невозможность совершения произвольных движений** и распад приобретенных ранее навыков (стояние, сидение, владение столовыми предметами, ходьба).
- 4. **Конечная стадия** характеризуется глубоким общим слабоумием. Из двигательных актов остаются примитивные рефлексy — сосательные, жевательные, глотательные.

БА – заболевание пожилых



В США болезнью Альцгеймера страдает около 4 млн человек. В России и других странах (Финляндия, Япония) более распространена сосудистая деменция (нарушение мозгового кровообращения), которая переходит в смешанную деменцию (проявляются морфологические признаки БА). В России больных БА, сосудистой деменцией и смешанной деменцией не менее 2 млн. человек).

Нейроморфологическая картина

- Церебральная атрофия, утрата нейронов и синапсов, грануловакуолярная дегенерация, глиоз, амилоидная ангиопатия (отложение бляшек в мелких и средних сосудах мозга), присутствие сенильных бляшек, сформированных из амилоида, в синапсах и альцгеймеровское перерождения нейрофибрилл.
- Среди указанных признаков диагностическое значение имеют только классические нейropатологические маркеры: **сенильные бляшки и нейрофибрилярные клубки.**

Биохимическая диагностика

- В ликворе больных, страдающих болезнью Альцгеймера, снижен уровень пептида b-AP42 и повышен уровень белка тау. Присутствие в ликворе комбинации этих двух предположительных маркеров болезни Альцгеймера признается фактором, повышающим точность диагностики заболевания
- Таким образом, БА определяется как деменция, которая совпадает с присутствием в мозге **внеклеточных амилоидных бляшек**, содержащих, главным образом, **амилоидные пептиды** и **внутриклеточные нейрофибриллярные клубки**, состоящие, в основном, из **белка тау**.

Современная терапия БА

- 1) *компенсаторная (заместительная) терапия*, направленная на преодоление дефицита нейротрансмиттеров в различных нейрональных системах, которые в большей или меньшей степени страдают при БА. К ним относятся:
 - ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ): необратимые (физостигмин, такрин, амиридин) частично обратимые (экселон, галантомин, реминил) и обратимые (арисепт)
 - препараты направленные на усиление центральной холинергической активности – глиатилин.
 - модуляторы глутаматергической системы- акатинол, мемантин
- 2) *нейропротективная терапия*, способствующая повышению жизнеспособности ("выживаемости") нейронов и нейрональной пластичности- церебролизин, мексидол
- 3) *вазоактивная терапия*- ницерголин (сермион)
- 4) *противовоспалительная терапия*. Основанием для разработки послужили эпидемиологические данные, показывающие, что лица, длительно получавшие негормональную **противовоспалительную** терапию, достоверно реже заболевают БА. Имеются данные о возможном вовлечении иммунных и воспалительных процессов в нейрональное повреждение при БА. Пока неясно, играют ли они роль первичного механизма или являются ответом на происходящие патологические изменения

Биохимические события при БА

- Первичным компонентом амилоидных бляшек является **бета-амилоидный пептид** (b-AP, м.м. 4200), нерастворимый пептид длиной 39-43 аминокислоты, который обладает сильной склонностью к образованию бета-складчатой структуры и формированию агрегатов.
- Бета-амилоид - продукт протеолитического разрушения высокомолекулярного белка b-APP (100-140 кДа), имеющего один трансмембранный домен. b-APP расщепляется под действием группы протеаз (секретаз). Амилоидогенный участок b-APP составляет часть внеклеточного домена белка (28 аминокислотных остатков) и часть трансмембранного домена (11-15 аминокислот).
- APP может претерпевать ряд посттрансляционных химических модификаций, в том числе сульфатирование по тирозину, N- и O-гликозилирование, фосфолирование и протеолитическое расщепление

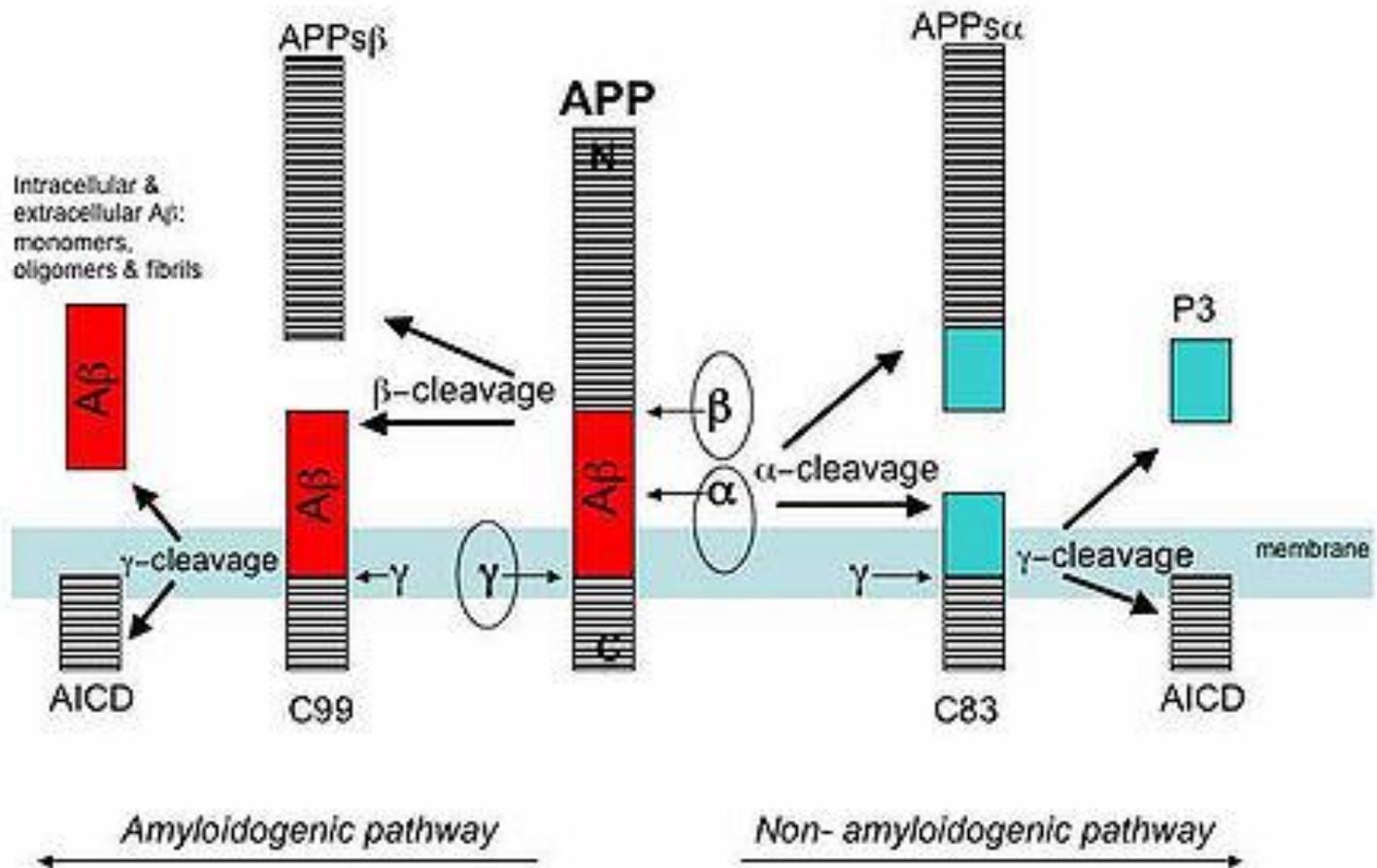
Белок-предшественник bAP

- Белок APP синтезируется у всех людей, однако, его биологическая функция до недавнего времени оставалась неизвестной.
- Недавно было показано, что **APP вовлечен в перемещение клеточного материала внутри нейронов мозга**. Образование бета-амилоидных бляшек, таким образом, мешает нормальному процессу внутриклеточного транспорта, вызывает дегенерацию синапсов и нейронов. Для изучения роли APP использовались мыши, потерявшие способность синтезировать APP, их сравнивали с клетками мышей дикого типа.
- В этих экспериментах было показано, что **APP выполняет роль рецептора, взаимодействующего с другими белками клеточного транспорта.**

Процессинг b-APP

- При процессинге bAPP первоначально под действием **бета-секретазы** в бета-центре отщепляется С-концевой пептид, состоящий из 99 аминокислот и ассоциированный с мембраной.
- Расщепление под действием бета-секретазы в области С-конца bAP и дальнейшее расщепление под действием **гамма-секретазы** внутри трансмембранного домена между остатками 39 и 43 (наиболее часто между остатком 42) дает b-AP.
- Расщепление **альфа-секретазой** (и некоторыми другими металлопротеиназами) дает растворимый продукт за счет разрыва связи между 16 и 17 остатками бета-амилоидного пептида. Этот путь **снижает потенциальное накопление b-AP путем производства растворимого продукта**. Альфа-секретаза расщепляет амилоидный пептид А-бета почти посередине между участками для расщепления секретазами бета и гамма

Процессинг β -APP



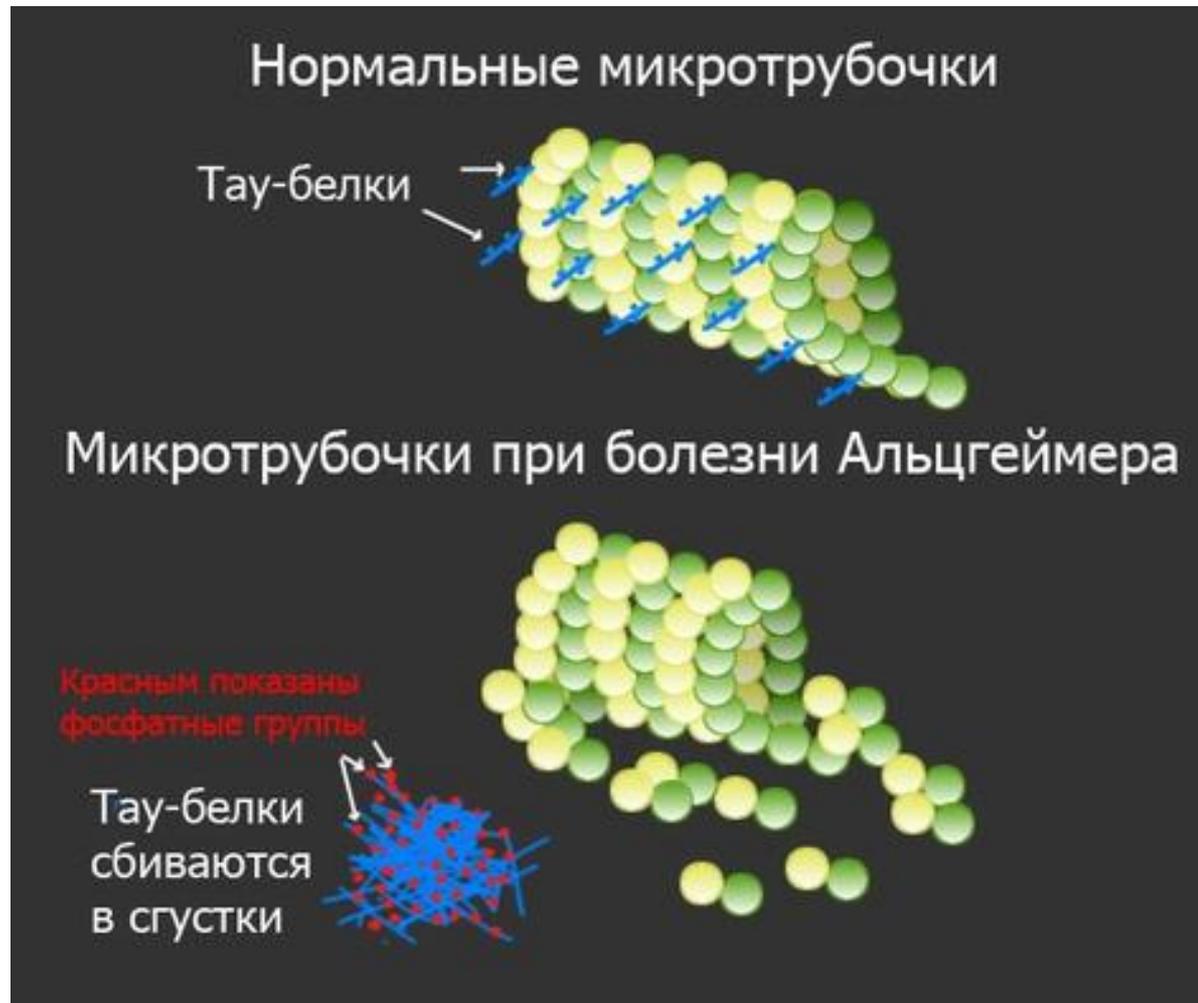
Пресенилины

- **Гамма-секретаза**, расщепляющая b-APP внутри трансмембранной части, образуется из трансмембранных белков **пресенилинов**.
- В геноме позвоночных содержатся два гена, кодирующих пресенилины: **PSEN1** кодирует **пресенилин 1**, а **PSEN2** — **пресенилин 2**. У человека эти гены расположены на 1-й и 14-й хромосомах. Оба гена эволюционно консервативны, отмечены лишь небольшие различия между пресенилинами крысы и человека. В организме **нематоды** *Caenorhabditis elegans* также существуют два белка, напоминающие пресенилины и выполняющие сходные функции, - **sel-12** и **hop-1**.
- Гены пресенилинов кодируют белки с 6-9 трансмембранными доменами. Они представляют собой класс белков с протеазной активностью во внутримембранных структурах.
- Для пресенилинов существует несколько вариантов альтернативного сплайсинга, в том числе и в эволюционно-консервативных доменах, что предполагает их разнообразную форму. Особенность пресенилинов - их присутствие в клетке в виде двух протеолитических фрагментов: N- и C- терминальных концов трансмембранного белка. Образующийся гетеродимер является биологически активной формой пресенилинов
- Пресенилины вовлечены в Notch-систему передачи сигнала, которая участвует в ранней дифференцировке клеток, а также связываются с **бета-катенинами** и **гамма-катенинами**
- Экспрессия **Notch-рецепторов** и их лигандов может регулироваться пресенилинами на транскрипционном уровне. Мутации в генах пресенилинов влияют на чувствительность клеток к стимулам, вызывающим апоптоз, а также факторам, определяющим цитоплазматический уровень ионов кальция.

Белок тау

- **Белок Тау** ассоциирован с микротрубочками, стабилизируя нейрональный цитоскелет и участвуя в везикулярном транспорте и обеспечении аксональной полярности. В норме этот белок скрепляет и **стабилизирует микротрубочки**, обеспечивающие нейрональный транспорт. Способность тау-белка скреплять микротрубочки объясняется его способностью взаимодействовать с тубулином, что связано с наличием у него нескольких фосфатных групп. Чрезмерное фосфорилирование тау-белка нарушает его функцию.
- В мозге имеется шесть изоформ тау, производимых в результате альтернативного сплайсинга иРНК единственного гена, локализованного в хромосоме 17. При БА нерастворимые нейрофибриллярные клубки, состоящие из гиперфосфорилированных форм тау, накапливаются первоначально в **гиппокампе**.
- По-видимому, аномально происходящие конформационные изменения тау являются одним из наиболее ранних патофизиологических событий. Эти изменения в тау могут снижать его сродство для связывания с микротрубочками, приводя к деполимеризации микротрубочек и внося вклад в распад нейронов, наблюдаемый при БА.

Нормальный и гиперфосфорилированный тау



Роль белка тау в возникновении БА

- Гиперфосфорилированный тау обнаружен в мозге пациентов с БА в виде спаренных спиральных филаментов (PHF-тау). PHF-тау образуется также *in vitro*. PHF-тау имеет пониженное сродство для связывания с микротрубочками, и полагают, что он является начальным и основным компонентом нейрофибриллярных клубков.
- Возражением со стороны сторонников гипотезы амилоида по поводу роли тау и β -амилоида в возникновении БА было то, что тау-протеиновые нейрофибриллы неспецифичны для БА. Они наблюдаются при целом ряде других нейродегенеративных заболеваний, сцепленные гены которых локализуются на 17-й хромосоме. Эти заболевания получили название **тау-патии**.
- Кроме того, мутации в гене, кодирующем тау, приводят к другому типу деменции, фронто-темпоральной деменции с паркинсонизмом-17 (FTDP-17), но не к БА.

Роль белка тау и b-AP в возникновении БА

- Какова относительная роль **бета амилоида и белка-тау**?
- Обычно такие споры решаются экспериментами на мышах, но до последнего времени никому еще не удавалось создать у мышей одновременно и **амилоидные бляшки**, и сгустки **белка-тау**.
- В группе Франка Ла Ферла из Калифорнийского университета подопытным мышам ввели три вида генов одновременно. Один ген представлял собой мутантную копию гена, управляющую производством **APP**. Второй представлял собой мутантную копию гена, который управляет производством белка **пресенилина-1**. Третий ген, который получила мышь, представлял собой мутантную форму гена, который управляет производством **тау-белка**. Т.е. мышь получила все необходимое, чтобы у нее образовались и бета-амилоидные бляшки, и клубки из тау-белка.
- И они действительно образовались – в точности, как у людей, страдающих болезнью Альцгеймера

Взаимоотношение между белком тау и b-AP

- Когда больной мыши были вприснуты иммунные антитела против бета-амилоида, прямо в ту часть мозга (гипокамп), где бляшки из этих фрагментов возникали энергичнее всего, то через три дня после этого бляшки в мозгу мыши исчезли. А через 5-7 дней после инъекции антител исчезли и нити тау-белка. Это самое полное доказательство того, что именно накопление бета-амилоида ведет к накоплению тау

Этиология и патогенез

- Несмотря на огромный объём накопленных в последние десятилетия знаний о биологических основах болезни Альцгеймера, этиология подавляющего большинства случаев заболевания остается до сих пор неизвестной.
- В свете развиваемой в настоящее время концепции **клинико-генетической гетерогенности** болезни вполне вероятно, что речь идет об этиологически различных формах деменции альцгеймеровского типа, которые развиваются по общим или даже только по частично совпадающим механизмам, но приводят к одинаковым последствиям в виде общего стереотипа развития болезни, сходства клинической и нейроморфологической феноменологии.

Гетерогенность заболевания

- Болезнь Альцгеймера включает несколько генетически гетерогенных форм. Для семейных форм с ранним началом болезни (до 65 лет, но чаще в возрасте 40–55 лет) характерен аутосомно-доминантный характер наследования, при котором причиной развития болезни является **мутация в единственном гене**. Указанные формы составляют не более 10% патологии, объединяемой в настоящее время под рубрикой болезни Альцгеймера.
- При более редких семейных формах с поздним (после 65 лет) началом заболевания тип наследования определяется как олигогенный (с главной мутацией в одном или нескольких генах и модификационным эффектом в других).
- По мнению некоторых специалистов, в том числе Е.И. Рогаева, так называемые спорадические случаи, к которым относится подавляющее большинство пациентов с болезнью Альцгеймера, также могут быть обусловлены мутациями или полиморфизмами в генах, однако патогенная экспрессия генетической аномалии у них находится под влиянием других генов и/или факторов среды.

Гены, вовлеченные в развитие БА

- Идентифицировано три гена, ответственные за развитие семейных (наследственно обусловленных) форм заболевания. На 21-й хромосоме локализован **ген амилоидного предшественника** (b-APP); на 14-й – **ген-пресенилин-1** (PSN-1) и на 1-й хромосоме – **пресенилин-2** (PSN-1).
- Носители мутаций в гене APP встречаются в 3–5% всех семей с пресенильным типом заболевания. Наследование этого признака происходит по аутосомно-доминантному типу. Мутации в гене **PSN-1** оказались ответственны за 60–70% всех ранних (пресенильных) случаев семейной формы БА.
- Мутации в гене **PSN-2** более редки. Они обнаружены только в итальянских семьях, живущих в горных районах, и в семьях поволжских немцев. Мутации в гене **PSN-2** обязательно проявляются в возрасте от 30 до 50 лет.
- Мутации в гене **PSN-2** вовлечены в развитие более редких как ранних, так и поздних семейных форм БА. Роль мутаций или полиморфизмов в пресенилинах в развитии спорадических случаев поздней болезни Альцгеймера (т.е. сенильной деменции альцгеймеровского типа) пока остается невыясненной.

Мутации, вовлеченные в возникновение БА

- Вариант гена (ε4-изоморфный) **аполипопротеина E** (ApoE) признан в настоящее время важным генетическим фактором риска подверженности поздней болезни Альцгеймера.
- ApoE – белок с множественными функциями, который экспрессируется в головном мозге, но не в нейронах, а в глиальных клетках. ApoE участвует в процессах регенерации при повреждениях центральной нервной системы.
- Получены доказательства участия ApoE в **компенсаторном холинергическом синаптогенезе и взаимосвязь генотипа ApoE и холинергического дефицита при болезни Альцгеймера**: снижение активности ацетилхолинтрансферазы в гиппокампе и височной коре обратно пропорционально числу копий аллеля ε4 гена ApoE

Исследование взаимоотношения между белком тау, сенильными бляшками и возрастом

- Была создана трансгенная мышь, у которой под влиянием введенных в нее мутантных генов нейрофибрилярные клубки из тау-белка развивались уже на втором году жизни. Когда мышам давали антитела против b-AP оказалось, что бляшки и клубки растворяются, если мыши имеют возраст 6 месяцев, но когда они достигают возраста 1 год, клубки тау-белка уже не исчезают, хотя бляшки из бета-амилоида по-прежнему растворяются. Иными словами, **метод одновременного предотвращения клубков из белка тау и сенильных бляшек действует лишь на ранних стадиях заболевания**

Связь между развитием болезни и утратой холинергических синапсов

- Другим нейроморфологическим феноменом, который обнаруживает параллелизм с прогрессированием снижения памяти, является уменьшение **числа синапсов в лобной и височной коре и в гиппокампе**. Было исследовано, каким образом утрата синапсов в различных морфофункциональных структурах мозга коррелирует с клиническими проявлениями заболевания. На основании результатов такого анализа высказано предположение, что **развитие деменции при БА прямо связано с утратой синаптических контактов в специфических корковых и подкорковых областях мозга**

Роль ацетилхолинергической системы в процессах, обеспечивающих память

- В головном мозге тела холинергических нейронов находятся в ядре перегородки, ядре диагонального пучка (Брока) и базальных ядрах. Нейроанатомы считают, что эти группы нейронов формируют фактически одну популяцию холинергических нейронов: **ядро переднего мозга, nucleus basalis** (оно расположено в базальной части переднего мозга). Аксоны соответствующих нейронов проецируются к структурам переднего мозга, особенно в **новую кору и гиппокамп**. Здесь встречаются оба типа ацетилхолиновых рецепторов (мускариновые и никотиновые).
- По данным последних лет складывается впечатление, что **ацетилхолиновая система играет большую роль в процессах, связанных с высшими интегративными функциями, которые требуют участия памяти**. Показано, что в мозге больных, умерших от болезни Альцгеймера, наблюдается массивная утрата холинергических нейронов в nucleus basalis и в гиппокампе.

Механизмы патогенеза

- В последовательности событий, приводящих к амилоидогенезу и формированию зрелой бляшки, главная роль принадлежит нарушению афферентных входов к нейронам и утрате синаптических контактов.
- В ответ наблюдается активация синтеза APP, который играет роль сигнальной молекулы для привлечения регенерирующих аксонов. Если контакт не возобновляется, то начинается расщепление бета-амилоида, его накопление в синаптической щели, вызывающее дальнейшее нарушение в передаче нервного импульса, что приводит к изоляции нейрона с последующей его деградацией через активацию апоптоза.
- Показано, что **синтез APP интенсифицируется при различных поражениях головного мозга** и даже может использоваться как ранний маркер мозговых травм. **Спецификой болезни Альцгеймера является развитие нейродегенеративного процесса в строго ограниченных структурах мозга**, а не диффузно, как это происходит, например, при болезни Дауна, когда из-за трисомии по 21 хромосоме – месте локализации гена APP, наблюдается высокий уровень бета-амилоида.

Клинические данные

- Существует гипотеза, что аномальный процесс амилоидогенеза является ключевым патогенетическим звеном заболевания. В соответствии с этой гипотезой аномальный амилоидогенез предшествует нейрофибрилярным изменениям, выступая в качестве причины нейрональной дисфункции и последующей гибели нейронов.
- Изучение биопсийного и аутопсийного материала показало, что **тяжесть деменции альцгеймеровского типа**, отражающая прогрессирование заболевания, в большей мере **коррелирует не с количеством сенильных (амилоидных) бляшек, а с плотностью нейрофибрилярных клубков и утратой синапсов**.
- По-видимому, патогенетически более значимым процессом, вызывающим гибель нейронов и развитие деменции, является не аномальный амилоидогенез, а **накопление гиперфосфорилированного нерастворимого тау-протеина**, который составляет основу парноскрученных филаментов, образующих нейрофибрилярные клубки.
- Доказательством справедливости этой гипотезы служат данные об иерархическом распространении нейрофибрилярной патологии, соответствующей последовательным переходам в развитии болезни от начальных доклинических симптомов к мягкой и далее к умеренной и тяжелой деменции

Влияние β -амилоида на когнитивные свойства мозга

- Согласно публикации в журнале Nature Neuroscience, до сих пор было неизвестно, как бета-амилоид оказывает вредное действие на головной мозг и каким образом вызывает нарушение памяти при болезни Альцгеймера. Введение в экспериментах бета-амилоида в культуру нервных клеток, показало, что происходит уменьшение количества NMDA-рецепторов на нейронах.
- Это объясняет, почему с увеличением количества бляшек бета-амилоида в головном мозгу симптомы болезни Альцгеймера становятся более выраженными.
- Эксперименты над лабораторной линией мышей, которым был встроен ген, вызывающий у человека болезнь Альцгеймера, показали, что мыши с этим геном, как и больные люди, страдают потерей памяти и плохо обучаются. У больных мышей было также мало рецепторов NMDA на нервных клетках в головном мозгу, там, где накапливался бета-амилоид.

Роль каспаз в возникновении БА

- Осуществляемое **каспазами** расщепление белка тау, по-видимому, является ранним событием формирования нейрофибрилярного клубка при БА. Расщепление тау каспазами катализирует образование филамента, принимающего конформацию, обнаруженную на ранних стадиях развития клубков, и она может быть **гиперфосфорилирована**.
- У трансгенных мышей и в мозге при БА **расщепление тау каспазами происходит рядом с β -амилоидом и развивающимися клубками**.
- В первичных нейронах коры индуцированная β -амилоидом **активация каспаз приводит к расщеплению тау и обеспечивает появление клубкообразной морфологии в нейроне**. Таким образом, активация каспаз является ранним событием в образовании нейрофибрилярных филаментов, которое может запускаться β -амилоидом,
- **Активация каспаз** может вносить вклад в формирование важного признака повреждения при БА. Как внутриклеточный, так и внеклеточный β -амилоид могут индуцировать расщепление тау каспазами.

Множественные события, лежащие в основе патогенеза БА

- По-видимому, существует несколько каскадов биологических событий, происходящих на клеточном уровне, которые предположительно вовлечены в патогенез БА:
- нарушение процессов фосфорилирования белков,
- изменения в метаболизме глюкозы и активация процессов перекисного окисления липидов.
- Возникновение медленно развивающегося воспаления
- Высказано предположение, что каждый из таких каскадов патологических событий или их совокупность могут в конечном итоге приводить к описанным выше структурным изменениям, которые лежат в основе нейрональной дегенерации и сопровождаются развитием деменции.

Другие факторы, приводящие к возникновению БА

- Существует предположение о возможной роли самого фактора старения в развитии первичного нейродегенеративного процесса, приводящего к нейрональной гибели, а на клиническом уровне – к развитию деменции. Это согласуется с данными эпидемиологических исследований.
- Старение ослабляет контроль над свободно-радикальными процессами. Результатом является активация процессов перекисного окисления липидов, способствующая **накоплению свободных радикалов**, которые могут вызывать необратимые повреждения как на уровне клетки, так являться инициаторами сигнальных процессов.
- При нормальном старении все эти параметры нередко ухудшаются по мере увеличения возраста, но в неблагоприятных условиях, например при стрессе или церебральной ишемии, темп возрастного снижения интенсивности метаболизма глюкозы и нарушения энергетического обмена в мозге резко увеличивается.

Возможные подходы к лечению БА

- Сделанное специалистами из Института биологических исследований Салка (Калифорния) открытие может привести к лечению амилоидозов (Science).

Вещества, разрушающие амилоидные бляшки, были обнаружены в ходе экспериментов с круглыми червями *Caenorhabditis elegans*, у которых **бета-амилоид вырабатывается в мышцах брюшной стенки**. Его накопление в конце концов приводило к полной парализации червей.

Были модифицированы гены, отвечающие за чувствительность к инсулиноподобному фактору роста 1 (IGF-1). Подобная операция приводит к увеличению продолжительности жизни *C. elegans* в несколько раз. Оказалось, что черви-долгожители не **накапливают бета-амилоид в мышцах, и остаются защищенными от паралича**.

Замедление образования скоплений бета-амилоида связано с деятельностью двух белков: **HSF-1 и DAF-16**. Первый из них разрушает бета-амилоид, тогда как второй переводит уже образовавшиеся скопления вредного вещества в менее токсичное состояние. По данным ученых, естественный процесс старения замедляет процесс выработки этих протеинов, что в конце концов и приводит к развитию болезни Альцгеймера у людей.

Ранняя биохимическая диагностика болезни Альцгеймера

В Стэнфордском университете исследованы 259 образцов крови людей, страдающих болезнью Альцгеймера на разных стадиях развития. Определяли уровень 120 сигнальных белков, участвующих во взаимодействии клеток крови, мозга и иммунной системы.

В результате удалось обнаружить **18 белков, уровень которых меняется при развитии болезни Альцгеймера**. Измерив концентрацию этих белков в крови у 92 пациентов с болезнью Альцгеймера, ученые выяснили, что новый тест способен точно выявлять заболевание в 90% случаев.

На завершающем этапе исследовали консервированные образцы крови 47 пациентов с болезнью Альцгеймера, взятые у них за два-шесть лет до появления симптомов заболевания. Эти образцы принадлежали людям с умеренными когнитивными нарушениями – в ряде случаев такие расстройства могут свидетельствовать о развитии болезни Альцгеймера. **Тест предсказывал наступление этой болезни с точностью 91%.**

Вопросы по промежуточной аттестации для факультета биоинформатики и биоинженерии

Написать ответы в программе Word и выслать по адресу od_lopina@mail.ru в течение одного часа после окончания лекции с указанием в начале ответа фамилии студента и номера группы

1. Язвенная болезнь многие годы считалась результатом нарушения нервной и эндокринной регуляции функции желудка. Как было доказано, что это инфекционное заболевание?
2. Врачи утверждают, что есть «плохой» и «хороший» холестерин. Почему это утверждение неверно? Какой холестерин они выдают за «хороший» и какой считают «плохим» ?
3. Что такое эйкозаноиды, какова их функция и почему мы до сих пор не можем фармакологически регулировать их продукцию?
4. Что такое тучность, что лежит в основе этого заболевания и как с ним бороться?