

УДК: 616.894-053.8

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



Сойбназаров Орзу Эрнazarович, Маматова Муборак Нурпулатовна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

АЛЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИ

Сойбназаров Орзу Эрнazarович, Маматова Муборак Нурпулатовна
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

PATHOGENETIC FACTORS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Soibnazarov Orzu Ernazarovich, Mamatova Muborak Nurpulatovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Илмий тадқиқотнинг мақсади онтогенез пайтида асаб тизимидаги мунтазам ва аниқ синаптик боғланишлар қандай шаклланишини ўрганишидир. Шу билан бирга, холинергик тизимни ўрганишининг энг истиқболли усули унинг структуравий ва функционал органларда патогенетик ривожланишини ўрганишидир. Бу бизга холинергик тизимнинг ривожланиши билан бир томондан органлар ва тизимларнинг структуравий ва функционал яхшиланиши ўртасидаги боғлиқликни ўрнатишига имкон беради, иккинчи томондан, холинергик тизим фаолиятининг физиологик асосларини ўрганишига имкон беради. турли ёшдаги ҳайвонларда ва турли ёшдаги ҳайвонларда ва турли ёшдаги болаларда холинергик тизимнинг ривожланиши йўллари ни топиш. унга таъсир қилинг.

Калит сўзлар: Алцгеймер, холинергик тизим.

Abstract. The purpose of the scientific study is to study how regular and accurate synaptic connections in the nervous system are formed during ontogenesis. At the same time, the most promising way to study the cholinergic system is to study its pathogenetic development in structural and functional organs. This way allows us to establish a correlation between the development of the cholinergic system and the structural and functional improvement of organs and systems on the one hand and, on the other, makes it possible to learn the physiological foundations of the functioning of the cholinergic system in animals at different ages and to find ways to influence it.

Key words: Alzheimer's, cholinergic system.

Актуальность темы. В настоящее время в мире насчитывается более 55 миллионов человек с деменцией, из которых более 60% проживают в странах с низким или средним уровнем дохода. Каждый год происходит почти 10 миллионов новых случаев деменции.

В настоящее время деменция занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей и возникновения у них зависимости от посторонней помощи. Проблема деменции в существенно большей степени, прямо или косвенно, затрагивает женщин.

ВОЗ признает деменцию в качестве одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения. В мае 2017 года Всемирная Ассамблея здравоохранения одобрила

Глобальный план действий сектора здравоохранения по реагированию на деменцию на 2017–2025 годах. Для содействия мониторингу выполнения Глобального плана действий по деменции ВОЗ создала Глобальную обсерваторию по деменции (ГОПД) - информационный портал с обобщением национальных данных по 35 показателям борьбы с деменцией в рамках семи стратегических направлений реализации Глобального плана. В дополнение к Глобальной обсерватории ВОЗ организовала Платформу ГОПД для обмена опытом - коллекцию примеров передового опыта в области борьбы с деменцией, призванную стимулировать взаимное обучение и многосторонний обмен между регионами, странами и отдельными людьми в интересах

активизации практических действий по всему миру.

Расширенное нейропсихологическое исследование позволяет оценить структуру и степень когнитивного дефекта, вычленив типичные (или нетипичные) для болезни Альцгеймера симптомы. На додементной стадии предположить болезни Альцгеймера можно по характерным изменениям речевой и мнестической функций. Типичные нейропсихологические изменения при болезни Альцгеймера: это нарушения памяти, речи, оптико-пространственного гнозиса, нарушения целенаправленной деятельности, внимания, мышления и управляющих функций.

Для объяснения возможных причин заболевания предложены пять основные конкурирующие гипотезы:

1. Амилоидная гипотеза возникла после тщательного исследования пациентов, страдающих от болезни Альцгеймера. У них в мозге были обнаружены скопления дефектного белка - бета-амилоида, который появляется в организме из-за генетических мутаций.

2. Тау-гипотеза, Тау-белок - это вещество, которое чаще всего обнаруживается в нейронах центральной нервной системы.

3. Инфекционная гипотеза, в последние годы научное сообщество все чаще стало говорить об инфекционном происхождении болезни Альцгеймера.

4. Наследственные предпосылки, как показали многочисленные исследования, наследственность и болезнь Альцгеймера тесно связаны: если в предыдущих поколениях были случаи этого заболевания, то выше вероятность, что оно возникнет у потомков.

5. Холинергическая гипотеза, которая играет важную роль в развитии болезни среди выше представленных.

Согласно холинергической гипотезе, болезнь Альцгеймера развивается из-за недостатка в головном мозге ацетилхолина - вещества, которое передаёт сигналы между нервными клетками.

Метод. Ацетилхолин это классический нейромедиатор мотонейронов спинного мозга, преганглионарных нейронов вегетативной нервной системы, нейронов ряда отделов головного мозга. При болезни Альцгеймера метаболизм ацетилхолина нарушается и приводит к грубому нарушению функций мозга. А недостаток его во многом определяет клиническую картину опасной болезни Альцгеймера. Некоторые психотропные препараты действуют как центральнодействующие антагонисты ацетилхолина. Передозировка этих антагонистов ацетилхолина могут нарушать деятельность высшей нервной системы оказывая галлюциногенные эффекты.

Некоторые ядовитые препараты имеют антихолинэстеразное действие вызывая накопление ацетилхолина в синаптических щелях, перевозбуждают холинэргическую систему и даже внезапную смерть.

Ноотропные препараты составляют особую группу нейропсихотропных препаратов, специфический эффект которых определяется способностью улучшать процессы обучения и памяти, когнитивные, интеллектуальные функции как у здоровых лиц, так и в особенности нарушенные при различных заболеваниях. В зарубежной литературе как синоним ноотропные препараты иногда используется термин «усилитель когнитивных функций» cognition enhancers [3, 42]. Спектр показаний для применения ноотропных препаратов очень широк. Согласно международной классификации МКБ-10, ноотропные препараты применяются при болезнях класса V «Психические расстройства и расстройства поведения». Они используются при старении организма; психоорганических синдромах нейродегенеративного или сосудистого генеза (сенильная деменция, в том числе болезнь Альцгеймера); при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, в том числе при инсультах и энцефалопатиях; после черепно-мозговых травм, нейроинфекций; при остром и хроническом утомлении, синдроме хронической усталости, при стрессе, болевых синдромах; при заболеваниях, вызванных длительным приемом алкоголя и наркотиков, терапией анксиолитиками, антипсихотическими средствами и другими депрессантами ЦНС; при астеническом, астено-депрессивном и депрессивном синдромах, невротических расстройствах, вегето-сосудистой дистонии, головокружении; для профилактики укачивания. В педиатрии ноотропные препараты используют при цереб्रोастенических, энцефалопатических нарушениях, расстройствах памяти, при задержке психического и речевого развития, умственной отсталости, при последствиях перинатального поражения ЦНС, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Ноотропные препараты используются здоровыми людьми, когда в силу определенных ситуаций необходимо повысить умственную работоспособность, концентрацию внимания, улучшить продуктивность работы, способность к планированию и принятию решений, увеличить скорость извлечения памятного следа и объем памяти и т.д. К ноотропным препаратам относятся вещества с различным химическим строением и механизмом действия.

Цель научного исследования изучить каким образом во время онтогенеза формируются регулярные и точные синаптические связи в нервной системе. Вместе с тем наиболее перспективным путем исследования холинергической системы

является изучение ее патогенетического развития в структурно-функциональных органах. Такой путь позволяет установить корреляцию между развитием холинергической системы и структурно-функциональным совершенствованием органов и систем с одной стороны и с другой - дает возможность познавать физиологические основы функционирования холинергической системы у животных в разные возрастные сроки и изыскать пути направленного на нее воздействия. Однако работ, посвященных выяснению формирования и характеристике холинергической системы у животных, мало.

В настоящее время разработаны несколько подходов к воспроизведению у млекопитающих животных состояния, моделирующего болезни Альцгеймера: исследование на старых животных и имитация нарушений, характерных для sporadической болезни Альцгеймера.

Многими зарубежными учеными было обнаружено при исследованиях наличие таких характерных признаков болезни Альцгеймера, как амилоидные бляшки и микрофибриллы у старых кошек и собак, а у лабораторных животных было обнаружено нарушение холинергической системы мозга и связанные с этим когнитивные нарушения.

Инъекционные модели болезни Альцгеймера подразумевают введение токсичных веществ, наличие которых характерно для болезни Альцгеймера, либо введение веществ, имитирующих нарушения, характерные для болезни Альцгеймера, вызывающих гибель холинергических нейронов, либо блокаду холинергических нейронов, например, скополамином.

Учитывая тот факт, что важным патогенетическим фактором болезни Альцгеймера является дефицит холинергической синаптической передачи, в качестве одного из методов моделирования когнитивной патологии, наблюдающейся при этом заболевании, применяется хроническое введение скополамина [17]. Эксперименты выполнялись на белых и серых крысах, разделенных на 4 группы.

Важным патогенетическим фактором болезни Альцгеймера является дефицит холинергической синаптической передачи. Для наблюдения патогенетического процесса болезни Альцгеймера выбрали метод хронического введения скополамина на взрослых самцов белых (лабораторных) и серых крысах (диких), разделенных на 3 группы по 3 голов.

В течение 2-х недель белым и серым крысам 1 групп внутривенно ежедневно вводили 0,9% раствор NaCl, белым и серым крысам 2, 3 групп вводили скополамин по 1 мг/кг в день внутривенно. После обучения условного рефлекса избегания от сильного освещения и шума кры-

сы первой группы сохранили способность избегать стрессовые факторы. А у белых и серых крыс 2, 3 группы появились признаки когнитивной патологии.

После 14 дня 7 дней белым и серым крысам 1, 2 группы вводили 0,9% раствор NaCl. Белым и серым крысам 3 группы вводили внутримышечно пираретам по 5 мл 20 % ного раствора. У белых и серых крыс 2 группы остались признаки когнитивной патологии из-за блокады холинергических нейронов. У серых крыс 3 группы которым вводили внутримышечно пираретам, через сутки появились активные движения, основанные на активации холинергической системы. А у белых крыс 3 группы которым вводили внутримышечно пираретам, на вторые сутки наблюдались медленное развитие комплекса взаимосвязанных процессов холинергической системы. Медленное развитие комплекса взаимосвязанных процессов холинергической системы у белых лабораторных крыс можно объяснить с тем что они из одной родственной линии.

А так же наблюдали нарушения памяти у лабораторных белых мышей разделенных на 3 группы после длительной алкоголизации. Мыши отдельно сохранялись по возрасту. Этанол вводили взрослым мышам с 9-месячного возраста, половозрелым мышам 3-месячного возраста и мышам 1-месячного возраста в течение 7 недель с питьевой водой (в виде 15% раствора). Среднесуточное потребление этанола одной мышью составляет 0,58–0,63 мл/сутки в пересчете на абсолютный спирт. У всех подопытных мышей в основном наблюдалось нарушение двигательной функции конечностей.

После семи недельной алкоголизации у мышей 1, 2 и 3 групп сильно связали задние конечности алюминиевой проволокой. Наркотические и токсические свойства этанола привели к нарушениям памяти и нечувствительность к болевым ощущениям у подопытных мышей. Через 3 часа мышам 1, 2 и 3 группы ввели пираретам по 1 мл 20 % ного раствора с помощью туберкулиновой тонкой иглой интрацеребрально без наркоза. Через 20-30 минут у мышей 1 группы после интрацеребральной инъекции быстро появилась чувствительность к болевым ощущениям, которые старались освободить связанные задние конечности от алюминиевой проволоки и сильно издавали писк. У мышей 2 группы через 40-50 минут после интрацеребральной инъекции стали появляться болевые ощущения и они старались освободить связанные задние конечности. У взрослых мышей 3 группы примерно около часа чувствительность наступила очень медленно. Взрослые мыши 3 группы вели себя очень агрессивна, кусали ранее фиксированные конечности после освобождения от проволоки и обработки

ран. Разное развитие комплекса взаимосвязанных процессов холинергической системы у мышей можно связать с возрастом.

С целью изучения механизмов пространственной ориентации и памяти подопытных крыс и выявлением путей фармакологического воздействия на них выбрали метод лабиринта Морриса [34]. Лабиринт Морриса представляет собой круглый бассейн, заполненный непрозрачной водой, в которую погружена небольшая «безопасная платформа», невидимая животному. В литературе описано много вариантов режима эксперимента в исследованиях на мышах и крысах с использованием лабиринта Морриса, при этом бассейн обычно имеет размер 200 см x 40 см. Бассейн заполняется непрозрачной водой (например, подбеленной молоком) при температуре 26–28 °С. В бассейн помещается круглая керамическая платформа высотой 14 см.

Мы выбрали метод хронического введения скополамина взрослым самцам белых (лабораторных) и серых крыс (диких), разделенных на 3 группы по 3 голов. Для данного эксперимента провели отбор самых активных лабораторных животных и провели процедуру обучения их в бассейне с платформой расположенной на 1 см выше уровня воды.

Режим с предварительным ознакомлением применяется, когда в задачу исследования входит выявление роли той или иной медиаторной системы (в частности холинергической) в реализации эффекта изучаемого вещества. В этом случае введение блокатора соответствующей медиаторной системы ведет к ухудшению обучаемости. При введении на этом фоне 20 % пираретама можно выявить нормализующий эффект вещества и таким образом установить роль данной медиаторной системы в реализации эффекта изучаемого соединения и его антиамнестический эффект.

Регистрируется время, прошедшее от момента пуска крыс в воду до влезания на платформу. крыс опускают в воду в 3-х различных точках, расположенных на противоположной по отношению к платформе половине бассейна. Раствор пираретама вводили крысам 2 и 3 группы перед началом изучения в каждый из двух дней исследования. Для получения амнезии по описанной выше схеме использовали скополамин в дозе 0,6 мг/кг нарушающее процесс обучения. На 3-й день эксперимента платформу убрали и подопытных крыс однократно помещали в бассейн на 60 с. Дикie крысы самки во всех попытках находить платформу были первыми. После диких крыс самок приплывали к платформе белые крысы самки. Последними приплыли лабораторные белые крысы.

А также провели очень простой эксперимент на мелких рыбах. После оглушения похло-

пыванием с двух сторон мелкие рыбы с размером 5 см, находившиеся в литровой банке с чистой теплой после накапали 10 мл 20 % го пираретама в течение нескольких секунд заново оживали и активно стали плавать.

Здесь встречаются серьезные методические трудности. Потеря связей представляет собой обычное явление в мозге при его повреждении или заболевании, так что не приходится сомневаться в том, что нейроны центральной нервной системы подвергаются изменению после частичного разрушения их синаптических входов. При этом, в частности, меняются реакция на введение фармакологических веществ [1].

Главным недостатком данных моделей является то, что они неполноценно отражают реальную картину заболевания. В отличие от болезни Альцгеймера, когда происходит медленное развитие комплекса взаимосвязанных процессов, в данном случае развитие патогенных процессов происходит резко и быстро и, что наиболее существенно, воспроизводится один компонент патологии, характерной для болезни Альцгеймера.

Будучи лишены синапсов путем денервации, волокна скелетной мышцы позвоночных формируют новые хеморецепторы и повышенную чувствительность к медиатору, ацетилхолину. Вместо того чтобы концентрироваться в синаптической области, дополнительные холинорецепторы появляются по всей поверхности нейрона и мышцы; этим объясняется повышение чувствительности. Распределение хеморецепторов на мышечной мембране регулируется степенью мышечной активности, а также какими-то неизвестными дополнительными факторами. Повышение чувствительности развивается параллельно со способностью мышечных волокон приобретать иннервацию, но причинная связь между этими двумя явлениями не установлена.

Нервно-мышечное соединение служит полезной моделью для изучения механизмов синаптической передачи между нейронами высших центров. Точно так же анализ изменений, которые происходят в денервированной мышце, способствует пониманию общих процессов появления и исчезновения нервных связей.

Так, денервированная мышца млекопитающего оказывается примерно в 1000 раз чувствительнее к своему медиатору ацетилхолина, чем нормально иннервированная, если ацетилхолин раствор или вводится в тело животного. Повышение хемочувствительности не ограничивается физиологическим медиатором ацетилхолина, а распространяется на целый ряд химических агентов. Мышца даже становится более чувствительной к растяжению или давлению [4]. Характерным образом изменяются и пассивные электрические свойства

денервированных мышечных волокон млекопитающих. Потенциалы действия в денервированной мышце тоже изменяются, становясь более устойчивыми к ядовитым веществам.

Повышение чувствительности в денервированной мышце объясняется изменением распределения холинорецепторов. Нанесение ацетилхолина на денервированную мышцу дает совсем иной результат, чем в нормальной мышце. После блокады нерва хемочувствительность возрастает день за днем, пока, наконец, примерно через неделю чувствительность к ацетилхолину не станет почти равномерной по всей поверхности мышцы.

Каким образом временная блокада нерва ведет к появлению новых рецепторов? Служит ли причиной просто отсутствие активности мышцы или существует какой-то дополнительный механизм? Для исследования этой проблемы блокируют механическим путем импульсы в нервах мышцы крысы местноанестезирующим или токсическим препаратом. Эта процедура полностью лишает мышцу активности. Эта процедура полностью лишает мышцу активности, поскольку двигательные импульсы не проходят через заблокированную область. В ответ на тестирующее раздражение нерва, нанесенное дистальнее места блока, наблюдается обычное мышечное сокращение. Тем не менее через некоторое время после блокады мышцы приобретают повышенную чувствительность.

Выводы. Уровень спонтанной активности при этом ниже, чем тот, который требуется, чтобы ослабить влияние денервации на распределение холинорецепторов. Остается вопрос о том, не поступают ли по нервам к мышце помимо медиаторов какие-то вещества, которые поддерживают ее нормальное состояние. Проведенные исследования по определению содержания ацетилхолина и активности ацетилхолинэстеразы в тканях головного мозга у крыс и мышцей не позволяют более цельно и разностороннее представить закономерности формирования и роль холинергической системы у животных, которые показывают разные результаты в зависимости от факторов риска как возраст, пол и генотип.

Литература:

1. Heneka M.T., Golenbock D.T., Latz E. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature Immunology*, 2015.
2. Xie B., Zhou J., Shu X., et al. Microglial autophagy plays a protective role in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death & Disease*, 2016.
3. Гребенкин Д.Ю., Старостин К.В., Кузнецова А.Ю. и др. Пролейкин и стрессы в нейродегенерации и патогенезе болезни Альцгеймера. Ученые

записки Казанского университета. Серия Естественные науки, 2019.

4. Heppner F.L., Glatzel M., Schwarz P., et al. Activated microglia in Creutzfeldt-Jakob disease target neurons in situ and provide a possible fronto-cortical pathway for prion spread. *Acta Neuropathologica*, 2015.
5. Hong S., Dissing-Olesen L., Stevens B. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 2016.
6. Зорин Н.С., Скрипченко Т.А., Халитова Л.И. и др. Оценка уровней сывороточных цитокинов у больных болезнью Альцгеймера. *Терапевтический архив*, 2018.
7. Deczkowska A., Matcovitch-Natan O., Tsitsou-Kampeli A., et al. Mef2C restrains microglial inflammatory response and is lost in brain ageing in an IFN-I-dependent manner. *Nature Communications*, 2017.
8. Sosna J., Philipp S., Albay R., et al. Early long-term administration of the CSF1R inhibitor PLX3397 ablates microglia and reduces accumulation of intraneuronal amyloid, neuritic plaque deposition and pre-fibrillar oligomers in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 2018.
9. Капельцов И.А., Фролкис В.В., Сидорова Ю.А. и др. Воспаление как фактор риска и патогенетическая компонента болезни Альцгеймера. *Бюллетень сибирской медицины*, 2017
10. Wang Y., Cella M., Mallinson K., et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model. *Cell*, 2015.
11. Yun S.P., Kam T.I., Panicker N., et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nature Medicine*, 2018.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Сойбназаров О.Э., Маматова М.Н.

Резюме. Цель научного исследования изучить каким образом во время онтогенеза формируются регулярные и точные синаптические связи в нервной системе. Вместе с тем наиболее перспективным путем исследования холинергической системы является изучение ее патогенетического развития в структурно-функциональных органах. Такой путь позволяет установить корреляцию между развитием холинергической системы и структурно-функциональным совершенствованием органов и систем с одной стороны и с другой - дает возможность познавать физиологические основы функционирования холинергической системы у животных в разные возрастные сроки и изыскать пути направленного на нее воздействия.

Ключевые слова: Альцгеймер, холинергическая система.