

Болезнь Альцгеймера: от нейрона к мозгу



**КЛУБ «БУДУЩИЙ ДОКТОР» ФФМ МГУ
СЕЗОН 2014/2015**

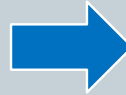
**ЛЕКТОР: СУШЕНЦЕВ НИКИТА АНДРЕЕВИЧ,
СТУДЕНТ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ПЕРВОГО МГМУ ИМ. И. М. СЕЧЕНОВА**

Как изучают патогенез?

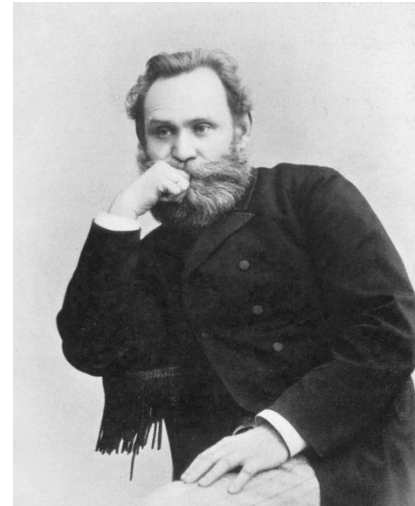


Патогенез (греч. Παθος – страдание, болезнь и γένεσις – происхождение) – механизм **зарождения** болезни и **развития** ее проявлений

**Нормальная
физиология**



Патология



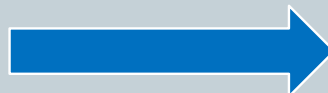
Что значит вылечить?



**Нормальная
физиология**



Патология



**Попытка
устранить
видимые
проявления**

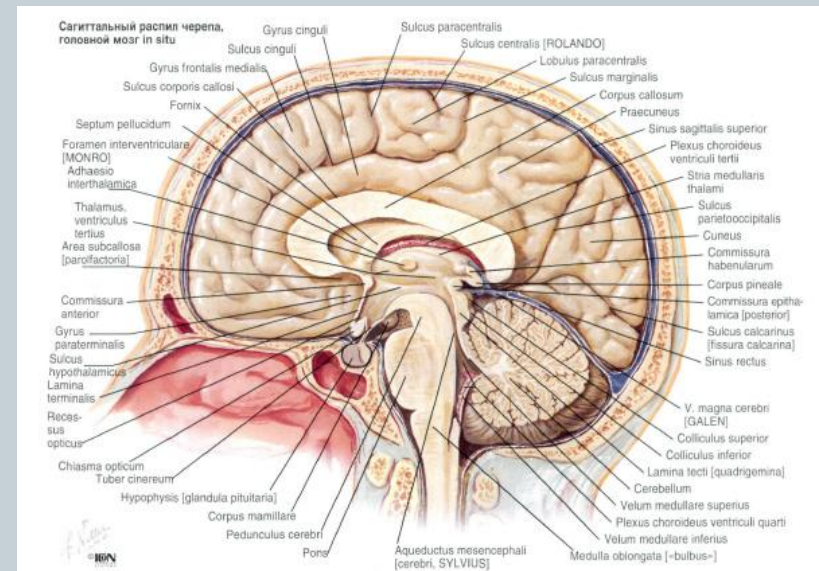
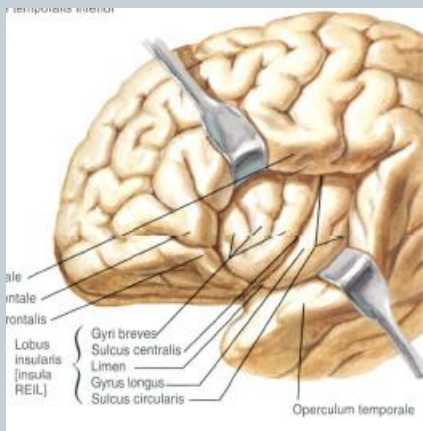
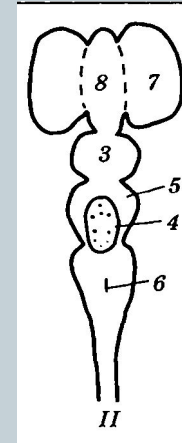
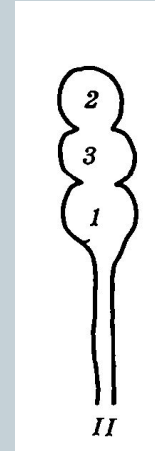


**Понимание и
устранение
причины
заболевания**



Общие закономерности строения головного

Мозга

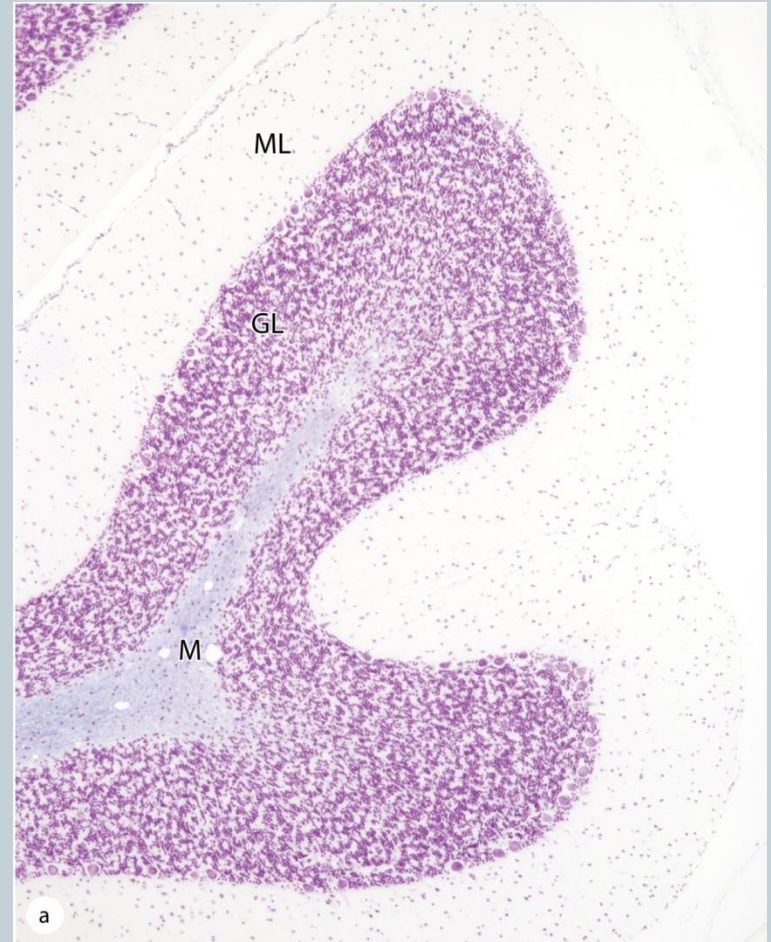


(рисунки взяты из Netter's Atlas of Anatomy)

Общие закономерности гистологического строения мозга



Слои коры больших полушарий головного мозга



Фронтальный срез коры мозжечка

(препараты здесь и далее взяты из Junqueira's Basic Histology Textbook and Atlas)

Мозг - интегративный центр нервной системы



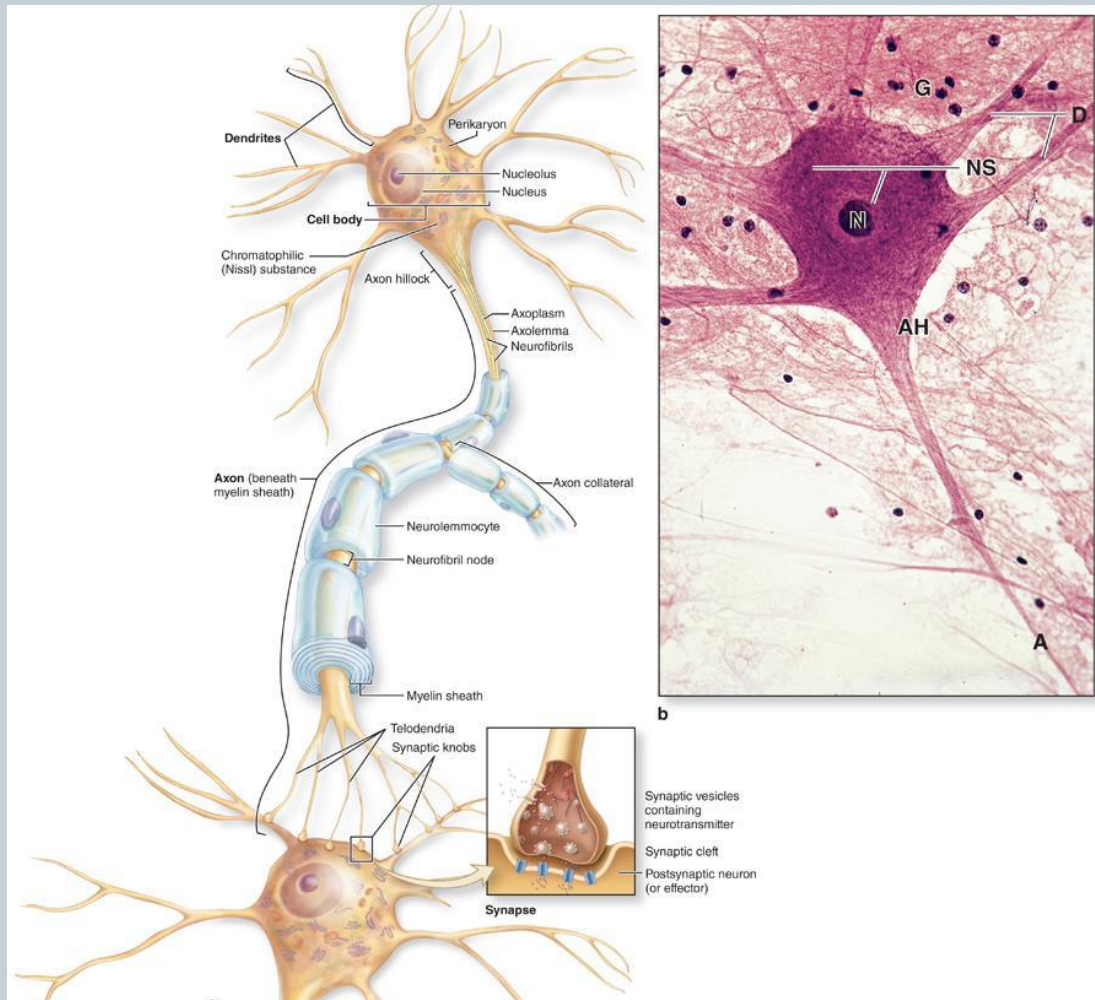
- В головном мозге находятся центральные отделы анализаторов (слухового, зрительного, двигательного и др.)
- В структурах головного мозга сосредоточены важнейшие центры контроля жизненно-важных функций (сосудодвигательный, дыхательный центры продолговатого мозга и др.)
- В головном мозге расположены образования, отвечающие за формирование памяти, эмоций, речи, рассудочной деятельности и других составляющих личности и психики человека

Мозг как система



Любая система представляет собой совокупность взаимосвязанных и взаимозависимых частиц, в целом обладающая свойствами, отличающимися от суммы свойств ее частей

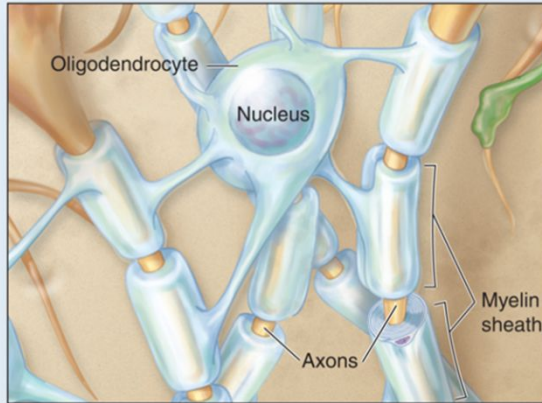
Типы нервных клеток. Нейроны



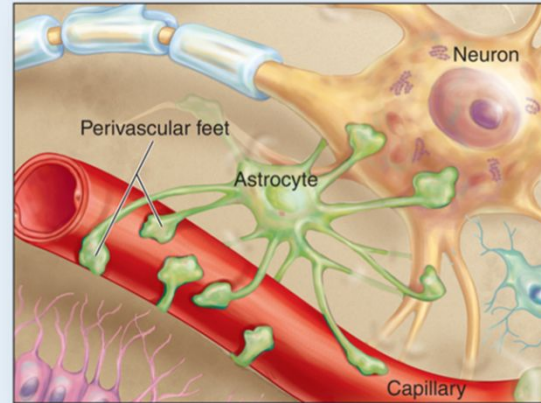
Типы нервных клеток. Глиоциты



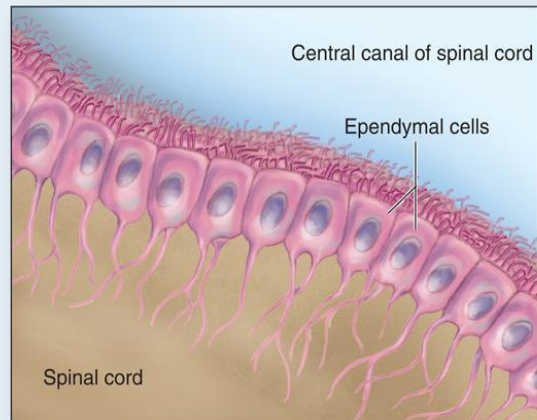
CNS Glial Cells



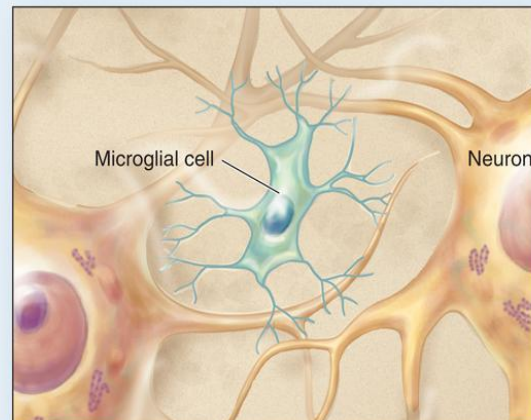
a Oligodendrocyte



b Astrocyte

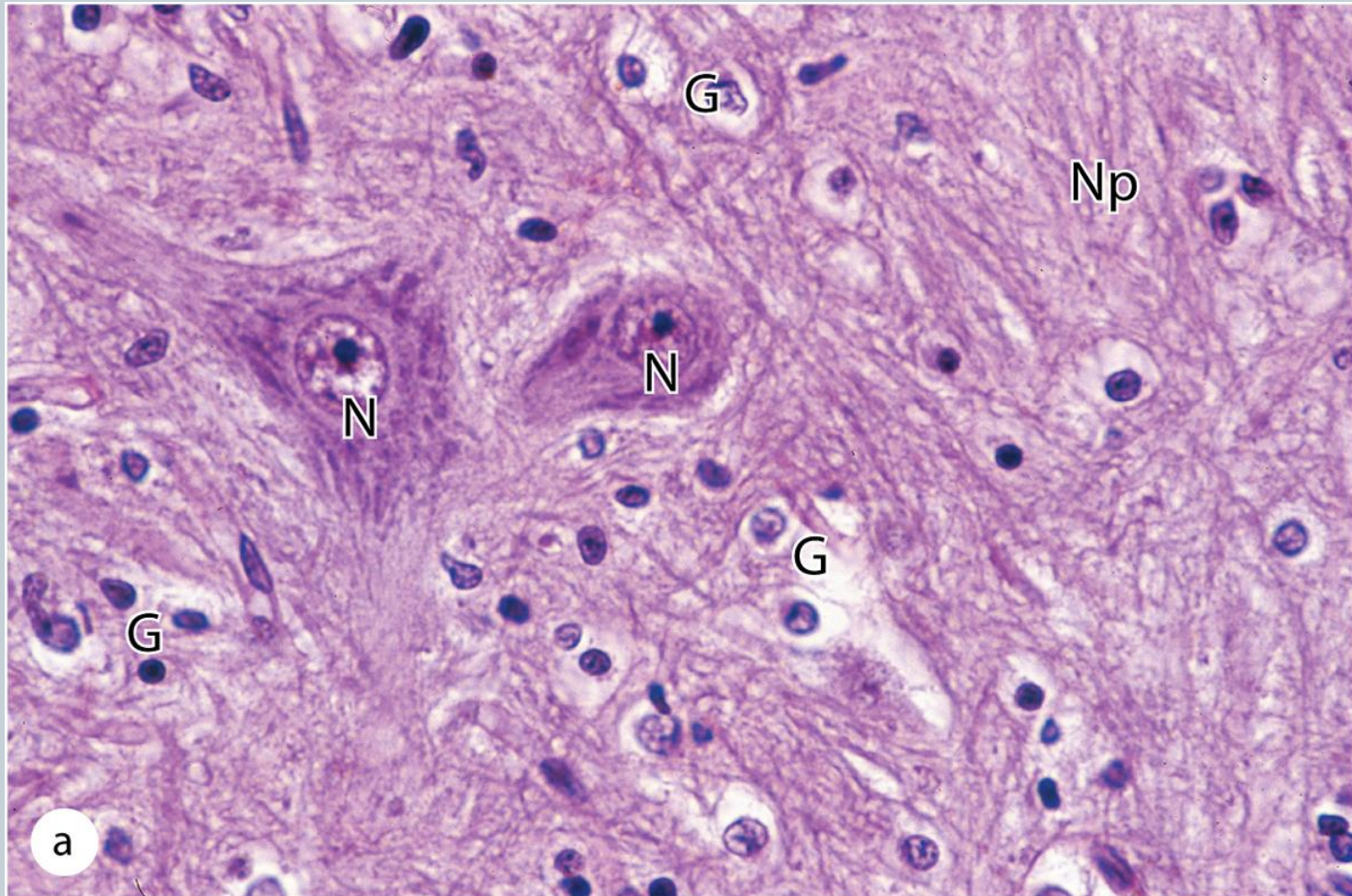


c Ependymal cells

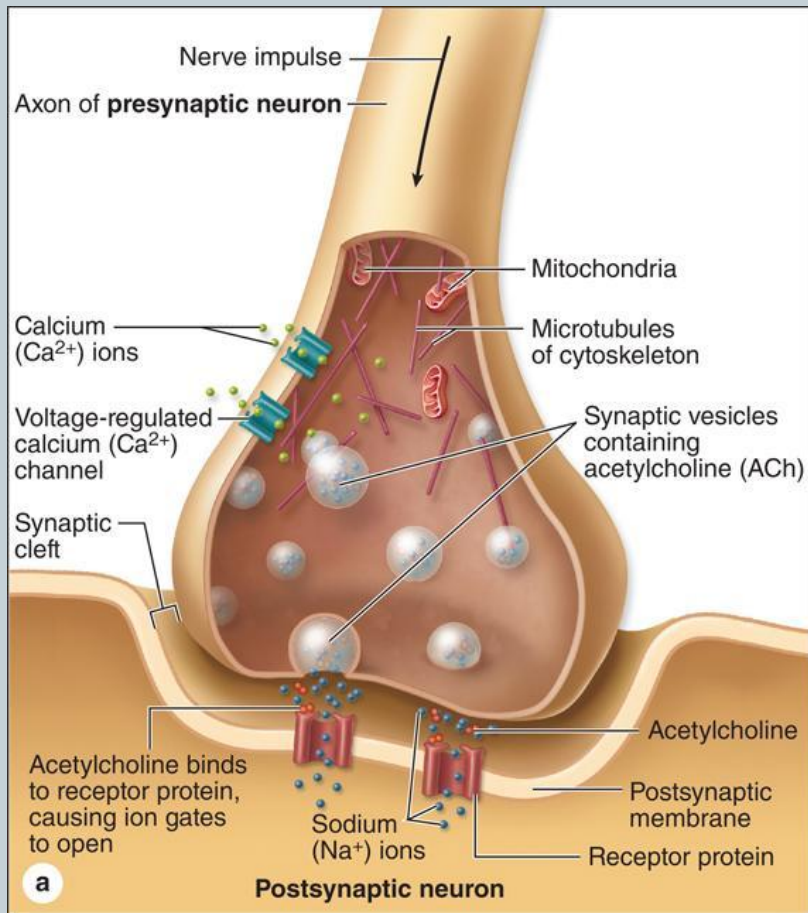


d Microglial cell

Нейрон без глии функционировать не может!



Нормальная физиология нейрона



Для нормального функционирования нейрону необходимы:

- Полноценное взаимодействие с глией;
- Достаточное количество энергии, получаемой в митохондриях;
- Целостность тела и отростков;
- Стабильная работа генома;
- Нормализация процессов сборки микротрубочек и формирования цитоскелета для транспортировки медиатора в синапс

Основа для нормальной работы мозга



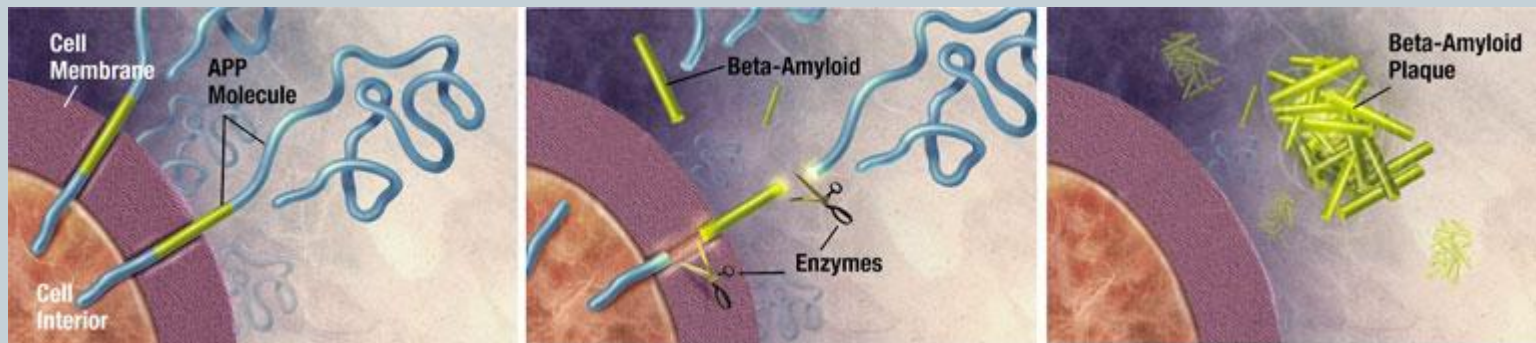
- Успешное функционирование отдельных нейронов и глиоцитов и их взаимодействие обуславливают слаженную работу отдельных нейронных сетей
- Взаимосвязанная работа нейронных сетей – фундамент для осуществления высшей нервной деятельности

Перерыв 10 минут!



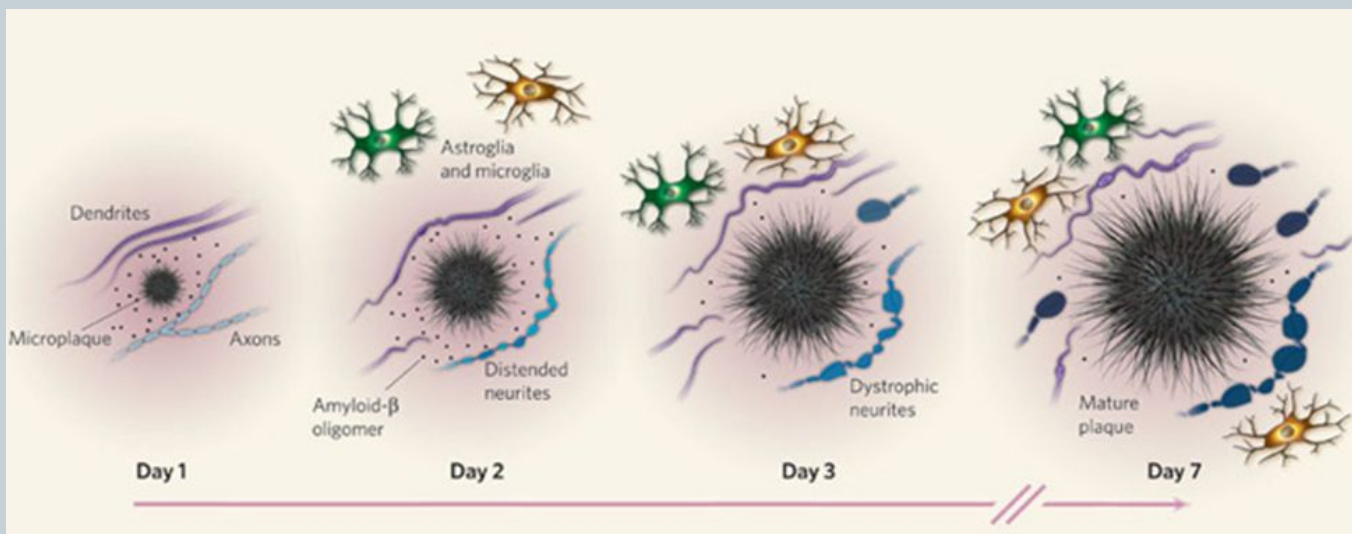
**KEEP
CALM
AND
REST YOUR
BRAIN**

Белковые аномалии. Бета-амилоид



Бета-амилоид образуется в результате **мисфолдинга** – разрезания молекулы его белка-предшественника в неверном месте. В результате этого изменяется *конформация* амилоида, и его молекулы начинают соединяться с образованием **амилоидных бляшек**

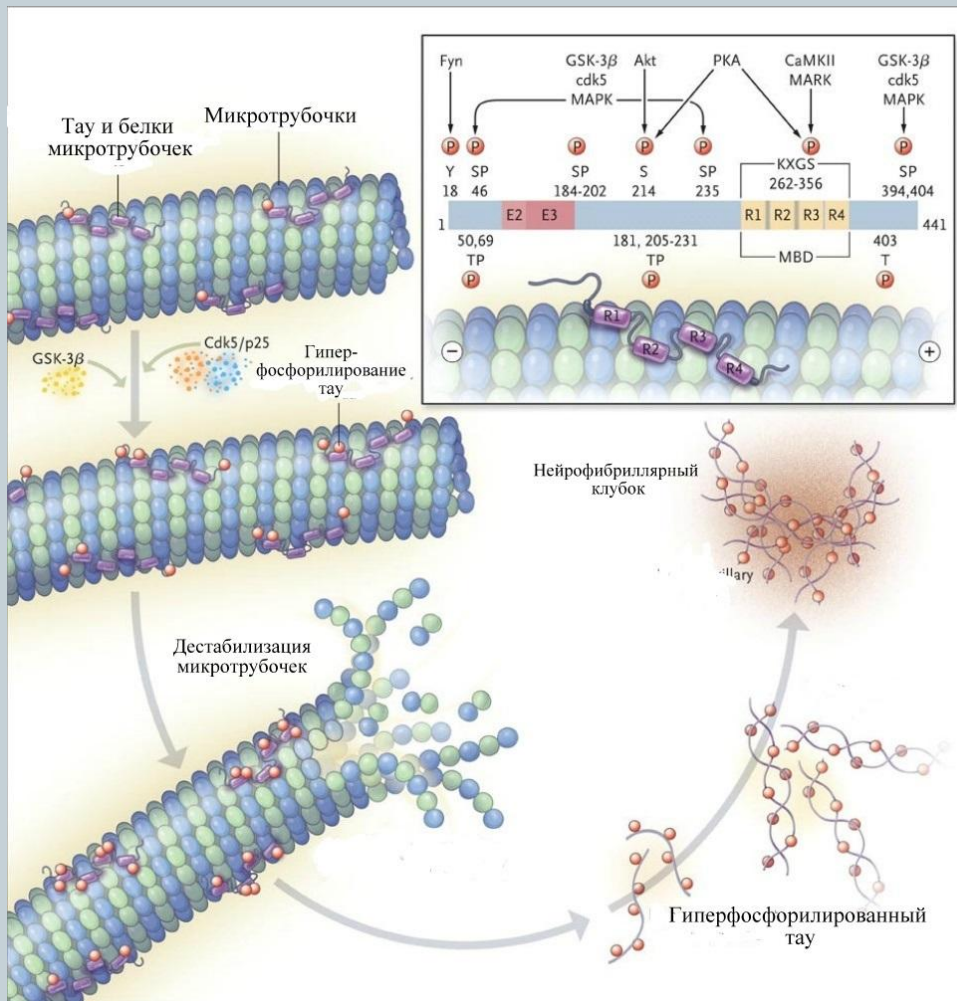
Белковые аномалии. Бета-амилоид



Патологическая активность бляшек обусловлена местом их локализации:

- При локализации **внутри клетки** они вызывают ее **гибель**;
- При локализации **внутри отростков** или в **синаптической щели** нарушается **проведение потенциала действия**;
- При локализации **между нейроном и связанным с ним глиоцитом** нарушается их взаимодействие, что приводит к **утрате функции или гибели нейрона**

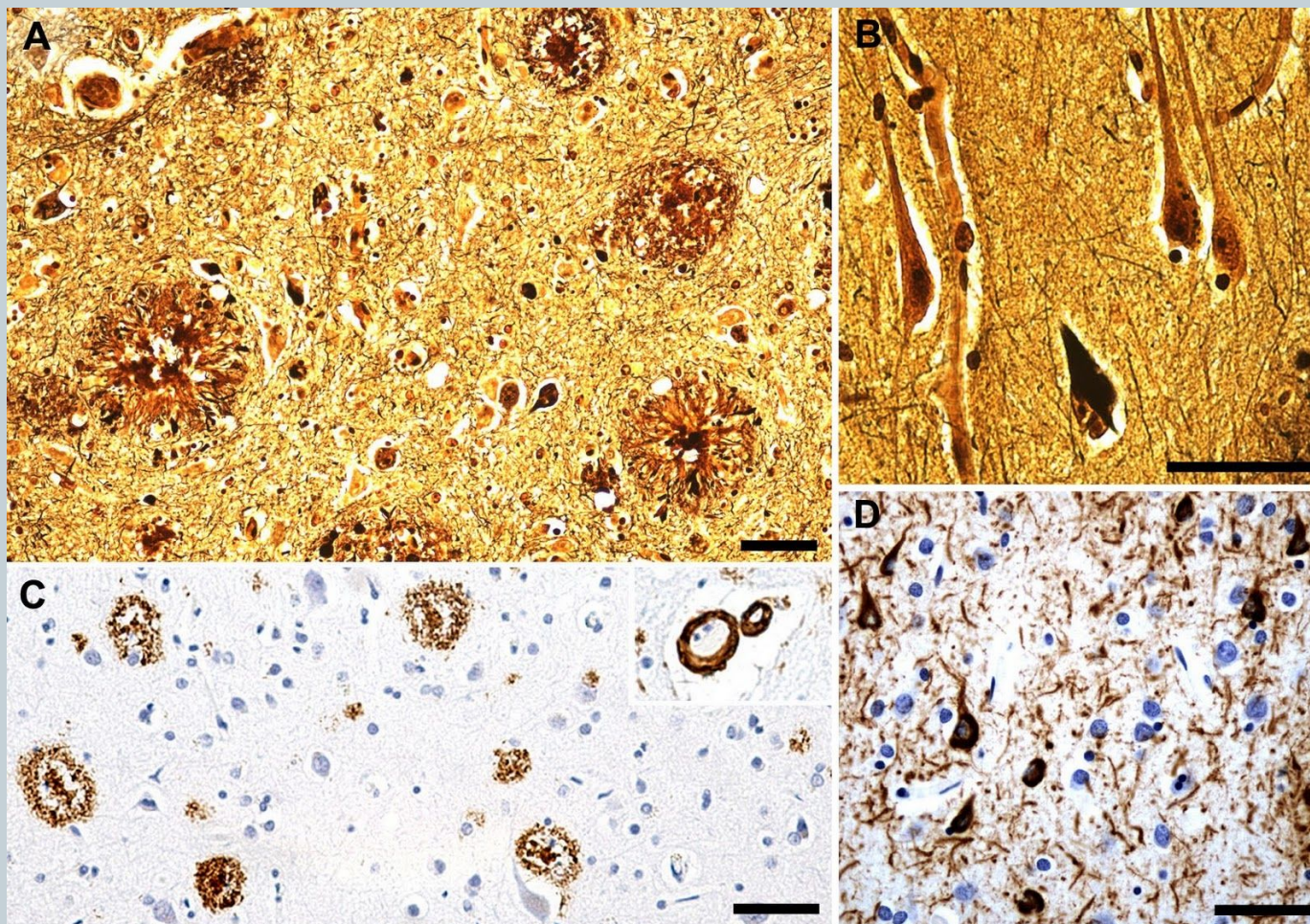
Белковые аномалии. Тау-белок



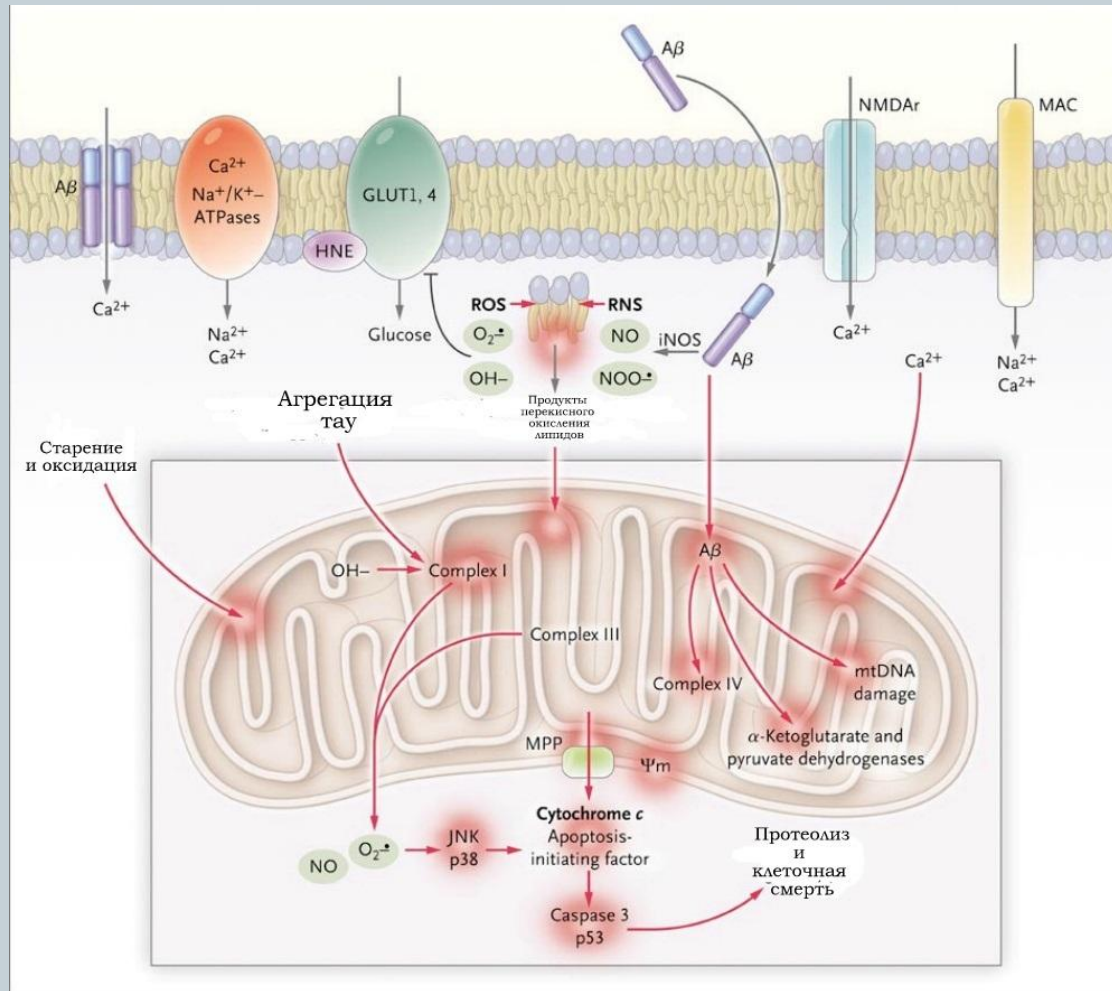
Образовавшиеся в результате агрегации гиперфосфорилированного тау нейрофибрилярные клубки накапливаются **внутри клетки и ее отростков**, нарушая аксональный транспорт и проводимость нейрона вследствие своей токсичности

Агрегация тау стимулируется бета-амилоидом

Белковые аномалии на препарате мозга пациента с БА



Дисфункция митохондрий



Воспаление ухудшает течение заболевания

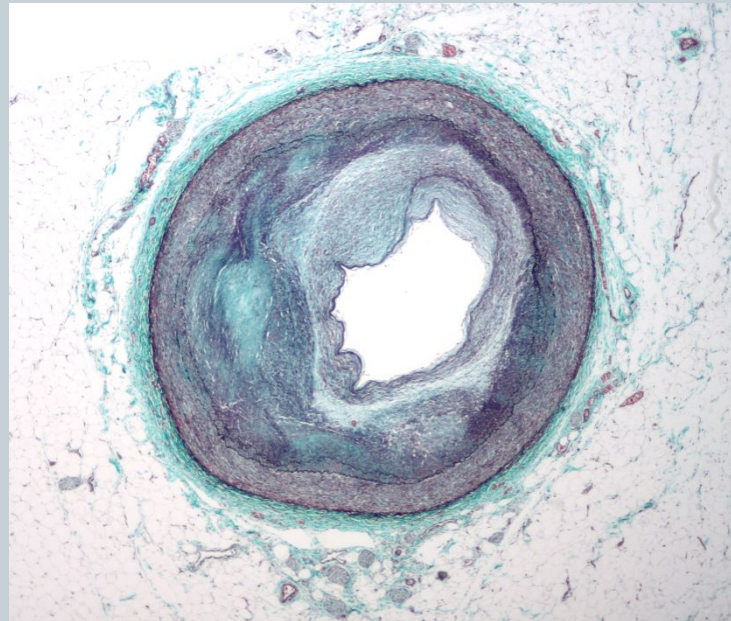


- Воспаление в головном мозге приводит к возникновению локального **отека** и **разрушения** не только патологических белков, но и самих **нейронов и глиоцитов**
- **Ингибировать** процесс воспаления **практически невозможно**, так как количество антигенов постоянно возрастает вследствие распространения нейродегенерации

Патология сосудов при БА



Отложение бета-амилоида в кровеносных сосудах различного диаметра приводит к их закупорке (**ишемический микроинсульт**) или разрыву (**геморрагический микроинсульт**)



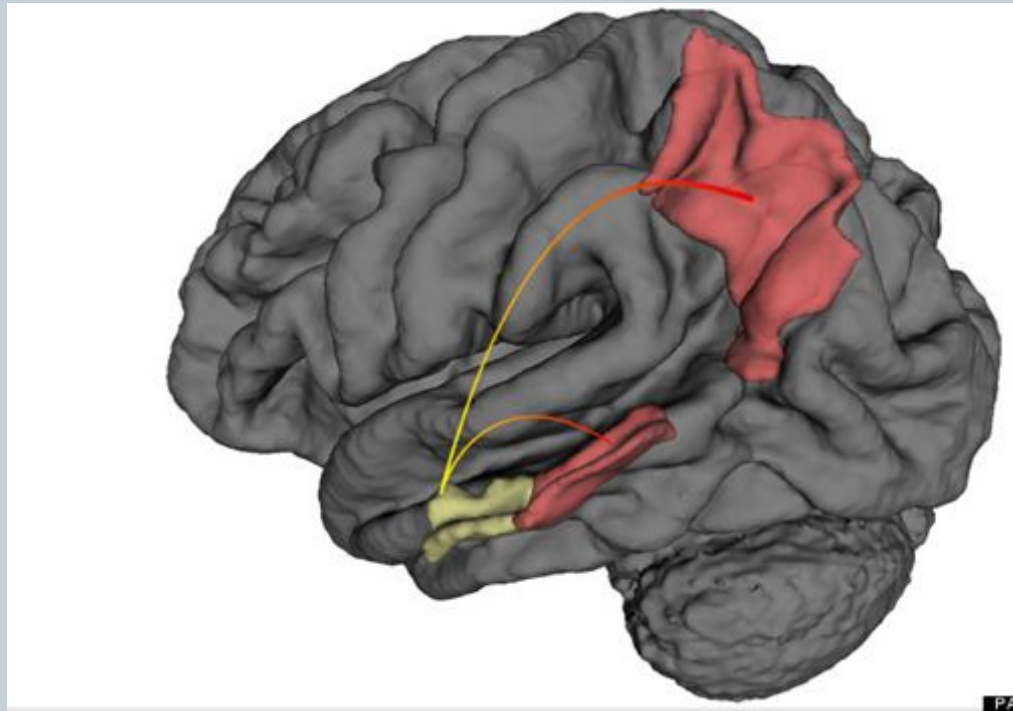
На данном рисунке изображена склерозированная артерия, однако суть процесса остается такой же как и при отложении амилоида – сужение просвета сосуда ведет к ишемии питаемой ткани

Факторы риска БА



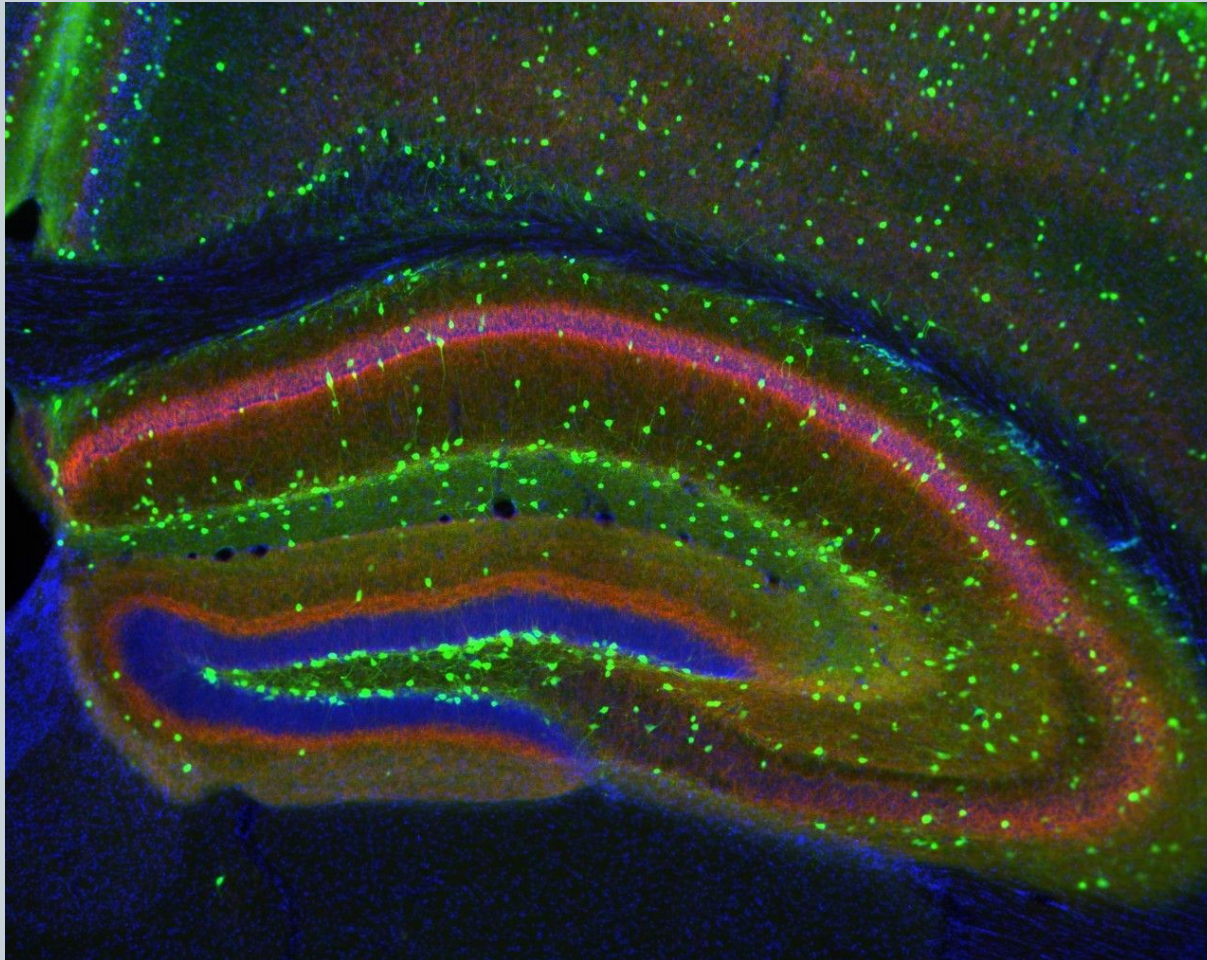
Фактор риска	Влияние на патогенез
Генетическая предрасположенность	Наличие или повышение вероятности появления мутаций в генах патологических белков
Старение	Общее увеличение частоты мутаций, уменьшение антиоксидантной функции митохондрий, уменьшение фагоцитирования патологических белков аутофагосомами для препятствия их выхода в межклеточное вещество
Курение	Ухудшение состояния сосудов, облегчающее процесс их склерозирования или разрыва патологическими белками
Чрезмерное употребление алкоголя	[...]
Сахарный диабет второго типа	Уничтожение рецепторов к инсулину препятствует питанию нейронов и стимулирует повреждение некоторых структур мозга вследствие повышенной концентрации глюкозы в крови
Повышенное содержание холестерина	Мутировавший ApoE неспособен связывать холестерин, что приводит к чрезмерному уплотнению мембран

Нейродегенерация распространяется. Но откуда?



Желтым цветом показана **латеральная энторинальная кора** – участок височной доли, из которого по ассоциативным волокнам нейродегенерация распространяется в **периринальную и нижнюю теменную зоны коры** (показаны красным)

Повреждение гиппокампа приводит к первым СИМПТОМАМ

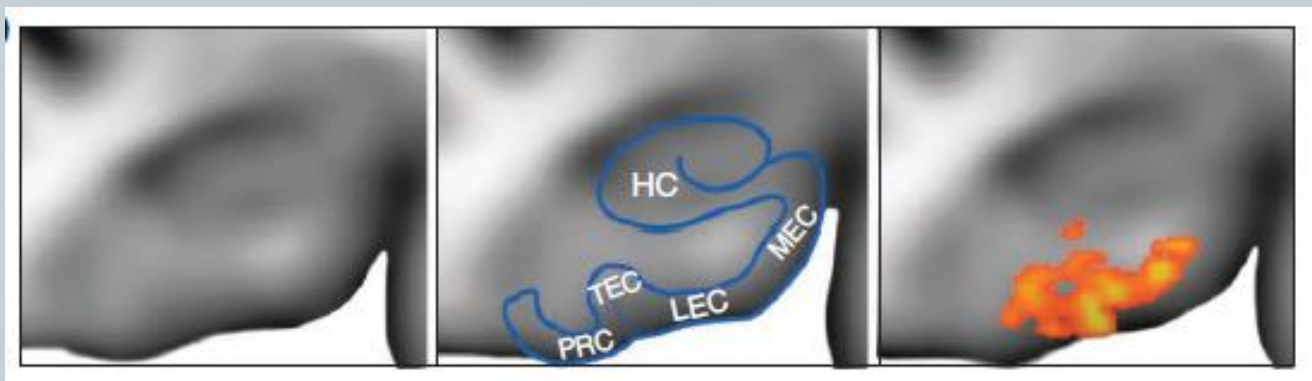


Лечение и диагностика БА



**Лечить нельзя,
диагностировать!**

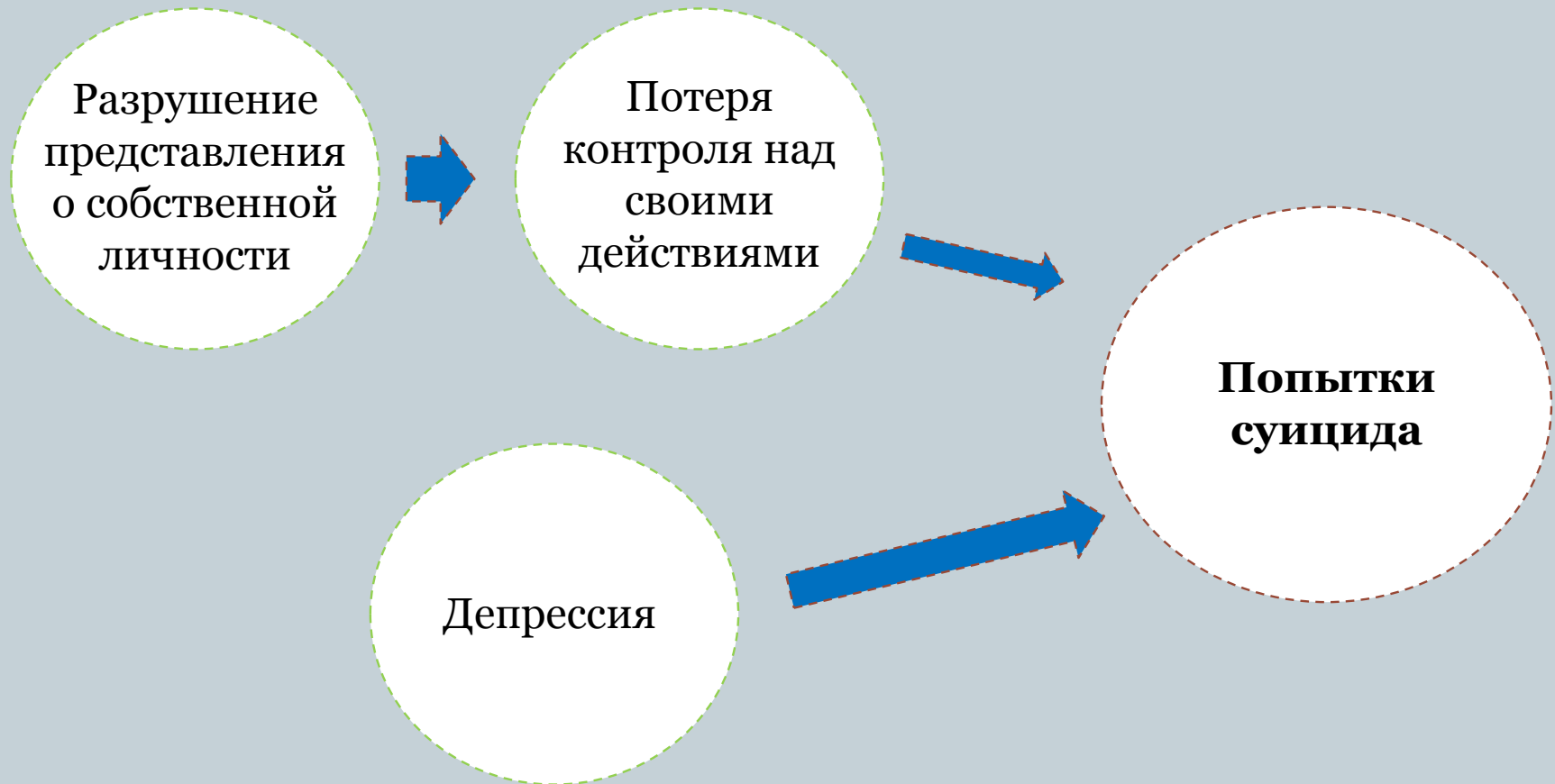
Диагностика БА



Самым точным методом диагностики БА на преклинической стадии, способным зафиксировать нейродегенерацию **еще в латеральной энторинальной коре** является **фМРТ с измерением объема изменения локального мозгового кровообращения** как отражения изменений тканевого метаболизма

Постановка диагноза на этой стадии позволяет **снизить риск перехода БА в клиническую стадию** при жизни пациента **практически до нуля**

Болезнь Альцгеймера как нейропсихиатрическая патология

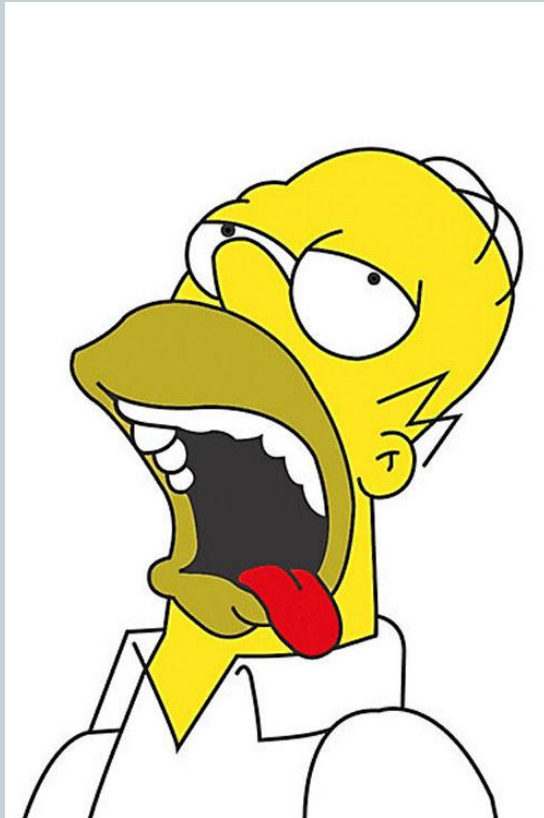


Может, все оказалось именно так!

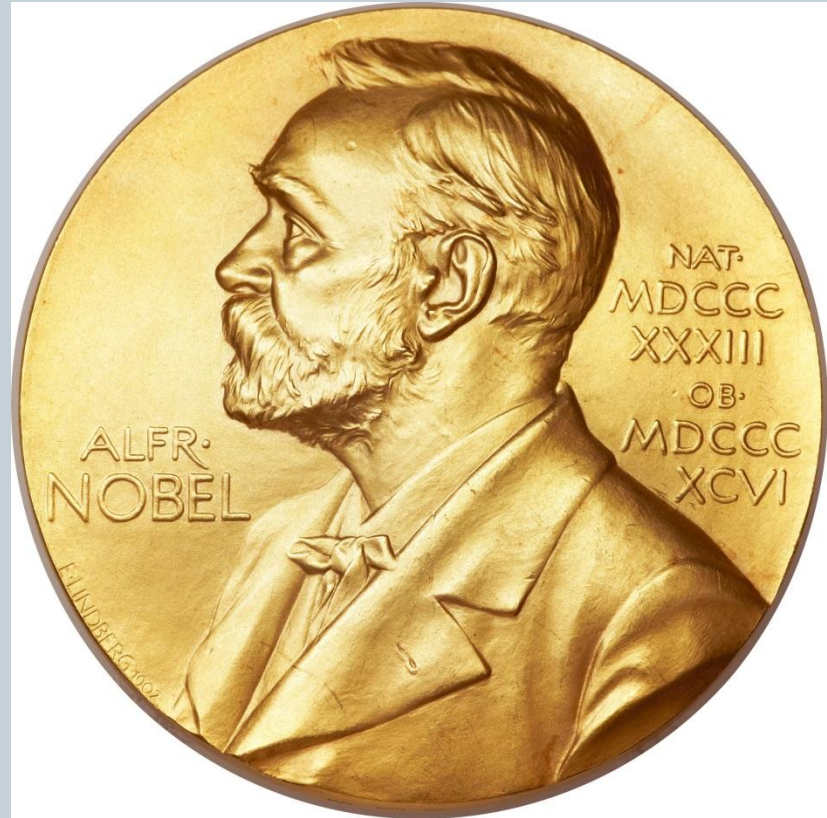


Познания о БА

До лекции



Сейчас





Благодарю за внимание!

Сушенцев Никита Андреевич
nikitasushentsev@gmail.com