# 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 γενεσις – происхождение) – механизм **зарождения** болезни и **развития** ее проявлений

**Нормальная** физиология



#### Патология



### Что значит вылечить?



### **Нормальная** физиология



Попытка устранить <u>видимые</u> проявления



#### Патология





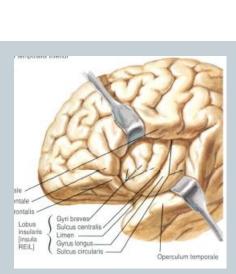
Понимание и устранение <u>причины</u> заболевания

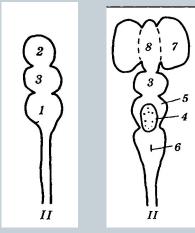


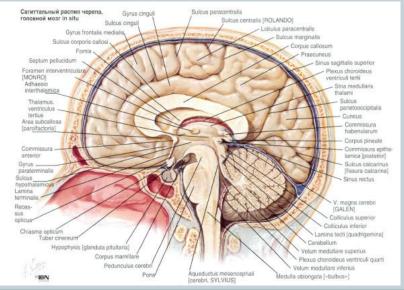
### Общие закономерности строения головного

мозга





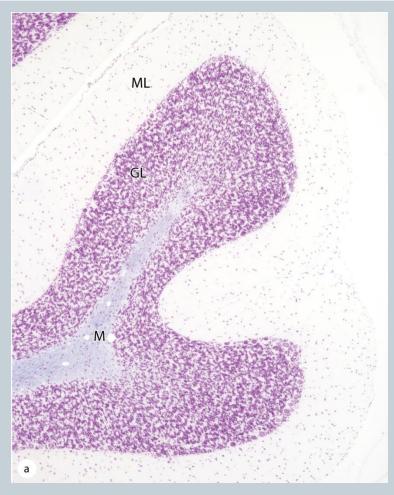




# Общие закономерности гистологического строения мозга



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

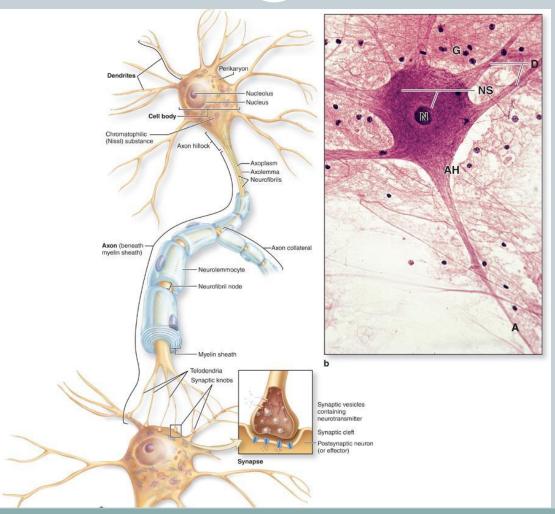
### Мозг как система



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

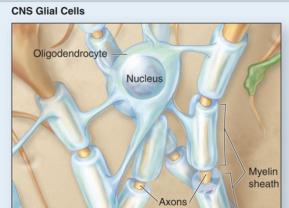
### Типы нервных клеток. Нейроны



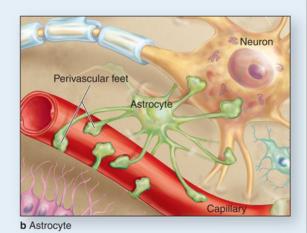


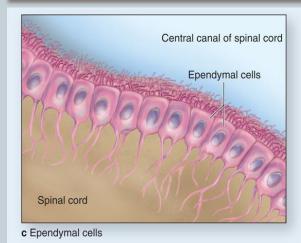
### Типы нервных клеток. Глиоциты

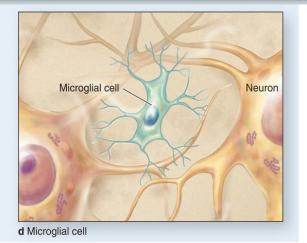






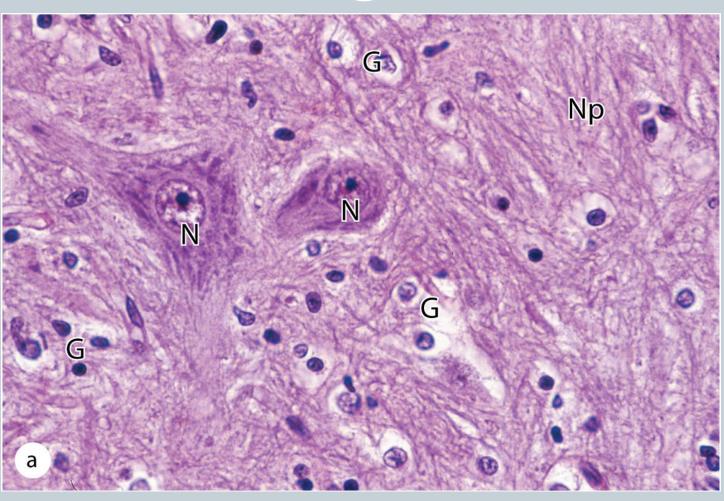






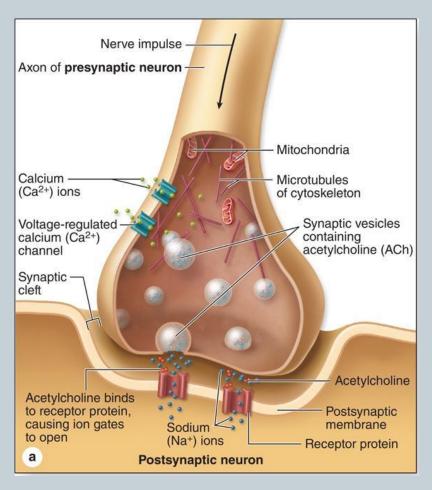
### Нейрон без глии функционировать не может!





### 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

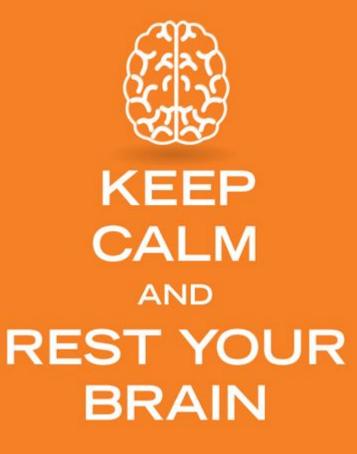
### Основа для нормальной работы мозга



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

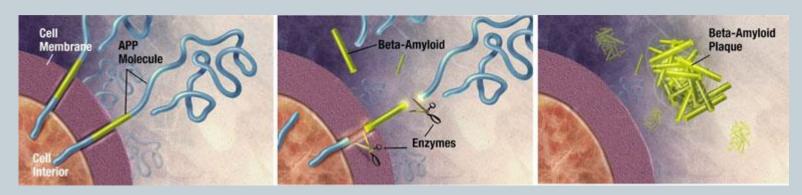
### Перерыв 10 минут!





### Белковые аномалии. Бета-амилоид

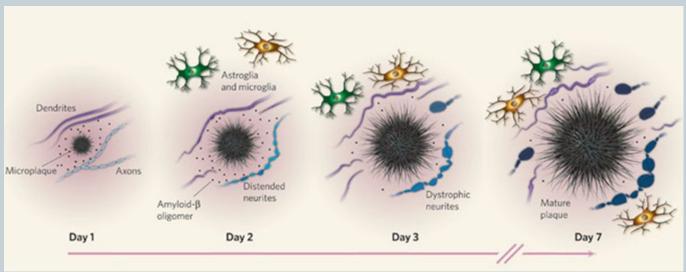




Бета-амилоид образуется в результате **мисфолдинга** — разрезания молекулы его белка-предшественника в неверном месте. В результате этого изменяется конформация амилоида, и его молекулы начинают соединяться с образованием **амилоидных бляшек** 

### Белковые аномалии. Бета-амилоид



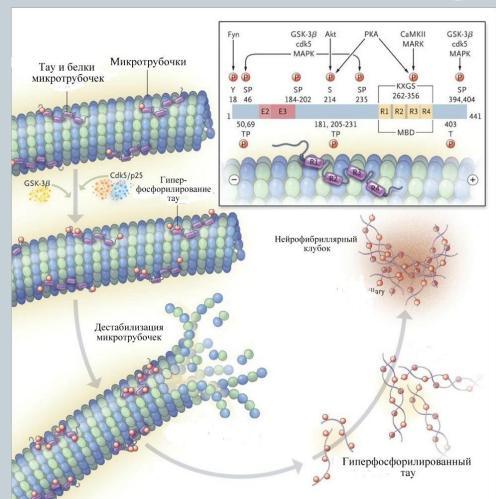


Патологическая активность бляшек обусловлена местом их локализации:

- 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**

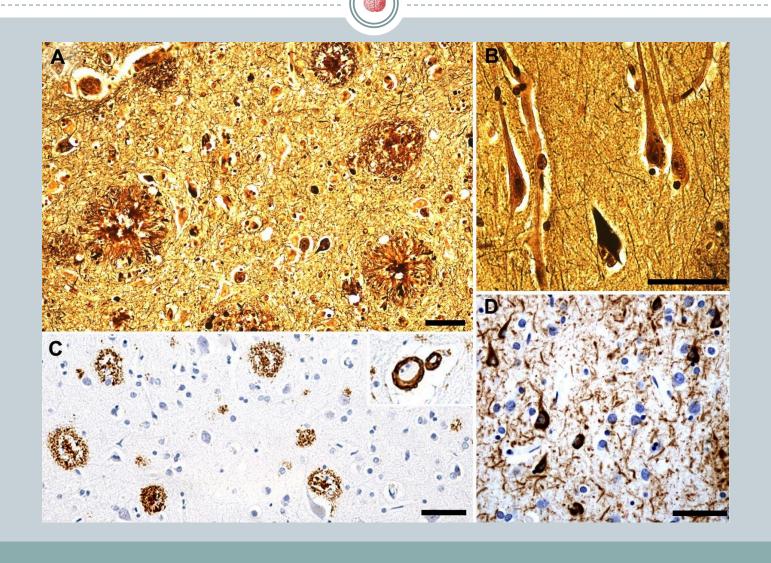
### Белковые аномалии. Тау-белок





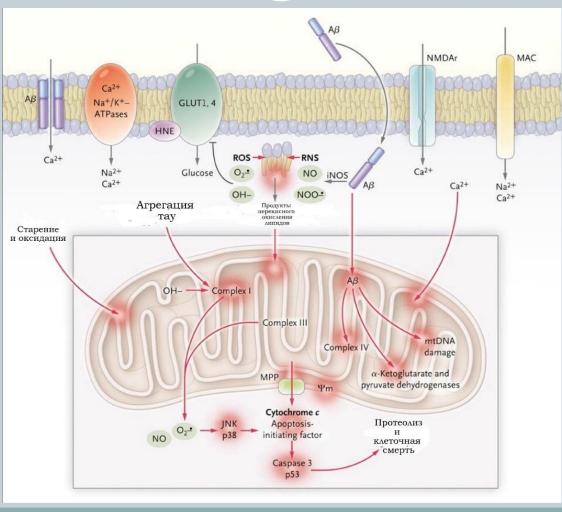
Образовавшиеся в результате агрегации гиперфосфорилированного тау нейрофибриллярные клубки накапливаются внутри клетки и ее отростков, нарушая аксональный транспорт и проводимость нейрона вследствие своей токсичности Агрегация тау стимулируется бетаамилоидом

# Белковые аномалии на препарате мозга пациента с БА



### Дисфункция митохондрий





### Воспаление ухудшает течение заболевания

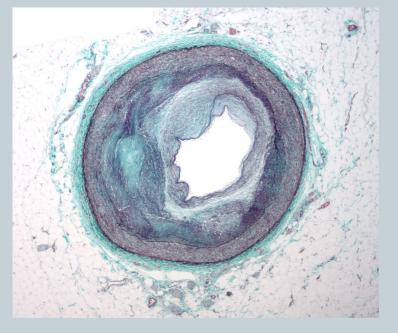


- Воспаление в головном мозге приводит к возникновению локального отека и разрушения не только патологических белков, но и самих нейронов и глиоцитов
- Ингибировать процесс воспаления практически невозможно, так как количество антигенов постоянно возрастает вследствие распространения нейродегенерации

### 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



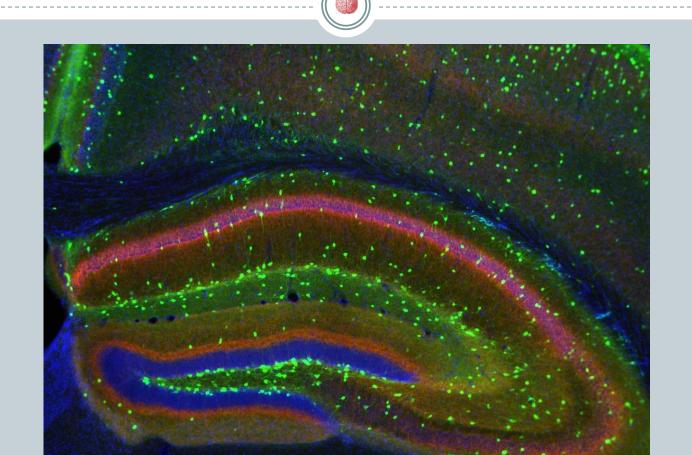
Фактор риска	Влияние на патогенез
Генетическая предрасположенность	Наличие или повышение вероятности появления мутаций в генах патологических белков
Старение	Общее увеличение частоты мутаций, уменьшение антиоксидантной функции митохондрий, уменьшение фагоцитирования патологических белков аутофагосомами 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 АроЕ 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



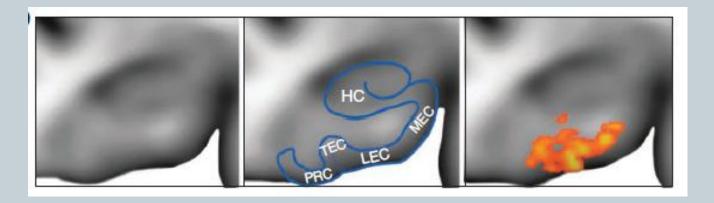
### Лечение и диагностика БА



### 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

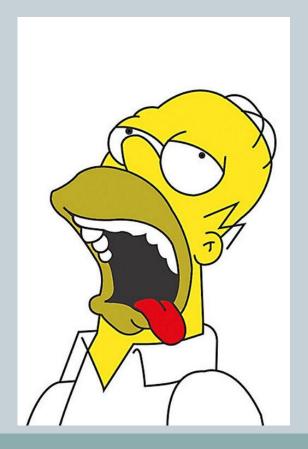


### Может, все оказалось именно так!

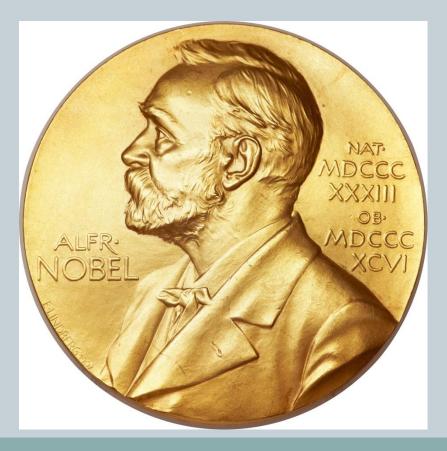


#### Познания о БА

#### До лекции



#### Сейчас





### Благодарю за внимание!

Сушенцев Никита Андреевич nikitasushentsev@gmail.com