

РОЛЬ ТАУ-ПРОТЕИНА И β -амилоида В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Денисенко Д.А., Ярмыш Н.В.

Болезнь Альцгеймера – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, проявляющееся нарушениями памяти и других когнитивных функций. Ключевое звено патогенеза болезни Альцгеймера – нарушение метаболизма предшественника амилоидного белка. В норме предшественник амилоидного белка расщепляется α -секретазой на одинаковые по величине полипептиды (непатогенные). При генетической дефектности этого белка или дефектности ферментных систем предшественник амилоидного белка расщепляется на различные по длине фрагменты. При этом длинные фрагменты являются нерастворимыми и поэтому откладываются в паренхиме головного мозга и стенках церебральных сосудов (стадия диффузного церебрального амилоидоза). Далее в паренхиме головного мозга происходит агрегация нерастворимых фрагментов в патологический белок – β -амилоид. «Гнёздные» отложения этого белка в паренхиме головного мозга называют сенильными бляшками. β -Амилоид обладает нейротоксическими свойствами. В эксперименте показано, что β -амилоид активирует тканевые медиаторы воспаления, усиливает выброс возбуждающих медиаторов, способствует повышенному образованию свободных радикалов. Результатом всего этого сложного каскада процессов становится повреждение и гибель нейронов. При этом в первую очередь и в наибольшей степени страдают нейроны, окружающие сенильные бляшки. Патологическая анатомия болезни Альцгеймера представлена тремя основными видами изменений: сенильными бляшками, нейрофибриллярными сплетениями и гибелью нейронов. Сенильные бляшки – локальные скопления в веществе головного мозга β -амилоида. Как правило, сенильные бляшки окружены патологически изменёнными нейронами, содержащими нейрофибриллярные сплетения (внутриклеточные включения, состоящие из гиперфосфорилированного тау-протеина). В норме тау-протеин входит в состав внутренней нейрональной мембраны, образуя цитоскелет. Изменение биохимических свойств тау-протеина с формированием нейрофибриллярных сплетений приводит к повреждению внутренней мембраны нейрона, что в конечном счёте вызывает гибель клетки. После гибели нейрона нейрофибриллярные сплетения выходят в межклеточное пространство. Следует отметить, что начальные признаки альцгеймеровской дегенерации, такие, как диффузный церебральный амилоидоз и даже сенильные бляшки, обнаруживают у подавляющего большинства пожилых людей с нормальными когнитивными функциями. Поэтому обязательный морфологический критерий диагностики болезни Альцгеймера – присутствие не только ранних, но и поздних признаков, таких, как нейрофибриллярные сплетения и определённая концентрация данных изменений на единицу объёма мозгового вещества. При этом выраженность когнитивных нарушений не коррелирует с количеством сенильных бляшек или нейрофибриллярных сплетений, но коррелирует с уменьшением количества синапсов между нейронами. В конце 1990-х годов было показано, что наличие сопутствующего сосудистого поражения головного мозга, даже незначительного, ведёт к клинической манифестации синдрома деменции в более ранних стадиях дегенеративного процесса при меньшей выраженности морфологических изменений

– другими словами, сосудистая мозговая недостаточность укорачивает доклиническую фазу болезни Альцгеймера и переводит бессимптомный процесс в симптоматический. Вероятно, поэтому болезнь Альцгеймера имеет с цереброваскулярной патологией общие факторы риска (артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет), а своевременная коррекция указанных нарушений отсрочивает наступление деменции. Различные отделы головного мозга страдают неравномерно. Наибольшую концентрацию сенильных бляшек, нейрофибриллярных сплетений и гибель нейронов отмечают в гиппокампе и глубинных отделах височных долей головного мозга. Также весьма рано в патологический процесс вовлекаются медиобазальные отделы лобных долей головного мозга.

БИОРИТМЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Долгова Т.С., Мартынова С.Н., ХНМУ, кафедра биохимии

Зачаток щитовидной железы у плода образуется на 17-е сутки эмбрионального развития из эпителиального тяжа пищеварительной трубки в месте слепого отверстия и к концу 7-й недели развития железа занимает положение, свойственное взрослому организму. В дальнейшем развитии щитовидной железы плода выделяют три фазы: а) преколлоидную (от 47-го до 72-го дня), характеризующуюся тем, что в первичной щитовидной железе формируются экстрамедуллярные коллоидные пространства и впервые выявляется тиреоглобулин; б) раннюю коллоидную фазу (73–80-й день): в это время отмечается активное поглощение йода, образование тиреоидных гормонов и коллоида; в) фолликулярную фазу (от 80 дней и до рождения), в течение которой происходит развитие фолликулов, заполняющихся коллоидом. Таким образом, начиная с 11–12-й недели беременности, щитовидная железа плода приобретает способность аккумулировать йод, синтезировать и секретировать тиреоидные гормоны. В первые 3 месяца внутриутробного развития обеспечение плода тиреоидными гормонами осуществляется главным образом организмом матери, так как в этот период щитовидная железа плода не синтезирует тиреоидных гормонов. Эти данные, в частности, объясняют клинические наблюдения, свидетельствующие об отсутствии повреждения щитовидной железы плода при приеме матерью радиоактивного йода в ранние сроки беременности (до 12 нед). Впервые иммунореактивный ТТГ в гипофизе эмбриона человека выявляется на 12–14-й неделе беременности. Между 16-й и 22-й неделями внутриутробного развития концентрация тиреоидных гормонов значительно возрастает, что свидетельствует об активности щитовидной железы плода. При этом в крови постепенно повышается содержание свободной фракции тироксина и к 20-й неделе беременности достигает уровня, характерного для новорожденных. Следует отметить, что щитовидная железа плода синтезирует преимущественно тироксин (Т₄), в меньших количествах трийодтиронин (Т₃) и обратный Т₃. В III триместре и до конца беременности содержание общего и свободного Т₃ прогрессивно увеличивается, но остается в пределах, характерных для гипотиреоидного состояния у взрослого человека. Высокая концентрация обратного Т₃ в крови плода объясняется тем, что у плода Т₄ метаболизируется не в Т₃, как у взрослого человека, а преимущественно в обратный Т₃. Низкий уровень Т₃, основного метаболита тироксина, связан, возможно, с пониженной скоростью превращения Т₄