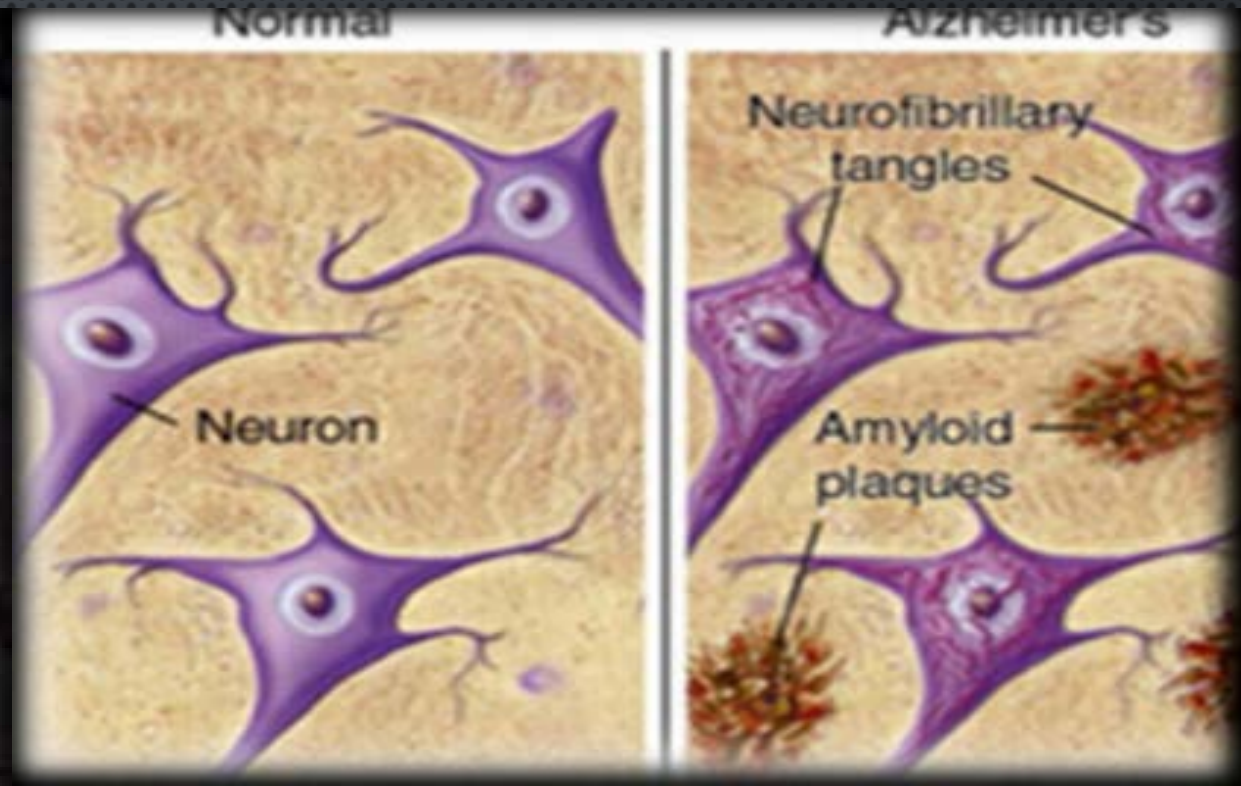
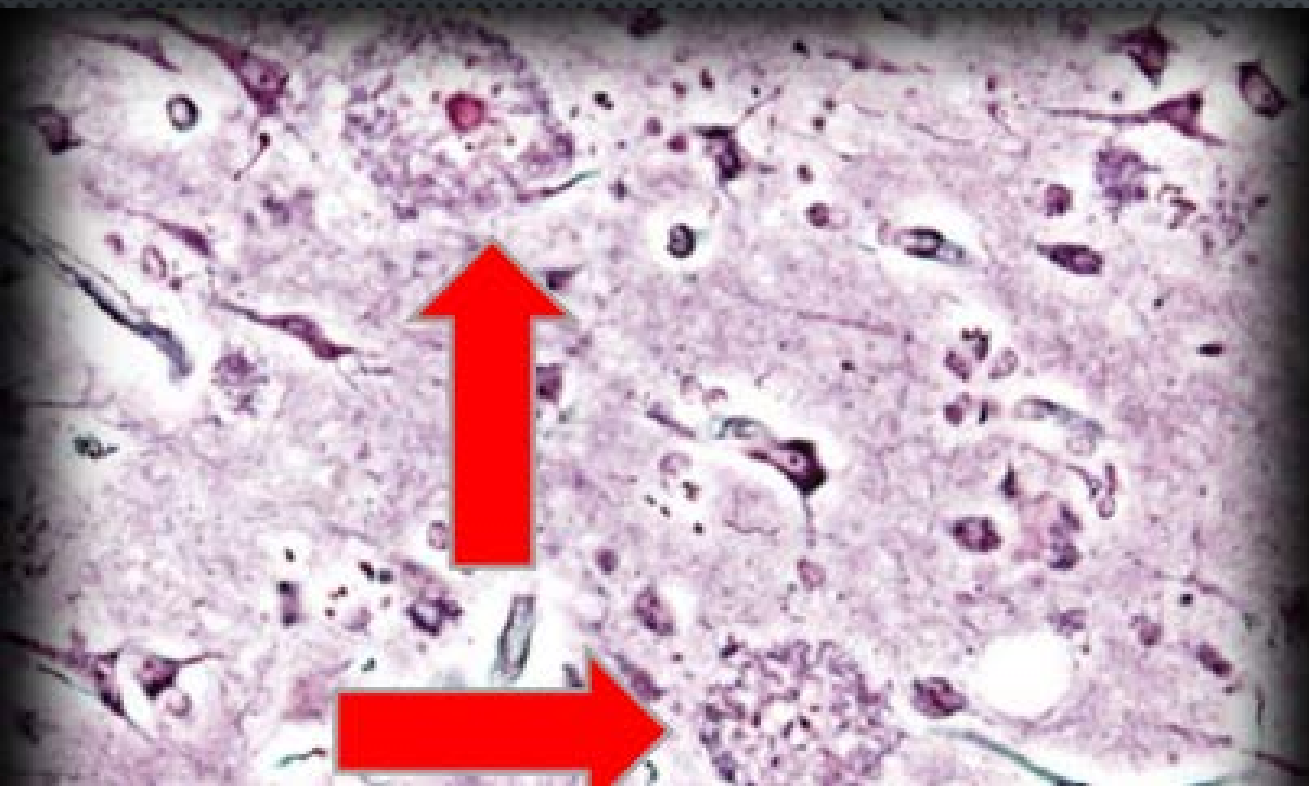


# НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПАРКИНСОНА.

ПОДГОТОВИЛА: СТУДЕНКА 2 КУРСА 1 ГРУППЫ  
МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА  
БАНЕЦКАЯ ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВНА

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: К.Б.Н., ДОЦЕНТ,  
МАГЛЫШ САБИНА СТЕПАНОВНА

ДОВОЛЬНО МНОГО НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (БОЛЕЗНЬ ДЛЬЦГЕЙМЕРА, ПАРКИНСОНА И ДР.) ОТНОСЯТ К ТАК НАЗЫВАЕМЫМ АМИЛОИДНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ, ИЛИ КОНФОРМАЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ. СУТЬ ИХ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО В КЛЕТКАХ, ОКРУЖАЮЩИХ НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ, ВЫПАДАЮТ АМИЛОИДНЫЕ АГРЕГАТЫ — ЭТО АГРЕГАТЫ БЕЛКОВ, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ ОПРЕДЕЛЕННУЮ СТРУКТУРУ. ДОЛГОЕ ВРЕМЯ СЧИТАЛОСЬ, ЧТО ИМЕННО ИЗ\_ЗА ПОЯВЛЕНИЯ ЭТИХ АГРЕГАТОВ И ВОЗНИКАЮТ ЭТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ИНОГДА ИХ ЕЩЕ НАЗЫВАЮТ КОНФОРМАЦИОННЫЕ, ПОТОМУ ЧТО ЭТО СВЯЗАНО С БЕЛКАМИ.





**БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА** - ЭТО НЕИЗЛЕЧИМОЕ ДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЕСЯ ПОСТЕПЕННОЙ ПОТЕРЕЙ УМСТВЕННЫХ СПОСОБНОСТЕЙ (ПАМЯТЬ, РЕЧЬ, ЛОГИЧЕСКОЕ МЫШЛЕНИЕ), РИСК РАЗВИТИЯ КОТОРОГО ПОВЫШАЕТСЯ ПОСЛЕ 65 ЛЕТ.





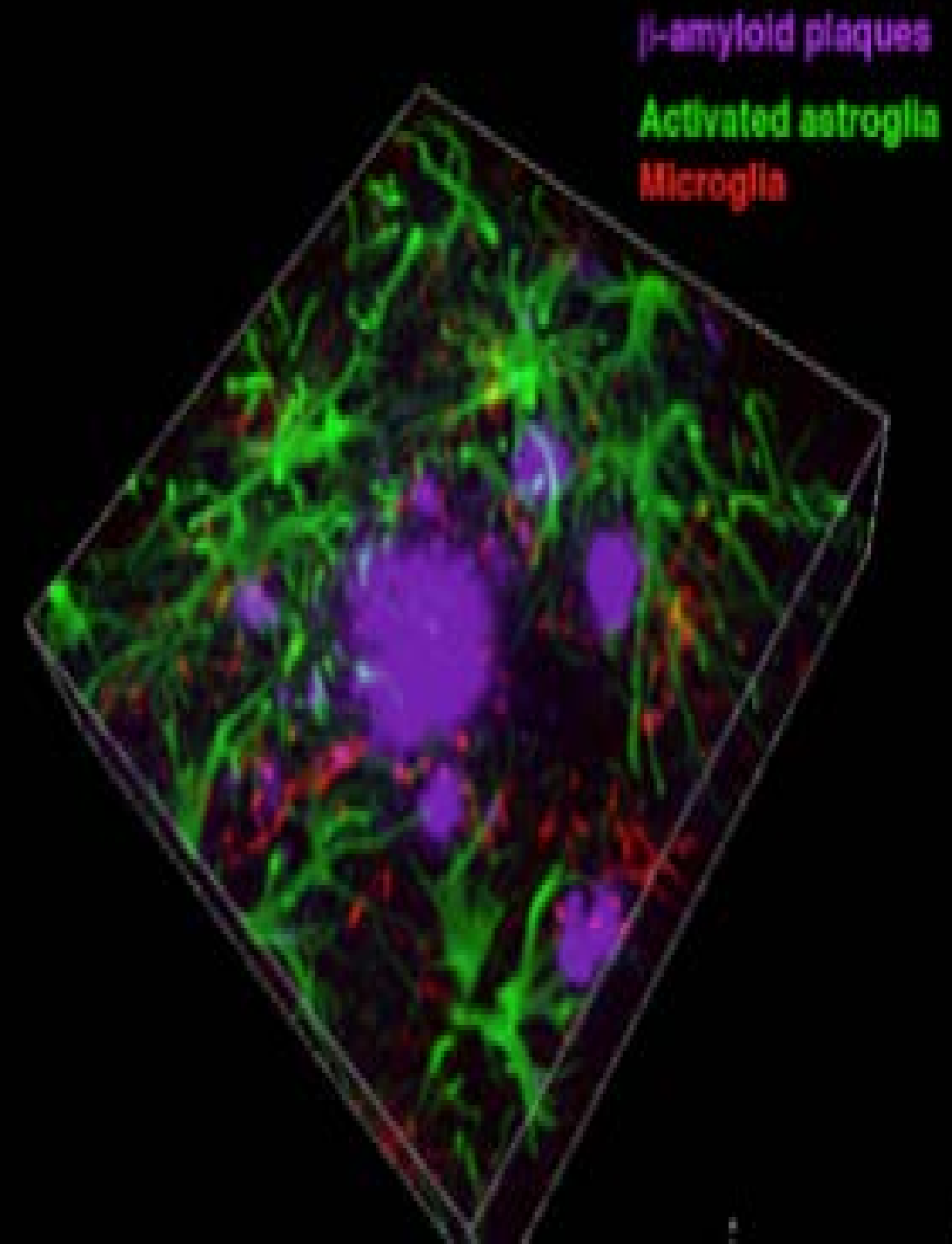
# СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- НА РАННЕЙ СТАДИИ:
  - – ЗАБЫВЧИВОСТЬ, НЕСПОСОБНОСТЬ ВСПОМНИТЬ НЕДАВНИЕ СОБЫТИЯ, КОТОРАЯ ПОСТЕПЕННО ПРОГРЕССИРУЕТ;
  - – НЕСПОСОБНОСТЬ УЗНАВАТЬ ЗНАКОМЫЕ ПРЕДМЕТЫ;
  - – ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА, ДЕПРЕССИЯ, БЕСПОКОЙСТВО;
  - – ДЕЗОРИЕНТАЦИЯ;
  - – АПАТИЯ (БЕЗРАЗЛИЧИЕ) К ОКРУЖАЮЩИМ ПРЕДМЕТАМ, ЛЮДЯМ И СОБЫТИЯМ.
- НА ПОЗДНЕЙ СТАДИИ:
  - – ГАЛЛЮЦИНАЦИИ, БРЕДОВЫЕ ИДЕИ;
  - – НЕСПОСОБНОСТЬ УЗНАТЬ ЗНАКОМЫХ ЛЮДЕЙ, ДАЖЕ БЛИЗКИХ РОДСТВЕННИКОВ;
  - – ПРОБЛЕМЫ С ДВИЖЕНИЕМ (ХОЖДЕНИЕМ), КОТОРЫЕ ПОСТЕПЕННО ПЕРЕХОДЯТ В «ШАРКАЮЩУЮ ПОХОДКУ»;
  - – ПОТЕРЯ СПОСОБНОСТИ К САМОСТОЯТЕЛЬНОМУ МЫШЛЕНИЮ И ДВИЖЕНИЮ;
  - – В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ СУДОРОГИ.



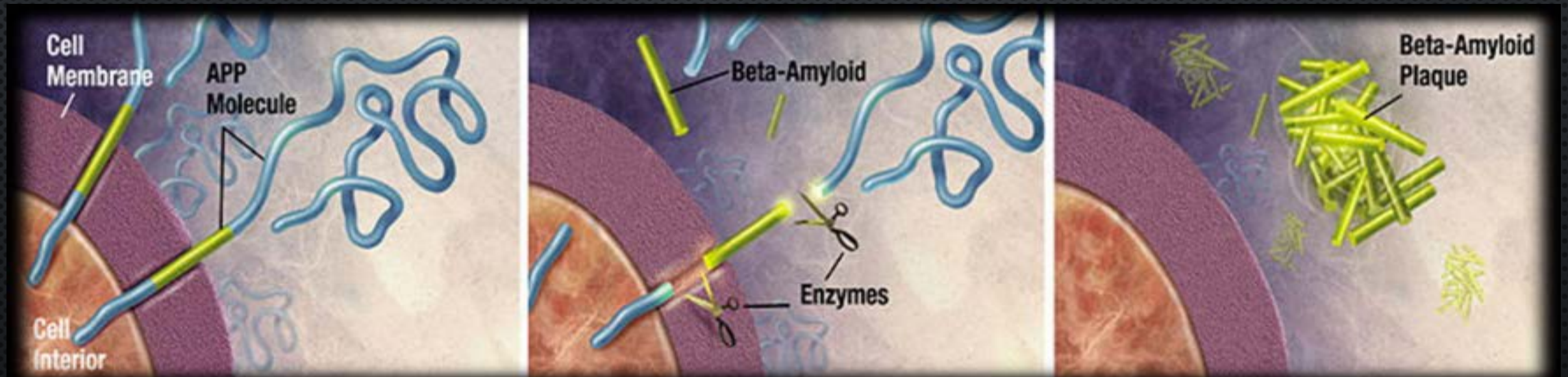
# АМИЛОИДНАЯ ТЕОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- СЕНИЛЬНЫЕ БЛЯШКИ ОБРАЗУЮТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОТЛОЖЕНИЯ БЕТА- АМИЛОИДНЫХ ПЕПТИДОВ, ПРОДУКТОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ПРОЦЕССИНГЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДНОГО БЕЛКА (APP).
- APP ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ТРАНСМЕМБРАННЫЙ БЕЛОК, ИГРАЮЩИЙ РОЛЬ В РОСТЕ, ВЫЖИВАНИИ И ВОССТАНОВЛЕНИИ НЕЙРОНА.
- ПОД ДЕЙСТВИЕМ АЛЬФА-СЕКРЕТАЗЫ ПРОИСХОДИТ ПРОТЕОЛИЗ APP -- >ОБРАЗУЕТСЯ РАСТВОРИМАЯ ФОРМА APP.
- ПРИ ДЕЙСТВИИ БЕТА- И ГАММА- СЕКРЕТАЗ ОБРАЗУЮТСЯ АМИЛОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ (AP-БЕТА), СОДЕРЖАЩИЕ ОТ 40 ДО 43 АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ. АГРЕГАЦИЯ AP-БЕТА ПРИВОДИТ К ОБРАЗОВАНИЮ АМИЛОИДА, КОНЦЕНТРИРУЮЩЕГОСЯ В ПАРЕНХИМЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ВОКРУГ СОСУДОВ

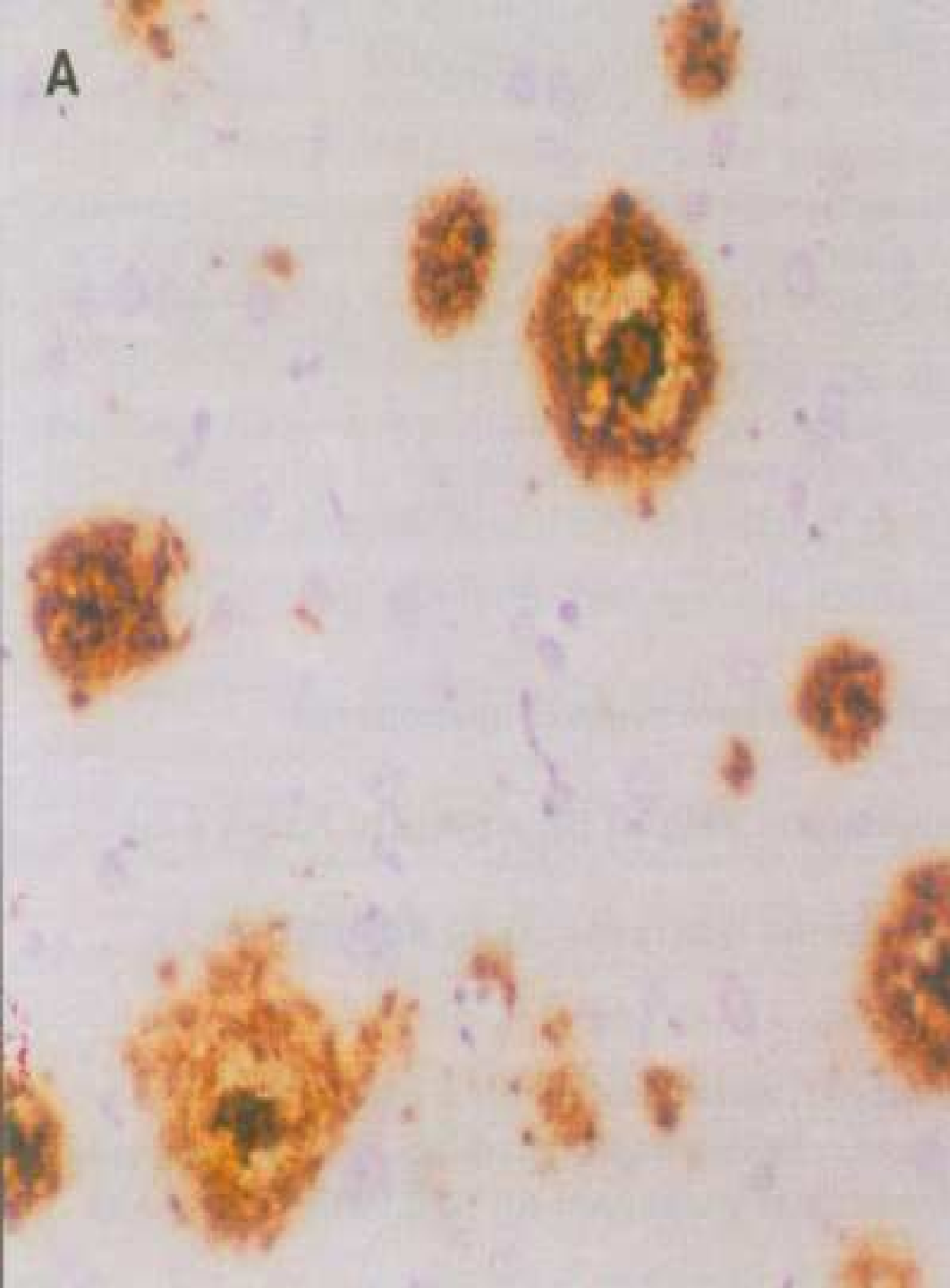




- **AP-бета(1-42) влияет на каскад сигнальных процессов, запускаемых от митоген- активированной протеинкиназы, через альфа-7-никотиновые (ацетилхолиновые) рецепторы.**
- **На модели БА-подобной патологии установлено, что AP-бета, стимулируя экспрессию названных никотиновых рецепторов, подавляет ERK2 MAPкиназу в гиппокампе возрастных животных. Следствием этих влияний оказывается сниженное фосфорилирование CREB и ориентация трансдукторных процессов в сторону апоптоза.**
- **На культуре эндотелиальных клеток установлено, что внесение в среду AP-бета приводит к дисфункции клеток. AP-бета снижает продукцию NO эндотелием и существенно уменьшает чувствительность сосудов к ацетилхолину.**





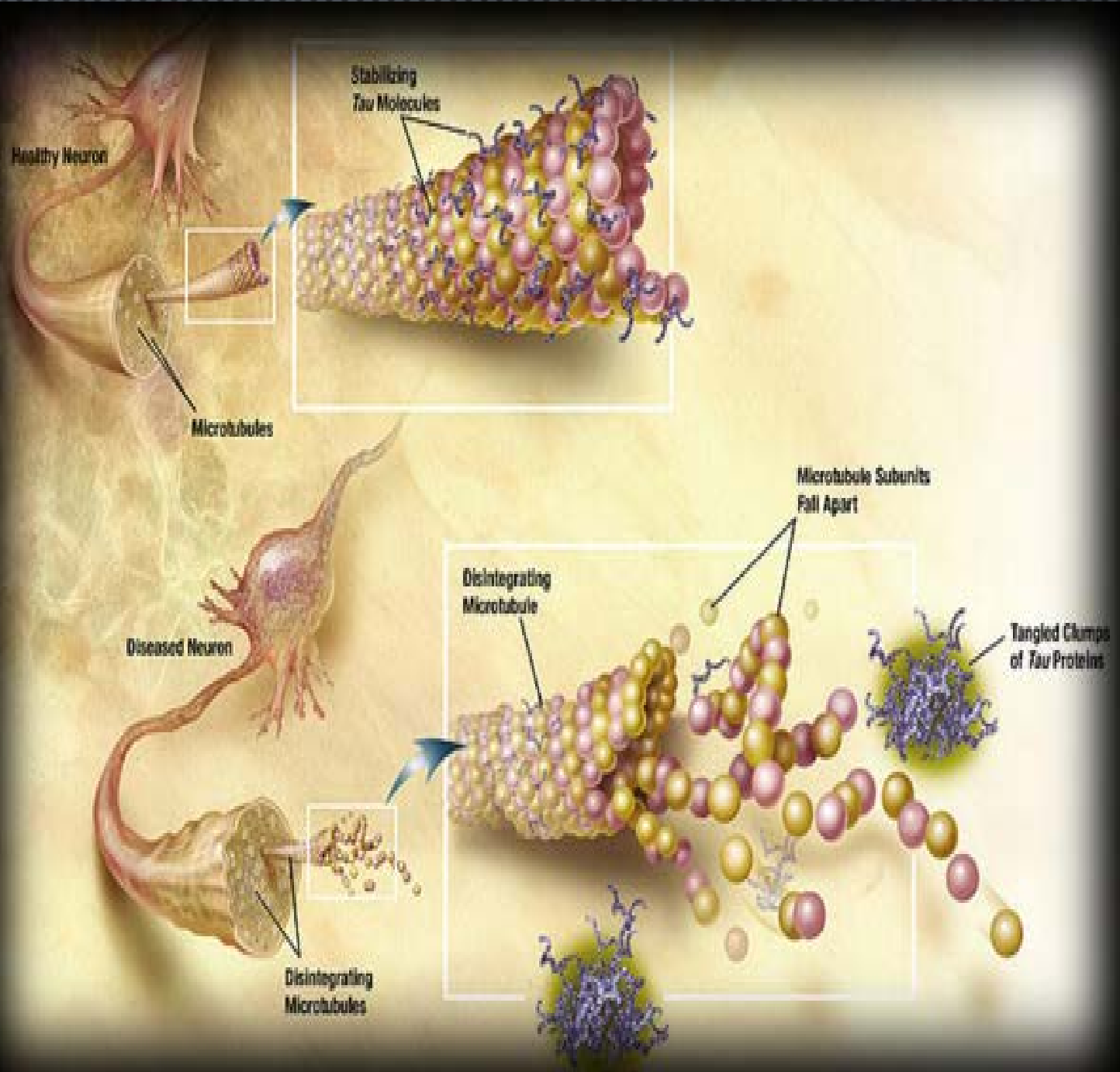


- СЛЕДУЕТ ДОБАВИТЬ, ЧТО ПОВЫШЕННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ БЕТА-АМИЛОИДНОГО БЕЛКА ИЗМЕНЯЕТ ГОМЕОСТАЗ  $Ca^{++}$  В КЛЕТКАХ. НЕРЕГУЛИРУЕМЫЙ ПРИТОК  $Ca^{++}$  ЧЕРЕЗ СПОНТАННО ОБРАЗУЕМЫЕ «АМИЛОИДНЫЕ КАНАЛЫ» ВКЛЮЧАЕТСЯ В МЕХАНИЗМ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ.
- УСТАНОВЛЕНО ТАКЖЕ, ЧТО РАСТВОРИМЫЙ ХОЛЕСТЕРОЛ, СПОСОБНЫЙ, КАК ИЗВЕСТНО, СНИЖАТЬ «ТЕКУЧЕСТЬ» КЛЕТЧНОЙ МЕМБРАНЫ, ТОРМОЗИТ ВЫЗЫВАЕМОЕ АР- БЕТА УВЕЛИЧЕНИЕ ПОТОКА  $Ca^{++}$  ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ.
- ПРИ ГИДРОЛИЗЕ АРР ГАММА-СЕКРЕТАЗОЙ ВМЕСТЕ С АР-БЕТА ОБРАЗУЕТСЯ С-КОНЦЕВОЙ АМИЛОИДНЫЙ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ ДОМЕН (AID). УСТАНОВЛЕНО, ЧТО AID ЯВЛЯЕТСЯ ОДНИМ ИЗ ФАКТОРОВ СТИМУЛЯЦИИ АПОПТОЗА.



# НЕЙРОФИБРИЛЛЯРНАЯ ТЕОРИЯ.

- АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКИЕ НЕЙРОФИБРИЛЛЫ СТРУКТУРНО ПОСТРОЕНЫ ИЗ СПИРАЛЬНЫХ ВОЛОКОН ФОСФОРИРОВАННОГО БЕЛКА ТАУ. В НОРМЕ ФУНКЦИЯ ЭТОГО БЕЛКА СОСТОИТ В СТАБИЛИЗАЦИИ МИКРОТРУБОЧЕК.
- ПРИ ПАТОЛОГИИ ГИПЕРФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ТАУ ПРИВОДИТ К РАЗРЫВУ ЕГО СВЯЗИ С МИКРОТРУБОЧКАМИ, ЧТО СПОСОБСТВУЕТ РАЗРУШЕНИЮ ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ НЕЙРОНА И ОБРАЗОВАНИЮ НЕЙРОФИБРИЛЛ.
- ДВЕ ОСНОВНЫЕ КИНАЗЫ ВОВЛЕЧЕНЫ В ЭТОТ ПРОЦЕСС: ЦИКЛИН-ЗАВИСИМАЯ КИНАЗА CDK5 И ГЛИКОГЕНСИНТАЗА КИНАЗА GSK3 $\beta$ .





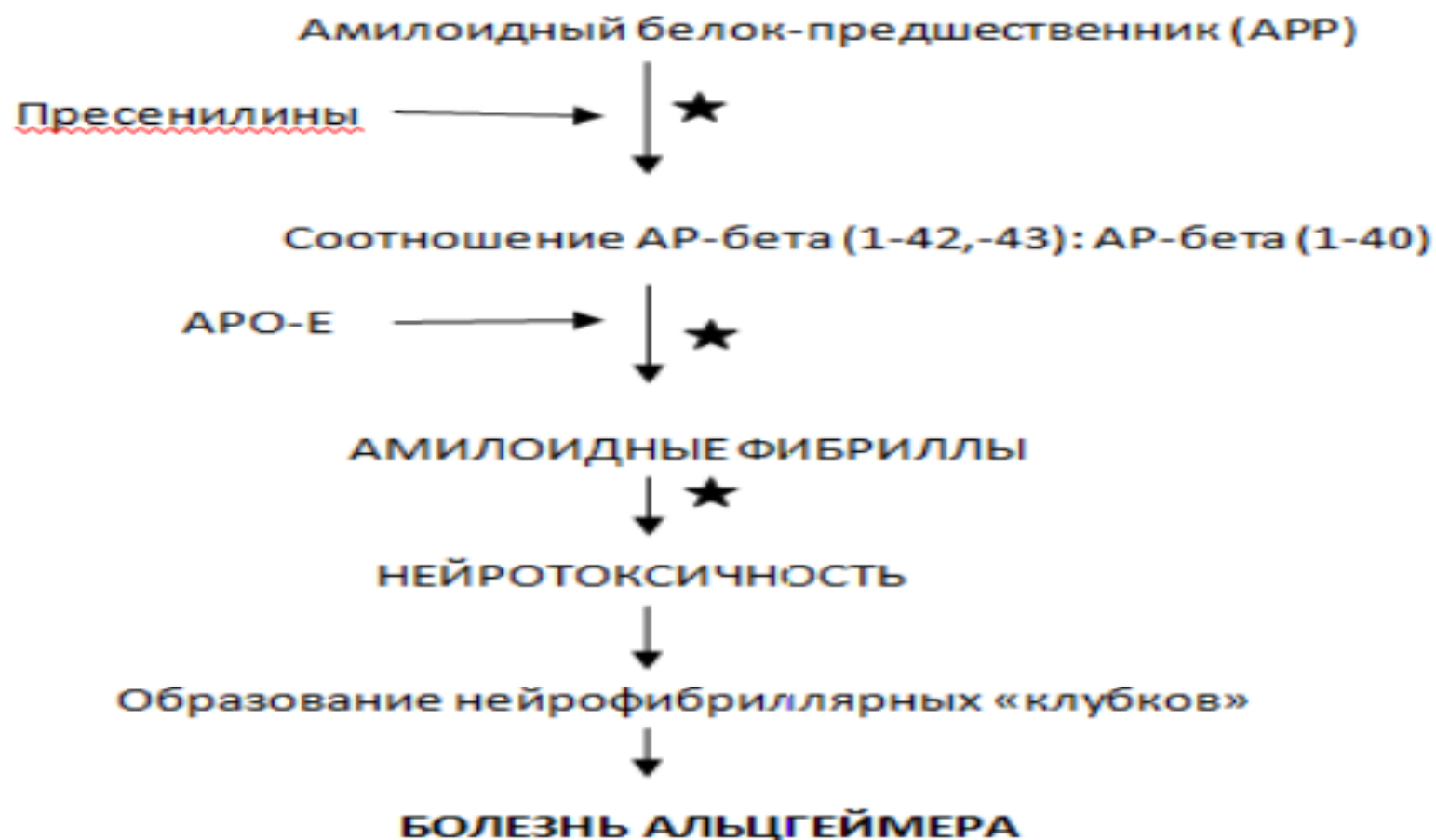


## ГЕНЕТИКА. ПРЕСЕНИЛИНЫ.

- СЕМЕЙСТВО ТРАНСМЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ, СОСТАВЛЯЮЩИХ ЧАСТЬ ПРОТЕАЗНОГО КОМПЛЕКСА ГАММА-СЕКРЕТАЗЫ. ГЕНЫ НА 1 И 14 ХРОМОСОМАХ КОДИРУЮТ ПРЕСЕНИЛИН-1 И ПРЕСЕНИЛИН-2.
- 2 МЕХАНИЗМА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО УЧАСТИЯ ПРЕСЕНИЛИНОВ: 1) МУТАЦИИ В ПРЕСЕНИЛИНАХ УВЕЛИЧИВАЮТ ВЫРАБОТКУ БЕТА-АМИЛОИДНЫХ ПЕПТИДОВ, ОСОБЕННО АР-ВЕТА(42). 2) ПРЕСЕНИЛИНЫ СЛУЖАТ ТАКЖЕ МИШЕНЯМИ ДЛЯ ЭКСПРЕССИИ КАСПАЗ, АКТИВИРУЕМЫМИ ВО ВРЕМЯ АПОПТОЗА, ЧТО ДОКАЗЫВАЕТ ИХ РОЛЬ В ПРОГРАММИРУЕМОЙ СМЕРТИ НЕЙРОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК.
- АЛЛЕЛЬ  $\epsilon 4$  ГЕНА АПО Е НА ХРОМОСОМЕ 19 УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАТОЛОГИИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СНИЖАЕТ ВОЗРАСТ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ. • МУТАЦИИ САМОГО APP.



# МОРФО-БИОХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ БА

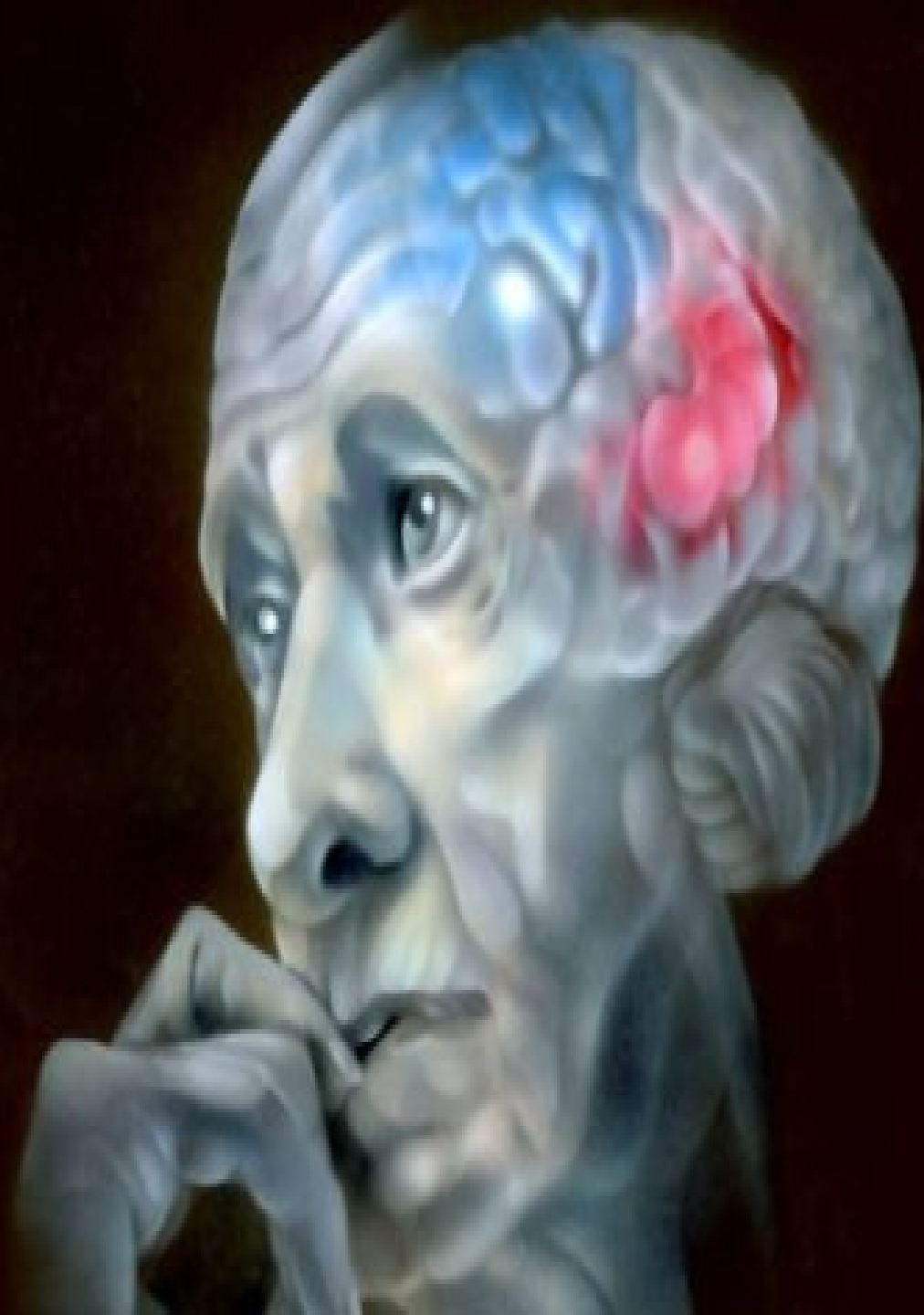


- 
- Мишени использования терапевтических средств БА:
  - ингибиторы гамма-секретазы;
  - ингибиторы образования бета-амилоидов;
  - блокаторы действия нейротоксических продуктов (антиоксиданты, противовоспалительные цитокины, холинергические препараты, гормоны и др.)



**БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА –**  
ХРОНИЧЕСКОЕ МЕДЛЕННО  
ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ДЕГЕНЕРАТИВНОЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЕ ЦНС С  
ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ  
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ  
ЧЁРНОЙ СУБСТАНЦИИ СРЕДНЕГО МОЗГА  
И КЛИНИЧЕСКИ ПРОЯВЛЯЮЩЕЕСЯ  
НАРУШЕНИЕМ ПРОИЗВОЛЬНЫХ  
ДВИЖЕНИЙ.

**БП ВПЕРВЫЕ ОПИСАЛ АНГЛ. ВРАЧ  
ДЖЕЙМС ПАРКИНСОН В 1817 Г. И  
НАЗВАЛ ЕГО ДРОЖАТЕЛЬНЫМ  
ПАРАЛИЧОМ.**



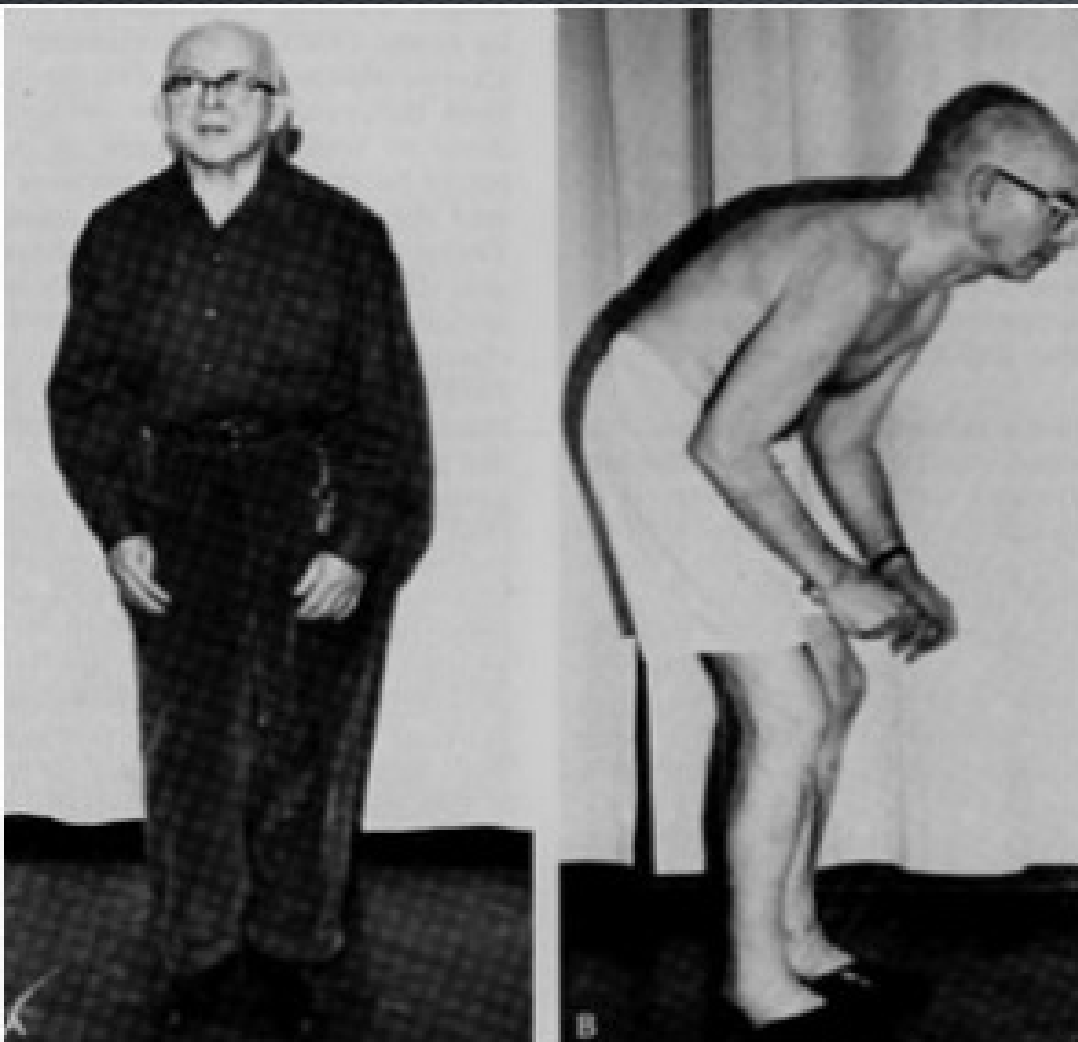


# Симптомы болезни Паркинсона

- При болезни Паркинсона в головном мозге нарушается выработка ДОФАМИНА – вещества, необходимого для нормальной работы нервных центров в глубине больших полушарий, под корой головного мозга. В норме они должны обеспечивать плавность движений.
- В результате перевозбуждения двигательных зон коры головного мозга повышается тонус мышц, появляется дрожание (оно возникает в покое и напоминает «счёт монет», «скатывание пилюль»).
- У пациентов нарушаются тонкие движения, страдают рефлексy, поддерживающие равновесие. Нарушается осанка — больные Паркинсона часто выглядят согнувшимися («поза просителя»).
- В ряде случаев развитию двигательных нарушений предшествуют другие симптомы: запоры, депрессия, нарушения сна, нарушения обоняния.
- На поздних стадиях к двигательным нарушениям часто присоединяется снижение артериального давления при переходе в вертикальное положение (ортостатическая гипотензия), Нарушения мочеиспускания и дефекации.
- Интеллект зачастую не страдает, однако, у небольшой части пациентов на поздних стадиях развивается слабоумие (деменция). Существенная часть пациентов, как на ранних, так и на поздних стадиях, страдает апатией и депрессией.
- Нарастание симптомов болезни Паркинсона происходит медленно и постепенно. При правильном лечении заболевание не оказывает существенного влияния на продолжительность жизни.

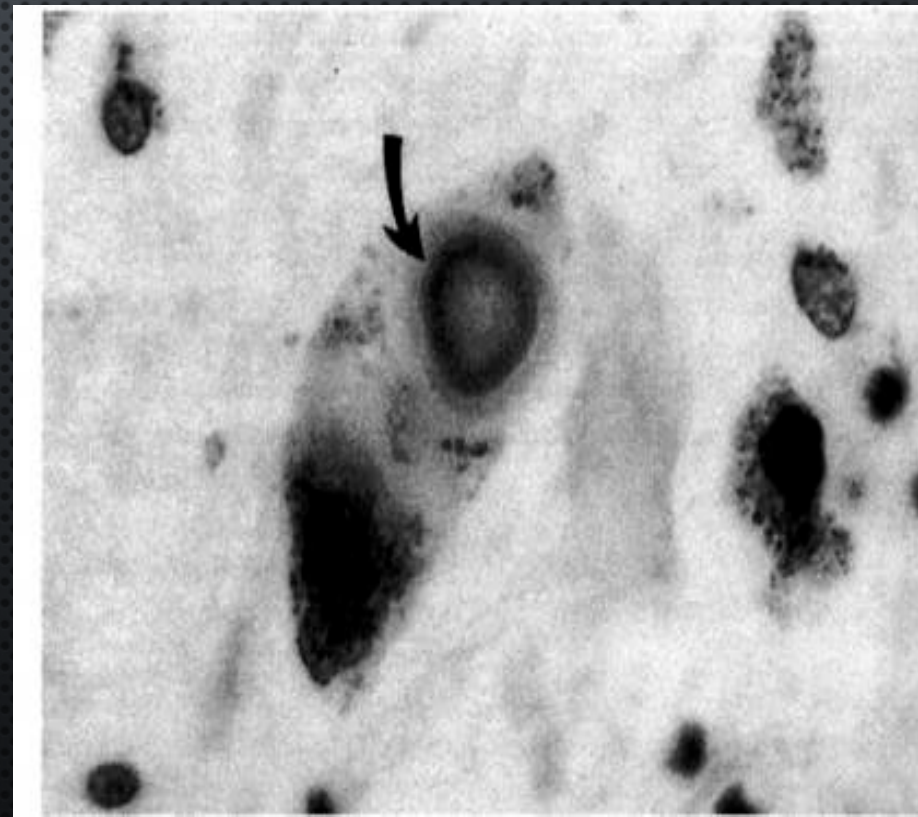


**СРЕДИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА ЗАНИМАЕТ ОСОБОЕ МЕСТО В СВЯЗИ С ЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ, РЕЗКО УВЕЛИЧИВАЮЩЕЙСЯ С ВОЗРАСТОМ, ИЗВЕСТНОСТЬЮ ВЕДУЩИХ БИОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И ОПРЕДЕЛЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**





При макроскопическом патологоанатомическом исследовании мозга пациентов с болезнью Паркинсона основной особенностью является бледная окраска черной субстанции. Уменьшение числа меланин-содержащих дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции с наличием внутриклеточных включений (телец Леви) в сохранившихся нейронах является важнейшим признаком болезни Паркинсона. Это приводит к нарушениям нейротрансмиссии в дофаминергическом nigростриарном пути. Клиническая симптоматика проявляется при снижении количества дофамина не менее чем на 80%. Наблюдаются значительные изменения норадренергической, холинергической, серотонинергической нейротрансмиссии.







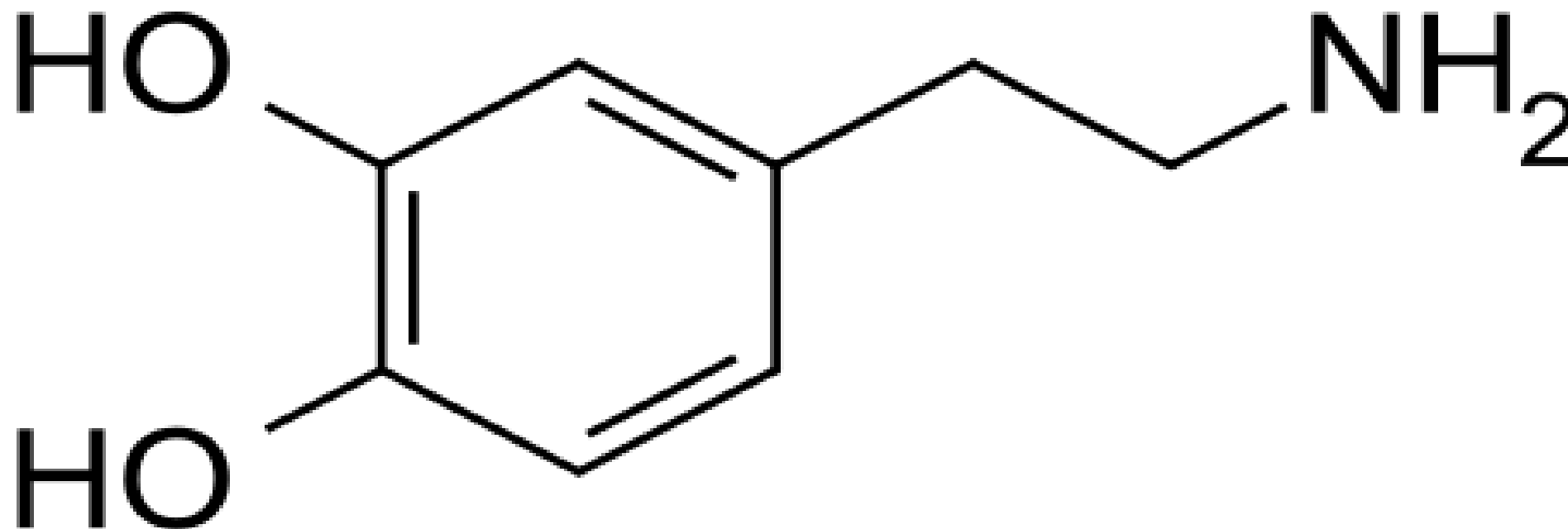
- Из-за того, что тельца Леви напоминают включения, вызывающие болезнь Альцгеймера и другие виды деменций, многие врачи в настоящее время ставят неверные диагнозы. Иногда деменцию с тельцами Леви описывают просто как болезнь Альцгеймера, как сосудистую деменцию или как болезнь Паркинсона, осложненную слабоумием. Такие ошибки могут приводить к серьезным последствиям: те люди, которые страдают этой разновидностью деменции, имеют повышенную чувствительность к нейролептическим препаратам, часто используемым для подавления таких проявлений деменции, как галлюцинации, бред и др. Реакция организма пациента в этом случае может быть очень сильной, часто приводя к летальному исходу.



- **В настоящее время развитие болезни Паркинсона расценивается как результат сочетанного действия генетических и экзогенных токсических факторов. Причина гибели клеток черной субстанции неизвестна. Последние годы существенно обогатились знания о механизмах патогенеза паркинсонизма, огромная роль при этом отводится апоптозу, оксидантному стрессу, феномену эксайтотоксичности. Ключевыми патогенетическими процессами, приводящими к гибели меланинсодержащих нигральных нейронов, являются оксидантный стресс и митохондриальные нарушения. Многочисленные исследования последнего десятилетия показали, что одним из механизмов гибели нервной клетки при дегенеративных заболеваниях нервной системы, и в частности при болезни Паркинсона, является апоптоз. Программированная гибель клеток, наблюдаемая при физиологическом процессе старения, может усиливаться под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов. Имеются данные, что индуктором апоптоза является L-DOPA. Напротив, селегилин и агонисты дофамина оказывают нейропротекторное действие.**



- ТАКИМ ОБРАЗОМ, ПАТОГЕНЕЗ ПАРКИНСОНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ СВЯЗАН С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ НИГРОСТРИАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕГО СНИЖАЮТСЯ СИНТЕЗ ДОФАМИНА И АКТИВНОСТЬ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ, АКТИВНОСТЬ ЖЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ОТНОСИТЕЛЬНО ИЛИ АБСОЛЮТНО ПОВЫШАЕТСЯ. ВСЕ ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАРКИНСОНИЗМА НАПРАВЛЕННЫ НА КОРРЕКЦИЮ ЭТОГО ДИСБАЛАНСА НЕЙРОМЕДИАТОРОВ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.





- 1. **ЛЕГЕНДА МИРОВОГО БОКСА МУХАММЕД АЛИ МНОГО ЛЕТ СТРАДАЕТ ОТ ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЫ ФОРМА БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, КОТОРУЮ У НЕГО ДИАГНОСТИРОВАЛИ ЕЩЕ В 1984 ГОДУ.**



- 2. **ОСНОВАТЕЛЬ СЮРРЕАЛИЗМА, ИСПАНЕЦ САЛЬВАДОР ДАЛИ ПОЛУЧИЛ ОТ ВРАЧЕЙ ПРИГОВОР – «ПАРКИНСОНИЗМ» В ВОЗРАСТЕ 76 ЛЕТ.**



- 3. **ЗВЕЗДА ТРИЛОГИИ «НАЗАД В БУДУЩЕЕ», МАЙКЛ ДЖЕЙ ФОКС БЫЛ ДИАГНОСТИРОВАН РАННЕЙ СТАДИЕЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В 1991. ДОЛГОЕ ВРЕМЯ АКТЕР СКРЫВАЛ ФАКТ БОЛЕЗНИ. ОДНАКО В 2000 ГОДУ ЕМУ ВСЕ-ТАКИ ПРИШЛОСЬ БРОСИТЬ СВОЮ АКТЕРСКУЮ КАРЬЕРУ ИЗ-ЗА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ.**





- 4. **НЕКОТОРЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ ПОЛАГАЮТ, ЧТО АДЛЬФ ГИТЛЕР СТРАДАЛ РЯДОМ ХРОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, СРЕДИ КОТОРЫХ БЫЛА, ТАКЖЕ И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА.**



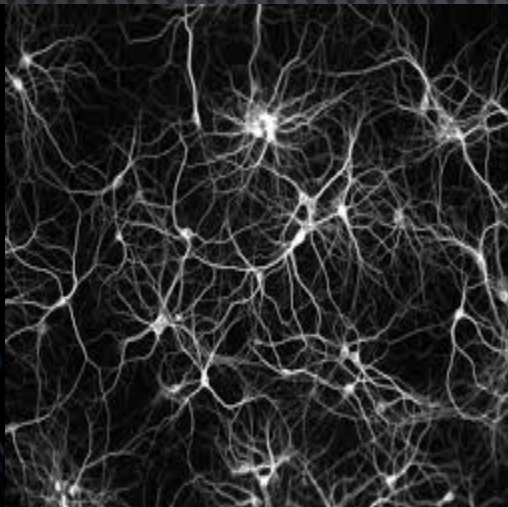
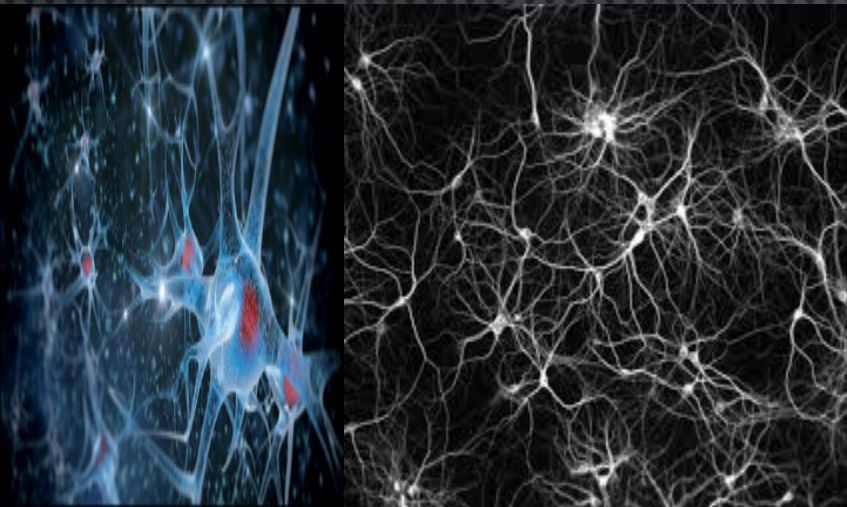
- 5. **МУЗЫКАНТ ОЗЗИ ОСБОРН ДОЛГОЕ ВРЕМЯ ПОЛАГАЛ, ЧТО ЕГО ДРОЖАНИЕ РУК – ЭТО ПОСЛЕДСТВИЕ МНОГОЛЕТНЕГО УПОТРЕБЛЕНИЯ НАРКОТИКОВ. НО В 2005 ГОДУ ВРАЧИ ПОСТАВИЛИ СТРАШНЫЙ ДИАГНОЗ – БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА.**



- 6. **К СЕРЕДИНЕ 70-Х ГОДОВ ВЕЛИКИЙ КОРМЧИЙ МАО ЦЗЭДУН БЫЛ НАСТОЛЬКО СЕРЬЁЗНО БОЛЕН БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА, ЧТО УЖЕ НЕ В СОСТОЯНИИ БЫЛ АКТИВНО ВМЕШИВАТЬСЯ В ПОЛИТИКУ КИТАЯ.**



# СУЩЕСТВУЕТ ЛИ КАКАЯ-ЛИБО ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ БП И БА?



Современные данные опровергают мнение, что БА и БП имеют общую этиологию. Тем не менее приблизительно 30% пациентов с БП имеют явные признаки деменции. Не известно, в какой части этих случаев имеет место БА. При БП, в отличие от болезни Альцгеймера, деменция характеризуется отсутствием таких проявлений нарушения корковых функций, как афазия или апраксия, однако имеют место забывчивость, брадифрения и депрессия. Различия в профиле нейропсихологических нарушений свидетельствует о том, что когнитивный дефицит при этих заболеваниях связан с разными механизмами, причем эти различия подтверждаются патоморфологическими исследованиями. При БП наблюдается умеренная атрофия коры головного мозга, а также снижение численности нейронов в черной субстанции и в других подкорковых структурах, например в голубоватом пятне, а в оставшихся клетках обнаруживаются тельца Леви. С другой стороны, при БА в патологический процесс вовлекается в основном кора головного мозга, а основными патоморфологическими признаками являются нейрофибрилярные клубочки и амилоидные отложения.





**СПАСИБО  
ЗА ВНИМАНИЕ!**

