

Несмотря на значительный объем накопленных в последние десятилетия знаний о патобиохимических основах БА, необходимо признать, что до сих пор остается много вопросов касательно механизмов развития данного заболевания. На данный момент существует ряд гипотез о причинах её возникновения. Наиболее широко признанными являются амилоидная и тау-гипотезы.

Амилоидная гипотеза появилась в 1991 г., согласно ей развитие данного заболевания является следствием отложения в веществе головного мозга нерастворимого амилоидного белка. Образовывающиеся сначала в тканях гиппокампа, амилоидные бляшки – скопления амилоидного белка – распространяются затем и на другие отделы мозга, тем самым мешая органу выполнять свои функции. Образование амилоидных бляшек является результатом патологического процессинга белка-предшественника амилоида (Amyloid precursor protein, APP), который представляет собой нормальную составляющую мембран нейронов и клеток других тканей. В условиях избыточного синтеза APP активируется патологический амилоидный путь, заключающийся в последовательной «нарезке» APP с помощью ферментов β - и γ -секретаз на отдельные фрагменты β -амилоида, который склонен к быстрой агрегации с образованием бляшек. Также амилоид способствует повышению концентрации кальция в клетках головного мозга, что в дальнейшем вызывает их гибель.

Согласно **тау-гипотезе** запускается каскад нарушений в структуре особого тау-протеина, являющегося основным белком цитоскелета нейронов. Предположительно, нити гиперфосфорилированного тау-белка начинают объединяться между собой, образуя в итоге нейрофибриллярные клубки внутри нервных клеток. Это приводит к нарушению строения микротрубочек и вследствие этого – к нарушению аксоплазматического тока, снижению доставки трофических факторов, которые регулируют выработку нейротрансмиттеров.

Холинергическая гипотеза исторически является наиболее старой, но уже не такой актуальной. Первые исследования, проводимые для изучения причин возникновения БА, выявили дефицит нейромедиатора ацетилхолина у пациентов с данной патологией. Эта гипотеза привела к созданию медикаментов, восстанавливающих уровень ацетилхолина в организме. Однако в лечении болезни Альцгеймера препараты показали свою неэффективность, хотя и снижали выраженность симптомов, не замедляя при этом прогрессирование заболевания.

Согласно новой **гипотезе об «очистке» тканей мозга** во время медленного сна, в период бодрствования накапливаются неправильно свернутые белки, структура которых не может быть восстановлена шаперонами, а также они не подвергаются протеолизу. К ним относится и β -амилоид. Учёные выяснили, что

уровень растворимого β -амилоида в спинномозговой жидкости повышается во время бодрствования и снижается во время сна. В организме очистка происходит за счёт лимфатической системы, в головном мозге эти белки «утилизируются» глиальными клетками. В частности в проведенном эксперименте было показано, что в период медленного сна у лабораторных мышей астроциты сжимаются, что приводит к расширению межклеточных канальцев, заполненных спинномозговой жидкостью, которые и выводят токсины и белки. Эксперименты на мышях, в геноме которых присутствует мутантная форма человеческого гена APP показали, что хроническое недосыпание в течение трёх недель (разрешалось спать только по четыре часа в сутки) привело к образованию большего количества амилоидных бляшек, по сравнению с контролем. Также известно, что очень многие пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера, испытывают проблемы со сном.

Бактериальная теория. В этом году была обнаружена связь между болезнью Альцгеймера и бактериальной инфекцией. Виновником заболевания авторы исследования считают бактерию *Porphyromonas gingivalis*, которая в основном обнаруживается при инфекциях десен и периодонтите; однако она обнаруживается в незначительном количестве и у 25% здоровых людей. При повреждении десен эта бактерия может попадать через кровоток в различные ткани, в том числе в мозг. Она продуцирует факторы вирулентности, известные как белки гингипаины. Эта группа ферментов разрушает цитокины, тем самым защищает бактерию от атаки иммунитета, а также частично переваривают питательные вещества в среде обитания, и помогают ей проникнуть внутрь ткани. У 96% пациентов с болезнью Альцгеймера гингипаины удалось обнаружить в мозге, на поверхности нейронов. В ходе дальнейшей работы ученые подтвердили, что бактериальная инфекция сама по себе может вызвать болезнь Альцгеймера: у зараженных микробом мышей в мозге появился бета-амилоид. При этом амилоид оказался защитой от гингипаинов: он повреждал не только собственные нейроны, но и бактериальные клетки.

Также в развитии БА может играть **гомоцистеин**. При изучении метаболических особенностей данного заболевания были обнаружены дополнительные аспекты активации оксидантного стресса гомоцистеином. Его избыточное содержание также приводит к накоплению Ca в цитозоле, образованию свободных радикалов и апоптозу нервных клеток.

Благодаря многолетним исследованиям выявлена **генетическая предрасположенность** к болезни Альцгеймера: частота ее развития намного выше у людей, родственники которых страдали от данного заболевания. В развитии болезни Альцгеймера «обвиняют» нарушения на хромосомах 1, 14, 19 и 21. Примером, подтверждающим данную гипотезу, является тот факт, что у

большинства людей с синдромом Дауна, доживших до 40 лет появляются симптомы БА. Хромосомные нарушения, наследования дефектов генома не обязательно приводят к развитию болезни Альцгеймера. Генетическая предрасположенность увеличивает риск заболевания, но не вызывает его.

Подытожу: поскольку многие из этих теорий подтверждаются различными исследованиями исследованиями, БА можно считать полифакторным заболеванием. То есть нельзя искать причину этого заболевания в чём-то одном.