

# ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И СПОСОБОВ КОРРЕКЦИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**академик Саатов Т.С., Ишанходжаев Т.М..**

Институт биофизики и биохимии при  
Национальном Университете Узбекистане,  
г.Ташкент, Узбекистан, [ibb-nuu@mail.ru](mailto:ibb-nuu@mail.ru)

**Аннотация:** В данной статье рассматриваются проблемы патогенеза, ранней диагностики и методов коррекции нейродегенеративных заболеваний. Основные причины нейродегенеративных заболеваний, методы ранней диагностики и лечения обсуждаются. Информация представлена на узбекском языке в доступных для понимания терминах. Оценки, данные и выводы представлены, и основные тезисы сформулированы.

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, патогенез, ранняя диагностика, методы коррекции, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет,  $\beta$ -амилоидный белок, фосфолипиды, TNF- $\alpha$ , нейродегенерация.

Нейродегенеративные заболевания - это повреждение центральной нервной системы, в частности головного мозга, которое включает в себя такие патологии как болезни Альцгеймера, Паркинсона, сосудистая деменция, хроническая ишемия мозга и др. В последние годы отмечается значительный рост число больных с нейродегенеративными заболеваниями. В настоящее время во всем мире насчитывается более 35 млн. человек с болезнью Альцгеймера (БА) и прогнозируется увеличения этого заболевания примерно до 66 млн. человек к 2030 г. и более чем до 115 млн. к 2050 г. Несмотря на такой прогноз этиопатогенез, ранняя диагностика, методы профилактики и эффективного лечения болезни Альцгеймера все еще остается окончательно не выясненным. Следовательно, изучение механизма возникновения и развития а также разработка ранней диагностики и способов

лечения нейродегенеративных заболеваний представляет собой огромный научный и практический интерес.

Известно, что олигомеры  $\beta$ -амилоидного белка ( $A\beta$ ) накапливаются в головном мозге при БА и вызывают быструю и существенную потерю инсулиновых рецепторов на поверхности нейронов. Установлено также, что транспорт инсулина через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) в головной мозг затруднен при нейродегенерации, старении, голодании, ожирении, однако, при некоторых формах сахарного диабета в периоде неонатального развития скорость транспорта инсулина в мозг увеличивается.

В настоящее время, кроме существующих сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов, ещё определена одна форма диабета, названная как диабет 3 типа (СД 3 типа) который характеризуется гипергликемией, гиперинсулинемией а также, инсулинорезистентностью тканей головного мозга и проявляется в когнитивных отклонениях и имеют схожие механизмы развития с БА. Поэтому уже принято считать БА как СД третьего типа. Следовательно, разработка экспериментальных моделей нейродегенеративного состояния (НДС), которые возникают на фоне сахарного диабета и воспроизводят сложные фенотипы, связанные с нейродегенеративными заболеваниями, представляет чрезвычайно важное значение для понимания механизма возникновения и развития этих процессов и для проведения скрининга новых лекарственных препаратов. Учитывая это, исследование значение сахарного диабета в возникновении НДС является актуальным.

В настоящей работе будут представлены данные об исследовании механизма возникновения и развития спорадических нейродегенеративных заболеваний, в основном болезнь Альцгеймера, и ее связь с сахарным диабетом 2 типа и поиск способов их коррекции. В первую очередь, нами была воспроизведена экспериментальную модель спорадического нейродегенеративного состояния на лабораторных животных. Для этого у крыс длительным кормлением атерогенной диетой предварительно вызывали

СД 2 типа, а затем путем интраназального введения липосомального стрептозотоцина создавали модель БА. Созданная модель спорадического нейродегенеративного состояния была подтверждена поведенческими, биохимическими и гистоморфологическими исследованиями.

Обнаружено, что при воспроизведении экспериментальной модели болезни Альцгеймера (СДЗ) наблюдается изменения не только в поведенческой активности животных (увеличения латентного периода движений, снижение числа переходов и количества пересеченных квадратов), но и в когнитивных показателях (снижение норковых рефлексов, реакций пассивного и активного избегания болевого раздражителя и снижения коэффициента обучаемости условному рефлексу).

Таким образом, следует указать, что результаты наших исследований по определению нарушений в поведенческой активности и когнитивных функциях, а также в биохимических и гисто-морфологических показателях у животных с экспериментальной моделью НДС адекватны к результатам аналогичных исследований проведенных при болезни Альцгеймера у людей. Следовательно, созданную нами экспериментальную модель нейродегенеративного заболевания можно использовать при изучении молекулярных механизмов патогенеза БА и разработке новых лекарственных препаратов для лечения данной патологии.

На созданной экспериментальной модели болезни Альцгеймера были проведены биохимические и гистоморфологические исследования в различных участках головного мозга. Определены показатели метаболизма липидов и углеводов, а также цитокины и специфичные для данной патологии белки – S-100 В,  $\beta$ -амилоид и тау.

Гистоморфологические исследования показали, что в контрольной группе животных структурные компоненты изученных отделов мозга без дегенеративных изменений: ядра имеют округлую форму с нормохромной структурой, полиморфный слой образован множеством нейронов различной

величины и формы. Внутренний зернистый слой представлен мелкими звездчатыми и пирамидными нейронами. Ядра перикарионов имеют четко выраженную структуру. При исследовании гистоморфологических показателей отделов головного мозга экспериментальной группы крыс обнаружены следующие изменения: кариопикноз нейронов, местами встречаются нейрофибриллярные клубки, наблюдается периваскулярный отёк, местами полнокровие сосудов, эритростаз, уменьшение числа нейронов. Как видно, в исследованных отделах головного мозга животных с моделью БА наблюдается, на фоне изменений сосудов, нейродегенеративных отклонений в структурных компонентах нейронов, которые вместе с обнаруженными нейрофибриллярными клубками и периваскулярным отёком, что вероятно, являются одной из причин, которые приводит к изменению в содержании нервных клеток.

На воспроизведенной модели нейродегенеративного состояния у крыс изучены фракционный состав фосфолипидов и сфинголипидов, а также нейтральных липидов в ткани головного мозга. При этом, установлено определенные изменения в содержании полярных и нейтральных липидов. В частности наблюдается увеличение лизоформ фосфолипидов (лизофосфатидил холин), фосфатидной кислоты и общего холестерина. Кроме того, при нейродегенерации имеет место также снижение содержания сфингомиелина, фосфатидил серина и общего содержания фосфолипидов в ткани головного мозга. При этом, мы наблюдали также снижения концентрации общих сфинголипидов и их фракции – цереброзидов и сульфатидов.

Наблюдаемое повышение лизоформ фосфолипидов и фосфатидных кислот указывает на активацию фосфолипаз при воспроизведении модели НДС, что, очевидно, влияет на ацетил холиновые рецепторы клеток мозга и на нейропластичность нервных клеток в целом. Известно, что увеличение холестерина влияет на микровязкость мембран клеток и на образование

агрегатов Аβ белка, что вероятно, является важным фактором в возникновении инсулинорезистентности и развития нейродегенеративных заболеваний.

В следующем этапе нашей работы были определены уровни инсулина и цитокина TNF-α (фактор некроза опухоли альфа) в сыворотке крови больных с диабетической нейропатией и НДЗ. Как показали результаты проведенных исследований, в группе больных с диабетической нейропатией уровень инсулина в сыворотке крови существенно превышал нормальные показатели ( $18,3 \pm 5,2$  микроU/мл и  $7,3 \pm 0,5$  микроU/мл). При этом содержание инсулина в сыворотке крови зависел от степени тяжести заболевания. Так, у больных с тяжелой степенью диабетической нейропатии отмечался более высокие концентрации гормона ( $28,9 \pm 5,2$  микроU/мл). В последние годы интенсивно изучается роль цитокинов в патогенезе различных заболеваний человека. Одним из высокоактивных полифункциональных цитокинов играющих ключевую роль в патогенезе ряда заболеваний и влияющих на регуляцию обмена веществ в организме является провоспалительный цитокин TNF-α.

Имеется данные о том, что существует взаимосвязь между повышением уровня TNF-α и развитием нейродегенеративных заболеваний. Нами были определены содержание TNF-α в сыворотке крови больных с сосудистой деменцией разной степени выраженностью и болезнью Альцгеймера. Результаты исследований показали, что у больных как с сосудистой деменцией, так и с болезнью Альцгеймера наблюдается достоверное повышения уровня этого цитокина по сравнению с лицами без НДЗ. Так, если в сыворотке крови здоровых людей содержание TNF-α составляет в среднем 0,05 пг/мл, то при сосудистой деменции умеренной степени – 1,71, при тяжелой степени – 3,56 пг/мл, а при болезни Альцгеймера – 2,54 пг/мл.

В следующей серии экспериментов было изучено показатели инсулиновой сигнальной системы и характерных маркеров нейродегенеративного состояния в экспериментальной модели животных с ДЗ. Определено состояние инсулиновых рецепторов (IR), гликогенсинтазной киназы -  $3\beta$  (GSK3 $\beta$ ), бета-амилоидного белка (A $\beta$ ) и переносчика глюкозы (GLUT4). Установлено снижение содержания IR в срезах ткани мозга крыс с моделью НДЗ. Кроме того в ткани мозга крыс показано резкое уменьшение содержания переносчика глюкозы GLUT4. В срезах ткани мозга имело место значительное повышение концентрации A $\beta$  у животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера.

Изучение частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs689 гена инсулина показало, что среди больных с болезнью Альцгеймера преобладают носители неблагоприятного аллеля T и генотипа TT. Повышения частот встречаемости аллеля T и генотипа TT ассоциируется с развитием нейродегенеративных процессов.

#### **Литература:**

1. Иванов А.А., Смирнова М.В., Петрова Н.Б. и др. Нейродегенеративные заболевания: патогенез, клиника, диагностика, лечение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119. - № 8. - С. 82-89.
2. Козлов С.С., Шатохина Л.М., Белкина М.В. и др. Роль воспаления в патогенезе нейродегенеративных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - Т. 118. - № 6. - С. 54-61.
3. Горшкова И.Н., Зайцева О.Б., Соколова Т.В. и др. Нейродегенеративные процессы при болезни Альцгеймера: современное состояние проблемы и перспективы лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - Т. 120. - № 4. - С. 72-79.