

РОЛЬ ПАТОЛОГІЇ КЛІТИНИ В ПАТОГЕНЕЗІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Гнатюк В. В., Нестека М. В.

*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
pathology@gmail.com*

Загально визнано, що програмована смерть нейрона є провідним фактором патогенезу нейродегенеративних захворювань – захворювань, що виникають в результаті прогресуючої дегенерації і загибелі нейронів, які входять до певних структур ЦНС. До нейродегенеративних захворювань відносяться хвороба Альцгеймера (ХА), Паркінсона (ХП), Гентингтона, Нимана-Піка, бокової аміотрофічний склероз та ін.

Метою нашої роботи було визначення та аналіз основних структурних і метаболічних клітинних змін при найпоширеніших нейродегенеративних хворобах – Альцгеймера та Паркінсона шляхом аналізу сучасної літератури.

Результати роботи. Характерними структурними змінами нейронів при ХА є дифузно поширені амілоїдні бляшки і нейрофібрилярні клубки. Продукція β -амілоїду в незначних кількостях є результатом нормального процесингу білка, що входить до складу мембран нейронів. Мутація гена APP призводить до надмірного утворення β -амілоїду. При цьому утворюються подовжені форми, що володіють підвищеними агрегаційними властивостями. Механізм формування таких форм також пов'язаний з мутацією генів пресенелінів PSEN1 і PSEN2, які відповідають за синтез мембранних білків преселіна 1 і преселіна 2, що виконують функцію секретаз по відношенню до мембранного білка APP, здійснюючи його процесинг до рівня β -амілоїду. Висока активність бета і гамма секретаз забезпечує утворення подовжених форм β -амілоїду, які схильні до фібрилярної агрегації і утворення амілоїдної бляшки. Ще однією причиною накопичення β -амілоїду є зниження активності клітин-чистильників або їх недостатня кількість для виконання сквенджерної функції. При цьому патогенетична функція β -амілоїду не обмежується утворенням амілоїдних бляшок. Визначено, що β -амілоїд також підвищує активність ферменту гликогенсинтетази-3, який значно посилює фосфорилування тау-протеїна, який забезпечує стабільність мікротрубочок нейронів. Гіперфосфорильований тау-протеїн втрачає свої властивості, мікротрубочки руйнуються і в нейронах на базі аномально здвоєних філаментов зміненого тау-протеїну, утворюються нейрофібрилярні сплетіння. Отже, утворення амілоїдних бляшок і нейрофібрилярних включень – це не два роздільних механізми, а єдиний патологічний процес.

Основним патогенетичним механізмом, що лежить в основі розвитку хвороби Паркінсона, є загибель дофамінергічних нейронів в компактній частині чорної субстанції, блакитній плямі і стріатумі. До структурних змін, які виникають в дофамінергічних нейронах, відносяться появи в тілах клітин тілець Леві, а в їх відростках невритів Леві. За складом тілець і неврити представляють собою комплекс, що складається зі зміненого білка альфа-синуклеїну,

фосфорілірваних білків і білків нейрофіламентів, що зазнали часткового протеолізу у зв'язку із мутацією гена PARKIN, що відповідає за протеоліз змінених клітинних білків. Білок паркін «мітить» пошкоджені білки і забезпечує їх лізис мультікаталітичною протеазою.

Дослідження метаболічних змін в нервових клітинах встановили, що в патології кожного нейродегенеративного захворювання задіяні мітохондрії. Всі порушення функцій мітохондрій при нейродегенеративних захворюваннях поділяються на порушення динаміки мітохондрій, первинні метаболічні порушення з утворення АТФ і пошкодження мітохондрій токсичними речовинами.

Порушення в динаміці мітохондрій при ХА пов'язані з їх надмірною фрагментацією з пошкодженням внутрішньої мембрани, порушення аксонального транспорту мітохондрій внаслідок гальмуючого впливу β -амілоїду і тау-білків. При ХП виникає пригнічення мітохондріального поділу, що призводить до накопичення окисненого дофаміну. Це викликає акумуляцію альфа-синуклеїну та порушення функції лізосом. Останній фактор негативно впливає на мітохондріальну функцію, і таким чином утворюється метаболічне порочне коло.

До первинних метаболічних порушень відносяться пошкоджується комплексів цитохром- bc_1 і цитохром-с-оксидаза при ХА, пошкоджуються NADH-дегідрогеназного, сукцинатдегідрогеназного і цитохром- bc_1 -комплексів при ХП.

Отже, з одного боку порушення аксонального транспорту мітохондрій при ХА, пов'язане з його пригніченням β -амілоїдом і тау-білком, призводить до порушень вивільнення нейромедіаторів і синаптичної пластичності в нейроні. Амілоїдні бляшки викликають дегенерацію синаптичних утворень, стимулюють розвиток запального процесу. Загибель дофамінергічних нейронів також впливає на утворення нейромедіаторів (норадреналін і адреналін), а також призводить до порушення нейрональних зв'язків як всередині екстрапірамідної системи, так і зв'язків її структур з відповідними кірковими зонами, що призводить до появи специфічної клінічної картини.

З іншого боку, дефіцит енергоутворення призводить до деполаризації мембрани нейронів, розкриття каналів глутаматних рецепторів, іони Ca^{2+} в надмірній кількості надходять в середину клітини і активують каспази, які ініціюють реакції аутолізу і апоптозу. В результаті всіх перерахованих порушень нейрони гинуть як в результаті некрозу, так і апоптозу.

Висновки. У механізмах розвитку таких найпоширеніших нейродегенеративних захворювань, як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона, присутні усі складові пошкодження клітини – і метаболічні, і структурні, і функціональні.