ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ МЕХАНІЗМУ РОЗВИТКУ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Міхайлова Т. Г., Рибак В. А., Король В. В.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
viktoriarybak2@gmail.com

Хвороба Альцгеймера пов'язана з патологічними змінами на рівні гіпокампа. Ці зміни характеризуються погіршення пам'яті, здатності до навчання, функціонуванням синапсів, а також включають прогресуючу деменцію, зниження енергетичного статусу нейронів. Все це спричиняє когнітивні синдроми та порушення руху на пізніх стадіях хвороби.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, деменція – це хронічний прогресуючий синдром, що викликаний різноманітними захворюваннями головного мозку, для якого характерна деградація когнітивних функцій (пам'ять, мислення, мовлення, здатність до орієнтації, контроль над поведінкою, виконання повсякденних функцій) більшою мірою, ніж це притаманно фізіологічному процесу старіння організму.

У всьому світі деменція спостерігається у майже 50 млн людей. Кожні три секунди діагностують новий випадок захворювання на хворобу Альцгеймера. За прогнозами фахівців, якщо ефективні стратегії зменшення ризиків не будуть реалізовані на світовому рівні, то до 2050 року кількість хворих на деменцію сягатиме приблизно 152 млн.

В нашій країні впродовж останніх п'яти років відносні показники захворюваності на деменцію зросли на 27,4 % на 100 тис. населення. Щорічно відбувається близько 10 мільйонів нових випадків захворювання. За оцінками, частка загального населення у віці 60 років і старше з деменцією становить від 5 до 8 осіб на кожні 100 осіб.

Тому, метою роботи було вивчення особливостей патогенезу та фармакотерапії хвороби Альцгеймера.

Важливу роль у патогенезі хвороби Альцгеймера належить пептиду β-амілоїду (Aβ), який виникає з білками-попередниками амілоїдного протеїну (APP, від анг. *amyloid precursor protein*). Цей процес може інтенсифікуватися внаслідок молекулярних дефектів на аутосомно-домінантному рівні.

Надмірне накопичення Aβ призводить до утворення сеніальних бляшок у мозку на рівні дендритів. У розвитку хвороби Альцгеймера має значення гіперфосфорилювання *may* білка (MAPT від. анг. *microbubule associated protein tay*) та енергетичні зміни клітин. Це призводить до різних типів деменції, включаючи фронтотемпоральну – утворення «клубочків», які поступово розповсюджуються на ділянку гіпокампа. Таким змінам може сприяти пресинілін. Одним із факторів, що впливає на розвиток хвороби Альцгеймера, є наявність аполіпротеїну Е4 (апо Е4).

Вважається, що в основі цих патологічних змін є утворення сеніальних бляшок (переважно навколосудинної локалізації), основним структурним компонентом яких є пептид β-амілоїд, а також зміна кальцієвого гомеостазу та синаптичної пластичності.

Сучасні дані, щодо вивчення особливостей патогенезу хвороби Альцгеймера, свідчать про порушення кальцієвого гомеостазу, в основі якого лежить зміна проникності мембранних нейронів, зокрема дія іонів кальцію, а також функціонування ендоплазматичного ретикулума і довготривалих потенціації та депресії.

Фармакотерапія хвороби Альцгеймера включає застосування антагоністів NMDA-рецепторів, інгібіторів ацетилхолінестерази I та II покоління, дофамінергічних і норадренергічних препаратів, а також лікарських засобів метаболічної та вазоактивної дії. Лікарська терапія у пацієнтів з даним захворюванням, лише полегшує симптоми захворювання, але не здатна зупинити розвиток хвороби.

Поряд із медикаментозною терапією важливим у профілактиці хвороби є зміна способу життя та харчування. Щороку велика кількість країн беруть участь у заходах Всесвітнього дня поширення інформації щодо хвороби Альцгеймера, і в багатьох сферах сучасного життя зростає усвідомлення тягаря деменції.

У новому дослідженні вчених Каліфорнійського університету в Ріверсайді – University of California, Riverside, США, отримано докази, що ізомеризація та епімеризація – спонтанні біохімічні модифікації тривало існуючих протеїнів – перешкоджають процесам протеазного розщеплення зазначених протеїнів у лізосомах за участю катепсинів.

У ході дослідження встановлено, що ізомеризація аспарагінової кислоти перешкоджає розщепленню N-кінцевої частини β-амілоїду катепсином L – однією з найагресивніших лізосомальних протеаз.

Подібні результати були отримано після дослідження різних пептидів-мішеней на прикладі впливу широкого спектра катепсинів, включаючи ендо-, аміно- та карбоксипептидази. Пептидні фрагменти, надто довгі для розпізнавання чи переносу транспортними протеїнами з лізосом, зберігалися після специфічного терапевтичного впливу. Таким чином забезпечуючи можливе пояснення розвитку нейродегенеративного процесу за механізмом лізосомального накопичення та нівелюючи розрив між патогенезом хвороби Альцгеймера та лізосомних хвороб накопичення.

Спонтанні біохімічні процеси неферментативного контролю здатні індукувати поступовий розвиток лізосомальної недостатності, яка, у свою чергу, може відігравати важливу роль у каскаді подій, що призведуть до порушень протеостазу, продукції амілоїду і таутопатій, безпосередньо пов’язаних із розвитком хвороби Альцгеймера.

Факт біохімічних модифікацій у тривало існуючих протеїнах був відомим давно, однак значення цих змін у подальших процесах внутрішньоклітинної трансформації подібних білків не вивчалося. Тому, пошук біоактивних речовин, які сприяли б процесам аутофагії, є перспективним кроком у напрямку нових терапевтичних стратегій для пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

Таким чином, механізм розвитку хвороби Альцгеймера є утворення Aβ і гіперфосфорилювання тау білка при наявності апо E4. Встановлено, що важливу роль при розвитку хвороби Альцгеймера відіграє мутація пресиніліну.