

Основные сведения о болезни Альцгеймера (БА)

RU-NEUR-26-00005

Дата одобрения: MAP-2026

Дата истечения срока использования: MAP-2028

Содержание

04 Что такое БА?

17 Типы БА

24 Гипотеза амилоидного каскада

БА — болезнь Альцгеймера

Что такое болезнь Альцгеймера?

БА — это **многофакторное и гетерогенное нейродегенеративное заболевание**,¹ которое становится все более серьезной проблемой общественного здравоохранения^{2,3}

БА является наиболее распространенной причиной деменции и, по оценкам, составляет 60–80% всех случаев деменции⁴

БА является **одной из ведущих причин недееспособности и заболеваемости среди пожилых людей**⁴

Высокая продолжительность болезни оказывает значительное влияние на общественное здравоохранение, поскольку большую часть времени люди проводят в состоянии недееспособности и зависимости⁴

За прошедшие годы было предложено множество механизмов для описания патогенетических явлений, приводящих к развитию БА¹, и некоторые из них предполагают, что **наличие бета-амилоида (Аβ) и тау-белка, синаптическая недостаточность и нейрональная дисфункция являются общими признаками БА** и играют ключевую роль в нарушениях когнитивных функций^{1,5}

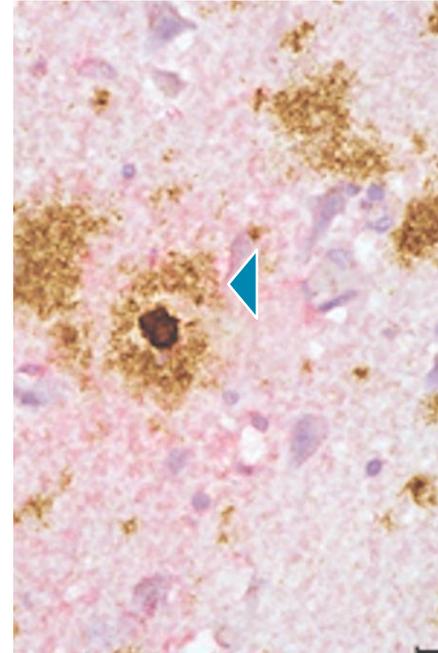
БА — болезнь Альцгеймера.

1. Kazim SF, Iqbal K. Mol Neurodegener. 2016;11:50; 2. Niu H, et al. Neurologia 2017;32:523–532; 3. Meijer E, et al. Lancet Reg Health Eur. 2022;20:100445; 4. Alzheimer's Association. Alzheimers Dement. 2023;19:1598–1695; 5. Serrano-Pozo A, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1:a006189.

Основные патологические признаки БА

- Патология А β часто встречается при БА, примерно в 88% всех случаев БА¹
- Дополнительные нейропатологические признаки БА включают **нейрофибриллярные клубки (НФК; агрегаты фосфорилированного тау-белка)**, **сосудистый амилоидоз**, **глиальные реакции**, а также **потерю синапсов и нейронов**²
- А β -бляшки, содержащие **дистрофические нейриты**, накапливаются преимущественно до начала когнитивных нарушений^{2,3}, а НФК, потеря нейронов и, особенно, потеря синапсов происходят одновременно с прогрессирующим снижением когнитивных функций²
- А β -бляшки и НФК являются наиболее характерными нейропатологиями БА. Таким образом, критерии патоморфологической диагностики БА основаны на их количестве и (или) распределении²
- Однако потеря синапсов и нейронов, изменения пластичности и наличие растворимых олигомерных форм А β , вероятно, способствуют снижению когнитивных функций, которое происходит в течение десятилетий²
- Нейровоспаление (например, глиоз) также может играть важную роль в нейродегенеративном процессе (т.е. в качестве ответной реакции на повреждение центральной нервной системы)⁴

А β ⁴



Стрелка указывает на А β -бляшку

Тау-белок⁵



Нейритическая бляшка

Стрелка указывает на НФК

Рисунок слева использован с разрешения Mathur R, et al. PLoS One 2015;10:e0118463 (CC-BY 4.0). <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Рисунок справа использован с разрешения Day RJ, et al. PLoS One 2015;10:e0132637 (CC-BY 4.0). <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

А β — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера.

1. Ossenkoppele R, et al. JAMA. 2015;313:1939–1949; 2. Serrano-Pozo A, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1:a006189; 3. Bateman RJ, et al. N Engl J Med. 2012;367:795–804; 4. Mathur R, et al. PLoS One 2015;10:e0118463; 5. Day RJ, et al. PLoS One 2015;10:e0132637.

Амилоидные бляшки и НФК — ключевые признаки БА



Нейропатологические признаки БА включают в себя:¹

- Амилоидные бляшки и церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА)
- НФК
- Глиальные реакции
- Потерю синапсов и нейронов



В континууме БА:²

- А β -бляшки^{2,3} и накопление НФК тау-белка³ на самых ранних стадиях
- Воспаление⁴, синаптическая дегенерация и потеря нейронов¹
- Нейродегенерация² и уровень тау-белка⁵ коррелируют с клиническими симптомами

А β — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера, НФК — нейрофибриллярный клубок.

1. Serrano-Pozo A, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a006189; 2. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535–562; 3. Bateman RJ, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:795–804; 4. Akiyama H, et al. *Neurobiol Aging.* 2000;21:383–421; 5. Horie K, et al. *Brain* 2021;3:515–527.

Конформационная эволюция A β и пораженных типов клеток в головном мозге

A β является характерным признаком патофизиологии БА¹

- A β существует и проходит через различные конформационные состояния посредством нуклеации и агрегации²
- Данные доклинических и клинических исследований свидетельствуют о том, что растворимые олигомеры и протофибриллы являются основными токсичными формами, участвующими в патогенезе БА, нарушая синаптическую функцию и непосредственно вызывая нейротоксичность²
- В моделях животных уровни протофибрилл в головном мозге коррелируют с нарушениями пространственного обучения³

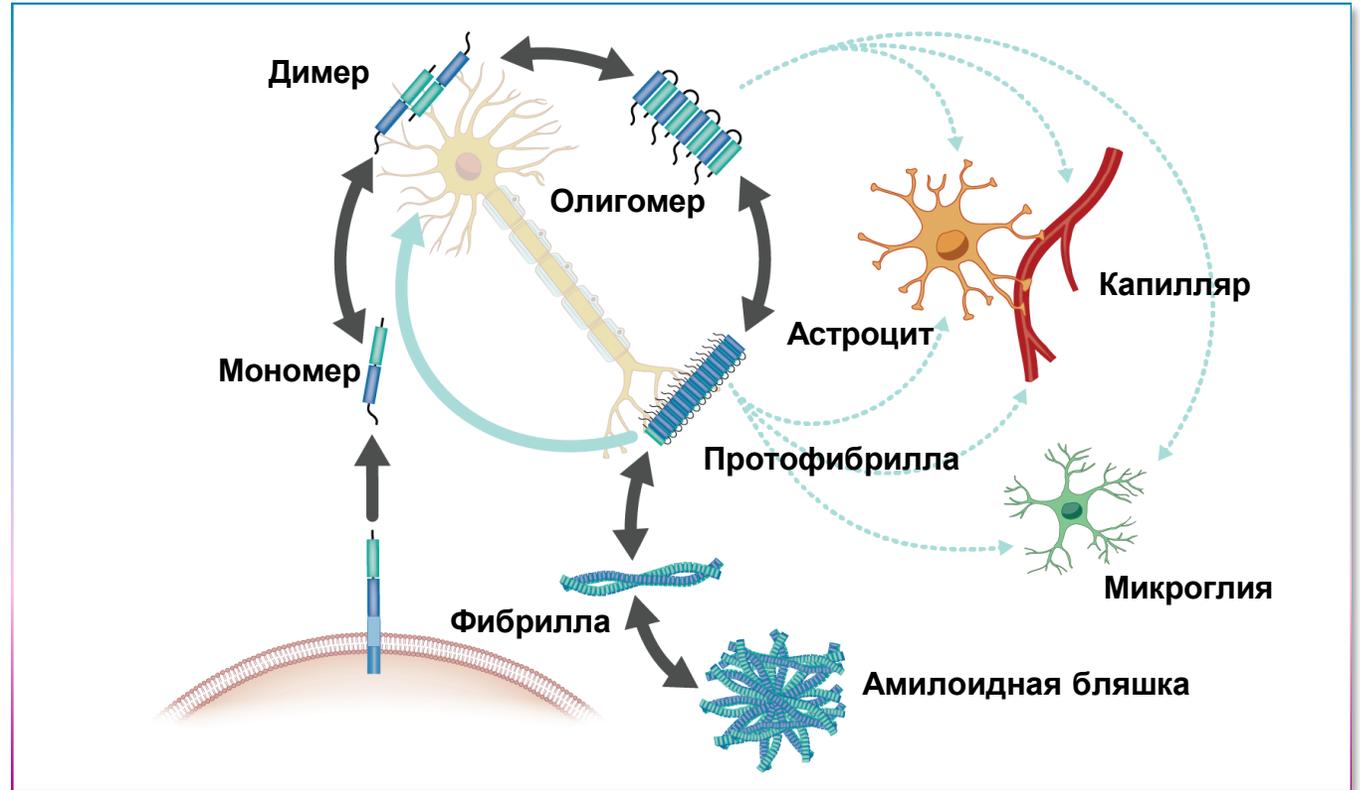


Рисунок адаптирован по материалам Hampel H, et al. *Mol Psychiatry*. 2021;26:5481–5503 (CC-BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A β — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера.

1. Walsh DM, et al. *J Biol Chem*. 1997;272:22364–22372; 2. Paranjape GS, et al. *ACS Chem Neurosci*. 2012;3:302–311; 3. Lord A, et al. *FEBS J*. 2009;276:995–1006.

Аβ проходит различные конформационные состояния,

Аβ проходит через различные конформационные состояния посредством нуклеации и агрегации¹. Различные формы Аβ существуют в динамическом равновесии в виде растворимых мономеров, олигомеров и протофибрилл, а также нерастворимых фибрилл, которые накапливаются в амилоидных бляшках².



Аβ — бета-амилоид.

1. Paranjape GS, et al. ACS Chem Neurosci. 2012;3:302–311; 2. Hampel H, et al. Mol Psychiatry. 2021;26:5481–5503; 3. Wells C, et al. Int J Biol Macromol. 2021;181:582–60; 4. Michaels T, et al. Nat Rev Phys. 2023;5:379–397; 5. Ono K, Tsuji M. Int J Mol Sci. 2020;21:952; 6. Khurana R, et al. Biophys J. 2003;85:1135–1144.

Патологические изменения, связанные с отложением Аβ

При БА Аβ накапливается в виде промежуточных растворимых олигомеров и нерастворимых амилоидных фибрилл, которые являются основным компонентом амилоидных бляшек (в основном Аβ42) и ЦАА (преимущественно Аβ40)¹

Прогрессирующее отложение Аβ сопровождается цитопатологией окружающих нейритов и глиальных клеток в областях головного мозга, отвечающих за когнитивные функции, включая память⁴

Накопление Аβ потенциально может выступать в качестве триггера последующих процессов, в частности, агрегации тау-белка, которая опосредует нейродегенерацию^{2,3}

Отложение Аβ также способствует активации микроглии, усиливает воспалительную реакцию за счет стимуляции NF-κB и регулирует пути ERK и MAPK⁵

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия; ERK — внеклеточная сигнально-регулируемая киназа; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; NF-κB — ядерный фактор каппа В.
1. Serrano-Pozo A, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1:a006189; 2. Musiek ES, Holtzman DM. Nat Neurosci. 2015;18:800–806; 3. Hardy J, Selkoe DJ. Science 2002;297:353–356;
4. Selkoe DJ, Hardy J. EMBO Mol Med. 2016;8:595–608; 5. Ridolfi E, et al. Clin Dev Immunol. 2013;2013:939786.

Топографическое распределение бета-амилоидных бляшек в головном мозге

- Амилоидные бляшки в большом количестве присутствуют в коре головного мозга у пациентов с БА и обычно классифицируются как **диффузные** или **плотоядерные** бляшки на основе их морфологии и окрашивания¹
- **Амилоидные бляшки накапливаются преимущественно в изокортексе¹**
 - Аллокортекс, базальные ганглии, соответствующие ядра ствола головного мозга и мозжечок также связаны с отложением амилоида, но в гораздо меньшей степени и на более поздней стадии, чем ассоциативный изокортекс¹
- Пространственно-временная картина прогрессирования отложений амилоида гораздо менее предсказуема, чем у НФК¹
- Реактивные астроциты и активированные микроглиальные клетки обычно ассоциируются с плотоядерными амилоидными бляшками, что указывает на то, что Аβ является основным триггером пролиферации и активации этих клеток^{1,2}
 - Пролиферация и активация астроцитов и микроглий происходят на ранних стадиях БА^{2,3}
 - При стимуляции Аβ реактивные астроциты в коре головного мозга могут продуцировать нейротоксичные хемокины и цитокины, что, вероятно, способствует развитию когнитивных нарушений при БА²

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; НФК — нейрофибриллярный клубок.

1. Serrano-Pozo A, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1:a006189; 2. Vehmas AK, et al. Neurobiol Aging. 2003;24:321–331; 3. Rodriguez-Vieitez E, et al. Brain 2016;139:922–936.

Роль тау-белка в патологии БА

Тау-белок — это специфический для головного мозга, особенно для аксонов, ассоциированный с микротрубочками белок (**общий тау-белок [t-tau]**)¹, который вырабатывается нейронами¹

В нормальных физиологических условиях фосфорилирование тау-белка регулируется балансом между активностью киназы и фосфатазы тау-белка²

Считается, что нарушение этого равновесия приводит к накоплению аномального **фосфорилированного тау-белка (p-tau)**, что вызывает агрегацию тау-белка и образование **НФК**²

Изменения уровней t-tau и p-tau могут происходить за годы до начала деменции при БА³

Повышение уровня t-tau в спинномозговой жидкости (СМЖ) может отражать нейрональную дегенерацию, а уровень p-tau, как было показано, коррелирует с количеством НФК в головном мозге (более высокие уровни p-tau в СМЖ = более высокое количество НФК)^{4,5}

БА — болезнь Альцгеймера; НФК — нейрофибрилярный клубок; p-tau — фосфорилированный тау-белок; t-tau — общий тау-белок.

1. Buèe L, et al. Brain Res Rev. 2000;33:95–130; 2. Martin L, et al. Ageing Res Rev. 2013;12:39–49; 3. Bateman RJ, et al. New Engl J Med. 2012;367:795–804; 4. Blennow K, et al. Alzheimers Dement. 2015;11:58–69; 5. Blennow K. Neurol Ther. 2017;6:S15–S24.

Образование НФК

- Тау-белок является основным компонентом НФК при БА¹
- У пациентов с БА существуют три формы агрегатов тау-белка:²
 - НФК в сомах нейронов
 - Нейропильные нити в дендритах нейронов
 - Нейритические бляшки
- НФК также встречаются при других нейродегенеративных заболеваниях, называемых «таупатиями» (но обычно не при наличии Аβ), например, при лобно-височной деменции с паркинсонизмом, болезни Пика и прогрессирующем надъядерном параличе³

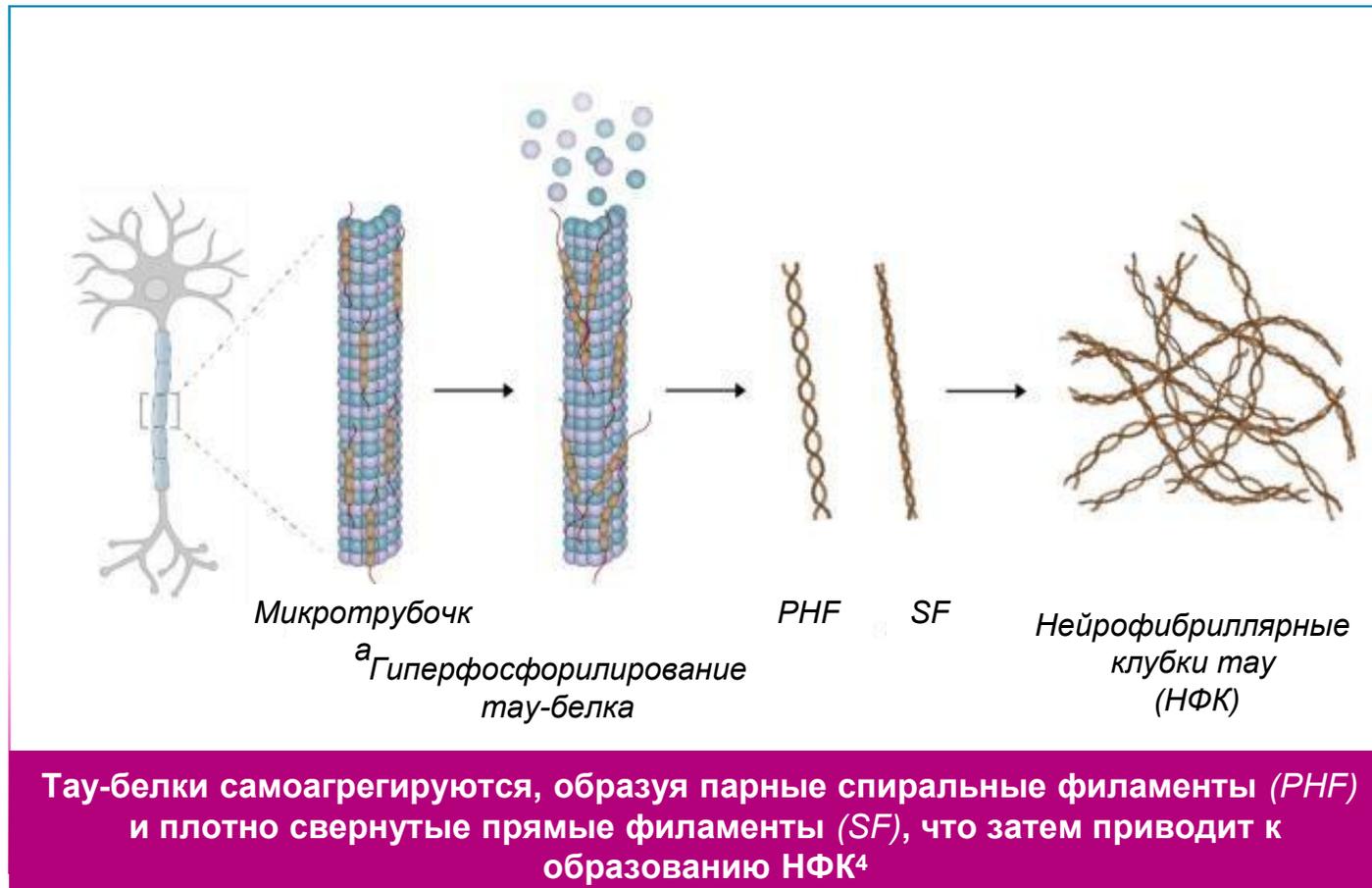


Рисунок использован с разрешения Jie CVML, et al. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14:110 (CC-BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера, НФК — нейрофибриллярный клубок.

1. Wegmann S, et al. *EMBO J*. 2018;37:e98049; 2. Lim S, et al. *Comput Struct Biotechnol J*. 2014;12:7–13; 3. Gendron TF, Petrucelli L. *Mol Neurodegener*. 2009;4:13; 4. Jie CVML, et al. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14:110.

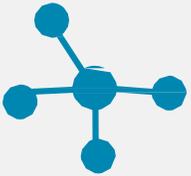
Роль TDP-43 в БА: путь, не зависящий от Аβ



Было обнаружено, что трансактивный белок, связывающий ДНК (TDP-43), сосуществует с тау-положительными НФК в пределах одного и того же нейрона у пациентов с БА¹



Экспрессия TDP-43 увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов в головном мозге (например, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α)¹



Тау-белок может вызывать отложение белка TDP-43 в избирательно уязвимых популяциях нейронов²



Согласно исследованиям лобно-височной дегенерации/бокового амиотрофического склероза, TDP-43 также может способствовать митохондриальной и нейрональной дисфункциям; однако эти функции нуждаются в дальнейшем подтверждении на моделях БА¹

TDP-43 может быть обнаружен в сыворотке крови и СМЖ; однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, можно ли использовать TDP-43 в качестве диагностического биомаркера БА¹

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; СМЖ — спинномозговая жидкость; НФК — нейрофибриллярный клубок.
1. Chang XL, et al. Mol Neurobiol. 2016;53:3349–3359; 2. Amador-Ortiz C, et al. Ann Neurol. 2007;61:435–445.

Возможные механизмы роли TDP-43 в БА

Зависящий от Aβ путь

Aβ ускоряет фосфорилирование и агрегацию TDP-43 в цитозоле. Олигомеры TDP-43 и Aβ способны образовывать друг с другом перекрестные посевы, образуя амилоидные олигомеры

Не зависящий от Aβ путь

Роль TDP-43 в БА может включать нарушение физической функции нейронов, митохондрий и гомеостаза Ca²⁺; дисрегуляцию стрессовой реакции; воспаление.

- *Нейрональная дисфункция*
- *Митохондриальная дисфункция*
- *Воспалительные цитокины и нейровоспаление*
- *Нарушение регуляции стрессовой реакции*
- *Когнитивное нарушение*
- *Нейротоксичность*

Aβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; TDP-43 — транскрипционный белок, связывающий ДНК.
Chang XL, et al. Mol Neurobiol. 2016;53:3349–3359.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и БА

Известно, что **ЦВЗ вызывают отложение Аβ и влияют на возраст начала спорадической БА.**¹ ЦВЗ усугубляют когнитивные нарушения и увеличивают вероятность появления клинических симптомов деменции²

Показано, что отложение Аβ вызывает цереброваскулярную дегенерацию,¹ а сосудистые поражения напрямую участвуют в патогенезе БА²

ЦВЗ также нарушают клиренс Аβ, в основном за счет опосредованных сосудами систем, включая активный транспорт через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и периваскулярные лимфатические/параваскулярные лимфатические дренажные системы. ЦВЗ также могут нарушать гомеостаз между продуцированием и клиренсом Аβ, тем самым способствуя увеличению нагрузки Аβ²

Одним из механизмов, связывающих ЦВЗ с БА, является **снижение мозгового кровотока.**² Известно, что церебральная гипоперфузия вызывает дисфункцию ГЭБ, что приводит к другим пагубным изменениям БА, таким как окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление и снижение перфузии головного мозга, что, в свою очередь, приводит к ускоренной нейродегенерации³

Имеются ограниченные данные, подтверждающие взаимосвязь между патологией тау-белка и ЦВЗ.² **Некоторые исследования показали, что ЦВЗ могут влиять на патологию тау-белка, а также на Аβ**^{4,5}

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера.

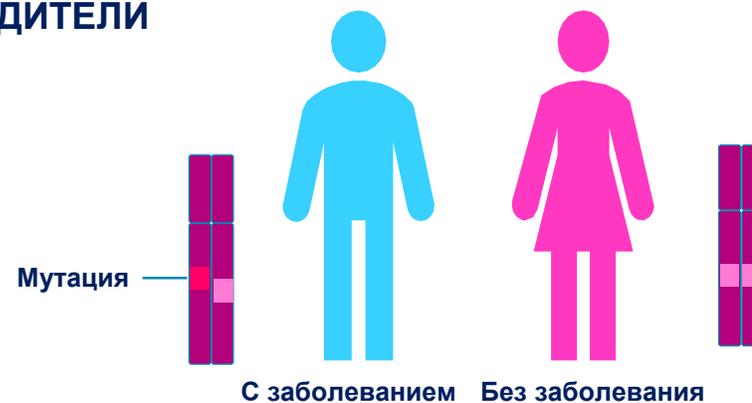
1. Lee CW, et al. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11:4–10; 2. Saito S, Ihara M. *Curr Opin Psychiatry.* 2016;29:168–173; 3. Di Marco LY, et al. *Neurobiol Dis.* 2015;82:593–606; 4. Iliff JJ, et al. *J Neurosci.* 2014;34:16180–16193; 5. Nation DA, et al. *JAMA Neurol.* 2015;72:546–553.

Типы БА

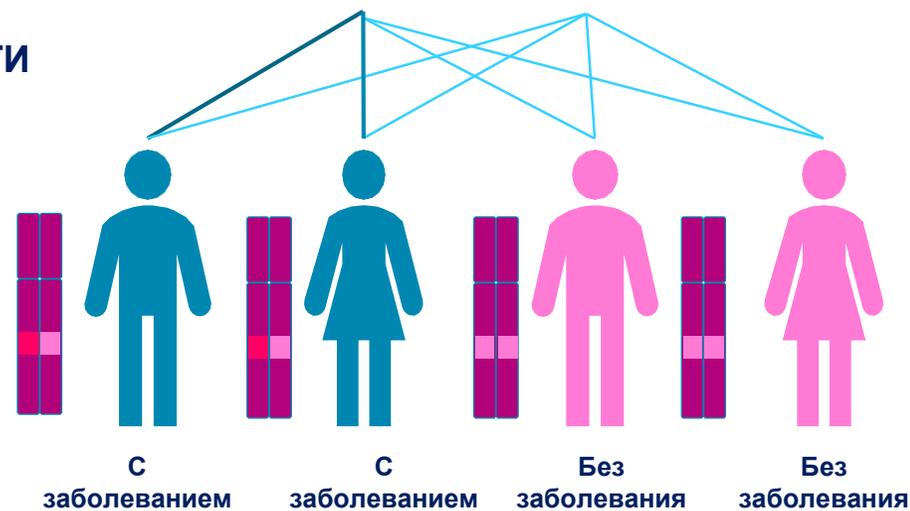
Семейная БА

- Семейная БА, также известная как БА с доминантным типом наследования, диагностируется в семьях, в которых несколько человек имеют это заболевание более чем в одном поколении^{1,2}
- Приблизительно в 60% случаев БА с ранним началом в семье наблюдается несколько случаев этого заболевания, и среди этих случаев семейной формы БА 13% наследуются по аутосомно-доминантному типу, затрагивая несколько поколений²
- Случаи семейной БА преимущественно диагностируются у лиц в возрасте < 65 лет¹
- Семейная БА обычно обусловлена редкими и высокопенетрантными мутациями в генах, участвующих в продуцировании и клиренсе Аβ:^{1,3}
 - Белок-предшественник бета-амилоида (APP), пресенилин (PSEN1 и PSEN2)

РОДИТЕЛИ



ДЕТИ



Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера.

1. Piaceri I, et al. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5:167–177; 2. Bekris LM, et al. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23:213–227; 3. Kazim SF, Iqbal K. *Mol Neurodegener*. 2016;11:50.

Мутации, связанные с семейной формой БА

APP

- Мутации **APP** являются аутосомно-доминантными и вызывают увеличение или изменение продуцирования Аβ¹
- Мутации **APP** обуславливают лишь небольшой процент случаев семейной формы БА¹

PSEN1

- Критический компонент фермента γ-секретазы^{1,2}
- Мутации **PSEN1** являются аутосомно-доминантными¹
- Наиболее распространенная генетическая причина семейной БА¹
- Вызывают наиболее тяжелые формы БА с доминантным типом наследования, с более ранним началом и быстрым прогрессированием¹
- Сопряжены с судорогами, миоклонусом и нарушениями речи¹

PSEN2

- Критический компонент фермента γ-секретазы^{1,2}
- Мутации **PSEN2** являются аутосомно-доминантными¹
- Очень редкая причина семейной формы БА¹
- Широкий диапазон возраста начала заболевания, который может варьироваться среди членов семьи с заболеванием¹

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; APP — белок-предшественник бета-амилоида; PSEN — пресенилин.

1. Piaceri I, et al. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5:167–177; 2. Karch CM, Goate AM. *Biol Psychiatry*. 2015;77:43–51.

Спорадическая БА

- *Спорадическая БА составляет более 95% всех случаев БА^{1,2}*
- *Считается, что этиопатогенетические механизмы, вызывающие спорадическую БА, сложны и, скорее всего, являются результатом сочетания генетических и связанных с окружающей средой факторов²*
- *Также известно, что наличие одного или двух аллелей аполипопротеина (APOE)4 повышает риск спорадической БА^{1,2}*
- *Факторы окружающей среды, связанные со спорадической БА, включают:*
 - *черепно-мозговую травму, гипертонию, дефицит витаминов, гиперхолестеринемия, диабет и ожирение¹*



Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера, НФК — нейрофибриллярный клубок.

1. Kazim SF, Iqbal K. Mol Neurodegener. 2016;11:50; 2. Piaceri I, et al. Front Biosci (Elite Ed). 2013;5:167–177.

Сравнение семейной и спорадической форм БА

БА встречается не только у пациентов старше 65 лет¹

	Семейная	Спорадическая
Возраст начала	Раннее начало ² Обычно, но не всегда, < 60 лет ²	Преимущественно позднее начало* Обычно, но не всегда, > 60 лет ^{2,3}
Доля случаев БА	~1% ^{2,3}	> 95% ^{2,4}
Причины/факторы риска	Как правило, наследуются по доминантному типу: ² <ul style="list-style-type: none">• мутации в генах APP, PSEN1 и PSEN2	Генетическая предрасположенность, включая APOE4 ^{2,3} Факторы риска, связанные с окружающей средой ^{2,3}
Клинические симптомы	• Значимых различий между клиническими симптомами семейной и спорадической форм БА не выявлено ²	

*Спорадические атипичные случаи возможны на ранней стадии.

БА — болезнь Альцгеймера; APOE4 — аполипопротеин E4; APP — белок-предшественник бета-амилоида; PSEN — пресенилин.

1. Smirnov DS, et al. Neurology 2021;96:e2272–e2283; 2. Kazim SF, Iqbal K. Mol Neurodegener. 2016;11:50; 3. Bekris LM, et al. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010;23:213–227; 4. Piaceri I, et al. Front Biosci (Elite Ed). 2013;5:167–177.

Этиологические различия при БА

Типичная БА

- Ранний значимый и прогрессирующий дефицит эпизодической памяти, сохраняющийся на более поздних стадиях заболевания
- С последующими или связанными другими когнитивными нарушениями (нарушения исполнительных функций, речи, праксиса и комплексной обработки визуальной информации) и нейропсихиатрическими изменениями

Смешанная БА

- Соответствует диагностическим критериям типичной БА
- Также имеются клинические и нейровизуализационные/биологические признаки других сопутствующих заболеваний, таких как ЦВЗ или деменция с тельцами Леви

Атипичная БА

- Менее распространенные и хорошо изученные клинические фенотипы заболевания, встречающиеся при БА
- К этим клиническим синдромам относятся: первичная прогрессирующая неплавная афазия, логопеническая афазия, лобный вариант БА и задняя кортикальная атрофия

БА: атипичные проявления

Атипичные проявления БА чаще всего включают синдромы, при которых нарушение эпизодической памяти появляется на поздних стадиях заболевания, а неамнестические фокальные корковые синдромы — на ранних.¹

Задняя корковая атрофия (ЗКА)

- Ассоциируется с целым рядом сопутствующих патологий, но БА является наиболее распространенной причиной ЗКА²
- Прогрессирующее снижение зрительно-пространственных, зрительно-перцептивных навыков, праксиса и навыков чтения и письма²
- Патология затрагивает теменную, затылочную и затылочно-височную области²
- Возраст начала клинического проявления обычно составляет от 50 до 65 лет²

Логопеническая прогрессирующая афазия

- Признана атипичной фокальной языковой формой БА³
- Характеризуется как первичное нарушение фонологической петли, приводящее к:³
 - Нарушению повторения и понимания предложений при медленной спонтанной речи
 - Долгим, частым паузам для подбора слов

Лобная форма

- Проявляется в виде непропорциональной исполнительной дисфункции и поведенческих изменений, связанных с дефицитом памяти^{4,5}
- Часто трудно отличить клинически от пациентов с поведенческим вариантом лобно-височной деменции⁶

БА — болезнь Альцгеймера.

1. Dickerson B, et al. *CNS Spectr.* 2017;22:439–449; 2. Schott JM, Crutch SJ. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25:52–75; 3. Beber BS, et al. *Dement Neuropsychol.* 2014;8:302–307; 4. Ossenkoppele R, et al. *Brain* 2015;138:2732–2749; 5. Lam B, et al. *Alzheimer Res Ther.* 2013;5:1; 6. Wong S, et al. *Neurocase* 2019;25:48–58.

Гипотеза амилоидного каскада

Гипотеза амилоидного каскада

В 1907 г. Алоис Альцгеймер впервые описал бляшки и клубки в мозге 51-летней женщины¹

Гипотеза **амилоидного каскада** была впервые описана Харди и Хиггинсом в 1992 г., которые предположили, что **«Аβ... является причинным фактором в патогенезе БА. НФК, потеря клеток, повреждение сосудов и деменция являются прямым следствием отложения Аβ»**²

С тех пор гипотеза амилоидного каскада стала **доминирующей моделью патогенеза БА и лежит в основе разработки потенциальных методов лечения**³

Гипотеза амилоидного каскада предполагает, что **изменения в гомеостазе APP и (или) Аβ приводят к агрегации Аβ и отложению в бляшках**, и что этих явлений достаточно для запуска каскада патологических нарушений, связанных с БА⁴

Протеолиз APP ферментами-секретазами приводит к расщеплению в пределах домена Аβ, образуя неамилоидогенные фрагменты, которые, как сообщается, обладают нейротрофическими и нейропротекторными свойствами⁵

Это текущая рабочая гипотеза, используемая в разработке лекарственных препаратов, но механизмы действия до конца не изучены

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; APP — белок-предшественник бета-амилоида; НФК — нейрофибриллярный клубок.

1. Alzheimer A, et al. Clin Anat. 1995;8:429–431; 2. Hardy JA, Higgins GA. Science 1992;256:184–185; 3. Selkoe DJ, Hardy J. EMBO Mol Med. 2016;8:595–608; 4. Hardy J, Selkoe DJ. Science 2002;297:353–356; 5. Ring S, et al. J Neurosci. 2007;27:7817–7826.

Гипотеза амилоидного каскада



Это текущая рабочая гипотеза, используемая в разработке лекарственных препаратов, но механизмы действия до конца не изучены

Изображение взято из: Selkoe DJ, Hardy J. EMBO Mol Med. 2016;8:595–608 (CC-BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
Aβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; APP — белок-предшественник бета-амилоида; PSEN — пресенилин.

Данные в поддержку гипотезы амилоидного каскада

Аβ был идентифицирован как основной компонент неврíticosких бляшек в ткани головного мозга у пациентов с БА¹

У большинства пациентов с БА происходит прогрессирующее отложение Аβ с последующими цитопатологическими изменениями окружающих нейритов и глий в областях мозга, отвечающих за память и когнитивные функции^{2,3}

Мутации внутри и непосредственно прилегающие к области Аβ APP вызывают агрессивные формы семейной БА²

Наследование миссенс-мутации в гене APP, снижающей продуцирование и агрегацию Аβ, обеспечивает пожизненную защиту от БА и возрастного снижения когнитивных функций²

У людей с синдромом Дауна имеются три копии гена APP, расположенного на 21-й хромосоме. Следовательно, почти у всех людей с синдромом Дауна развиваются нейропатологические характеристики БА⁴

- При синдроме Дауна отложение Аβ происходит раньше, чем развитие тау-патологии⁵*

Это текущая рабочая гипотеза, используемая в разработке лекарственных препаратов, но механизмы действия до конца не изучены

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; APP — белок-предшественник бета-амилоида.

1. Masters CL, et al. Proc Natl Acad Sci. USA 1985;82:4245–4249; 2. Selkoe DJ, Hardy J. EMBO Mol Med. 2016;8:595–608; 3. Cummings J. Adv Exp Med Biol. 2019;1118:29–61;

4. Zigman WB, et al. Int Rev Res Ment Retard. 2008;36:103–145; 5. Lemere CA, et al. Neurobiol Dis. 1996;3:16–32.

Другие сопутствующие факторы в патофизиологии патогенеза БА

В гипотезу «амилоид-тау» было интегрировано множество альтернативных моделей кофакторов, поскольку связь между ними стала более прочной

Кофакторы	Обоснование
Кальций ¹	Олигомеры Аβ могут повышать уровень цитоплазматического Ca ²⁺ , вызывая апоптоз, опосредованный Ca ²⁺ . Внутриклеточный домен APP также может способствовать ремоделированию сигнального пути Ca ²⁺ , дополнительно вызывая апоптоз.
Глутамат ²	Было показано, что Аβ повышает восприимчивость нейронов к глутамат-индуцированной эксайтотоксичности за счет нарушения регуляции глутамата.
Воспаление ³	При БА растворимые олигомеры Аβ и фибриллы Аβ связываются с множеством рецепторов на микроглии, вызывая высвобождение воспалительных цитокинов и хемокинов, нарушение фагоцитоза Аβ микроглией, а также снижение уровня нейротрофических факторов, продуцируемых микроглией, например, нейротрофического фактора головного мозга.
Холинергический путь ⁴	Холинергическое истощение может ухудшать внимание и снижать пластичность гиппокампа. ⁴ Кроме того, потеря кортикальной холинергической иннервации связана с НФК в базальном ядре, и были обнаружены корреляции между патологией Аβ и активностью ацетилтрансферазы, фермента, синтезирующего ацетилхолин ⁵

Аβ — бета-амилоид; БА — болезнь Альцгеймера; APP — белок-предшественник бета-амилоида; НФК — нейрофибриллярные клубки.

1. Berridge M. *Eur J Physiol.* 2010;459:441–449; 2. Mattson MP, et al. *J Neurosci.* 1992;12:376–389 3. Heppner L, et al. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:358–372; 4. Craig L, et al. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:1397–1409; 5. Hampel H, et al. *Brain* 2018;141:1917–1933.

Данный материал предоставлен ООО «Эйсай»
в качестве информационной поддержки специалистов здравоохранения.

ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 65 к.1, этаж 21, комн. 5.02
Тел.: +7 (495) 580-7026
e-mail: info_russia@eisai.ru, www.eisai.ru

RU-NEUR-26-00005
Дата одобрения: MAP-2026
Дата истечения срока использования: MAP-2028