

чебно-профилактическая терапия начального кариеса зуба /Ю.А. Ипполитов, Н.С. Моисеева// Тихоокеанский медицинский журнал.– 2013.– №1.– С. 34–36.

3. *Кунин, А.А.* Терапевтические и предупредительные меры профилактики кариеса на доклиническом этапе его развития / А.А. Кунин, Н.С. Моисеева // Европейский симпозиум по предупредительной стоматологии, труды по итогам встречи, 24 февраля 2012.

4. Современные методы диагностики и лечения заболеваний зубов: учеб.-метод. Пособие (2 изд.) / А.А. Кунин [и др.].– Воронеж, 2007.– 25 с.

5. *Нестеренко, В.Б.* Уровни резистентности зубов к кариесу по / В.Б. Недосенко // Биотехнологии нового поколения.– Url: <http://www.bio-med.ru/s7.htm> (дата обращения. 30.01.2011).

УДК 617.7-003.821-053.9-06

**ОБЩНОСТЬ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

**В.В.ЕРМИЛОВ, А.А.НЕСТЕРОВА, О.В. МАХОНИНА**

*Волгоградский государственный медицинский университет, площадь Павших Борцов, 1, г. Волгоград, 400131*

**Аннотация:** в статье проводятся клинико-морфологические и патогенетические параллели между болезнью Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерацией. Авторы указывают на то, что изучение изменений структурных элементов заднего отдела глаза и, прежде всего сетчатки у больных возрастной макулярной дегенерацией при болезни Альцгеймера, позволяет рассматривать их как содружественные нейродегенеративные процессы, в основе которых лежит патологическая агрегация белков.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, возрастная макулярная дегенерация, амилоидоз.

**COMMUNITY OF ETIOPATHOGENETIC MECHANISMS OF THE ALZHEIMER'S DISEASE AND SENILE MACULAR DEGENERATION**

**V.V.ERMILOV, A.A.NESTEROVA, O.V.MAKHONINA**

*Volgograd State Medical University*

**Abstract:** the paper presents the clinical, morphological and laboratory parallels between the Alzheimer's disease and age-related macular degeneration. The authors indicate that the study of structural elements of the eye and, above all the retina in the patients with age-related macular degeneration by the Alzheimer's disease allows to consider them as the general neurodegeneration processes, based on common pathological protein aggregation.

**Key words:** Alzheimer's disease, age-related macular degeneration, amyloidosis.

Болезнь Альцгеймера (БА), нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением интеллекта независимо от национальности или социально-экономического статуса. Сегодня БА признана одной из самых распространенных причин старческого слабоумия. От нее страдает в среднем 5% пожилых людей в возрасте 65-80 лет и около 25% в возрасте после 80 лет. С увеличением продолжительности жизни это количество постоянно растет. За последние годы оно увеличилось с 24 миллионов в 2001 году до 36 миллионов в 2010, а к 2050 году диагноз «болезнь Альцгеймера» будет поставлен более чем 100 миллионам больных во всем мире [8].

Морфологическим субстратом БА является гибель нейронов. Как отмечают авторы многочисленных исследований, в основе гибели нейронов при болезни Альцгеймера лежат процессы формирования внеклеточных сенильных бляшек, центральное место в

которых занимают депозиты  $\beta$ -амилоида, и образование внутриклеточных нейрофибрилярных сплетений в результате гиперфосфорилирования  $\tau$ -белка [8,9,11,12,13,17]. Первостепенное значение в развитии этой патологии большинство авторов придают увеличивающемуся окислительному стрессу, в том числе и опосредованному ионами металлов; взаимодействию амилоидных пептидов с рецепторами *N*-метил-*D*-аспартата (NMDA), в результате чего возникает гибель нейронов; локальной агрегации *H* фактора системы комплемента (CFH) и, как следствие, устойчивой воспалительной реакции, сопровождающейся отложением агрегатов внеклеточного  $\beta$ -амилоида [6].

Несмотря на значительный прогресс в понимании отдельных звеньев патогенеза БА до сих пор не было предложено ранних методов диагностики и лечения. В настоящее время точный диагноз БА требу-

ет гистологического исследования на предмет наличия амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков. Сегодня прижизненная постановка диагноза базируется только на оценке когнитивных нарушений и потери памяти и, как сообщается, является неточной в 10-15% случаев, вероятно, отчасти из-за сходства симптомов с другими заболеваниями, такими как депрессия и другие формы слабоумия. Кроме того, клинический диагноз часто является далеко не идеальным, потому что, во-первых, сложно на ранней стадии отличить БА от нормального старения, а во-вторых, клинические проявления когнитивных нарушений подразумевают существование уже значительного количества повреждений, что делает лечение вряд ли эффективным. Эти проблемы привели к значительным усилиям в определении биомаркеров, которые могут быть использованы для диагностики и мониторинга БА [5,12,14]. Кроме того, очевидно, что совершенствование методов скрининга и раннего выявления необходимо для пациентов, которые имеют высокий риск развития БА. Предложенные на сегодняшний день биомаркеры для диагностики БА включают структурные и функциональные методы нейровизуализации, а также биохимический анализ спинномозговой жидкости [14]. Неширокое их использование в практической медицине объясняется дороговизной и размытостью в интерпретации результатов.

С этой точки зрения исследование глаза, как объекта заинтересованного в моделировании процессов, происходящих в головном мозге, нам представляется перспективным. Сетчатка имеет много общего с мозгом: эмбриональное происхождение, анатомические особенности, физиологические характеристики. В работах последних лет, посвященных изучению БА, высказано предположение, что сетчатка может служить легко доступным и неинвазивным методом изучения патологии, имеющей место в головном мозге [18,20]. Во время эмбриогенеза стенка глазного бокала, являясь анатомическим продолжением развивающегося головного мозга, дифференцируется на все слои сетчатой оболочки, включая пигментный эпителий сетчатки (ПЭС), что дает право проводить корреляцию между процессами, протекающими в головном мозге и сетчатке. К настоящему времени увеличилось количество данных, свидетельствующих о том, что морфологические признаки БА обнаруживаются как в головном мозге, так и в сетчатке больных БА, а также у животных при создании экспериментальных моделей БА и *возрастной макулярной дегенерации* (ВМД) [16].

С другой стороны, амилоидоз, являясь патологическим процессом всего организма, может проявляться в тканях глаза в различных формах с разнообразными клиничко-морфологическими проявлениями: старческая катаракта, первичная глаукома, ВМД [5,18]. ВМД является ведущей причиной значитель-

ной необратимой потери зрения стареющего населения в развитых странах и занимает третье место в структуре глазных болезней у лиц пожилого возраста после глаукомы и диабетической ретинопатии. Определено, что это инволюционный процесс, о чем свидетельствует прямая зависимость частоты возникновения заболевания от возраста. ВМД встречается в 40% случаев среди лиц старше 40 лет и в 58-100% случаев у людей старше 60 лет [2,3,7]. Одной из причин снижения центрального зрения при ВМД является накопление патологического белкового материала в мембране Бруха и в клетках ПЭС, что приводит к формированию друз [4,6,10]. Большинство исследователей в последнее время обращает внимание на доказанный факт присутствия патологического белка  $\beta$ -амилоида в друзах – морфологических спутниках ВМД. Предполагается, что увеличивающаяся с возрастом фагоцитарная и метаболическая нагрузка на клетки ПЭС в макулярной области, вызывает в них значительную аккумуляцию липофусцина и различных патологических белков, в том числе и  $\beta$ -амилоида [12,15,19,20]. В этой связи особый интерес представляет изучение сочетания церебрального амилоидоза при БА и старческого локального амилоидоза глаза с преимущественным поражением заднего сегмента глазного яблока.

**Цель исследования** – выявление частоты сочетания ВМД с болезнью Альцгеймера.

**Материалы и методы исследования.** С помощью селективных методов выявления амилоида и его типов было исследовано 336 глаз и головной мозг, взятый у 171 трупа. В работе использован количественный метод оценки свечения амилоидоположительных структур глаза и головного мозга, для чего применяли фотометрическую насадку ФМЭЛ-1А. Оценку свечения окрашенных тиофлавином-Т препаратов проводили в условных единицах по методу Г.Г.Автандилова [1].

**Результаты и их обсуждение.** Сочетанная локальная форма амилоидоза глаза встретилась в 60,5% наблюдений. При сочетании ВМД с БА у женщин (средний возраст 77 лет) амилоид обнаружился в возрасте на 10 лет раньше и в 2 раза чаще, чем у мужчин (средний возраст – 72,3 года). Наши исследования показали, что по мере старения возрастает частота старческого амилоидоза глаза и головного мозга. Кроме того, проведенный нами анализ частоты встречаемости сенильных бляшек и ВМД позволил сделать вывод, что сочетание локальных форм амилоидоза характеризуется содружественным отложением  $\beta$ -амилоида в сосудах и веществе головного мозга и в сосудах хориоидеи и структурных элементах заднего отдела глаза с типичными для локальных форм старческого амилоидоза гистохимическими характеристиками. Интенсивность свечения амилоидных отложений в сосудах головного мозга была более выражена, чем в сосудах хориоидеи.  $\beta$ -

амилоид обнаружен в супрахориоидальном слое, в стенках крупных, средних, мелких сосудов и сосудах хориокапиллярного слоя. В стенках крупных сосудов и хориокапилляров  $\beta$ -амилоидные отложения встречались чаще и были более интенсивными. Реже поражались амилоидозом стенки средних и мелких сосудов. В стенках крупных сосудов хориоидеи интенсивное свечение амилоида при реакции с тιοфлавином Т была более ярко выражена, чем в средних и мелких. Таким образом, старческий амилоидоз глаза в сочетании со старческим церебральным амилоидозом возникает на восьмом десятилетии жизни и их частота возрастает по мере старения. Процент больных со старческим локальным амилоидозом глаза наиболее высок у пациентов с БА.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования являются доказательством того, что развитие глаза и головного мозга из одного эмбрионального зачатка, анатомо-физиологическая общность и особенности микроциркуляции создают предпосылки для возникновения в глазу и головном мозге при БА содружественных процессов. Несомненным на наш взгляд является наличие общих этиопатогенетических и морфологических проявлений БА и ВМД. По очевидным причинам изучение структурных элементов заднего отдела глаза и, прежде всего сетчатки, у больных ВМД при БА является перспективной попыткой изучить механизмы возникновения и развития нейродегенеративных заболеваний, их маркеры, а также попыткой найти методы, останавливающие гибель нейронов.

#### Литература

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов.– М.: Медицина, 1990.– 384 с.
2. Алпатов, С.А. Возрастная макулярная дегенерация / С.А. Алпатов, А.Г. Щуко, Е.М. Урнева, В.В. Малышев.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
3. Егоров, Е.А. Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения возрастной макулярной дегенерации / Е.А. Егоров, И.А. Романенко // Офтальмология.– 2009.– Том 6.– № 1.– С. 87–93.
4. Ермилов, В.В. Корреляции метаболических нарушений в структурах глаза со старением, апоптозом и зависимыми от возраста заболеваниями / В.В. Ермилов, О.В. Махонина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.– 2011.– №1(37).– С. 67–70.
5. Ermilov, V. The role of retinal pigment epithelium cells in amyloidogenesis of senile local eye amyloidosis with age-related macular degeneration / V.Ermilov, O. Machonina. // 23rd European Congress of Pathology. 27 August – 1 September 2011. Helsinki. Virchow's Arch (2011)459 (Suppl 1): S1 – S329. P.190.
6. Зуева, М.В. Старение сетчатки / М.В. Зуева // Российский офтальмологический журнал.– 2010.–

№2(ч.1).– С. 53–61.

7. Киселева, Т.Н. Современные аспекты патогенеза, клиники и медикаментозного лечения неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации / Т.Н. Киселева, Е.А. Кравчук, Ю.М. Лагутина // Клиническая офтальмология.– 2006.– Т. 7.– № 3.– С. 99–102.
8. *Armstrong Richard, A.* Alzheimer's Disease and the Eye / A. Armstrong Richard // J Ophthalmology.– 2009.– N2.– P.103–111.
9. *Gehrs, K.M.* Age-related macular degeneration - emerging pathogenetic and therapeutic concepts / K.M. Gehrs, D.H. Anderson, L.V. Johnson, G.S. Hageman // Ann Med.– 2006.– Vol. 38.– P. 450–471.
10. *Holz, F.* Age-related macular degeneration / F. Holz, D. Pauleikhoff, R.F. Spaide, A.S. Bird // Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag.– 2004.– 238
11. *Iseri, P.K.* Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease / P.K. Iseri, O. Altinas, T. Tokay, N. Yuksel // J Neuroophthalmol.– 2006.– Vol. 26(1).– P. 18– 24.
12. Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? / K. Kaarniranta [et al.]// J Alzheimers Dis.– 2011.– Vol. 24(4).– P. 615– 631.
13. *Ohno-Matsui, K.* Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease /Ohno-Matsui K. // Prog Retin Eye Res.– 2011.– Vol. 30(4).– P. 217–238.
14. *Liu, B.* Amyloid-peptide vaccinations reduce  $\beta$ -amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice / B. Liu, S. Rasool, Z. Yang // The American Journal of Pathology.– 2009.– Vol. 175(5).– P. 2099–2110.
15. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers / V. Luibl [et al.] // J Clin Invest.– 2006.– Vol. 116.– P. 378–385.
16. Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease / A. Ning [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci.– 2008.– Vol. 49(11): P. 5136–5143.
17. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease / S.Frost [at al.] // Transl Psychiatry.– 2013.– Vol. 3(2).– P. 233–239.
18. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models / M. Parnell [et al.] // Int J Alzheimers Dis.– 2012.– Vol. 39.– P. 187–204.
19. The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration / T. Yoshida [et al.] // J Clin Invest.– 2005. – Vol. 115.– P. 2793–2800.
20. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina? / K. Chiu [et al.]// Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012.– Vol. 34(3).– P. 633–649.