

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БОЛЕЗНИ ПИКА И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

К.М. КОЗЫРЕВ, З.А.МАРЗАГАНОВА, П.А.ДЗИЦЦОЕВА

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, 362019, г.Владикавказ, ул.Пушкинская, 40

Аннотация: в работе рассматриваются дифференциально-диагностические клинико-морфологические и патобioхимические критерии болезни Пика и Альцгеймера. Дается оценка их топографическим особенностям в головном мозге. В качестве патогенетического фактора развития болезни Пика не исключается роль мобилизации холестериновых депо головного мозга и обширный распад миелина нервных волокон. По результатам исследования, одним из ведущих звеньев патогенеза болезни Пика, является нарушение эндотелиального барьера системы микроциркуляции головного мозга и его оболочек.

Роль основного патогенетического звена в цепи множества причин развития болезни Альцгеймера отводится нарушению метаболизма плазменного белка бета амилоида, который в норме является ингибитором холестерина. При высоких концентрациях холестерина в крови бета амилоид безудержно накапливается в ткани мозга, составляя основу старческих бляшек и нейрофибриллярных клубков альцгеймеровского типа – главных патоморфологических элементов болезни Альцгеймера, сенильной деменции и ряда других лобно-височных дегенераций.

Ключевые слова: Болезнь Пика, миелин, холестерин, болезнь Альцгеймера, бета амилоид.

COMPARATIVE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DISEASE PICK AND ALZHEIMER

K.M. KOZYREV, Z.A.MARZAGANOVA, P.A. DZITSTSOEVA

The North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

Abstract: we consider differential diagnosis of clinical and morphological criteria and pathobiochemical Pick disease and Alzheimer's. An assessment of the topography of the brain. As a pathogenetic factor of the disease, Pick's not ruled out the role of mobilization of cholesterol depot of the brain and extensive decay of myelin nerve fibers. According to the survey, one of the top of the pathogenesis of the disease Pick a violation of the microcirculation system of the brain and its membranes.

The role of the main pathogenetic link in the chain of many causes of Alzheimer's assigned metabolic disorders of plasma protein amyloid, which normally is an inhibitor of cholesterol. At high concentrations of cholesterol in the blood of beta amyloid builds up uncontrollably in the brain tissue, forming the basis of senile plaques and neurofibrillary tangles Alzheimer's disease, senile dementia, and several other fronto-temporal degeneration.

Key words: Pick's disease, myelin, cholesterol, Alzheimer's disease, beta amyloid.

Актуальность изучения *болезни Пика* (БП) и *болезни Альцгеймера* (БА) как наиболее важных форм нейродегенеративных дементных процессов, заключается в их социально-экономической значимости. Тяжелое поражение и инвалидизация, отсутствие эффективных мер профилактики и лечения, многообразие висцеральных проявлений и далеко еще не решенные вопросы этиологии и патогенеза, обуславливают дальнейшее изучения этих весьма загадочных с фатальным исходом психических ослабумливающих заболеваний человека [2, 3, 4]. В настоящее время этим заболеваниям уделяется все большее внимание, поскольку в связи с известными демографическими сдвигами и все увеличивающимся числом лиц пожилого возраста среди населения экономически развитых стран растет количество психических болезней и их изучение становится одной из наиболее важных проблем медицины.

К сожалению, на сегодняшний день пока мало утешительных сведений по клинико-морфологическим аспектам БП и БА, что и явилось целью настоящего исследования.

Материалы и методы исследования. Основную группу исследования составили 8 секционных случаев БП (4 мужчины и 4 женщины) в возрасте от 58 до 76 лет и 12 секционных наблюдений (4 мужчины и 8 женщин) с диагнозом БА в возрасте 50–77 лет. Продолжительность заболевания при БП – от 5 до 8 лет, при БА от 8 до 11 лет. Группа контроля была представлена 16 аутопсиями соматических больных обоего пола (6 мужчин и 10 женщин) аналогичного возраста (56-75 лет) без выраженной психической патологии.

Головной мозг и другие органы фиксировались в 10% растворе нейтрального и кислого формалина. Для исследования вырезали кусочки из лобного и затылочного полюсов, височной, теменной доли, извилины гиппокампа с нижним рогом и сосудистым сплетением бокового желудочка, извилины островка с половатым телом, в отдельных случаях гипоталамическую область и кусочки мягкой оболочки мозга.

Наряду с проведением обязательных органомерических процедур макро- и микроскопическому изучению подверглись указанные анатомические образования головного мозга и его оболочки [1]. Наряду с мозгом, на предмет амилоидоза, гистоморфологическому исследованию подверглись сердце, легкие, поджелудочная железа, печень, селезенка, десна, предстательная железа, надпочечники, почки, прямая кишка. Срезы заливали в парафин.

При исследовании мозга применяли обзорные гистологические, гистохимические и электрохимические методы на амилоид.

Использовали окраску гематоксилином и эозином, методы Ван-Гизона, Маллори, Гордона, окраску по Нисслию. Импрегнацию серебром осуществляли по Бильшовскому и Мийагава-Александровской, окраску на липиды и миелин производили черным суданом по Лизону, РНК выявляли по Браше.

Электрохимические методики на амилоид. Особое внимание уделялось выявлению сенильных бляшек. Известно, что небольшую часть сенильных бляшек можно обнаружить в коре головного мозга при окраске гематоксилином и эозином. При этом сенильные бляшки выглядят как розоватые круглые пятна. На препаратах, окрашенных по Нисслию, сенильные бляшки нередко имеют вид округлых голубоватых пятен на фоне более темных нервных клеток. Особенно хорошо выявляются сенильные бляшки при импрегнации, поэтому эти методы преимущественно и применялись для данной цели. Дополнительно при использовании методов импрегнации выявлялись нейрофибриллы по методу Бильшовского, клетки микроглии – по методу Мийагава-Александровской.

Показано, что краситель флюорохром тиазиновый красный дает результаты, аналогичные, полученных с помощью тиофлавинов S и T и позволяет широко применять высокочувствительный люминесцентно-гистохимический метод для выявления минимальных отложений амилоида на светооптическом уровне. Одновременное выявление дихроизма амилоида после окраски конго красным обеспечивает быстрое и надежное обнаружение мельчайших амилоидных отложений, что имеет большое значение в диагностике. Оценку люминесценции амилоидоположительных структур производили в условных единицах по Г.Г. Автандилову. Изучение препаратов осуществлялось в микроскопах «Микмед-1» и «МБИ-1» с люминесцентной приставкой ОИ-17 (ЛОМО).

Факт ассоциации Аβ с липопротеинами высокой плотности и очень высокой плотности поставил вопрос о возможном его участии в метаболизме липидов при пресенильной деменции и БП в связи с чем в качестве основной группы исследовались 8 больных БА в возрасте 55-75 лет (3 мужчины и 5 женщин) 4 больных БП (1 мужчина и 3 женщины). Контрольная группа была представлена 12 волонтерами обоего пола (4 мужчины и 8 женщин аналогичного возраста). Это положение мы проверяли:

а) исследованием влияния пептида Аβ1-40 на синтез липидов в культуре клеток печени человека (см. предыдущие наши публикации);

б) изучением эффекта синтетических гомологов Аβ1-40 и Аβ1-28 на реакцию этерификации холестерина в нормальной плазме крови.

Результаты и их обсуждение. БП – редкое самостоятельное психическое заболевание, патоморфологически характеризующееся распространенной атрофией коры больших полушарий головного мозга и развитием глубокой деменции. При этом в атрофический процесс вовлекается мозг в целом (весом 850-900 г), в котором особенно значительным изменениям подвергаются лобные доли, достигающие через 5-7 лет полной структурно-функциональной дезинтеграции.

При БП топографически наряду с характерным поражением лобного полюса, в патологический процесс вовлекаются и задние отделы лобных долей. Атрофическим изменениям подвергаются также и передние центральные извилины, но в меньшей степени, чем лобные доли.

Характерным является поражение коры речедвигательного анализатора, нервные клетки которой подвергаются глубоким атрофическим изменениям, особенно в более позднем периоде болезни, что подтверждает редкость существования форм БП с изолированным поражением лобных долей. Чаще встречаются поражения коры лобных и височных долей. При этом более глубоким атрофическим изменениям подвергаются преимущественно вторая и третья височные извилины. Атрофический процесс может распространиться и на теменные доли, которые поражаются меньше, чем височные доли.

Органомерические исследования показали, что при далеко зашедших случаях БП макроскопически теменная и затылочная доли значительно уменьшаются в объеме. В таких случаях клиническая картина имеет большое сходство с БА и при дифференциальной диагностике следует руководствоваться обширностью поражения теменных долей при БП, что не характерно для БА. При БП степень распространенности поражения коры, коррелирует с тяжестью клинической картины. Поскольку лобная доля всегда страдает в большей степени, основная симптоматика связана именно с поражением этой области полушарий большого мозга. Следует отметить, что при лобно-височных формах заболевания присоединяется ряд симптомов, свойственных поражению коры второй и третьей височных извилин и нижней поверхности, тогда как кора первой височной извилины вовлекается в патологический процесс позднее.

В случаях диффузного распространения атрофии и дегенеративных изменений мозга лобных долей, наблюдается своеобразная клиническая картина, выражающаяся в глубоком изменении личности с изменением критики и снижением уровня сложных мыслительных процессов. У больных нарушается способность

абстракции, необходимая для познавательной деятельности. Обнаруживается своеобразное нарушение интеллекта, проявляющееся расстройством произвольного действия сложных двигательных актов, всего поведения больного и универсальной моторной апраксией [9].

При БП клиника складывается таким образом, что отмечается определенный разрыв между относительной сохранностью аффекта и глубоким нарушением мышления. Слабоумие произвольного действия характеризует системность заболевания и выражается в общей атрофии коры мозга с преимущественным поражением лобных долей. Особенно ярким синдромом этой своеобразной формы слабоумия является универсальная апраксия. Однако остается возможным автоматическое реагирование при глубоком нарушении произвольного действия. При этом выступает известная сохранность чувственных восприятий, контактность и дисциплинированность, но во всех случаях речедвигательный анализатор бывает нарушен.

Атрофия лобных долей может сопровождаться синдромом со снижением критики, расторможенностью, эйфорией и экспансивностью (атрофия базальной или орбитальной коры). С другой стороны, при атрофии коры наружной поверхности лобных долей, устанавливается характерный синдром с недостаточной моторикой, выраженной пассивностью, аффективной тупостью, аспонтанностью, нарушением мышления и моторной речи. При этом в лобных долях наиболее ярко поражается кора 8, 6, 9, 11, 45, 47 полей. Хотя передняя центральная извилина длительное время не вовлекается в процесс, однако позднее и она подвергается нейродистрофическим и атрофическим изменениям.

В первый период БП отличается от БА при поражении полей 40, 21, 19, 37, 20 отсутствием нарушения ориентировки во времени, пространстве, и последовательности событий. Однако лучше сохраняются память, счет, письмо, внимание, чувственные восприятия, запоминание. Все эти проявления симптоматики БП, а также особенности в поведении больных в виде контактности, общительности следует объяснить удовлетворительной сохранностью коры мозга психомоторного сектора.

Таким образом, основные, наиболее тяжелые патоморфологические изменения в ЦНС при каждом из этих заболеваний не идентичны, что связано с большим различием в клинических картинах БП и БА. Так, глубокое поражение передне-лобного отдела при БП выражается в нарушении динамического синтеза во второй сигнальной системе, сопровождающемся исключительной косностью функциональных связей. В первой стадии БП, связанной с более умеренным нарушением функционального состояния передне-лобных отделов, поражаются более сложные формы динамического стереотипа действия, которые проявляются универсальной моторной апраксией, так называемым слабоумием произвольного действия. При этом при переключении с одной формы действия на другую выступают явления инертности и затрудненности образования нового стереотипа адаптивного действия.

БА характеризуется более глубокими нарушениями оптико-пространственного отдела коркового анализатора (височно-теменные и теменно-затылочные системы) и слухоречевого анализатора. При БП большие нарушения в структуре и деятельности полей 39, 37, 21 и 20 приводят к тяжелым расстройствам аналитико-пространственных и временных нарушений.

Выражением патологической инертности высших нервных процессов являются персеверации или повторение одного и того же действия или отдельных его звеньев. Более грубые патоморфологические изменения передне-лобного отдела мозга в поздних стадиях БП обычно сопровождаются глубоким угнетением функционального состояния мозга в целом. При этом разрушаются не только сложные, но и простые формы динамического действия.

В противоположность БП с преимущественной лобарной локализацией в передне-лобных отделах мозга, когда нарушается аналитико-синтетическая деятельность в отношении абстрактного мышления и «структурного» синтеза произвольных действий, при БА в соответствии с поражениями определенных полей в коре мозга нарушаются процессы высшего анализа и синтеза, приходящих в эти отделы с периферии сигналов [9, 14]. Клиническим выражением этого является «универсальная слепота» к слуховым, тактильным, обонятельным, зрительным образам и пространственным представлениям с явлениями чуждости и непонятности лиц, речи, предметов, всей окружающей среды.

В более глубокой стадии БП, когда атрофический и дегенеративный процессы распространяются на височную долю, уровень интеллектуальной деятельности резко снижается. Развивается глубокая деменция с нарушением всей психической деятельности, грубыми изменениями памяти при некоторой сохранности ориентировки в окружающем и пространственных навигационных функций.

Последовательно появляются своеобразные, повторяющиеся стереотипии в виде «стоячих» симптомов. Иногда развивается картина с преобладанием аспонтанности или отсутствием собственных побуждений. Одним из постоянных симптомов при БП, носящих очаговый характер, является нарушение речи, которое наблюдается во всех случаях заболевания, поскольку кора речевого анализатора рано вовлекается в атрофический процесс. При этом выступают симптомы снижения речевой активности, ее оскудения, бедности и упрощенности словесного состава, отсутствие стремления к словесному контакту. Нередко нарушение речи носит транскортикальный характер, так как повторение слов оказывается все-таки возможным.

Следует отметить, что в исходных состояниях распад речи настолько значителен, что появляются эхोलалия и полилалия в виде автоматического повторения отдельных слов и слогов, лишенных всякого смысла.

В случаях распространении атрофического процесса с лобных долей на височные симптомы, патология,

характерная височной доле, встраивается в общий симптомокомплекс БП. В частности, наблюдаются изменения импрессивности речи, доминируют амнестически-афазические нарушения. При сохранности звукового образа слова и повторения чужой речи, понимание чужой речи расстраивается. Поскольку поражается кора преимущественно второй и третьей височных извилин (поля 21 и 20), в первую очередь обнаруживаются нарушения речи амнестического и транскортикального характера.

Выявлено, что теменные доли при БП атрофируются значительно слабее, чем височные, поэтому симптоматика, которая может быть отнесена к теменной доле, всегда выступает недостаточно четко. Апрактические расстройства, нарушение письма, счета и дезориентировка в окружающем могут достигать значительной степени, но не всегда имеют универсального характера (4).

Glenner G. G. [13] выдвинул одну из основных гипотез патогенеза пресенильной деменции (БА), в которой ведущим патогенетическим звеном считал нарушение гематоэнцефалического барьера вследствие развития конгофильной микроангиопатии, открывающей доступ к ткани мозга белков сыворотки крови избирательного нейротоксического действия. При этом в нейронах гиппокампа образуются парные извитые филаменты с аутофагией филаментозного белка филарина и последующей деструкцией нейронов. В дальнейшем, согласно этой концепции, частично переваренный микроглией филарин принимает активное участие в образовании ядерной основы старческой бляшки – морфо-биохимического субстрата нейродегенеративных болезней Альцгеймерского типа.

Через некоторое время G.G. Glenner сообщил об очищении нового амилоидного белка из сосудов мозга при БА и привел его аминокислотную последовательность. Он предположил, что этот белок происходит из уникального сывороточного предшественника и является биологическим маркером фибриллярного белка с β -складчатой, слоистой конформацией в сосудах мозга.

В течение длительного времени, с момента его открытия А β причислялся к категории деградированных белков пока не был обнаружен в растворимой форме в культуральных средах многих клеточных линий, а также в плазме крови и спинномозговой жидкости здоровых лиц и при БА. По мнению этих исследователей А β относится к нормальным белкам, патологический метаболизм которого может приводить к формированию отложений амилоида [5, 12, 15].

Следует отметить, что причастный к гибели нейронов при БА белок, так называемый *tau*, долгое время оставался не установленным. В настоящее время имеются доказательства, что генная мутация *tau* белка вызывает ряд наследственных лобно-височных деменций, а также паркинсонизм, связанный с 17 хромосомой. В сочетании с не менее опасным патологическим отложением другого белка-А β (также продукта генной мутации), *tau* белковые мутации усиливают разрушительные процессы в ткани мозга при БА и других дементных состояниях альцгеймерского типа.

Одним из основных патогенетических факторов развития БП считается мобилизации холестерина депозитов головного мозга и обширный распад миелина нервных волокон, значительно и преимущественно представленный в белом веществе полушарий большого мозга, в большей степени в подкорковом бассейне. Патогенетический фактор, способствующий расщеплению и мобилизации фосфолипидов, по-видимому, проникает через сосудистую стенку системы микроциркуляции и гематоэнцефалический барьер. Из этого следует, что, вероятнее всего, в процессах нейропластичности и нейродегенерации липиды играют не последнюю роль [6].

Патологическая анатомия при БП в отличие от других нейродегенеративных заболеваний характеризуется глубоким, нередко симметричным поражением целых долей мозга. Это является показателем того, что в основе заболевания лежит совершенно особый патоморфологический процесс, который выражается в глубокой атрофии клеток коры до почти полного их исчезновения, коррелирующей с топографией анатомических образований и степенью распространенности процесса. Характерно изначальная и преимущественная атрофия клеток верхних трех слоев коры большого мозга, позднее распространяющаяся на все его слои.

Гистоструктурно для БП характерно также так называемое «вспучивание» нервных клеток в более сохранившейся коре и в стволовой части мозга, неравномерно захватывающее нейроплазму и образующее в ней аргирофильные шары, дистрофия и некроз миелиновых волокон под корой и в ней, значительное расширение периваскулярных пространств, пролиферация глиозных элементов, разрастание аргирофильных (аргентофильных) волокон, отложение амилоидположительных структур и липофусцина в нервных клетках. Наряду с этим, обращает на себя внимание своеобразная реакция миелина в виде шарообразных и веретенообразных вздутий с набуханием и разволокнением осевых цилиндров, фрагментацией и их распадом. Все это позволило высказать мнение о возможной патогенетической связи болезни Пика с первичным повреждением миелиновой субстанции.

Характерным для БП является эксфоляция эндотелия сосудов микроциркуляторного русла преимущественно внутрикорковых сосудов мозга и сосудистого листка мягкой мозговой оболочки с обнажением субэндотелиальных соединительнотканых структур, как известно, вырабатывающие протромботические продукты, такие как: гликозаминогликаны, фибронектин, тромбоспондин, ламинин, коллаген и др. Эти продукты, нарушая тромбогеморрагическое равновесие, вызывают застой ликвора, который в условиях статики может способствовать развитию гидроцефалии, атрофических и нейродегенеративных процессов.

Феномен эксфоляции эндотелия нами был отмечен во всех случаях БП, тогда как при болезни Альцгеймера – только в трех случаях из 12.

При БА микроскопически в коре лобного полюса, теменной и височной долей, гиппокампе, наряду с отчетливо выраженной люминесценцией альцгеймеровских нейрофибрилл, выявлялось от 43 до 50 сенильных бляшек (при БП от 16 до 20) с феноменом выраженной оранжево-красной люминесценции амилоидоположительных структур. Наиболее четко люминесценция отложений амилоида просматривалась в центральной, ядерной зоне бляшки, которая постепенно уменьшалась к ее периферии. Выраженное свечение амилоида идентифицировано также в стенке менингеальных и кортикальных артерий мозга. В сосудистом сплетении бокового желудочка просматривалась тускло-красная люминесценция колец Бионди [8]. Повсюду в атрофированных и дегенеративно измененных нервных клетках, выявлялись значительные отложения зерен липофусцина, светящиеся бледно-желтым цветом. При этом во внутренних органах амилоид обнаруживался лишь в незначительных количествах, тогда как в деснах и прямой кишке давал отчетливо выраженную люминесценцию во всех случаях, а при БП, только в одном секционном наблюдении.

Нами описаны редкие формы БП, когда теменные области находились в состоянии глубокой атрофии. Макроскопически кора мозга была значительно уплощена и сморщена, с щелевидными, зияющими бороздами. В таких случаях можно спутать клиническую картину БП и БА. При дифференциальной диагностике следует руководствоваться значительной распространенностью атрофии при БП, т.е. вовлечением в процесс всей теменной доли. Показано, что поражения ядер зрительного бугра при БА выражены более значительно, чем при БП.

Вовлечение в атрофический процесс хвостатого тела и чечевичного ядра при БП часто сопровождается возникновением симптомов экстрапирамидного характера. Психотические расстройства при БП встречаются значительно реже, чем при БА и симптомы при этом выступают в рудиментарной форме в виде кратковременного галлюцинаторно-параноидного состояния. В исходных состояниях БП можно отметить более частое, чем при БА, наступление паркинсоновского синдрома, связанного с поражением паллидума и лучшую сохранность функций теменной и височной долей. Обнаруживаются лучшая сохранность внимания, общей реактивности, и менее выраженная апраксия.

Не совсем понятным является факт обширного распада липидов в атрофирующихся областях мозга, представленные холестериновыми эфирами, фосфатидами и цереброзидами, которые нередко выявляются в большом количестве в ткани мозга или обнаруживаются в виде очаговых скоплений чаще в верхних слоях коры, а также тканевых и периваскулярных пространствах.

Не случайными находками при БП являются сенильные бляшки, нейрофибрилярные сплетения альцгеймеровского типа и амилоидоз кортикальных сосудов, но выраженность их проявляется в гораздо меньших количествах, чем при БА. В стенках сосудов мягкой мозговой оболочки, кортикальных артериол и капилляров отмечалось отложение слабо люминесцирующего амилоидного вещества, но не во всех случаях. Подобные изменения сосудистых стенок в виде увеличения их проницаемости, плазматического пропитывания, возникновения расширенных периваскулярных пространств показывают, что патогенетический фактор, способствующий расщеплению и мобилизации липидов, вероятнее всего, проникает через сосудистую стенку системы гемомикроциркуляции.

При атрофии лобных долей (базальной или орбитальной коры), при БП, может наблюдаться синдром со снижением критики, расторможенностью, эйфорией и экспансивностью. С другой стороны, при атрофии коры наружной поверхности лобных долей, устанавливается характерный синдром с недостаточной моторикой, выраженной пассивностью, аффективной тупостью, аспонтанностью, нарушением мышления и моторной речи. При этом в лобных долях наиболее ярко поражается кора 8, 6, 9, 11, 45, 47 полей. Хотя передняя центральная извилина длительное время не вовлекается в процесс, однако позднее и она подвергается атрофическим изменениям.

В первом периоде при поражении полей 40, 21, 19, 37, 20 БП отличается от БА, отсутствием нарушения ориентировки во времени, пространстве и последовательности событий. Однако лучше сохраняются память, счет, письмо, внимание, чувственные восприятия. Все эти проявления симптоматики БП, а также особенности в поведении больных в виде контактности, общительности, дисциплинированности объясняются относительной сохранностью коры психомоторного сектора.

И все же основные, наиболее тяжелые патоморфологические изменения в ЦНС при каждом из этих заболеваний не идентичны, что объясняет большое различие в клинических картинах БП и БА. Так, глубокое поражение передне-лобного отдела при БП выражается в нарушении динамического синтеза во второй сигнальной системе, сопровождающемся исключительной косностью функциональных связей. В первой стадии БП, связанной с более умеренным нарушением функционального состояния передне-лобных отделов, поражаются более сложные формы динамического стереотипа действия, которые проявляются универсальной моторной апраксией, так называемым слабоумием произвольного действия. При этом при переключении с одной формы действия на другую выступают явления инертности и затрудненности образования нового стереотипа адаптивного действия.

При БА на фоне атрофии в ткани мозга выступают глубокие дегенеративные изменения, преимущественно ограниченные областями, где организуется наиболее высококоразвитая психическая деятельность – это поля 40, 39, 37, 19, 20, 9, 11. Характерны более глубокие нарушения оптико-пространственного отдела коркового анализатора (височно-теменные и теменно-затылочные системы) и слухоречевого анализатора. При

БП большие нарушения в структуре и деятельности полей 39, 37, 21 и 20 приводят к тяжелым расстройствам аналитико-пространственных и временных нарушений.

Результаты биохимических исследований подтвердили, что при БА, повышенное содержание холестерина в организме больных приводит к увеличению продукции Аβ, высокие концентрации которого в свою очередь ингибируют синтез холестерина. С другой стороны в высоких концентрациях Аβ полимеризуется с образованием отложений амилоида в ткани мозга, что составляет морфобиохимическую основу главных признаков БА [10, 11, 12].

По результатам настоящего исследования Аβ нами рассматривается как функциональный компонент липопротеинов высокой плотности и очень высокой плотности, и, следовательно, как прямой участник липидного метаболизма. Этот факт предполагает взаимосвязь нарушенного метаболизма Аβ и липидов при БА. Показано, что аминокислотная последовательность Аβ уникальна и не имеет гомологии ни с одним другим известным белком. Кроме того, эволюционный консерватизм последовательности пептида предполагает, что Аβ относится к категории нормальных белков организма, состоящего из 39-43 аминокислотных остатков и являющегося протеолитическим продуктом своего предшественника-трансмембранного гликопротеина. Локальное увеличение концентрации Аβ в веществе мозга может быть адаптивной реакцией, призванной снизить синтез липидов в клетках, но с другой стороны, быть причиной полимеризации пептида и, следовательно, патогенетической основой амилоидогенеза [7, 14, 15].

Таким образом, при БА и сенильной деменции имеют место выраженные нарушения липидного метаболизма: уменьшение этерификации холестерина плазмы крови, локальные изменения липидного состава ткани мозга и нарушение молярного соотношения фосфолипидов и холестерина. Результаты наших исследований показали, что БА, которая является наиболее частой причиной слабоумия связана с несколькими факторами риска, такими как наследственность, возраст, а также чрезмерные и пролонгированные стресс-обуславливающие ситуации.

Выводы. Одним из основных патогенетических факторов развития болезни Пика является мобилизации холестеринаных депо головного мозга и обширный распад миелина нервных волокон, значительно и преимущественно представленный в белом веществе полушарий большого мозга. Патогенетический фактор, способствующий расщеплению и мобилизации липидов, вероятнее всего, проникает через сосудистую стенку системы гемомикроциркуляции и гематоэнцефалический барьер.

При болезни Пика атрофический процесс с нарушением структуры и функции шванновских клеток и глубокие реактивные изменения миелиновой субстанции находятся в тесной связи. По-видимому, этот деструктивный процесс связан с нарушением метаболических процессов в организме, особенно в отношении структуры фосфолипидов мозга. В отличие от болезни Пика при болезни Альцгеймера, повышенное содержание холестерина в плазме крови и спинномозговой жидкости больных приводит к увеличению продукции Аβ, высокие концентрации которого в свою очередь ингибируют синтез холестерина. С другой стороны в высоких концентрациях Аβ полимеризуется с образованием отложений амилоида в ткани мозга, что составляет морфологическую и биохимическую основу главных морфобиохимических признаков болезни Альцгеймера и других родственных лобно-височных нейродегенеративных заболеваний.

Литература

1. *Автандилов, Г.Г.* Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов.– М.: Медицина, 2002.– 240 с.
2. *Кадыков, А.С.* Болезнь Альцгеймера: механизмы развития и перспективы лечения / А.С.Кадыков, А.В. Кадыков //Фарматека.– 2009.– №7.– С.55–57.
3. *Козырев, К.М.* Патогенез и клинко-морфологические особенности нейродегенеративных заболеваний у долгожителей различных климатических районов Северного Кавказа / К.М. Козырев, З.Р. Тутаева //Вестник новых медицинских технологий.– 2005.– Т.ХІІ.– №3–4.– С.120–124.
4. *Козырев, К.М.* Структурно-функциональная характеристика некоторых областей головного мозга при шизофрении, болезни Альцгеймера и дементных состояний сосудистого генеза / К.М. Козырев, Т.Т. Березов, Т.В. Закс // Владикавказский медико-биологический вестник.– 2009-2010.– Т.ІХ.– С.92–97.
5. *Кудинова, Н.В.* Влияние амилоида бета на этерификацию холестерина в плазме крови и на синтез липидов в культуре клеток печени человека / Н.В. Кудинова, Т.Т. Березов, К.М. Козырев, Г.Ш. Бурбаева, А.Р. Кудинов // Журн. Вопр. биол., медицин, и фармацевт. химии.– 1998.– № 2.– С.13–16.
6. *Кудинов, А.Р.* Роль липидов в процессах нейропластичности и нейродегенерации. Автореферат дисс... . докт. биол.наук / А.Р. Кудинов.– М., 2007.– 45 с.
7. *Левин, О.С.* Неврологические нарушения при болезни Альцгеймера / О.С. Левин, С.И. Гаврилова, Л.В. Жданеева //Журн. неврол.– 2010.– Т.110.– №7.– С.4–8.
8. *Ойфа, А.И.* Сенильный церебральный амилоидоз / А.И. Ойфа. – М.: Медицина, 1987.– 192 с.
9. *Русских, В.Н.* Патологическая анатомия и патогенез психических заболеваний / В.Н. Русских, В.М. Банщиков, В.В. Русских.– М.: Медицина, 1969.– 376 с.

10. Успенская, О. Патогенетические и нейрохимические основы развития болезни Альцгеймера / О. Успенская, В. Захаров // Врач.– 2010.– № 4.– С.72–74.
11. Яхно, Н.Н. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение / Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская // Рус. Мед.журн.– 2002.– Т.10.– №25.– С.1143–1146.
12. Beta-amyloid peptide free radical fragments initiate synaptosomal lipoperoxidation in a sequence- specific fashion: Implication to Alzheimer's disease / D.A. Butterfield [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun.–1994.– Vol. 200.– P.710–715.
13. Glenner, G.G. Alzheimer's disease: initial report of the purification and of a novel cerebrovascular amyloid. / G.G. Glenner, C.W. Wong // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 1984.– vol. 120.– N 3.– P. 885–890.
14. Brain cholesterol, statins and Alzheimer's disease / C.Kirsch [et al.] // Pharmacopsych.– 2003.– P. 13–19.
15. Koudinov, A.R. Cholesterol, statins, and Alzheimer disease / A.R. Koudinov, T.T. Berezov // PLoSMed.– 2005.– 2 (3).– P. 81.