

Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М.,
 Лупанов И.А., Киливаева Г.А., Ализаде М.Р.
 Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования

В 1887 г. врач Императорской медико-хирургической академии С.А. Беляков впервые описал отложения амилоида в головном мозге больных с деменцией. Позже, в 1906 г., А. Альцгеймер выявил у больной с клиническими признаками слабоумия амилоидные бляшки (АБ) и тау-клубки. На протяжении следующих 100 лет, в ходе развития концепции амилоидного происхождения болезни Альцгеймера (БА), были подтверждены многочисленные связи между накоплением АБ в мозге и когнитивным снижением. И если в начале «амилоидной эпохи» многие исследователи считали причиной болезни гиперпродукцию бета-амилоидного белка (Аβ), то в последние годы все чаще указывают на дефект механизмов клиренса Аβ, особенно после открытия лимфатической системы головного мозга. Также рассматривается роль в развитии заболевания нарушения гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь железа и меди.

Амилоидная гипотеза БА послужила основой для нескольких направлений в разработке лекарственных средств: ингибиторов ферментов-секретаз, иммуномодулирующих препаратов для активной и пассивной иммунизации. Однако за последние 20 лет в клиническую практику внедрен лишь один препарат для лечения БА — Акатинол мемантин, ингибитор NMDA-рецепторов и глутаматергической эксайтотоксичности. Представляют интерес данные, полученные в новых исследованиях Акатинола мемантина, указывающие на его способность в определенной степени влиять на основные патофизиологические процессы, лежащие в основе развития когнитивных нарушений при патологии альцгеймеровского типа.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; амилоидная гипотеза; амилоидные бляшки; лечение болезни Альцгеймера; тау-протеин; секретазы; моноклональные антитела.

Контакты: Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

Для ссылки: Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):4–10.

The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments

Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Naumov K.M., Lupanov I.A., Kiliwaeva G.A., Alizade M.R.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

In 1887, S.A. Belyakov, a physician of the Imperial Medical and Surgical Academy, first described amyloid deposits in the brain of patients with dementia. Later, in 1906, A. Alzheimer revealed amyloid plaques and tau tangles in a patient with clinical signs of dementia. Over the following 100 years, the development of the concept of the amyloid origin of Alzheimer's disease (AD) confirmed numerous relationships between the brain accumulation of APs and cognitive decline. And if at the beginning of the amyloid era many researchers considered that the disease was caused by amyloid beta (Aβ) protein overproduction, in recent years they have increasingly pointed to a defect in the mechanisms of Aβ clearance, especially after the discovery of the lymphatic system of the brain. The role of disturbed homeostasis of redox-active metals, primarily iron and copper, in the development of the disease is also considered.

The amyloid hypothesis of AD has served as the basis for several areas in the design of drugs, such as secretase inhibitors, immunomodulatory drugs for active and passive immunization. However, only one drug (Akatinol memantine, an inhibitor of NMDA receptors and glutamatergic excitotoxicity) for the treatment of AD has been introduced into clinical practice over the past 20 years. Of interest are the data obtained in new studies of Akatinol memantine, which suggest that the latter is able to some extent affect the main pathophysiological processes underlying the development of cognitive impairment in Alzheimer-type pathology.

Keywords: Alzheimer's disease; amyloid hypothesis; amyloid plaques; treatment of Alzheimer's disease; tau protein; secretase, monoclonal antibodies.

Contact: Vladimir Yuryevich Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

For reference: Litvinenko IV, Emelin AYu, Lobzin VYu, et al. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):4–10.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-4-10

Поиск эффективных лекарственных средств, способных остановить прогрессирование деменции, продолжается на протяжении всей долгой истории изучения этого заболевания. Всеобщее увлечение «единственно верной» и самой

удобной для объяснения механизмов развития болезни Альцгеймера (БА) гипотезой «амилоидного каскада» в какой-то степени привело к тому, что она была принята патофизиологами и неврологами всего мира как доминирующая

и стала основой для нескольких направлений в разработке препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза БА. За последние 25 лет на эти исследования потрачены огромные средства, но ни один из препаратов так и не вышел на рынок. Означает ли это, что амилоидная гипотеза ошибочна? Нет. Однако очевидно наличие острых и необъяснимых противоречий, которые делают невозможным целостное восприятие этой стройной на первый взгляд теории.

Вопросы истории

В 1887 г. в Императорской медико-хирургической академии (ныне Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова) было проведено фундаментальное исследование. Врач С.А. Беляков в докторской диссертации описал амилоидные бляшки (АБ) у пожилых лиц с деменцией: «На некоторых тонких срезах найдены “фойз” (очаги), резче окружающих частей окрашивающиеся кармином, в которых как бы вкраплены круглые, гомогенные, несколько блестящие амилоидные тела. Что в данном случае я имел дело с амилоидным веществом, а не с другими патологическими продуктами, например, гиалинового перерождения тканей, до известной степени сходными в оптическом отношении с первым, может служить характерным доказательством окраска его от 1/2 раствора йода в красно-бурый цвет, переходящий от прибавления почти такого же раствора серной кислоты в фиолетовый» [1]. Обнаружение амилоидных включений С.А. Беляков пытался объяснить деструкцией миелина и образованием амилоида из так называемых паукообразных клеток: «...в появлении амилоидных тел в нервных центрах видны результаты уклонения от нормы в химических процессах тканевых элементов». Он утверждал, что «в основе амилоидного перерождения нервных центров лежит не синтез, а распад». Описанные С.А. Беляковым клиническая картина и изменения головного мозга при слабоумии во многом совпадают с верифицированными 19 годами позже А. Альцгеймером патоморфологическими находками, характерными для заболевания, которое в последующем было названо его именем [2].

В 1907 г. А. Альцгеймер опубликовал историю болезни Августы Д., 51 года, в течение 4 лет наблюдавшейся в госпитале для душевнобольных и больных эпилепсией во Франкфурте-на-Майне и умершей в апреле 1906 г. [3]. Этот клинический случай был доложен ученым на 37-м заседании Юго-Западного общества немецких психиатров в Тюбингене 3 ноября 1906 г. Доклад назывался «Tiber Eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde» («О своеобразном заболевании коры головного мозга»). Представленные результаты исследования срезов мозга Августы Д. отображали изменения, которые сегодня считаются основными патоморфологическими признаками БА: утрата нейронов, а также накопление АБ и нейрофибрилярных клубков (НФК). Особенность этого случая состояла в том, что данные изменения были обнаружены в мозге женщины в возрасте всего 55 лет и были гораздо более выраженными, чем у пациентов, страдающих старческим слабоумием. Между тем сам А. Альцгеймер интерпретировал найденные АБ и тау-клубки как результат сосудистого повреждения головного мозга, а не как причину заболевания. Термин «болезнь Альцгеймера» был предложен позже, в 1910 г., Э. Крепелином, директором Королевской психиатрической клиники в Мюнхене, куда А. Альцгеймер перешел работать из Франкфурта.

Амилоидная гипотеза

В последующие 100 лет, в ходе развития амилоидной гипотезы, были установлены многочисленные связи между накоплением АБ в мозге и возникновением когнитивного снижения. Дополнительным подтверждением этой гипотезы стало то, что как при генетически-детерминированной, так и при спорадической форме БА, наблюдаются идентичные патоморфологические изменения. Однако если в первом случае очевидна роль именно нарушения синтеза бета-амилоидного белка (Аβ), то при спорадических вариантах столь однозначного признания роли патологического амилоидогенного пути до сих пор нет. То, что БА с ранним началом (генетически-детерминированная форма) и БА с поздним началом (спорадическая форма) представляют собой заболевания одного спектра, было установлено в 1984 г., когда G.G. Glenner и C.W. Wong [4] выделили Аβ из церебральной коры и впервые предположили, что именно его отложения и являются причиной развития БА. С этого момента берет начало современная амилоидная гипотеза БА. В 1985 г. был верифицирован ген, кодирующий белок-предшественник амилоида (APP), локализованный на 21-й хромосоме. В 1992 г. J.A. Hardy и G.A. Higgins [5] официально сформулировали амилоидную гипотезу, но затем механизмы развития заболевания неоднократно уточнялись. И если в начале «амилоидной эпохи» многие исследователи причиной болезни считали гиперпродукцию Аβ, то в последние годы, особенно после открытия лимфатической системы головного мозга, все чаще обсуждается роль дефекта механизмов клиренса Аβ.

APP обнаружен во многих тканях организма, в которых он является нормальным трансмембранным белком, однако его физиологические функции окончательно не установлены. Предполагается участие APP в процессах обучения, запоминания, нейропластичности, включая синаптогенез, что может рассматриваться как важный элемент нейрорепродукции [6, 7]. Существует множество изоформ APP, наиболее распространенные из которых: APP695, APP751, APP770. Изоформа APP695 встречается преимущественно в нервной системе, APP751 – в других тканях. В клетке APP подвергается протеолизу различными протеазами: α-, β- и γ-секретазами. В норме секреция Аβ не приводит к нарушениям, поскольку в здоровой ткани мозга есть баланс между продукцией пептида и его удалением. Физиологическая функция Аβ достоверно неизвестна.

Процесс протеолитического расщепления APP возможен двумя путями: неамилоидогенным, приводящим к образованию растворимого α-амилоида, и амилоидогенным, в результате которого формируются нерастворимые и склонные к агрегации фрагменты Аβ. Основное отличие этих путей заключается в активации работы так называемой β-секретазы при амилоидогенном механизме на фоне конкурентного ингибирования физиологической α-секретазы.

Нарушение гомеостаза редокс-активных металлов, в первую очередь железа и меди, в последнее время рассматривается как составляющая патогенеза БА [8]. Показано, что нарушение гомеостаза данных металлов вовлечено в процесс синтеза Аβ, гиперфосфорилированного тау-белка и окислительного стресса нейронов [9, 10]. Большая часть предшественника Аβ в норме расщепляется неамилоидогенным путем с помощью α-секретазы и далее γ-секретазы с образованием нетоксичного пептида р3. При амилоидоген-

Соотношение процессов продукции и расщепления Аβ при старении и БА

Показатель	Продукция Аβ	Расщепление/клиренс Аβ	Баланс амилоидного белка
Возрастные изменения	Не изменена	Небольшое снижение	Очень медленное накопление
Спорадическая БА	Не изменена	Значительное снижение	Медленное накопление
Генетически-детерминированная БА	Увеличена	Не изменены	Быстрое накопление

ном пути APP сначала расщепляется β-секретазой и далее — γ-секретазой с образованием Аβ. Стимуляция α-секретазы, следовательно, способствует снижению образования Аβ. За активацию α-секретазы и перевод пути расщепления предшественника Аβ в сторону пептида р3 отвечает белок фурин [11]. Повышение уровня железа приводит к снижению активности фурина, активации β-секретазы и переходу на амилоидогенный путь расщепления APP, в то время как снижение уровня железа запускает неамилоидогенный путь. Накопление тау-белка в нейрофибрилярных клубочках вызывает индукцию гемоксигеназы, которая катализирует разрушение гема, стимулируя дополнительное высвобождение железа, что, в свою очередь, может запустить реакцию Фентона. В 2015 г. были опубликованы данные 7-летнего наблюдения за 91 пациентом без когнитивных нарушений, 144 пациентами с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и 67 пациентами с БА. В этом исследовании была показана отрицательная корреляционная связь уровня ферритина с результатами оценки когнитивных функций, а также отрицательное прогностическое значение уровня ферритина и преобразования УКН в БА. Также продемонстрировано, что уровень ферритина коррелирует с носительством изоформы E₄ гена аполипопротеина E (*ApoE₄*) [12]. В другом исследовании с помощью линейной регрессионной модели установлено, что исходный уровень ферритина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определял последующее ухудшение церебрального метаболизма глюкозы при позитронно-эмиссионной томографии в группе больных с высоким соотношением t-tau/Aβ₄₂ (β[SE]=-0,066 [0,017]; p=0,002) при отсутствии какого-либо влияния на метаболизм мозга у лиц в низком соотношением t-tau/Aβ₄₂ в ЦСЖ (β=-0,029; p=0,554) [13]. Эти результаты позволяют говорить о существенной роли нарушений церебрального гомеостаза железа в инициации и прогрессировании БА.

Разница в физиологической сущности АБ в том, что β-пептид и его олигомеры чрезвычайно нейротоксичны [14]. В то же время α-амилоид (Аβ) обладает нейропротективными свойствами [15]. Именно нарушение соотношения готовых пептидов и является предиктором развития БА. Если количество синтезируемого Аβ становится больше количества Аβ, то запускается каскад патологических событий, приводящих к деменции. Однако простой гиперпродукции патологического белка недостаточно для возникновения заболевания, важное значение при этом имеют и механизмы элиминации склонного к агрегации Аβ.

Выведение Аβ из головного мозга, по современным данным, играет даже большую роль в патогенезе БА, нежели его агрегация. Для амилоидного белка возможны пять основных вариантов утилизации: 1) отложение в паренхиме мозга в виде бляшек; 2) расщепление протеиназами (например, неприлизином); 3) выведение через гематоэнцефалический барьер; 4) отложение в стенках артерий различного

калибра с развитием микро- и макроангиопатии; 5) дренаж через интерстициальную жидкость в периваскулярных пространствах Вирхова–Робена с последующим выведением. Последний механизм клиренса амилоида, как показали новейшие исследования, имеет определяющее значение и связан с физиологической дилатацией периваскулярных пространств в ночное время при снижении диастолического артериального давления, что улучшает выведение Аβ [16]. В дальнейшем с участием щелевых контактов астроцитов, образованных белком аквапорином-4, Аβ перемещается по так называемой глимфатической системе из периваскулярного параартериального в периваскулярное венозное пространство и выводится через лимфатические сосуды в оболочках мозга в шейные лимфатические узлы.

Таким образом, уровень Аβ в головном мозге определяется балансом между его продукцией и расщеплением/клиренсом (см. таблицу).

С возрастом естественным образом снижается ферментативная активность и тех пептидов, которые в норме расщепляют Аβ, в частности неприлизина [17]. В случае генетически детерминированной БА клиренс первично не нарушен, а мутации в генах пресенилина-1, пресенилина-2 и в гене APP повышают синтез белка и, соответственно, приводят к его отложению в коре мозга.

Дополнительное влияние на амилоидогенез оказывают различные варианты белка *ApoE*, синтез которого кодируется одноименным геном. Его значение в развитии патологии ЦНС хорошо изучено. Белок *ApoE* играет роль в связывании и транспорте Аβ, его элиминации, а выраженность этой связывающей активности как раз и определяется его структурой при соответствующем генотипе. Среди трех аллельных вариантов (ε2, ε3, ε4) гена аллель ε3 наиболее широко представлен в популяции, и поэтому генотип ε3/ε3 считается нейтральным в отношении риска БА. В свою очередь, белок *ApoE₂* является протективным фактором. Белок *ApoE₄*, в отличие от других изоформ, не может участвовать в образовании дисульфидных связей из-за отсутствия остатков цистеина и тем самым предупреждать агрегацию Аβ, что повышает риск развития БА, снижает возраст начала клинических проявлений и предопределяет высокое число и плотность АБ в коре головного мозга. Для развития БА необходимо преодоление критического уровня Аβ в головном мозге, и у носителей гена *ApoE₄* этот критический уровень становится ниже. Носительство *ApoE ε4/ε4* в 35 раз повышает риск БА, *ApoE ε3/ε4* — в 4,2 раза для лиц в возрасте 60–69 лет.

С патологическим амилоидозом тесно связан еще один процесс, лежащий в основе повреждения нейронов при БА, — гиперфосфорилирование тау-белка. В норме, являясь растворимым аксональным белком, тау-протеин обеспечивает стабильность микротрубочек внутренней мембраны нейронов и везикулярного транспорта. Измене-

ния тау-белка приводят к разрыву аксонального транспорта и повреждению внутриклеточных органелл, включая митохондрии. НФК являются маркером нейродегенерации и коррелируют с уменьшением количества нейронов и тяжестью БА. Процесс присоединения и расщепления фосфатных групп обеспечивается соответствующими ферментами, которые регулируют процессы тау-фосфорилирования. В норме «деполимеризация» фибрилл происходит под действием киназ-ферментов, переносящих фосфатные группы на белки. При развитии заболевания специфические ферменты серин/треонин- и тирозин-протеинкиназы, а именно гликогенсинтаза киназа-3 (GSK-3), циклинзависимая киназа-5 (CDK-5) и обладающая сродством к микротрубочкам регуляторная киназа (MARK), под действием олигомеров Аβ вызывают патологическое гиперфосфорилирование тау-белка с разрушением цитоскелета и образованием внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений [18]. Гиперфосфорилированный тау-белок является нерастворимым и самостоятельно связывается в парные скрученные филаментные структуры, образуя НФК. При формировании нейрофибрилл тау-белок теряет свою функцию и приобретает нейротоксические свойства. Подобно олигомерам Аβ, промежуточные агрегаты измененных тау-молекул являются цитотоксичными.

Долгое время оставался нерешенным вопрос: что первично при БА — образование амилоидных бляшек или НФК? Для НФК установлены более устойчивые корреляции между их плотностью, локализацией и выраженностью клинических проявлений при БА. Однако тау-протеиновые нейрофибриллы неспецифичны для БА и наблюдаются при целом ряде других нейродегенеративных заболеваний, сцепленные гены которых локализируются на 17-й хромосоме. В некоторых исследованиях показано, что топографическое и временное распределение и выраженность амилоидной и тау-патологии в церебральной коре не коррелируют между собой. Н. Vraak и Е. Vraak [19] установили, что НФК появляются раньше в энторинальной коре, и при этом не всегда присутствуют АБ. Данное противоречие сегодня трактуется как подтверждение более значимой нейротоксичности несвязанных олигомеров Аβ по сравнению с агрегированными формами. Возможно также, что несовпадение локализации АБ и НФК обусловлено тем, что АБ образуются в аксональных терминалях, а НФК являются внутриклеточными [20]. Тем не менее есть мнение, что именно тау-патология служит ключевым механизмом в развитии БА или по крайней мере процессы патологического амилоидоза и гиперфосфорилирования тау-белка развиваются параллельно, оказывая взаимоотягощающий эффект. Не вызывает сомнения, что в последующем именно прогрессирование тау-патологии определяет течение нейродегенеративного процесса.

Таким образом, гипотеза «амилоидного каскада» постулирует, что избыточное образование и депонирование нерастворимых фибриллярных форм Аβ с их последующей агрегацией в бляшки является иницирующим событием в патогенезе БА. А в дальнейшем имеют значение нейротоксические механизмы, образование НФК, которые необратимо приводят к синаптической и нейрональной потере (см. рисунок).

В настоящее время считается, что растворимые нефибриллярные Аβ₄₂-олигомеры даже более важны в нейродегенеративном каскаде, чем АБ. Показана связь олигомеров с

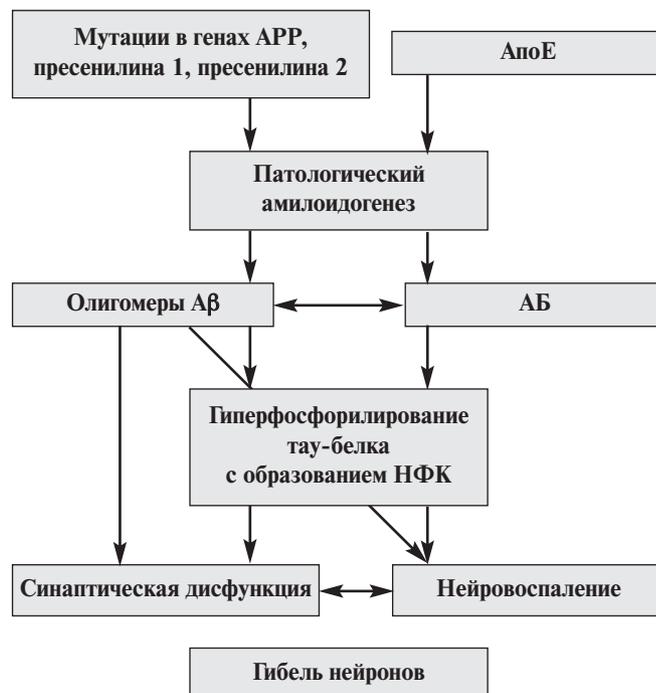
активностью воспалительных реакций, митохондриальной дисфункцией, образованием свободных радикалов, окислительным стрессом и гиперфосфорилированием тау-белка, что вызывает синаптическую дисфункцию и нейротрансмиссивный дефицит. На животных моделях установлено, что введение олигомеров Аβ в гиппокамп мышей вызывает уменьшение плотности дендритов, ингибирование нейрофизиологических клеточных реакций и мнестические расстройства. Однако не всегда наличие депозитов амилоида приводит к снижению синаптической плотности, и, в свою очередь, выраженные нарушения в работе синапсов могут наблюдаться в отсутствие амилоидоза [21, 22].

«Амилоидная гипотеза» на долгие годы прочно завладела умами ученых и послужила основой для создания нескольких направлений в исследовании потенциально действенных при БА лекарственных средств. Идея, положенная в основу исследований, была проста и логична: раз причина развития БА — нарушение синтеза белка, то нужно остановить гиперпродукцию склонного к агрегации пептида.

Лекарственные средства

Одним из первых препаратов, влияющих на синтез Аβ, стал таренфлурбил (нестероидный противовоспалительный препарат R-флурбипрофен), появившийся в 2006 г. Было показано, что, помимо ингибирования циклооксигеназы, он способен угнетать работу γ-секретазы и продукцию Аβ₄₂. Результаты доклинических испытаний показали, что препарат уменьшал содержание свободного Аβ₄₂ в мозге и число АБ. Однако клинические исследования успехом не увенчались. Лечение значимо не замедляло прогрессирования когнитивных и функциональных нарушений [23].

В 2008 г. был разработан другой ингибитор γ-секретазы, с которым связывали большие надежды, — семагестат. Клиническое исследование с участием более чем 2600 пациентов, проходившее в 31 стране, не продемонстрировало



Гипотеза «амилоидного каскада»

преимуществ препарата по сравнению с плацебо. Позже было установлено, что его неэффективность связана с низкой проницаемостью субстанции через гематоэнцефалический барьер [24]. История получила продолжение, когда были проанализированы экспериментальные данные, полученные за несколько лет до клинического испытания: на модели трансгенных мышей, лишенных пресенилина-1, а значит, имеющих низкую активность γ -секретазы, была выявлена более высокая частота развития злокачественных новообразований кожи [25]. В 2013 г. был опубликован подробный отчет о клиническом исследовании семагестата и стало очевидно, что у пациентов, получавших высокие дозы препарата, клинический исход был хуже, чем в группе плацебо, и у них тоже отмечались случаи онкологической патологии кожи [26]. Эти негативные эффекты объясняются важнейшей ролью γ -секретазы, как оказалось, не только в амилоидогенезе, но и расщеплении более чем 100 других белков, например белка Notch, который необходим для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток [27]. Для активации неамилоидогенного пути метаболизма APP изучались возможности использования молекул, способных влиять на активность α -секретазы: агонисты α -секретазы из семейства металлопротеиназ ADAM-10 и 17 (Gemifibrozil), мелатонин, агонисты серотониновых 5-HT₄-рецепторов, но и эти попытки не дали результата.

Следующим этапом борьбы с патологическим амилоидогенезом стал поиск эффективных ингибиторов β -секретазы. Компания «Lilly» представила препарат LY2886721, который изучался при легкой БА и УКН. Однако исследование, включившее более 6000 пациентов, не дошло до III фазы из-за гепатотоксичности препарата. В настоящее время продолжается исследование еще одного ингибитора β -секретазы — эленбестата. Разработаны и другие средства, селективно блокирующие β - и γ -секретазы (LY450139, Avagacestat, GRL-834, TAK-070), способные влиять на агрегацию амилоида (Tramiprosate, Curcumin) и тау-фосфорилирование (метиленовый синий), уменьшать митохондриальную дисфункцию (димебон), оказывать нейропротективный, антиоксидантный (Etanercept, Xaliproden, витамины E, C) и противовоспалительный (Rosiglitazone, CHF 5074) эффекты.

В последние годы основной акцент в клинических исследованиях был сделан на иммуномодулирующую терапию с использованием методов активной и пассивной иммунизации. Первые результаты, полученные в экспериментах, вселяли огромную надежду: при иммунизации лабораторных мышей число АБ сокращалось на 86%. Однако попытка экстраполировать результаты исследования на человека привела к неожиданным негативным последствиям: в исследовании II фазы AN-1792 у 6% испытуемых развивался подострый менингоэнцефалит, в то время как подобные эффекты у животных не наблюдались. А антитела к вакцине вырабатывались лишь у 20% испытуемых.

В этой связи исследования были перенаправлены в сторону так называемой пассивной иммунизации. Одним из первых компанией «Pfizer» был синтезирован бапинеzumаб — препарат моноклональных антител к А β ₄₂ человека. Но его применение в течение 72 нед также оказалось неэффективным. Кроме того, у части пациентов (4–11%, в зависимости от дозы) отмечались микрогеморрагии [28].

Соланезумаб — еще один препарат моноклональных антител к А β -пептидам, причем растворимым, но не к фиб-

риллярной форме нерастворимого А β . В двух рандомизированных исследованиях, включавших 2052 участника и длившихся 18 мес, не получено подтверждения его эффективности [29].

Адуканумаб, препарат, содержащий антитела к фибриллярной форме пептида А β , уменьшал число АБ, однако его клиническая эффективность также оказалась недостаточной по сравнению с плацебо.

На сегодняшний день пассивная анти-А β -иммунизация остается основной стратегией лечения. Соланезумаб, как считается, обладает способностью воздействовать на мономеры А β , адуканумаб связывает агрегированный А β , а бапинеzumаб связывает мономеры, растворимые олигомеры и разрушает АБ. Однако проблема всех этих препаратов в том, что действительное уменьшение амилоидной нагрузки на головной мозг не предотвращало прогрессирования деменции. Кроме того, разрушение АБ сопровождалось микрокровоизлияниями. Механизм такого явления точно не установлен, но предполагается, что моноклональные антитела взаимодействуют и с А β ₄₀, который депонируется преимущественно в церебральных сосудах микроциркуляторного русла.

Неудачи применения терапевтических антиамилоидных стратегий привели к тому, что в настоящее время серьезной критике и пересмотру подвергается вся гипотеза «амилоидного каскада». Актуальным остается вопрос: почему АБ достаточно часто (до 40%) обнаруживаются в головном мозге у здоровых пожилых людей? Может быть, гиперпродукция А β и образование АБ — это физиологический процесс, сопровождающий старение? Предложено несколько объяснений такого парадокса: для развития токсического эффекта и появления клинических симптомов необходимо, чтобы АБ представляла собой фибриллярное образование; токсический эффект развивается при связывании с ионами металла; важное значение имеет уровень когнитивного резерва конкретного индивида; необходимы дополнительные условия для развития клинической картины [30]. Кроме того, известная гетерогенность в рамках БА может быть обусловлена различиями именно на уровне патогенеза заболевания.

Тем не менее важно выяснить: связано ли образование АБ с дебютом БА? Не является ли накопление А β и тау-белка следствием нейродегенерации, а не ее причиной? Все чаще обсуждается гипотеза ведущей и иницирующей роли тау-патологии, а не β -амилоидоза [31]. При этом, как часто бывает в медицине, высказываются различные мнения, нередко диаметрально противоположные, и в качестве аргументов приводятся вполне обоснованные научные данные. Возможно, противоречия будут разрешены, если удастся представить картину патологических изменений в целом, а не анализировать отдельные ее фрагменты.

Патогенез заболевания не ограничивается лишь нейротоксическим влиянием А β и тау-патией. В ряде исследований показано, что количество агрегированных форм А β не только не увеличивается по мере прогрессирования заболевания, но даже может уменьшаться вследствие выведения из глиальных клеток [32]. При этом тау-патология неуклонно прогрессирует, что подтверждается данными исследования ЦСЖ и позитронно-эмиссионной томографии с лигандами тау-белка.

Таким образом, сами АБ не являются инициальным этапом болезни, а возникают уже как следствие накопления

токсичных олигомеров амилоида, которые как раз и вызывают дисметаболическое повреждение нейронов [33].

Растворимые олигомеры и промежуточные формы амилоида — наиболее токсичные формы Аβ и, что важно, особенно токсичны они для глии и синапсов. Аккумуляция Аβ способствует нарушению его удаления через гематоэнцефалический барьер (в том числе вследствие воспалительных изменений в глии) и по ходу периваскулярных пространств Вирхова–Робена. Олигомеры Аβ быстро и избирательно связываются с синаптическими терминалями, блокируя как пре-, так и постсинаптические рецепторы преимущественно возбуждающего (но не тормозного) типа. Действие Аβ на формирование новых синапсов, рост и ветвление отростков нейронов зависит от амилоидной нагрузки, и его можно назвать дозозависимым. Это приводит к быстрому снижению экспрессии рецепторов, ответственных за реализацию механизмов обучения и памяти, таких как NMDA и EphB2 [34].

В этот драматический период нейротоксического влияния амилоида дополнительными, а возможно, и ведущими причинами выступают связанные с возрастом, условиями жизни, наличием факторов риска морфологические и функциональные изменения в различных структурах головного мозга, в первую очередь затрагивающие синаптическую передачу [35]. Дополнительное влияние также оказывает истощение протективных механизмов защиты нейронов (система убиквитина и фагосомно-лизосомный комплекс), заключающееся в нарушении выведения дефектных белковых соединений из клетки. Результатом прогрессирующей синаптической утраты, нейродегенерации и нарушений нейрональной защиты и становится формирование АБ и НФК. В случаях семейных форм БА мутации в генах, кодирующих APP и пресенилины, избыточное образование патологических форм белка перегружают защитную систему, которая не справляется с нагрузкой; при спорадических формах в качестве провоцирующих факторов выступают возраст-ассоциированные средовые факторы и факторы риска [36].

Таким образом, можно предположить, что низкая эффективность терапии обусловлена ее началом на поздних стадиях заболевания, когда выраженный нейродегенеративный процесс уже развился. Возникает вопрос: применима ли концепция «терапевтического окна» в лечении нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА? Возможность ранней диагностики доклинических форм БА с использованием современных ликворологических и нейровизуализационных биомаркеров позволяет начать дифференцированную терапию достаточно рано [37].

В настоящее время продолжается исследование только препарата гантенерумаб, и в качестве основной задачи

рассматривается возможная его эффективность на додементной стадии заболевания при минимально выраженных симптомах [38].

Таким образом, за последние 20 лет в повседневную клиническую практику не внедрено ни одного нового препарата для лечения БА. Единственный одобренный в 2003 г. для лечения умеренно тяжелой и тяжелой БА препарат — это Акатинол мемантин, ингибитор NMDA-рецепторов и глутаматергической эксайтотоксичности. Экспериментальные исследования показали, что мемантин способен в определенной степени влиять на основные патофизиологические процессы, вызывающие развитие когнитивных нарушений при патологии альцгеймеровского типа. Установлено, что применение Акатинола мемантина приводит к ингибированию продукции, агрегации растворимых форм Аβ (1–42) и способствует распаду уже агрегированных фибрилл. Также отмечена возможность препарата влиять и на другие звенья патогенеза БА. Он ингибирует фосфорилирование тау-белка, снижает уровень интерлейкина 1β во фронтальной коре и гиппокампе и фактора некроза опухоли α в гиппокампе, тем самым влияя на воспалительные реакции микроглии. Клиническая эффективность Акатинола мемантина при БА подтверждена в многочисленных исследованиях [39]. Установлено не только замедление прогрессирования деменции, но и уменьшение скорости атрофии гиппокампа, что свидетельствует о нейропротективном эффекте [40]. Кроме того, Акатинол мемантин хорошо переносится и действует на аффективные и поведенческие симптомы деменции. На сегодняшний день он рекомендован для лечения БА любой степени тяжести.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что различные лекарственные средства способны влиять на течение нейродегенеративного процесса. Вероятно, это обусловлено тем, что патогенез развития когнитивных нарушений при БА включает сразу несколько факторов, каждый из которых по-своему важен на различных этапах заболевания. Переоценка значения «амилоидного каскада», гиперфосфорилирования тау-белка или других патологических процессов не позволяет увидеть целостной картины происходящих изменений и оптимизировать подходы к терапии. В связи с этим более перспективным представляется дифференцированное применение различных патогенетических и симптоматических средств в зависимости от стадии заболевания, функционального статуса пациента. Кроме того, необходимо пересмотреть одновекторный подход к поиску «идеального» лекарственного средства в пользу препаратов с мультимодальным действием на различные звенья патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков СА. О патологоанатомических изменениях центральной нервной системы при старческом слабоумии. Дис. докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 1887. 72 с. [Belyakov SA. On pathological and anatomical changes of the central nervous system in senile dementia. Dis. doct. med. sci. Saint-Petersburg; 1887. 72 p.]
2. Одинак ММ, Литвиненко ИВ, Емелин АЮ и др. Патоморфологические изменения при деменции: приоритет отечественных исследователей. Журнал неврологии и психиат-

рии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):28-34. [Odinak MM, Litvinenko IV, Emelin AYU, et al. Pathomorphological changes in dementia: the priority of domestic researchers. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):28-34. (In Russ.)].
3. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie und phychish-Gerichtliche Medizin*. 1907;64:146-8.
4. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease:

Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984 May 16;120(3):885-90.
5. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10;256(5054):184-5.
6. Huber G, Bailly Y, Martin JR, et al. Synaptic betaamyloid precursor proteins increase with learning capacity in rats. *Neuroscience*. 1997 Sep;80(2):313-20.

7. Nalivaeva NN, Turner AJ. The amyloid precursor protein: A biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Lett.* 2013 Jun 27;587(13):2046-54. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.010. Epub 2013 May 16.
8. Goozee K, Chatterjee P, James I, et al. Elevated plasma ferritin in elderly individuals with high neocortical amyloid- β load. *Mol Psychiatry.* 2018 Aug;23(8):1807-1812. doi: 10.1038/mp.2017.146. Epub 2017 Jul 11.
9. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(4):879-95. doi: 10.3233/JAD-2009-1010.
10. Ayton S, Fazlollahi A, Bourgeat P. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline. *Brain.* 2017 Aug 1;140(8):2112-2119. doi: 10.1093/brain/awx137.
11. Guillemot J, Canuel R, Essalmani, et al. Implication of the proprotein convertases in iron homeostasis: proprotein convertase 7 sheds human transferrin receptor 1 and furin activates hepcidin. *Hepatology.* 2013 Jun;57(6):2514-24. doi: 10.1002/hep.26297. Epub 2013 May 15.
12. Ayton S, Faux NG, Bush AI. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE. *Nat Commun.* 2015 May 19;6:6760. doi: 10.1038/ncomms7760.
13. Diouf I, Fazlollahi A, Bush AI, Ayton S. Cerebrospinal fluid ferritin levels predict brain hypometabolism in people with underlying β -amyloid pathology. Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. *Neurobiol Dis.* 2019 Apr;124:335-339. doi: 10.1016/j.nbd.2018.12.010. Epub 2018 Dec 14.
14. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The amyloid-oligomer hypothesis: Beginning of the third decade. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(s1):S567-S610. doi: 10.3233/JAD-179941.
15. Kuruva CS, Reddy PH. Amyloid beta modulators and neuroprotection in Alzheimer's disease: A critical appraisal. *Drug Discov Today.* 2017 Feb;22(2):223-233. doi: 10.1016/j.drudis.2016.10.010. Epub 2016 Oct 27.
16. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Emelin A.Yu, Lobzin V.Yu, Vorob'ev SV. *Kognitivnye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachei* [Cognitive disorders: a guide for doctors]. Moscow; 2019. 416 p.]
17. Hellstrom-Lindahl E, Ravid R, Nordberg A. Age-dependent decline of neprilysin in Alzheimer's disease and normal brain: Inverse correlation with A beta levels. *Neurobiol Aging.* 2008 Feb;29(2):210-21. Epub 2006 Nov 13.
18. Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol Med.* 2009 Mar;15(3):112-9. doi: 10.1016/j.molmed.2009.01.003. Epub 2009 Feb 24.
19. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
20. De Lacoste M, White CL^{3rd}. The role of cortical connectivity in Alzheimer's disease pathogenesis: a review and model system. *Neurobiol Aging.* 1993 Jan-Feb;14(1):1-16.
21. Boncristiano S, Calhoun ME, Howard V, et al. Neocortical synaptic bouton number is maintained despite robust amyloid deposition in APP23 transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2005 May;26(5):607-13.
22. Spires TL, Meyer-Luehmann M, Stern EA, et al. Dendritic spine abnormalities in amyloid precursor protein transgenic mice demonstrated by gene transfer and intravital multiphoton microscopy. *J Neurosci.* 2005 Aug 3;25(31):7278-87.
23. Kukar T, Prescott S, Eriksen JL, et al. Chronic administration of R-flurbiprofen attenuates learning impairments in transgenic amyloid precursor protein mice. *BMC Neurosci.* 2007 Jul 24;8:54.
24. Li-Blatter X, Beck A, Seelig A. P-glycoprotein-ATPase modulation: the molecular mechanisms. *Biophys J.* 2012 Mar 21;102(6):1383-93. doi: 10.1016/j.bpj.2012.02.018. Epub 2012 Mar 20.
25. Xia X, Qian S, Soriano S, et al. Loss of presenilin 1 is associated with enhanced beta-catenin signaling and skin tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10863-8. Epub 2001 Aug 21.
26. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):341-50. doi: 10.1056/NEJMoa1210951.
27. Haapasalo A, Kovacs DM. The many substrates of presenilin-1-secretase. *J Alzheimers Dis.* 2011;25(1):3-28. doi: 10.3233/JAD-2011-101065.
28. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):322-33. doi: 10.1056/NEJMoa1304839.
29. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):311-21. doi: 10.1056/NEJMoa1312889.
30. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2014 Sep 18;2:135. doi: 10.1186/s40478-014-0135-5.
31. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018 Jan 30;12:25. doi: 10.3389/fnins.2018.00025. eCollection 2018.
32. Armstrong RA, Nochlin D, Sumi M, Alvard EC. Neuropathological changes in the visual cortex in Alzheimer's disease. *Neurosci Res Commun.* 1990;6(3):163-71.
33. Paroni G, Bisceglia P, Seripa D. Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(2):493-510. doi: 10.3233/JAD-180802.
34. Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, et al. A β Oligomer-Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of Connectivity in Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 2007 Jan 24;27(4):796-807.
35. Carroll BJ. Ageing, stress and the brain. Endocrine Facets of Ageing. Novartis Foundation Symposium 2002;242:26-36.
36. Armstrong RA. A critical analysis of the 'amyloid cascade hypothesis'. *Folia Neuropathol.* 2014;52(3):211-225.
37. Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):18-25. [Litvinenko IV, Emelin AYu, Lobzin VYu, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25
38. Huang YM, Shen J, Zhao HL. Major Clinical Trials Failed the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):841-844.
39. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 10;10(4):e0123289.
40. Schmidt R, Ropele S, Pendl B, et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *Folia Neuropathol.* 2014;52(3):211-25. doi:10.1136/jnnp.2007.141648.

Поступила 1.09.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.