

*В. В. Ермилов, А. А. Нестерова*

## **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ**

*Волгоградский государственный медицинский университет*

**Резюме:** исследовано 336 глаз и головной мозг, взятый у 171 трупа селективными методами с применением фотометрической насадки ФМЭЛ-1А проводили выявление амилоида и его типов. Наиболее часто встречалась сочетанная локальная форма амилоидоза глаза (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). Интенсивность свечения амилоидных отложений в сосудах головного мозга была более выражена, чем в сосудах хориоидеи, где помимо крупных сосудов, чаще встречались более интенсивные бета-амилоидные отложения, а интенсивное свечение амилоида при реакции с тиофлавином Т более ярко выражена. Старческий амилоидоз глаза в сочетании со старческим церебральным амилоидозом возникает на восьмом десятилетии жизни и их частота возрастает по мере старения.

**Ключевые слова:** Амилоидоз, болезнь Альцгеймера, возрастная макулярная дегенерация, хориоидея.

**Актуальность.** Болезнь Альцгеймера (БА), нейро-дегенеративное 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 бета-амилоида, и образование внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений в результате гиперфосфорилирования тау-белка [8,11,12]. 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 Н фактора системы комплемента (СFН) и, как следствие, устойчивой воспалительной реакции, сопровождающейся отложением агрегатов внеклеточного бета-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 требует 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 значительной 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 бета-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 бета-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.

**Материал 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 амилоид-положительных 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]. **Полученные 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 бета-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. Бета-амилоид обнаружен в супрахориоидальном слое, в стенках крупных, средних, мелких сосудов и сосудах хориокапиллярного слоя. В стенках крупных сосудов и хориокапилляров бета-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 тиофлавином 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. — М., 1990.
2. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 13, 35–36.
3. Е.А. Егоров, И.А. Романенко. Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения возрастной макулярной дегенерации //Офтальмология.- 2009. -Том 6.- № 1.- С.87-93.
4. Ермилов В. В., Трофименко О. В. Старческий локальный амилоидоз заднего отдела глаза.// Тезисы докл. 7 съезда офтальмол. – ч.1. – 2000. – 433 с.
5. V.Ermilov, O. Machonina. The role of retinal pigment epithelium cells in amiloidogenesis of senile local eye amiloidosis with age-related macular degeneration // 23rd European Congress of Pathology. 27 August – 1 September 2011. Helsinki. // Virchow's Arch (2011)459 (Suppl 1): S1 – S329. P.190
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. – М., 2001. – 315с.
7. Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Лагутина Ю.М. Современные аспекты патогенеза, клиники и медикаментозного лечения неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. – 2006. – Т. 7. – № 3. – С. 99–102.
8. Barrow CJ, Small DH. Abeta peptide and Alzheimer's disease: celebrating a century of research. 2007.
9. Gass J.D. Choroidal neovascular membranes their visualization and treatment// Trans.Am.Acad. Ophthal. Otolaryng. – 1973. Vol. 77– P. 310–320.
10. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.S. Age-related macular degeneration. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2004. 238 p.
11. Iseri PK, Altinas O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. J Neuroophthalmol. 2006;26(1)18–24.
12. Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH. The Alzheimer's A $\beta$ -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:11830–11835.
13. Lip P. L., Blann A. D., Hope-Ross M. et al. Age-related macular degeneration in associated with increased vascular endothelial growth factor, hemoreology and endothelial dysfunction.// Ophthalmol. – 2001. – v.108. – №4. – p.705 – 710
14. Leon J. Thal at al. The Role of Biomarkers in Clinical Trials for Alzheimer Disease, 2006. PMS
15. Luibl V, Isas JM, Kaye R, Glabe CG, Langen R, Chen J. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers. J Clin Invest. 2006;116:378–385.
16. Ning A, Cui J, To E, Ashe KH, Matsubara J. 2008; Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. Invest Ophthalmol Vis Sci.;49(11):5136–5143.
17. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. Clin Neurophysiol. 2001;112(10)1860–1867.
18. Parnell M, Guo L, Abdi M, Cordeiro MF. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models. 2012; Int J Alzheimers Dis. 2012:786494.
19. Yoshida T, et al. (2005) The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration. J Clin Invest 115:2793–2800.
20. Chiu K, Chan TF, Wu A, Leung IY, So KF, Chang RC. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina? 2012;34(3):633-49.

VV Ermilov, AA Nesterova

## PATHOGENETIC CORRELATION BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Volgograd State Medical University

**Abstract:** studied 336 eyes and brain, taken from 171 corpses selective methods with photometric Primea nozzle FMEL-1A was performed revealing amyloid and its types. The most commonly encountered form of amyloidosis combines local eyes (60.5% of cases). When combined with AMD asthma in women (mean age 77 years) showed amyloid aged 10 years earlier, and 2 times more likely than men (mean age - 72.3 years). The intensity of the luminescence of amyloid deposits in the vessels of the brain was more pronounced than in the choroidal vessels, where in addition to large vessels, often encountered more intense beta-amyloid deposits and intense glow by reaction with amyloid thioflavin T more pronounced. Senile amyloidosis eyes combined with senile cerebral amyloidosis occurs in the eighth decade of life, and their frequency increases with aging.

**Keywords:** amyloidosis, Alzheimer's disease, age-related macular degeneration, horiodeya.

### References:

1. Avtandilov G. G. Medicinskaja morfometrija. — M., 1990.
2. Alpatov S.A., Shhuko A.G., Urneva E.M., Malyshev V.V. Vozrastnaja makuljarnaja degeneracija. M.: GJeOTAR–Media, 2010. S. 13, 35–36.
3. E.A. Egorov, I.A. Romanenko. Sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki, kliniki i lechenija vozrastnoj makuljarnoj degeneracii //Oftal'mologija.- 2009. -Tom 6.- № 1.- S.87-93.
4. Ermilov V. V., Trofimenko O. V. Starcheskij lokal'nyj amiloidoz zadnego otdela glaza.// Tezisy dokl. 7 sezda oftal'mol. – ch.1. – 2000. – 433 s.
5. V.Ermilov, O. Machonina. The role of retinal pigment epithelium cells in amiloidogenesis of senile local eye amiloidosis with age-related macular degeneration // 23rd European Congress of Pathology. 27 August – 1 September 2011. Helsinki. // Virchow's Arch (2011)459 (Suppl 1): S1 – S329. P.190
6. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shhikova E.B. Okislitel'nyj stress. – M., 2001. – 315c.
7. Kiseleva T.N., Kravchuk E.A., Lagutina Ju.M. Sovremennye aspekty patogeneza, kliniki i medikamentoznogo lechenija nejekssudativnyh form vozrastnoj makuljarnoj degeneracii // Klinicheskaja oftal'mologija. – 2006. – T. 7. – № 3. – S. 99–102.
8. Barrow CJ, Small DH. Abeta peptide and Alzheimer's disease: celebrating a century of research. 2007.
9. Gass J.D. Choroidal neovascular membranes their visualization and treatment// Trans.Am.Acad. Ophthal. Otolaryng. – 1973. Vol. 77– P. 310–320.
10. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.S. Age-related macular degeneration. Berlin; Heidelberg: Springer–Verlag, 2004. 238 p.
11. Iseri PK, Altinas O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. J Neuroophthalmol. 2006;26(1)18–24.
12. Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH. The Alzheimer's A $\beta$ -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:11830–11835.
13. Lip P. L., Blann A. D., Hope–Ross M. et al. Age-related macular degeneration in associated with increased vascular endothelial growth factor, hemoreology and endothelial dysfunction.// Ophthalmol. – 2001. – v.108. – №4. – r.705 – 710
14. Leon J. Thal at al. The Role of Biomarkers in Clinical Trials for Alzheimer Disease, 2006. PMS

15. Luibl V, Isas JM, Kaye R, Glabe CG, Langen R, Chen J. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers. *J Clin Invest.* 2006;116:378–385.

16. Ning A, Cui J, To E, Ashe KH, Matsubara J. 2008; Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;49(11):5136–5143.

17. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(10):1860–1867.

18. Parnell M, Guo L, Abdi M, Cordeiro MF. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models. 2012; *Int J Alzheimers Dis.* 2012:786494.

19. Yoshida T, et al. (2005) The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 115:2793–2800.

20. Chiu K, Chan TF, Wu A, Leung IY, So KF, Chang RC. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina? 2012;34(3):633-49.

**Сведения об авторах:** В.В.Ермилов-д.м.н., профессор, заведующий кафедрой судебной медицины Волгоградского государственного медицинского университета; А.А.Нестерова-к.м.н., доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии Волгоградского государственного медицинского университета