



ГІПОТЕЗИ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ЗВ'ЯЗОК ІЗ АКТИВНІСТЮ ГІПОТАЛАМУСУ

Автори Тимофіїв Д.В.,
Данукало М.В.,
Кріжановський Р.В.

19 травня 2022 р.

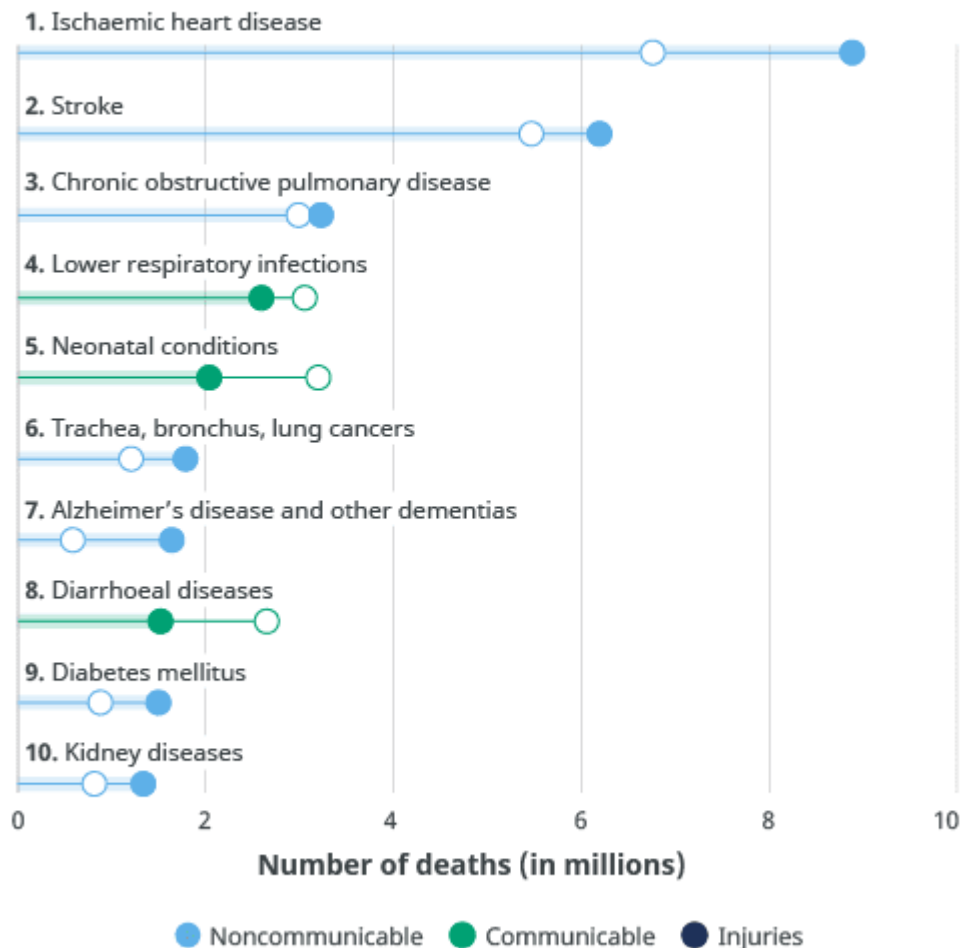
Науковий керівник: д.мед.н., проф. Ганчева О.В.,



Провідні причини смерті у всьому світі

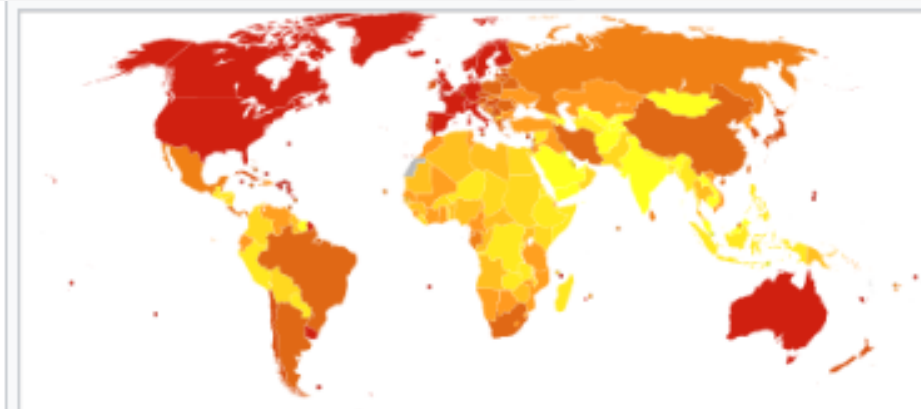
Leading causes of death globally

○ 2000 ● 2019



Source: WHO Global Health Estimates.

9 December 2020



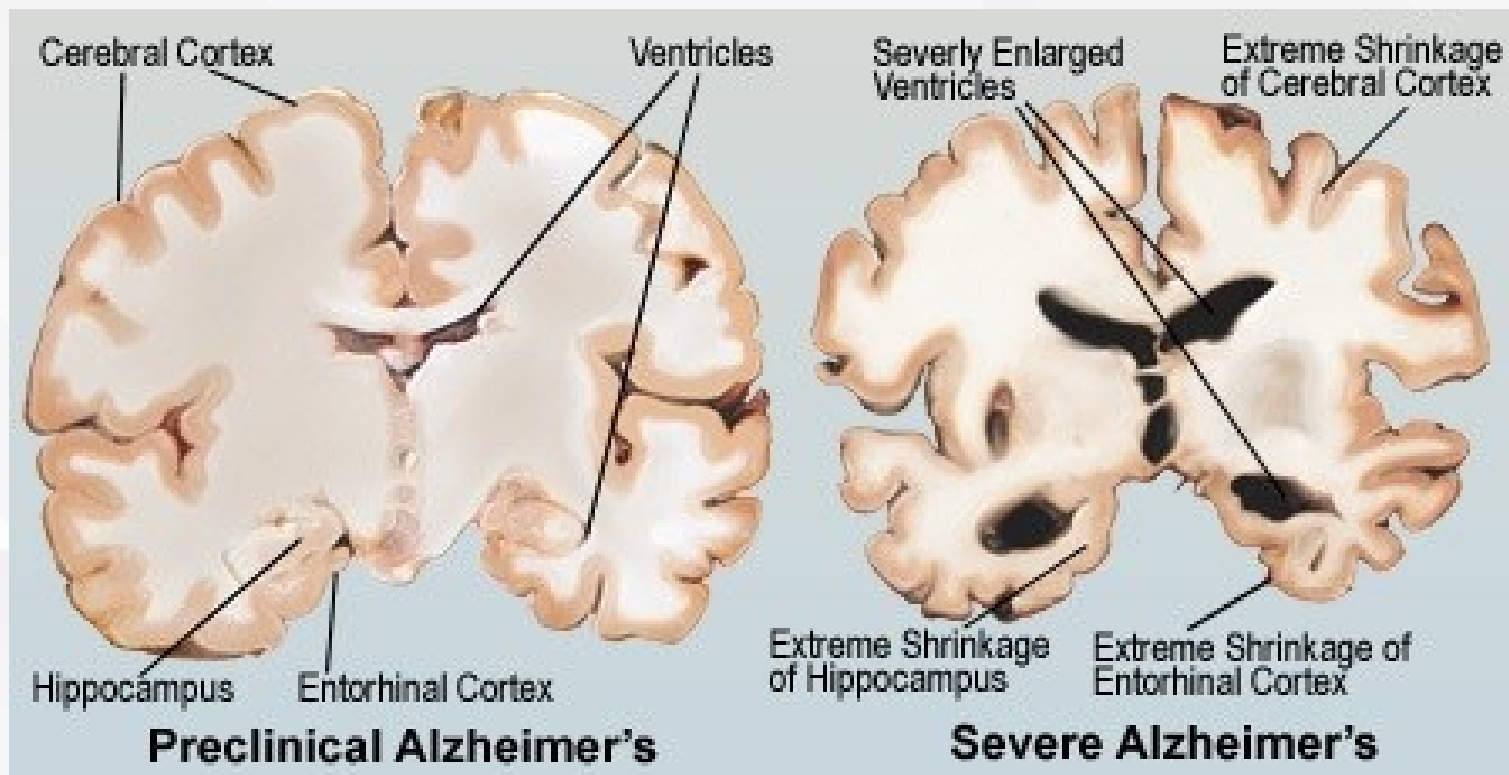
Deaths per million persons in 2012 due to dementias including Alzheimer's disease



World Health Organization

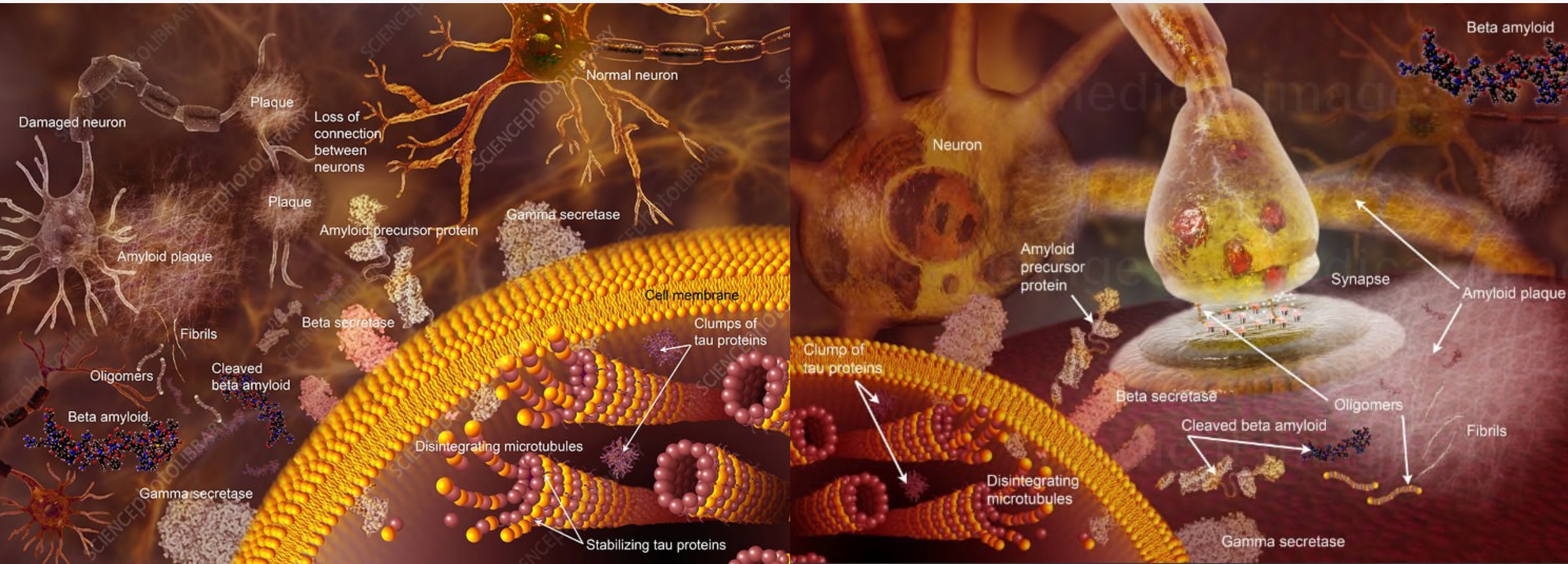


Хвороба Альцгеймера – нейродегенеративне поліетіологічне захворювання, яке характеризується прогресуючими порушеннями поведінки та когнітивних функцій





Патогенетичний механізм

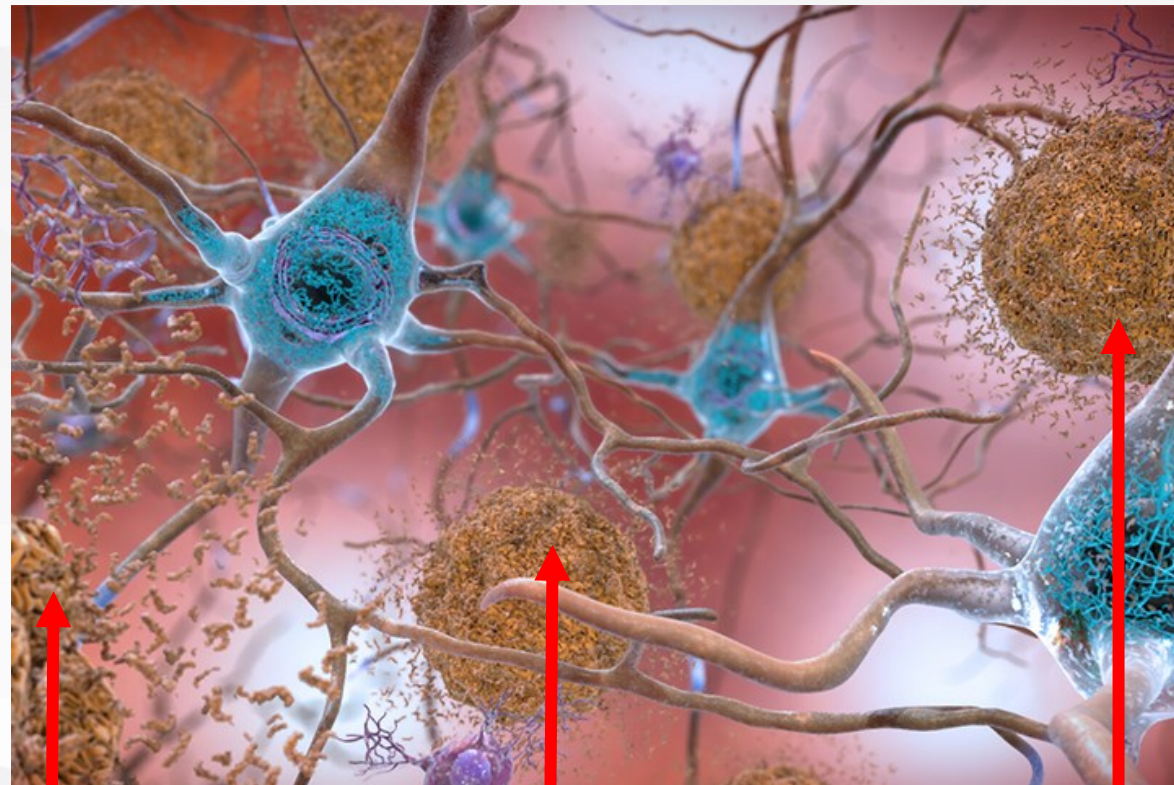
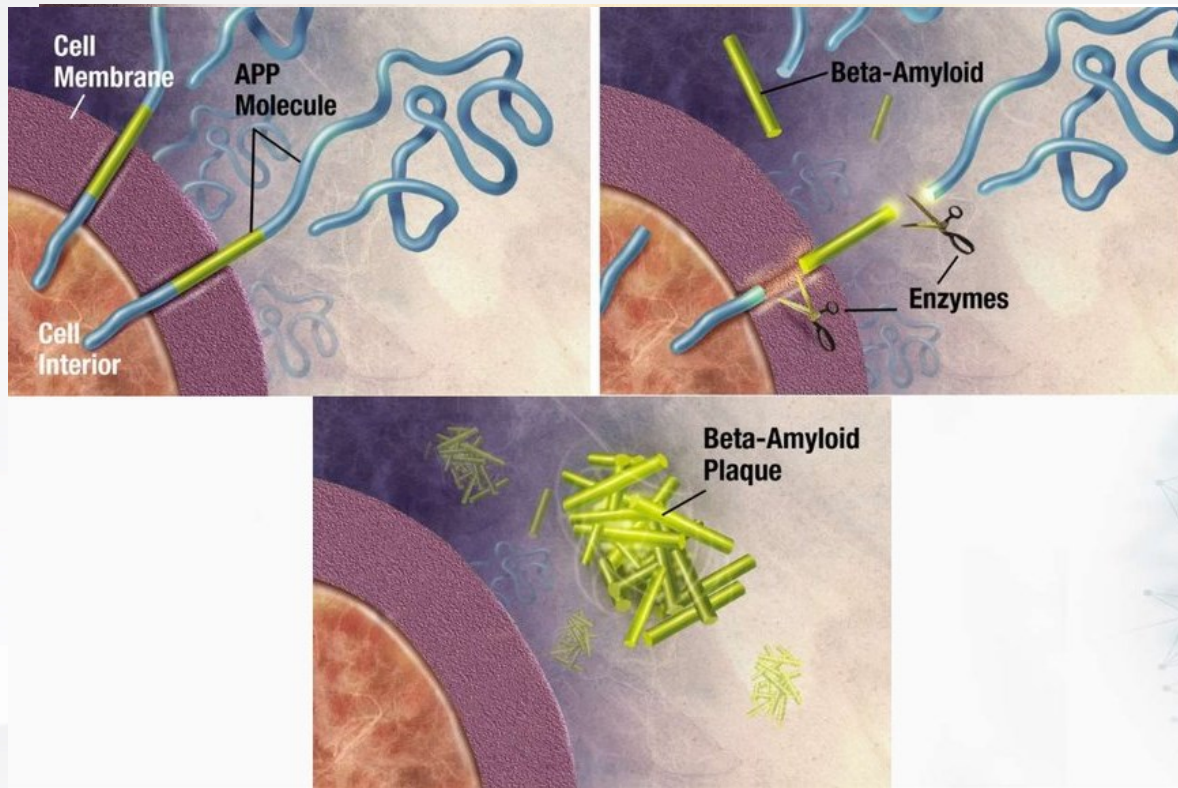


(CAROL & MIKE WERNER/VISUALS UNLIMITED, INC /SCIENCE PHOTO LIBRARY)



Патогенетичний механізм

β – амілоїд Амілоїдні бляшки



β – амілоїд / Амілоїдні бляшки

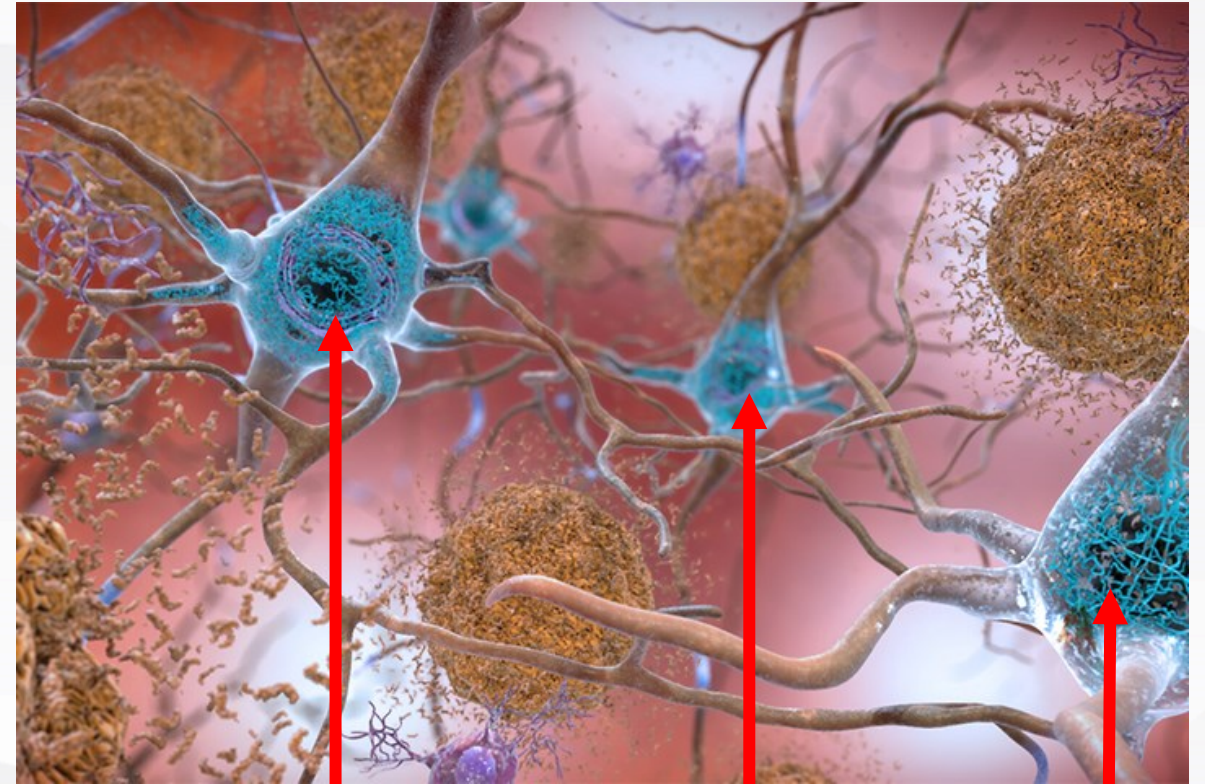
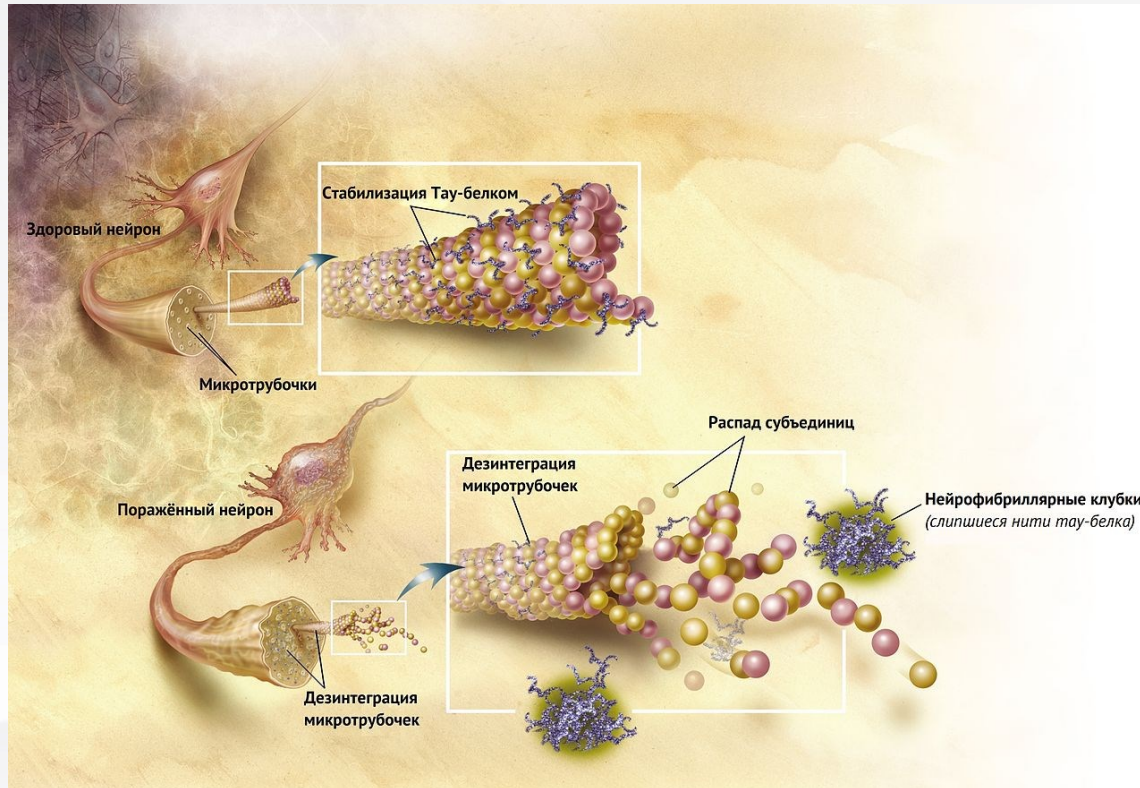
(National Institute Of Ages / National Institutes Of Health)

The U.S. Congress created the Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR)



Патогенетичний механізм

Тау білок Нейрофібрилярні клубки



Протеїн tau / Нейрофібрилярні клубки (NFTs)

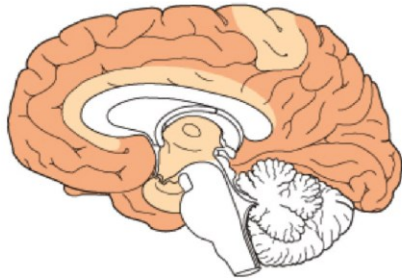
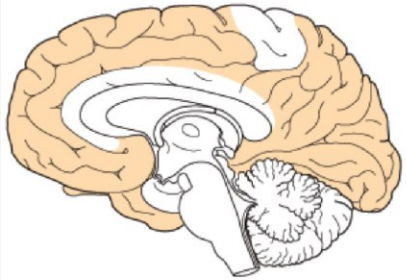
(National Institute Of Ages / National Institutes Of Health)

The U.S. Congress created the Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR)

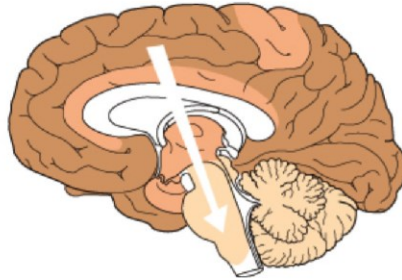


Нейродегенерація

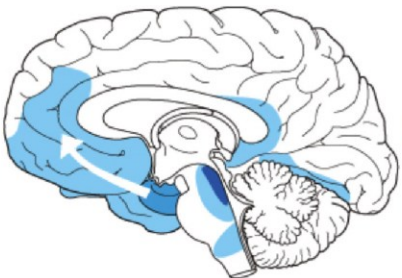
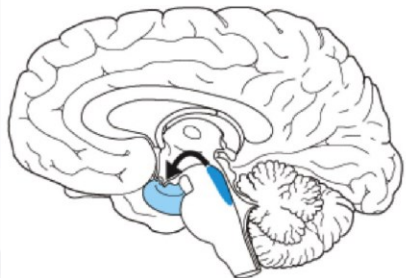
amyloid- β deposits



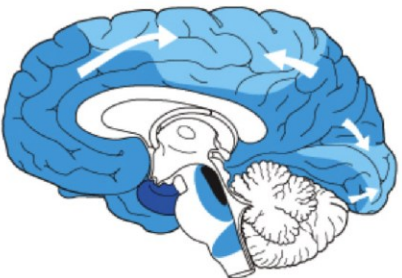
Alzheimer's disease



tau inclusions

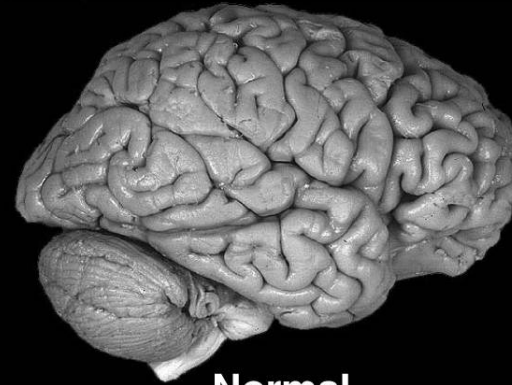


Alzheimer's disease

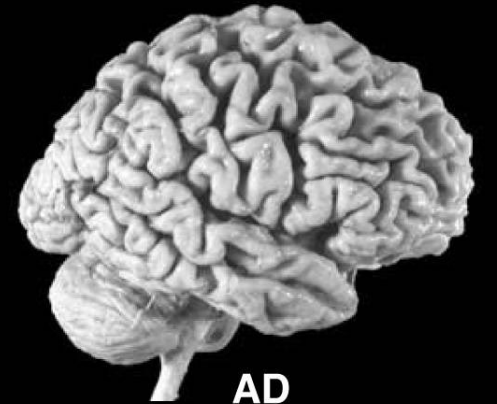


(Zhentao Zhang, 2017)

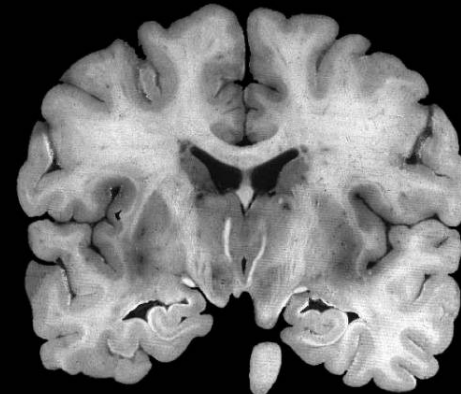
Brain Atrophy in Advanced Alzheimer's Disease



Normal



AD



06.123A



**Морфологічні
нейродегенеративні зміни**

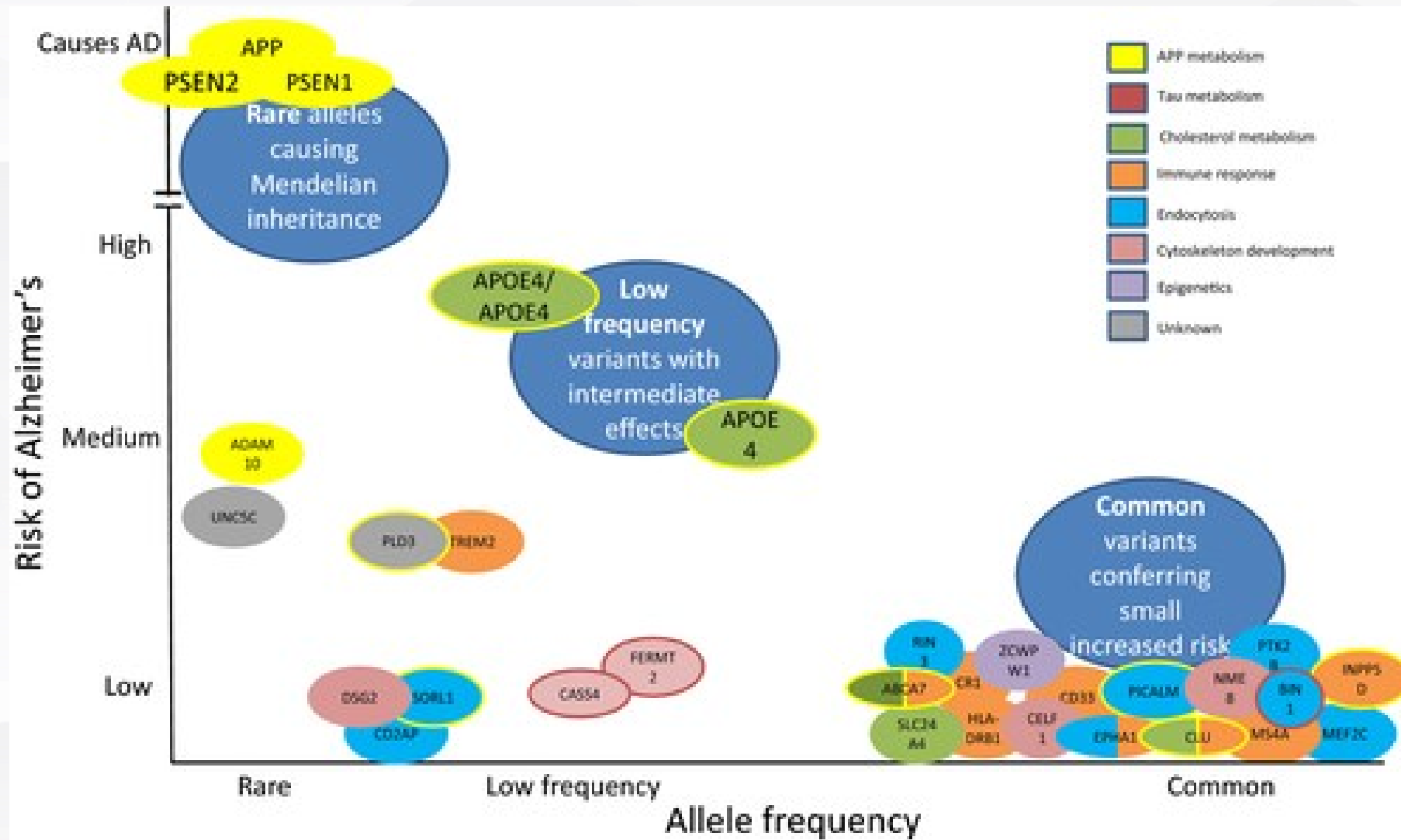
**ПРОГРЕСУВАНН
Я
ХВОРОБИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

**Низький рівень
регенерації та
нейрогенезу**

**Високий рівень
нейродеструкції**



Генетична гіпотеза

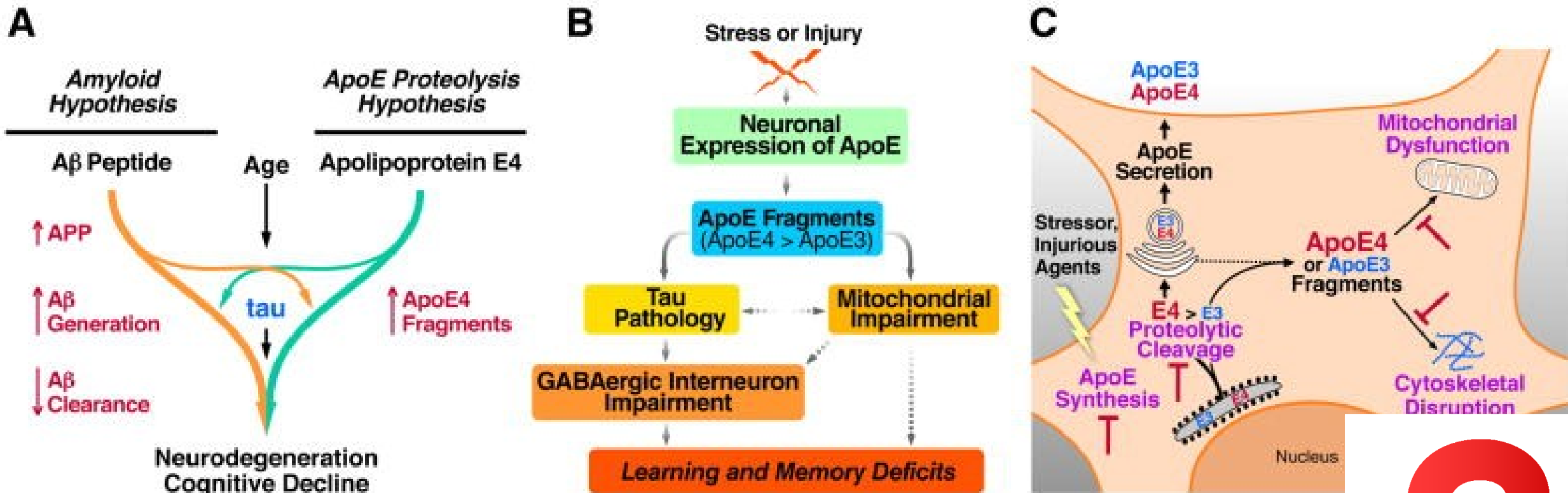


(CA Lane, 2017)





Генетична гіпотеза



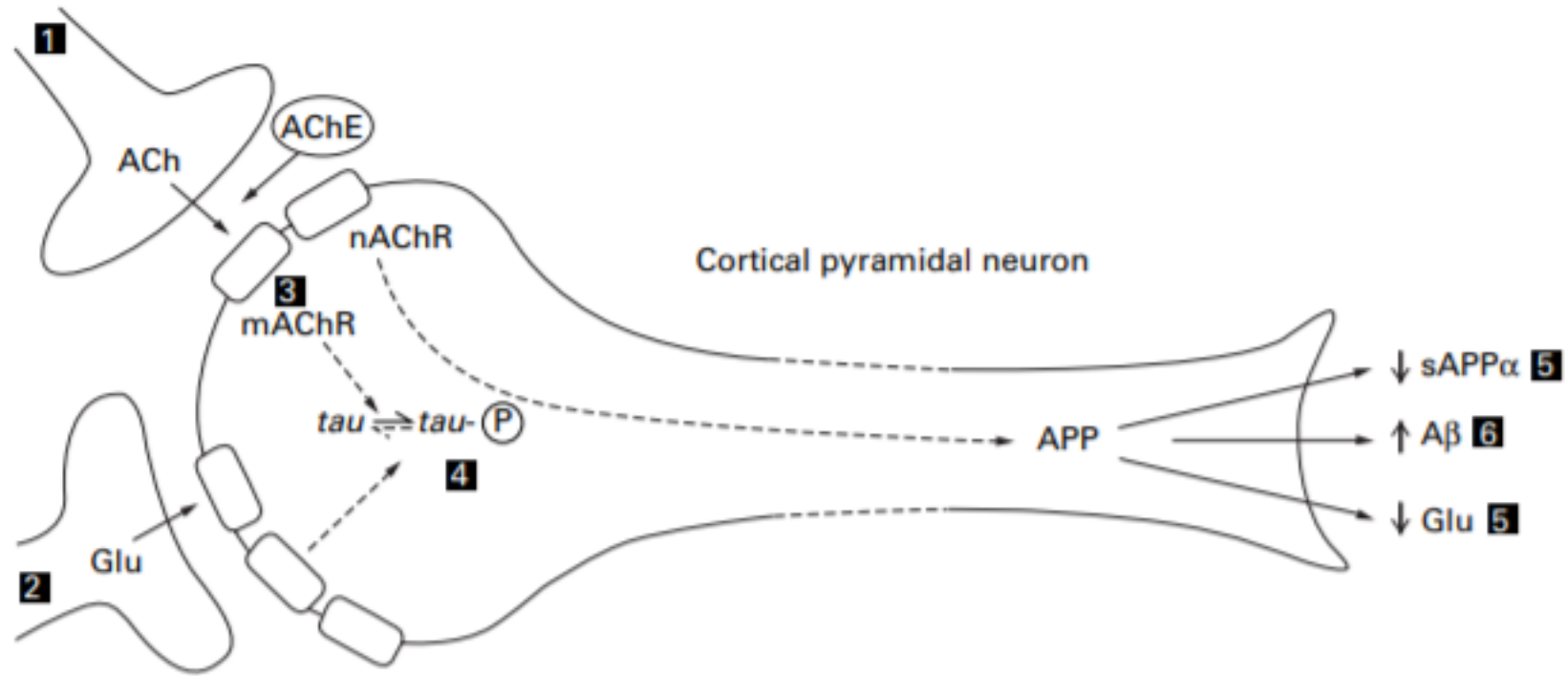
(Yadong Huang, 2013)





Холінергічна гіпотеза

A Proposed neurochemical changes in Alzheimer's disease

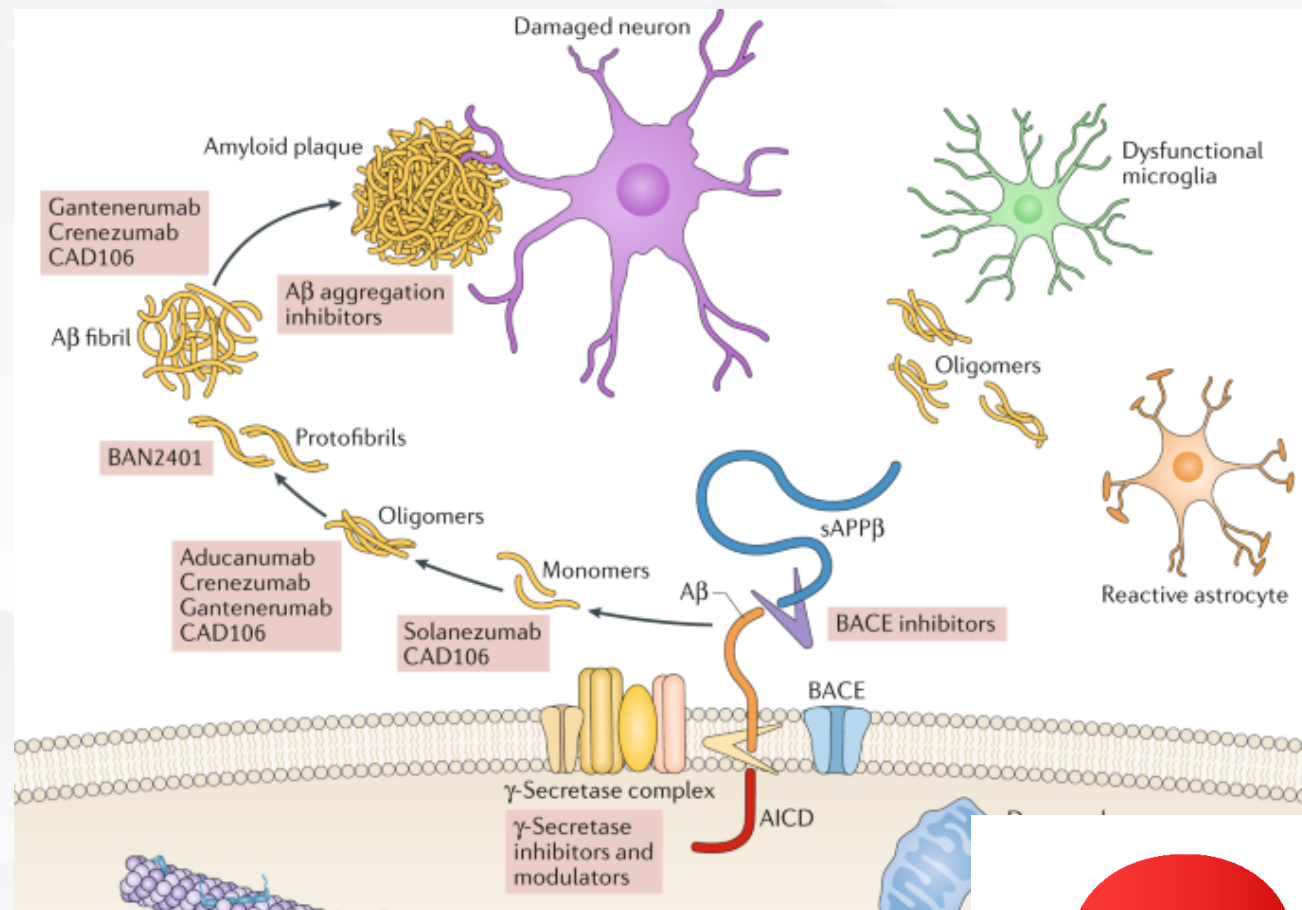
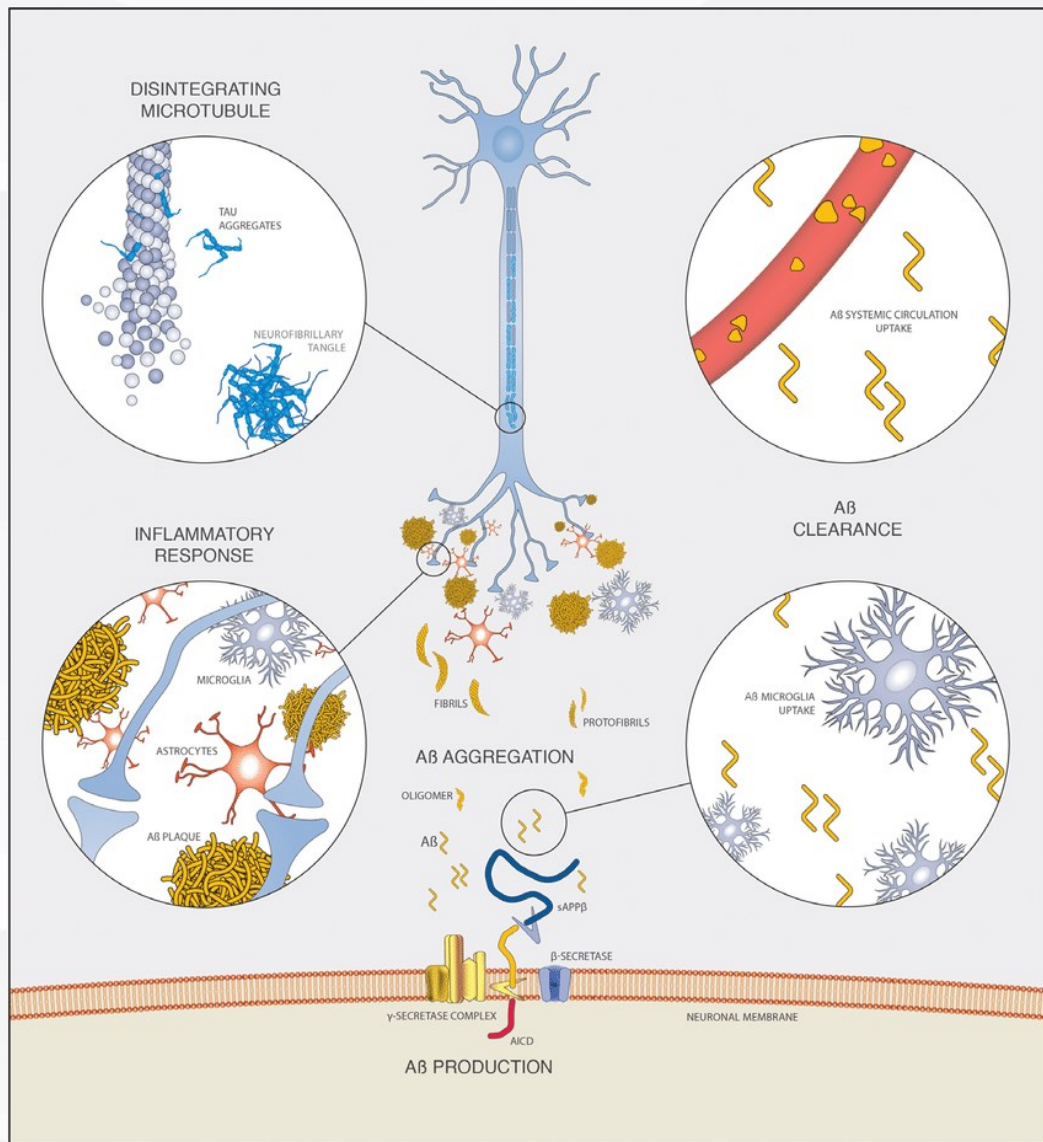


(Francis, Palmer, Snape, et al, 1999)





Амілоїдна гіпотеза



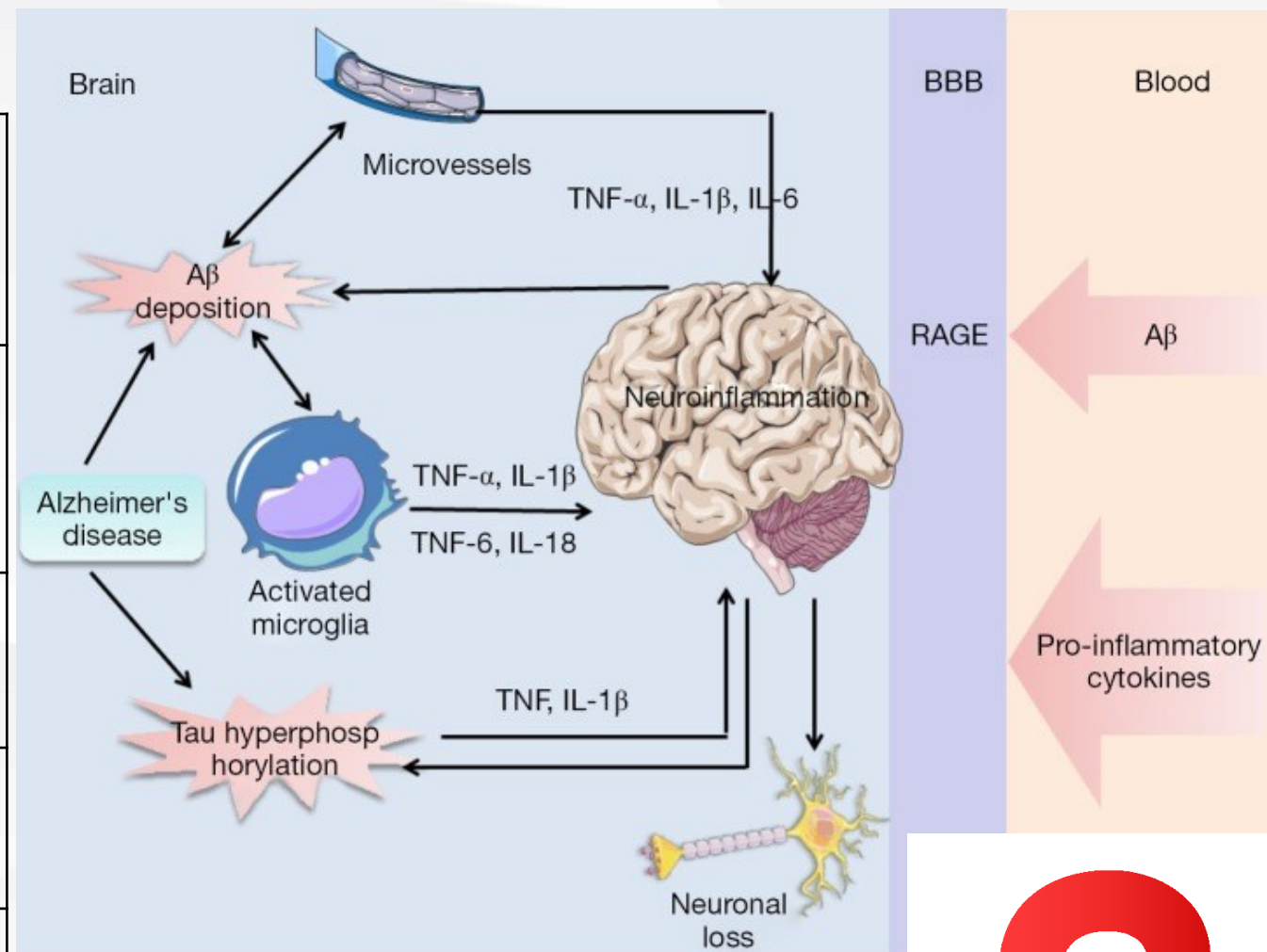
(Francesco Panzal et al, 2019)





Гіпотеза запалення

Pro-inflammatory cytokine	Effects on neurons	Synaptic effects	Effects on A β	Effects on tau
TNF- α	Pro-apoptotic; prevent apoptosis	Synaptic excitotoxicity; LTP \downarrow	\uparrow A β synthesis; \downarrow A β clearance	\uparrow tau hyperphosphorylation
IL-1 β	Neuronal death and damage \uparrow	LTP \downarrow synaptic plasticity \downarrow	\uparrow A β synthesis	\uparrow tau phosphorylation
			\downarrow A β -related pathology	\downarrow tau pathology
IL-6	Rescue neurons	LTP \downarrow prevents synaptic loss	\downarrow A β deposition	\uparrow tau phosphorylation

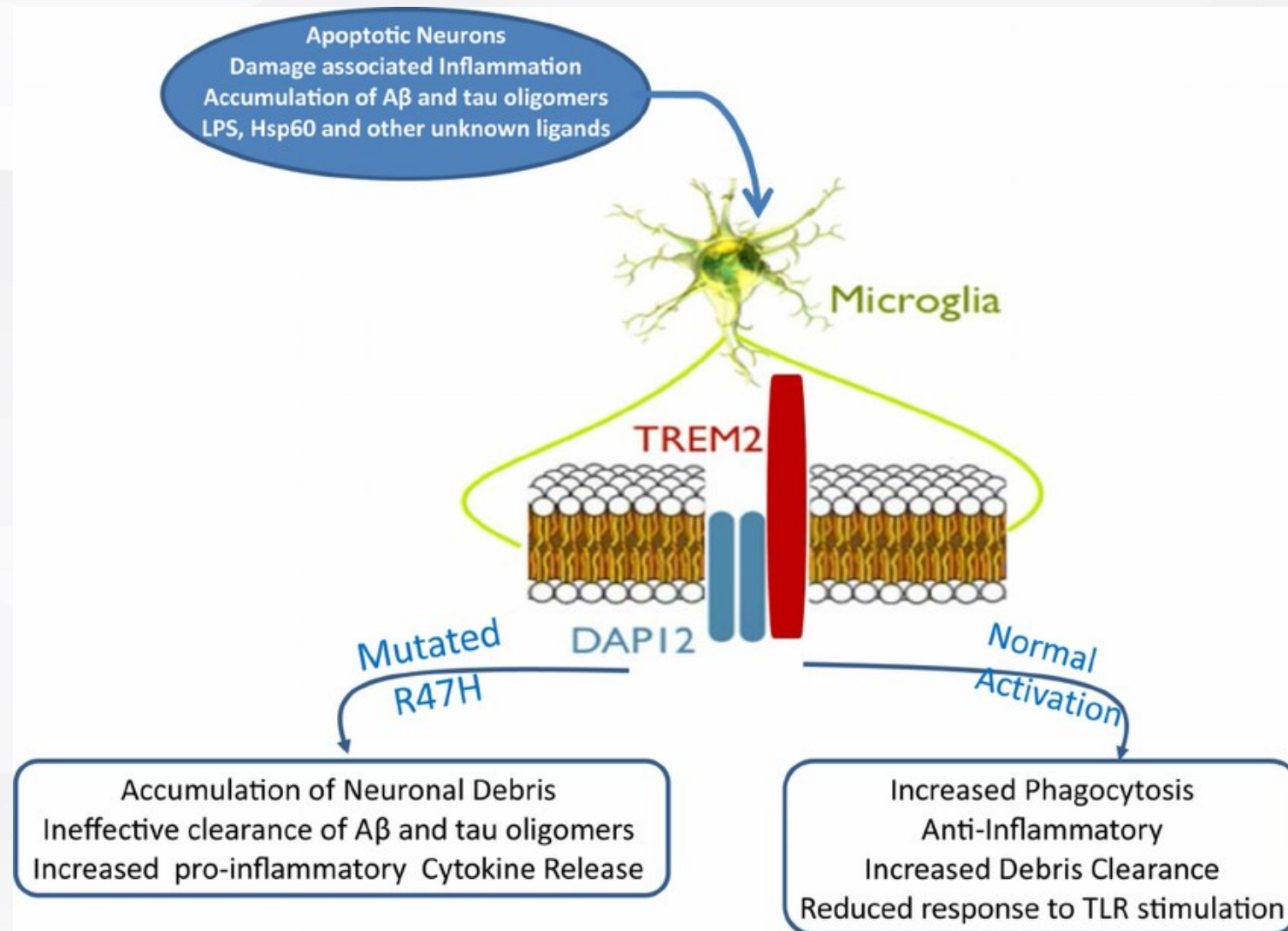


(Wen-Ying Wang et al, 2015)





Гіпотеза запалення



(Faris Yaghmoor et al, 2014)





Метаболічна гіпотеза

Фактори ризику

- артеріальна гіпертензія
- цукровий діабет
- ожиріння
- знижена розумова активність
- знижена фізична активність
- вживання алкоголю та тютюнопаління
- депресія
- хронічний стрес
- черепно-мозкова травма



Генетична схильність



Метаболічні порушення



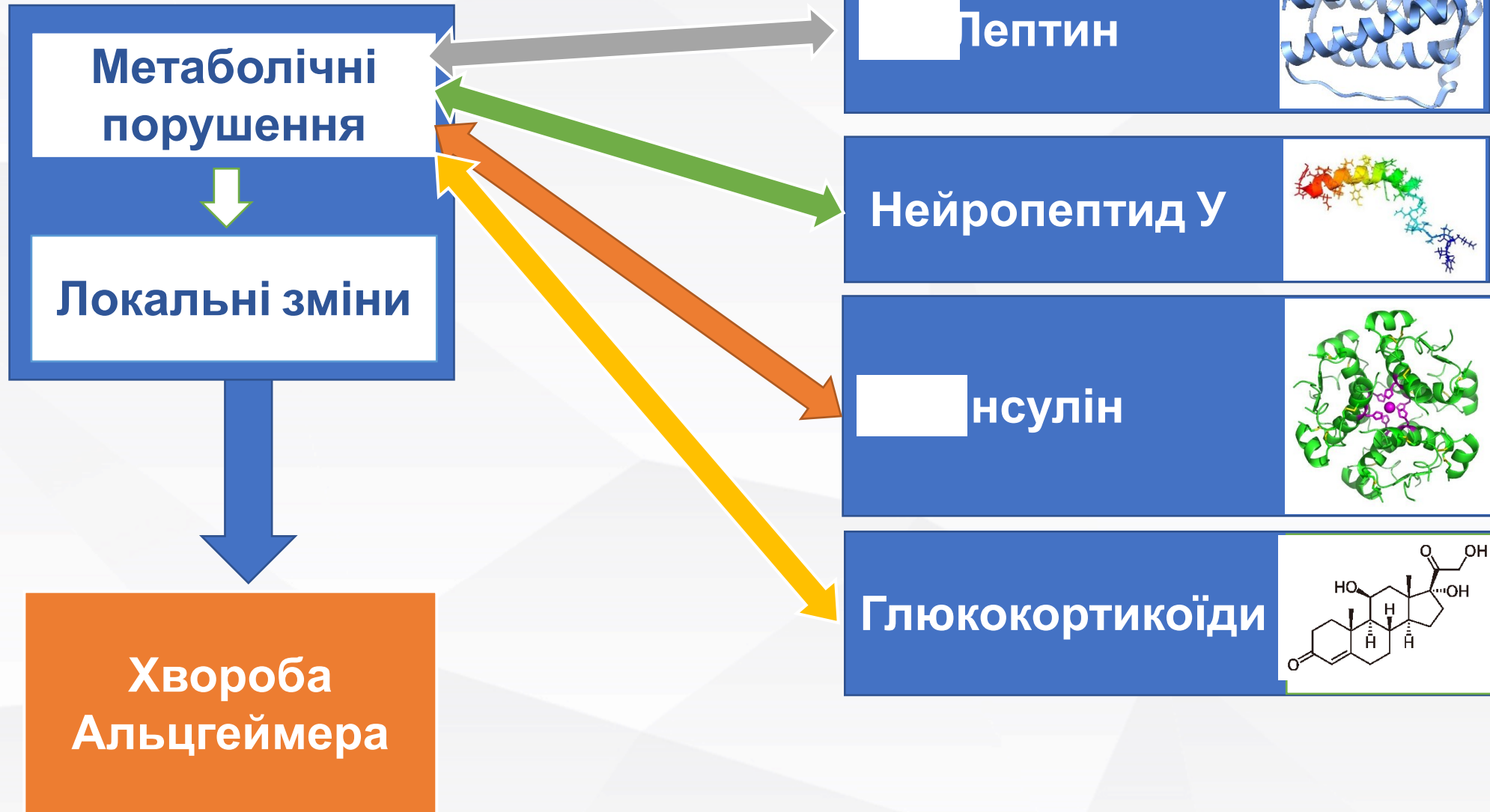
Локальні зміни



Хвороба
Альцгеймера

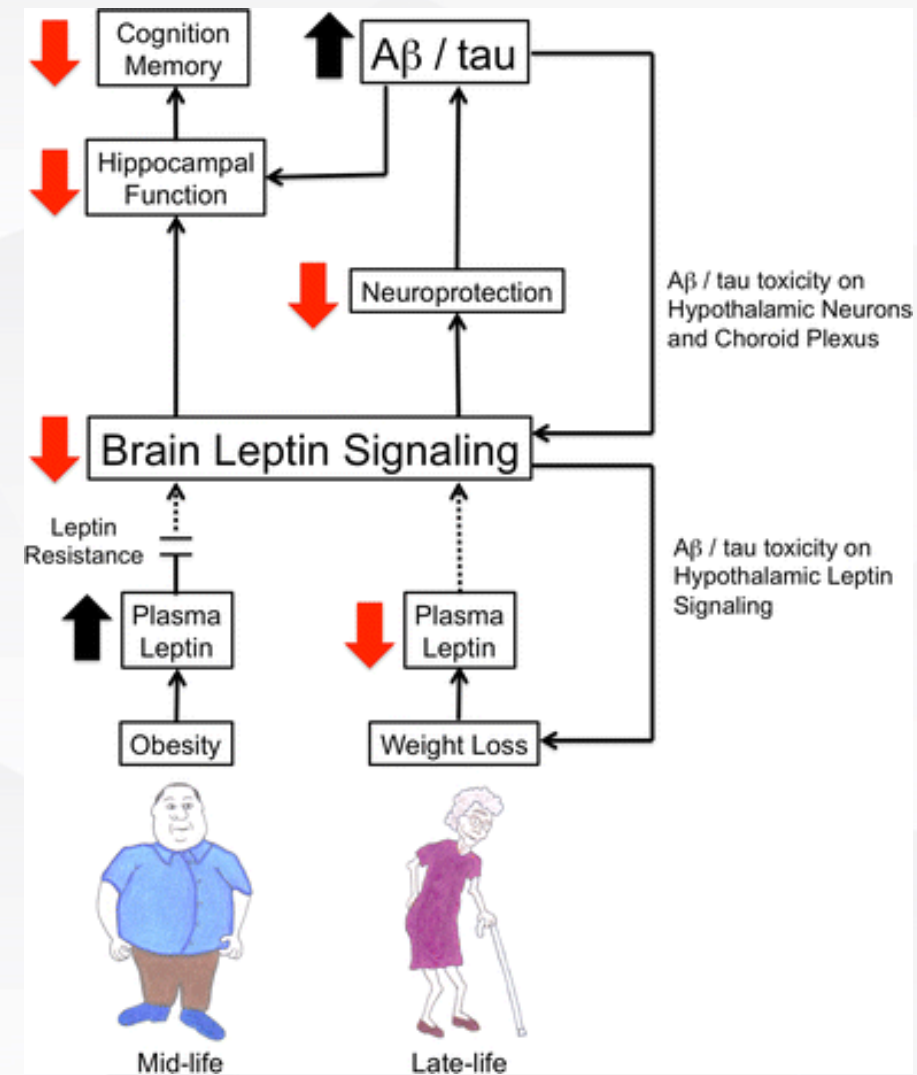
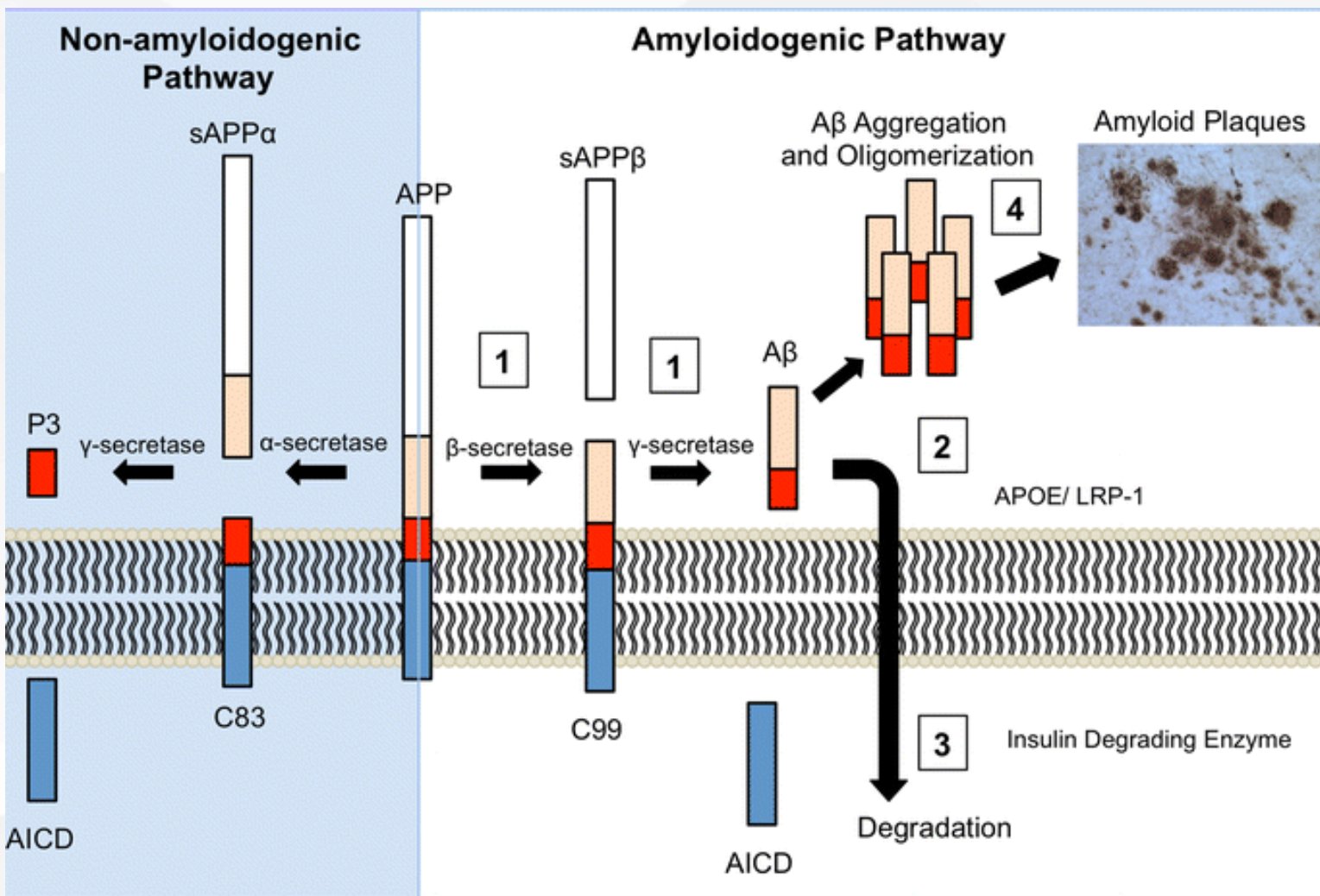


Метаболічна гіпотеза





Лептин при хворобі Альцгеймера





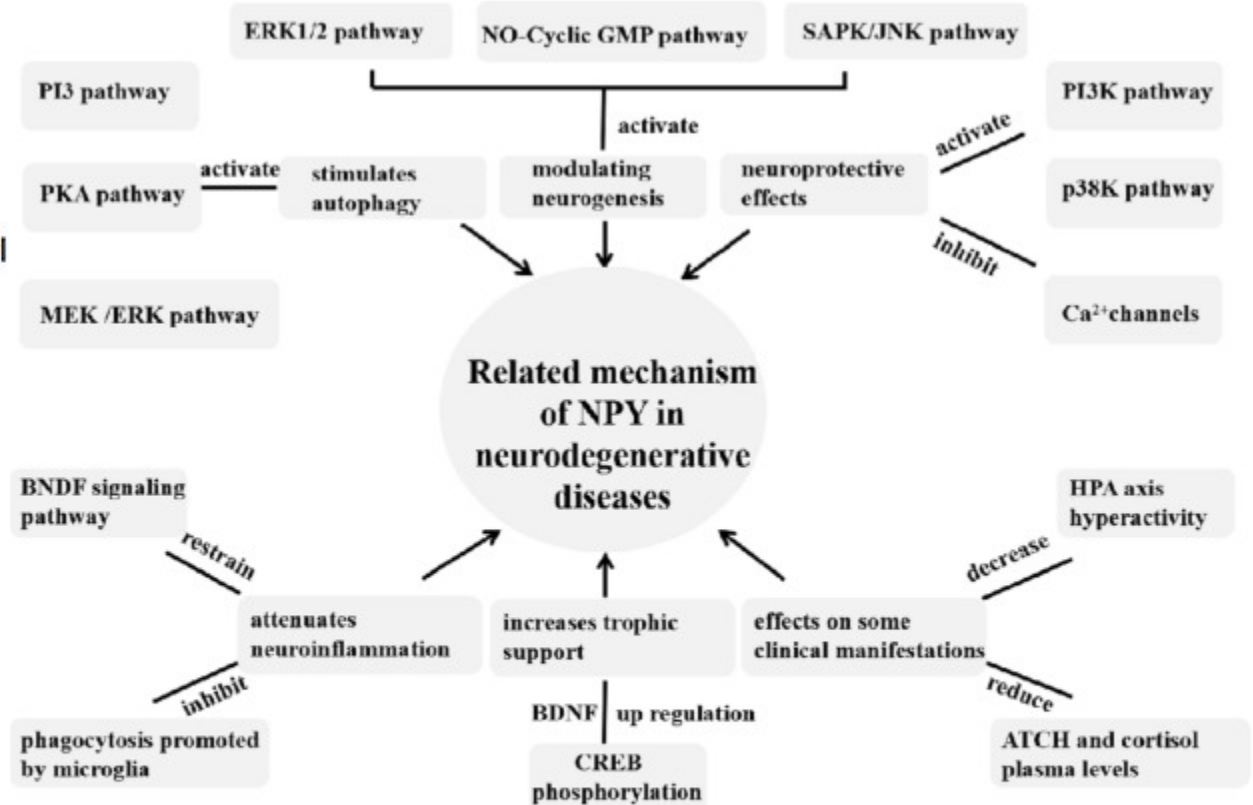
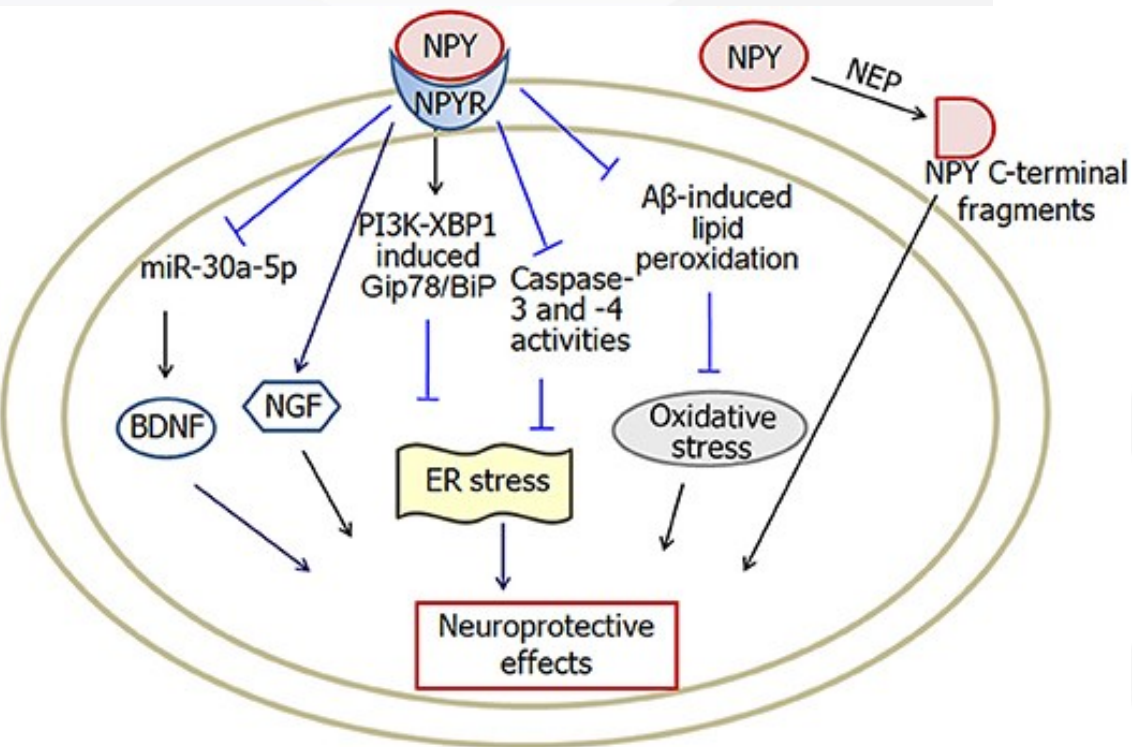
Нейропептид Y при хворобі Альцгеймера

Р-ри NPY	Розподіл рецепторів NPY	Ефекти рецепторів NPY
Y1	гіпокамп, мигдалеподібне тіло, таламус, гіпоталамус, кора головного мозку	звуження судин, регулювання харчової поведінки, регулювання тривоги та депресії
Y2	гіпокамп, мигдалеподібне тіло, таламус, гіпоталамус, кора головного мозку	звуження судин, регулювання харчової поведінки, тривожності та депресії, нейро-протекторні ефекти
Y4	медіальна преоптична зона, паравентрикулярне ядро, зона постреми	регулювання занепокоєння та депресії
Y5	гіпокамп, поясна кірка головного мозку, таламічні, гіпоталамічні ядра	регулювання харчової поведінки, нейропротекторна дія

Зміни рівнів NPY
<ul style="list-style-type: none">• зниження вмісту нейропептиду Y• подібної імунореактивності (NPYLI)• зниження експресії мРНК NPY• зниження вмісту NPY у плазмі



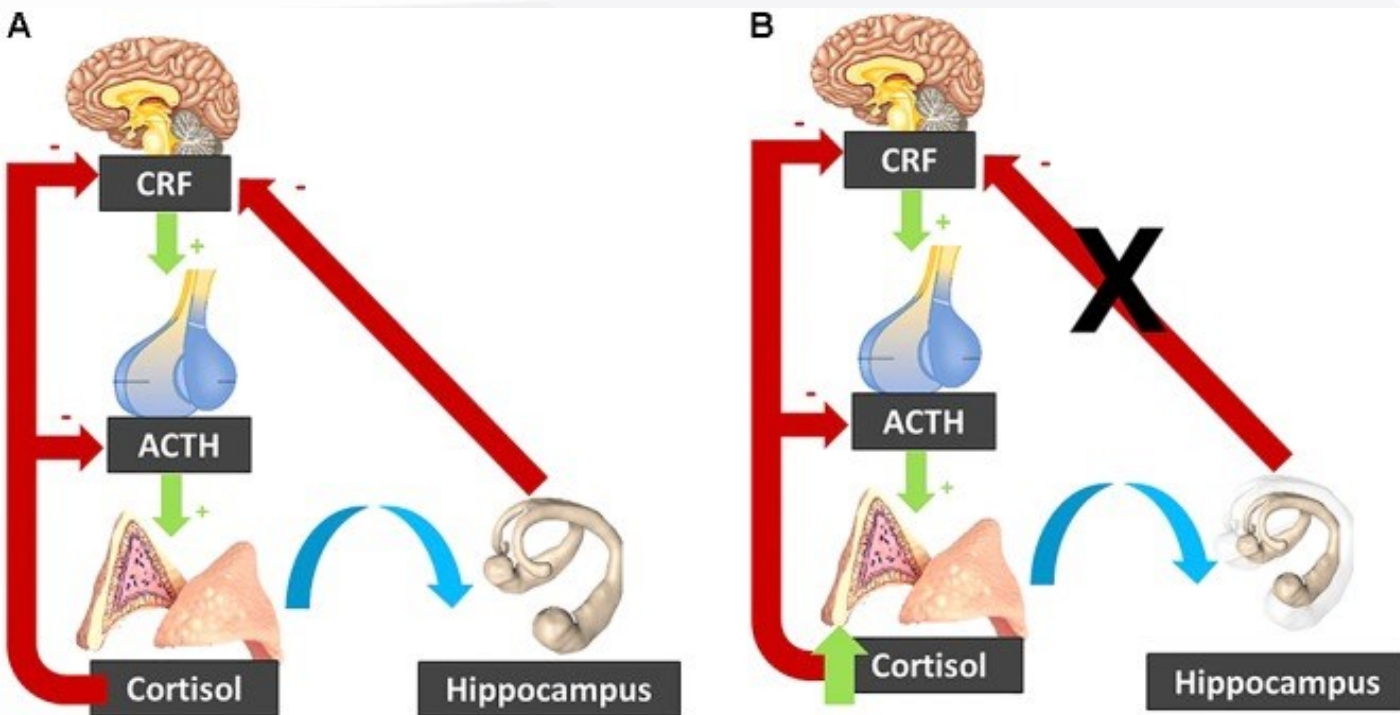
Нейропептид Y при хворобі Альцгеймера



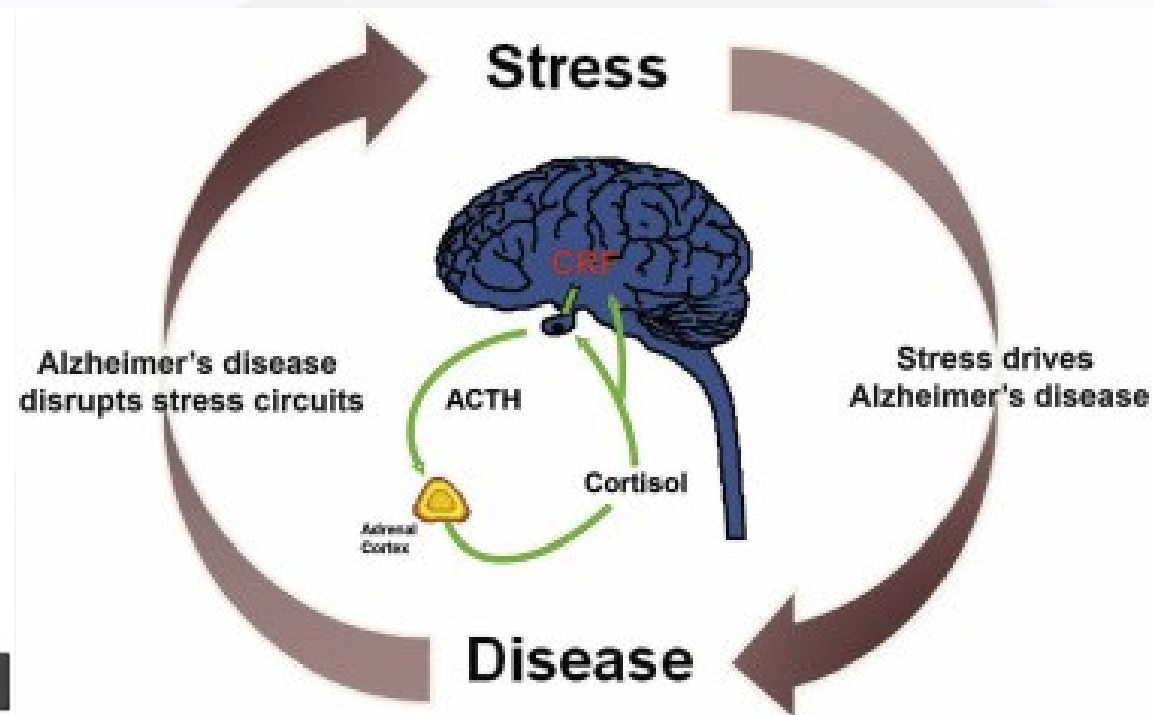
NPY, Neuropeptide Y; ERK, extracellular regulated protein kinases; NO-Cyclic GMP, nitrous oxide- cyclic guanosine monophosphate; SAPK/JNK, c-Jun N-terminal kinases/stress-activated protein kinases; BDNF, Brain-derived Neuro-trophic Factor; CREB, CAMP-response element binding protein; PI3K, phosphatidylinositol-3-kinase; MEK/ERK, methyl ethyl ketone/extracellular regulated kinase; PKA, protein kinase A; P38K, Serine/threonine protein kinase; HPA, hypothalamic pituitary adrenal axis; ATCH, adrenocorticotrophic hormone;



Глюкокортикоїди при хворобі Альцгеймера



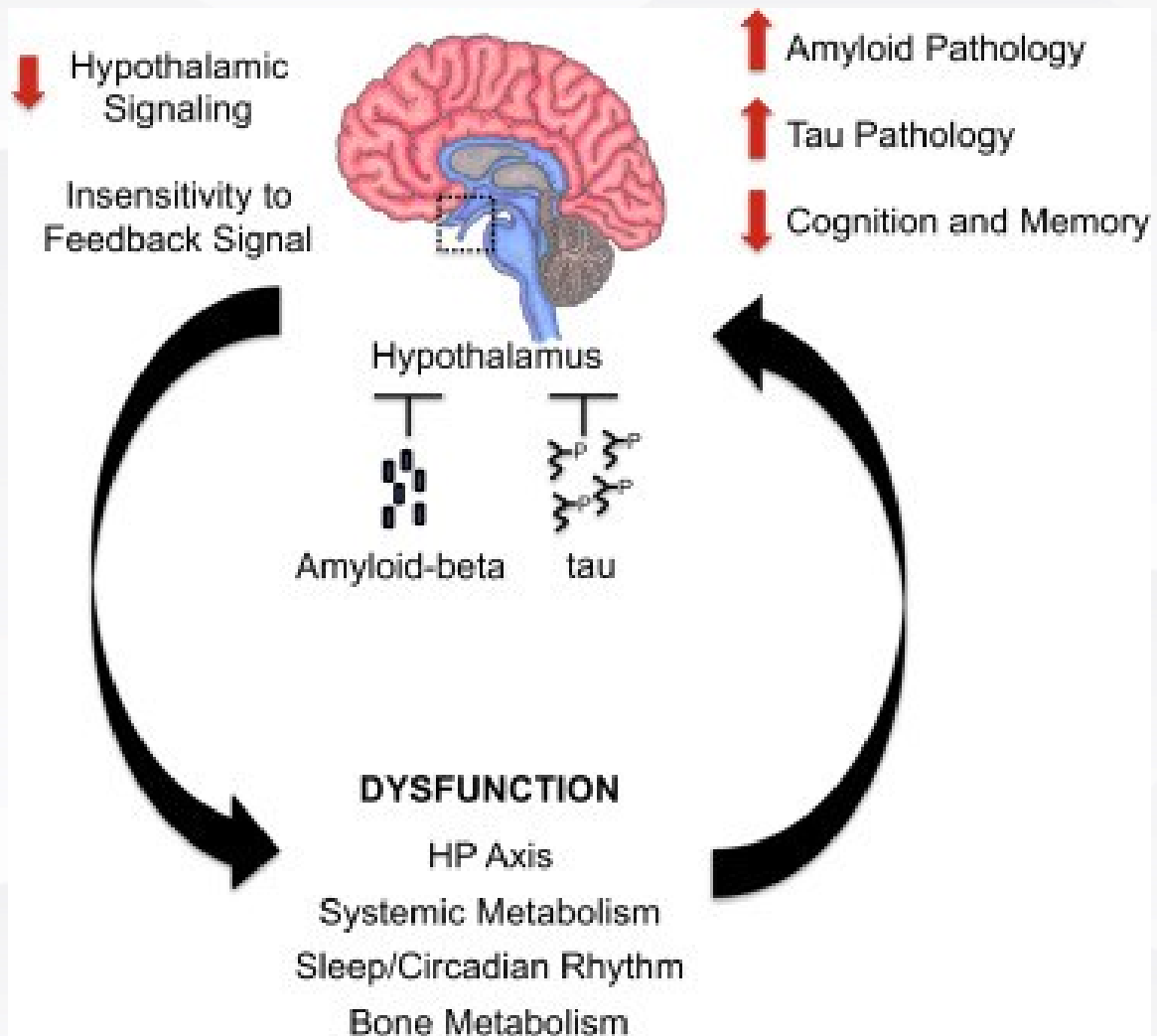
(Sami Ouanes et al., 2019)



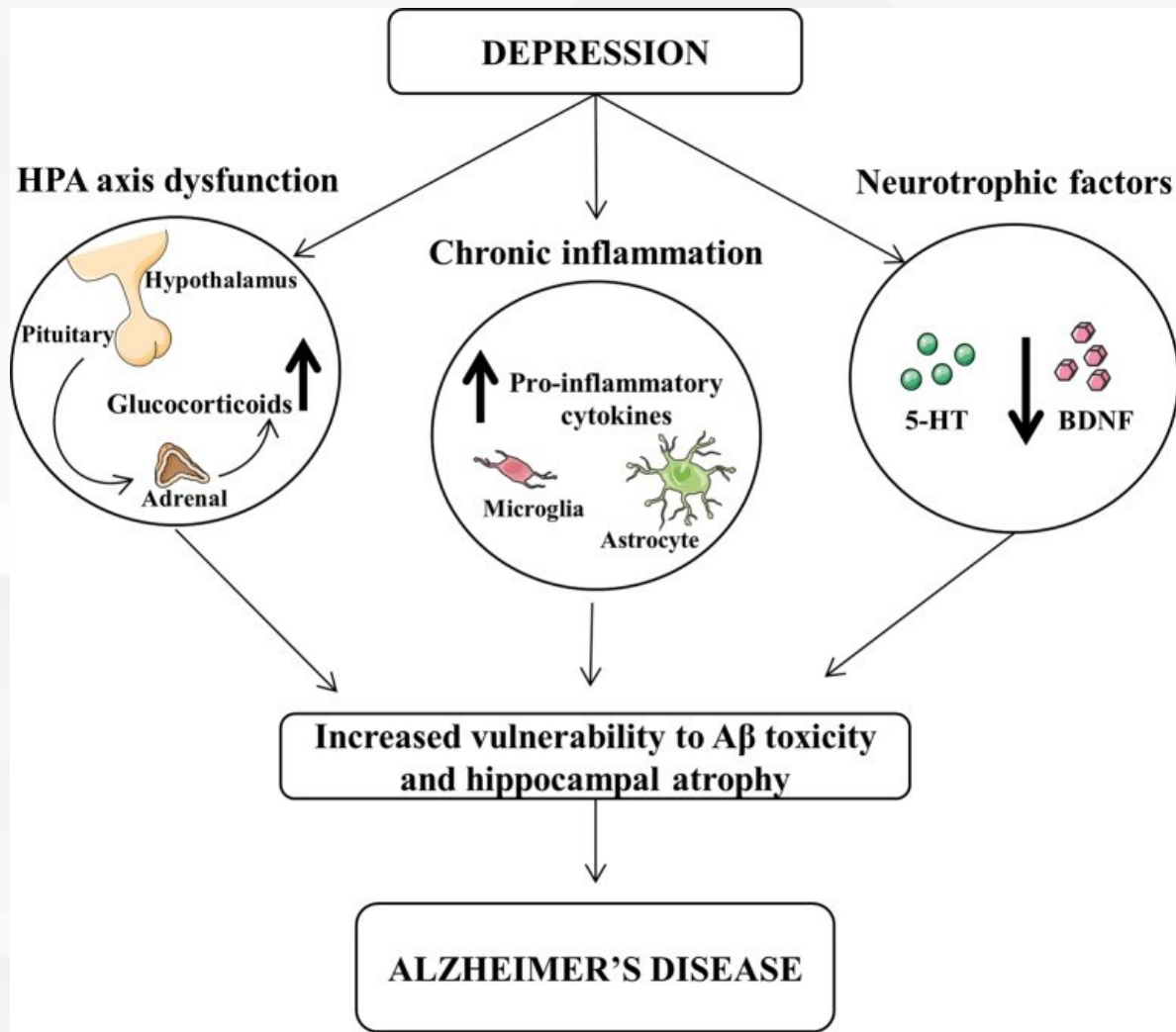
(Nicholas J. Justice, 2018)



Гіпоталамус та хвороба Альцгеймера



(Makoto Ishii, Costantino Iadecola, 2015)



(Cassano T at all, 2018)



Дякую за увагу