

Выводы:

1. Истоки формирования личности и становления творческого пути Сальвадора Дали прослеживаются в детстве художника. Дома Сальвадор Дали привык быть в центре внимания, исполняя роль маленького «короля». С детства он был непохожим на других. В школе Дали осознал, что отличается от сверстников и вскоре стал подчёркивать свою непохожесть, чтобы привлечь внимание окружающих людей. Сальвадор Дали всегда был амбициозен. Однако Дали не просто слепо желал стать великим. Дали много времени уделял совершенствованию своих навыков живописи. Природный талант, упорная работа и настойчивость характера помогли ему стать всемирно известным художником.

2. Исследователи, чаще всего, приходят к выводу, что заболеваниями психики Сальвадор Дали не страдал. Однако его образ жизни, амбициозность, эпатажное поведение, а также содержание его картин, одни связывают с присущими художнику нарциссизмом, эгоцентризмом или манией величия. Другие же считают, что в детстве у Сальвадора Дали действительно прослеживались задатки для формирования таких особенностей психики, однако во взрослом возрасте они уже не были столь выражены в его характере, как пишет сам художник. Сальвадор Дали, будучи уже состоявшимся художником, сочинил миф о самом себе, преувеличив особенности своего характера. Иными словами, художник создал такой «облик Дали», который бы мог привлечь внимание к его персоне и к его работам. До сих пор ведутся споры о том, насколько эпатажное поведение Сальвадора Дали было связано с реальными особенностями его психики, и о том, насколько и в какие моменты, определённые черты характера были сознательно преувеличены самим художником.

Список литературы:

1. Баландин, Р. К. Сальвадор Дали / Рудольф Баландин. – М. : Вече, 2010. – 400 с.
2. Дали. С. Дневник одного гения / Дали С.- КоЛибри, 2015. - 352 с.
3. Заховаева А.Г. Экзистенциальные зеркала С .Дали как отражение культуры постмодерна // Культурология. 2010. - № 2.
4. Малиновская Н.Р. «Тайная жизнь Сальвадора Дали, написанная им самим» / Малиновская Н.Р. - Сварог, 1999. - 464 с.
5. Яковлева Е.Л. Роковой мужчина Сальвадор Дали, Казанский инновационный университет им. В.Г. Тимирязова, 2020.

УДК 616.894-053.8

**Яковлева Е.А., Лаврёнова Д.А., Лагутин Н.С., Богданов С.И.
МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЙ
МАРКЕР РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Кафедра психиатрии, психотерапии и наркологии

Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Yakovleva E.A., Lavryonova D.A., Lagutin N.S., Bogdanov S.I.
**MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS A PROSPECTIVE MARKER OF
EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE**

Department of Psychiatry, psychotherapy and narcology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: kepler2202@yandex.ru

Аннотация. На основании проведенного обзора актуальной зарубежной и отечественной литературы, в статье рассматривается возможность использования мутаций митохондриальной ДНК в качестве перспективного маркера превентивной диагностики БА, обладающего прогностической ценностью еще до манифестации клиники нейродегенеративных процессов. Рассматривается роль окислительного стресса в патогенезе БА, предлагается исследовать взаимосвязь между маркерами окислительного стресса и повреждениями мтДНК.

Annotation. Based on the review of current foreign and domestic literature, the article discusses the possibility of using mitochondrial DNA mutations as a promising marker for preventive diagnosis of AD, which has prognostic value even before the manifestation of the clinic of neurodegenerative processes. The role of oxidative stress in the pathogenesis of AD is considered, and it is proposed to study the relationship between markers of oxidative stress and mtDNA damage.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, окислительный стресс, превентивная диагностика, митохондрии, мтДНК.

Keywords: Alzheimer's disease, oxidative stress, preventive diagnostics, mitochondria, mtDNA.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – это нейродегенеративное заболевание, органической основой которого являются атрофические изменения головного мозга, гибель нейронов, синаптическая недостаточность, приводящие к развитию прогрессирующей деменции. По прогнозам ВОЗ, общее число людей с деменцией составит около 82 миллиона человек в 2030 году и 152 миллиона человек — к 2050 году, значительный вклад в статистику внесет БА [11].

Существуют две основные формы БА: спорадическая форма или форма с поздним началом (>65 лет), наиболее распространенная, и семейная форма или форма с ранним началом (<65 лет), составляющая менее 5% случаев. Семейная форма БА связана с генетическими мутациями и наследуется как аутосомно-доминантный признак. За развитие семейных форм БА ответственны гены:

amyloid precursor protein (APP) gene (10-15% случаев с семейной БА с ранним началом; медиана развития заболевания 49 лет), preseniline-1 (50% случаев семейных форм БА с ранним началом; медиана развития заболевания 43 года), preseniline-2 (редкая мутация гена; медиана развития заболевания 54 года). Спорадическая форма также имеет генетический характер: ген Apo E.

На данный момент не существует единой теории этиопатогенеза заболевания. Известны отдельные патогенетические феномены, такие как накопление внеклеточных бета-амилоидных отложений (т.н. сенильные бляшки) и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (т.н. парных спиральных нитей, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка), нарушение функции митохондрий, снижение потребления мозгом глюкозы [6], хроническое нейровоспаление, синаптическая недостаточность и гибель нейронов, ведущие к прогрессирующему когнитивному дефициту [9]. Однако отсутствует четкое понимание причинно-следственных связей между отдельными феноменами. Еще одной проблемой является поздняя диагностика заболевания, зачастую осуществляемая уже по наличию соответствующей клиники - синдрома афато-апракто-агностической деменции, обусловленного нарушением высших корковых функций [11]. В виду отсутствия специфической этиопатогенетической терапии, пациенты обречены жить, по крупицам теряя свой жизненный опыт и личность в целом, что приводит к потере способности самообслуживания. Именно поэтому актуальной задачей является поиск методов превентивной диагностики заболевания и оценки риска его развития, которые помогут заподозрить у конкретного пациента нейродегенеративную патологию задолго до ее клинической манифестации, что в итоге позволит максимально отсрочить развитие соответствующих когнитивных нарушений.

Цель исследования – проанализировать имеющиеся литературные данные и на основе актуальных исследований этиопатогенеза заболевания выделить перспективные мишени диагностики БА, а также проследить взаимосвязь между маркерами окислительного стресса и повреждениями мтДНК.

Материалы и методы исследования

В статье использован метод теоретического анализа литературных источников, заключающийся в изучении зарубежной и отечественной литературы в соответствующих базах данных («PubMed», «Scopus»), а также поисковых системах (Академия Google).

Результаты исследования и их обсуждение

В 2002 году группа исследователей из университета Перуджи исследовали маркеры окислительного стресса и концентрацию антиоксидантов в крови пациентов с БА. В этих исследованиях принимали участие 40 пожилых пациентов с БА, имелась контрольная группа, состоящая из 40 здоровых по БА пациентов той же возрастной категории. У всех пациентов был сделан забор крови для определения 8-OHdG в ДНК лимфоцитов, а также витамина С (аскорбиновая кислота), витамина А (ретинол), витамина Е (α -токоферол) и

каротиноидов (α -каротин и β -каротин) в плазме. В результате исследования было установлено, что пациенты с БА имели значительное увеличение в ДНК 8-OHdG ($4.79 [1.08] 8\text{-OHdG}/10^5 \text{ dG}$), чем пациенты, не имеющие БА ($2.72 [0.78] 8\text{-OHdG}/10^5 \text{ dG}$). Уровни антиоксидантов плазмы крови были значительно снижены у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой ($n=40$): уровень аскорбата в плазме пациентов с БА в среднем составил $32,28$ миллимоль/л, в контрольной группе составил $56,74$ миллимоль/л; концентрация ретинола в группе пациентов с БА составила 3.52 миллимоль/л, в контрольной группе 4.87 миллимоль/л; α -токоферол у пациентов с БА составил 37.94 миллимоль/л, в контрольной группе 47.70 миллимоль/л; α -каротин у пациентов с БА 0.04 миллимоль/л, у пациентов контрольной группы 0.06 миллимоль/л; β -каротин у пациентов с БА составил 0.18 миллимоль/л, у пациентов контрольной группы $0,52$ миллимоль/л. Так, маркёры окислительного стресса были значительно увеличены у пациентов с БА (по сравнению с контрольной группой), а уровни показателей антиоксидантной защиты в плазме крови снижены (по сравнению с контрольной группой) [10].

Вышеперечисленные маркеры объединяет понятие «окислительного стресса», причина которого – избыточная продукция активных форм кислорода на дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях, одна из основных функций которых - окисление энергетических субстратов с образованием АТФ, являющегося источником энергии для клеток [7]. Этот процесс, называемый "окислительное фосфорилирование", представляет собой метаболический путь, осуществляемый с участием электрон-транспортной цепи - белковых комплексов (NADH-дегидрогеназа (комплекс I), кофермент Q - цитохром с редуктаза/Цитохром b (комплекс III), цитохром C оксидаза (комплекс IV)), расположенных во внутренней митохондриальной мембране[6]. По данным литературы [1,3], у пациентов с БА зарегистрировано снижение активности комплексов дыхательной цепи, в частности, комплекса I и комплекса IV, не только в тканях головного мозга при аутопсии, но и в тромбоцитах периферической крови [1]. Интересным представляется факт, что при моделировании недостаточности указанных комплексов у лабораторных крыс путем использования ротенона (ингибитор комплекса I) и азида натрия (ингибитор комплекса IV) наблюдается аномально высокий уровень тау-белка и амилоидных производных в цитоплазме нейронов [1]. Это позволяет говорить о прямой связи митохондриальной дисфункции, в виде нарушения работы дыхательных комплексов, и развитием БА.

Одна из возможных причин изменения активности белковых комплексов – нарушение структуры генов митохондриальной ДНК, продуктами экспрессии которых они являются. Кольцевая молекула мтДНК человека представлена 16565 нуклеотидами и содержит генетическую информацию о комплексах дыхательной цепи, ферментах (АТФ-синтаза). По Monzio Compagnoni G. et al., 2020 [1] и Weidling I. W., 2020 [2], у пациентов с БА регистрируют такие изменения мтДНК, как делеции и точечные мутации, часто встречается т.н. 5кб-

делеция, заключающаяся в вырезании участка длиной в 4977 нуклеотидов, включающего гены ND5, ND4, ND4L, ND3, COIII, ATP8 и ATP6, а также гены тРНК для пяти аминокислот, что приводит к укорочению всей молекулы мтДНК [4,5]. В литературе нет единой точки зрения, являются ли мутации кольцевой молекулы первичным звеном этиопатогенеза (в пользу этого факта говорит повышенный риск развития БА у людей, в семейном анамнезе которых матери имели нейродегенеративную патологию, что укладывается в концепцию митохондриального наследования) или вторичным (введение A β в культуру клеток приводит к угнетению работы дыхательной цепи и деполяризации митохондриальной мембраны) [1,8]. Главным здесь представляется сам факт повреждения митохондриального генома, который более восприимчив к окислительному повреждению в результате его непосредственной близости к высоким концентрациям АФК, а также отсутствие эффективных репаративных механизмов [4].

Учитывая вышеизложенное, мы формулируем следующую гипотезу: значительную роль в этиопатогенезе БА играют структурные изменения мтДНК, являющиеся с одной стороны причиной, а с другой - проявлением митохондриальной дисфункции, и приводящие к формированию нейродегенеративного порочного круга – «мутации мтДНК->нарушение работы электрон-транспортной цепи->повышенная генерация АФК->мутации мтДНК->развитие окислительного стресса», что позволяет использовать данный маркер в качестве превентивной диагностической мишени. Также предполагаем, что существует зависимость между повреждениями мтДНК и маркерами окислительного стресса в периферической крови пациентов с БА: при обнаружении маркеров окислительного стресса в периферической крови можно предполагать наличие повреждений мтДНК.

По изменению структуры мтДНК можно попытаться оценить риск развития болезни Альцгеймера путем поиска соответствующих мутаций. Идентифицировать такую молекулу можно с помощью метода лонг-ПЦР путем создания тест-системы, контролем в которой будет являться митохондриальная ДНК, полученная от сертифицированной клеточной линии, содержащей полноразмерную кольцевую молекулу, т.н.«дикого типа». Детекция продуктов амплификации в агарозном геле позволит определить, имеются ли у пациента делеции мтДНК и, таким образом, судить о риске развития нейродегенеративной патологии еще на этапе формирования «порочного круга». Для определения чувствительности и специфичности методики возможно использовать маркеры окислительного стресса в периферической крови у пациентов с БА в анамнезе.

Выводы:

1. Структурные изменения митохондриального генома играют важную роль в развитии БА, являясь частью «порочного круга нейродегенерации», а также могут лежать в основе этиопатогенеза болезни Альцгеймера, что делает возможным использовать их в качестве маркера превентивной диагностики заболевания.

2. Для подтверждения гипотезы необходимо выполнение НИР, совместно с ЦНИЛ УГМУ, по исследованию мтДНК пациентов не только с соответствующей клиникой, но и болезнью Альцгеймера в семейном анамнезе. Для осуществления НИР возможно привлечение стороннего финансирования, в виде грантовой поддержки от государства.

Список литературы:

1. Колосова Н. Г. Анализ вклада дисфункции митохондрий в развитие признаков болезни альцгеймера у крыс ОХYS / дисс. к.м.н. Н. Г. Колосова. - 2019 – 105 с.

2. Неганова М.Е. Перспективные молекулярные мишени для фармакологической коррекции нейродегенеративных патологий / М.Е. Неганова, Ю.Р. Александрова, В.О. Небогатилов, С.Г. Ключков, А.А. Устюгов // Acta Naturae. - 2020. - №3 (46).

3. Butterfield D.A. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease / D.A Butterfield, B. Halliwell // Nat Rev Neurosci. - 2019. - № 20(3). – P. 148-160.

4. Cheignon C. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease/ C.Cheignon, M.Tomas, D.Bonnefont-Rousselot, P.Faller // Elsevier journals. - 2018. - № 4. – P. 450-464.

5. Compagnoni M.G. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease // Molecular neurobiology. – 2020. – № 57. – P. 2959-2980.

6. Mantzavinos V. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis / V. Mantzavinos, A. Alexiou // Curr Alzheimer Res. – 2017. - №14(11). – P. 1149-1154.

7. Mecocci P. Lymphocyte oxidative DNA damage and plasma antioxidants in Alzheimer disease / P. Mecocci, C. Polidori, A. Cherubini, T. Ingegneri // Archives of neurology. – 2002. - № 59(5). – P. 794-8.

8. Phillips N.R. Mitochondrial DNA deletions in Alzheimer's brains: A review / N.R. Phillips, J.W. Simpkins, R.K. Roby // Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association. - 2014. - №. 10(3). - P. 393-400.

9. Simunkova M. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease / M. Simunkova, S.H. Alwasel, I.M. Alhazza, K. Jomova, V. Kollar, M. Rusko, M. Valko // Arch Toxicol. – 2019. - № 93(9). - P. 2491-2513.

10. Sonntag K.C. Late-onset Alzheimer's disease is associated with inherent changes in bioenergetics profiles // Scientific reports. – 2017. – №. 7(1). – С. 1-13.

11. Weidling I.W. Mitochondria in Alzheimer's disease and their potential role in Alzheimer's proteostasis / I.W. Weidling, R.H. Swerdlow // Experimental neurology. – 2020. – № 8.

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК: 616.31-089