

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ (ОБЗОР)

УДК 616.894–092:615.3
Поступила 20.08.2014 г.



Ю.К. Комлева, к.м.н., доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Н.В. Кувачева, к.фарм.н., доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

О.Л. Лопатина, к.б.н., доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

Я.В. Горина, к.фарм.н., доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

О.В. Фролова, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии;

Е.А. Тепляшина, ассистент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии;

М.М. Петрова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни;

А.Б. Салмина, д.м.н., зав. кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Представлен обзор современной научной литературы о новом подходе к патогенезу болезни Альцгеймера, который ориентирован на изучение новых возможных мишеней для направленной фармакотерапии различных стадий нейродегенерации. Многофакторность заболевания, приводящая к потере трудоспособности, потере памяти и когнитивных функций, обуславливает снижение качества жизни и утрату дееспособности. Ситуация выглядит особенно критической в связи с тем, что большинство разрешенных к применению препаратов не вызывают должного эффекта, оказывают только симптоматическое воздействие. Это обуславливает поиск новых молекул-мишеней для фармакологического воздействия, а также разработку лекарственных препаратов с более избирательным действием.

Современные представления о патогенезе болезни Альцгеймера основываются на признании важности следующих патологических процессов — повреждение и гибель нейронов, нарушение нейрогенеза и межклеточных взаимодействий, развитие нейровоспаления, развитие васкулопатии, тогда как аккумуляция поврежденных белков в равной степени может быть как триггерным механизмом, так и следствием указанных событий. Исходя из данных представлений разрабатываются фармакологические подходы, направленные на предотвращение аккумуляции в мозге патологически измененных белков, купирование aberrантной нейротрансмиссии, коррекцию нейровоспаления и нарушенного нейрогенеза, а также на восстановление межклеточных взаимодействий.

Одним из перспективных подходов к разработке новых фармакотерапевтических стратегий является использование адекватных моделей болезни Альцгеймера на животных.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; нейродегенерация; молекулы-мишени; фармакотерапия болезни Альцгеймера.

Для контактов: Салмина Алла Борисовна, e-mail: allasalmina@mail.ru

English

Modern Concepts of Alzheimer's Disease Pathogenesis: Novel Approaches to Pharmacotherapy (Review)

Y.K. Komleva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry;

N.V. Kuvacheva, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry;

O.L. Lopatina, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry;

Ya.V. Gorina, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry;

O.V. Frolova, Researcher, Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry;

E.A. Teplyashina, Tutor, Department of Biochemistry with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry;

M.M. Petrova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Ambulatory Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle;

A.B. Salmina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Biochemistry with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Head of Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

The review concerns the novel approaches to Alzheimer's disease pathogenesis represented in modern scientific literature, and aims at studying new possible targets for targeted pharmacotherapy of different stages of neurodegeneration. The multi-factorial disease results in disability and the loss of memory and cognitive functions causing life quality deterioration and the loss of legal capacity. The situation seems to be critical due to the fact that the majority of approved pharmaceuticals have just a symptomatic action rather than an adequate effect. For this reason there is the search for new target molecules for pharmacological intervention. Moreover, novel pharmaceuticals with more selective effect are being developed now.

Modern concepts of Alzheimer's disease pathogenesis are based on the recognized significance of the following pathological processes: neuronal damage and death, impaired neurogenesis and cell-to-cell interactions, neuroinflammation and vasculopathy development, while the accumulation of damaged proteins can be both a trigger mechanism, and also the result of the mentioned events. Based on the above stated ideas, there being developed the pharmacological approaches aimed at preventing pathologically damaged proteins from accumulating in brain, arresting aberrant neurotransmission, the correction of neuroinflammation and impaired neurogenesis, as well as the recovery of cell-to-cell interactions.

The use of adequate animal models of Alzheimer's disease is one of promising approaches to the development of novel pharmacotherapeutical strategies.

Key words: Alzheimer's disease; neurodegeneration; target-molecules; pharmacotherapy of Alzheimer's disease.

Вследствие высокой частоты заболевания и особой тяжести болезнь Альцгеймера (БА) становится важной медицинской и социально-экономической проблемой современного цивилизованного мира, и ее значение будет неуклонно возрастать по мере старения населения [1]. Согласно отчету «Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report 2012», в 2009 г. в мире насчитывалось 36 млн. человек с БА, причем число больных удваивается каждые 20 лет и ожидается, что к 2030 г. их количество увеличится до 66 млн., а 2050 году — до 115 млн. человек [2].

Признано, что гены и окружающая среда играют значительную роль в комплексной этиологии болезни Альцгеймера [3]. По классификации шведских исследователей [4] выделяют патогенетически различные формы болезни: семейная, т.е. наследственно-обусловленная форма пресенильной болезни Альцгеймера; сенильная деменция альцгеймеровского типа; атипичная болезнь Альцгеймера с преобладающей лобно-до-

левой дегенерацией и деменция альцгеймеровского типа у больных с синдромом Дауна. Пожилой возраст является главным фактором риска, что отражается в статистических данных: на каждые пять лет после 65-летнего возраста показатель риска увеличивается примерно вдвое, вырастая от 3 случаев на тысячу человеко-лет в 65 лет до 69 случаев к 95 годам [5]. Около 43% больных находятся в возрастном периоде от 75 до 85 лет [6]. Неграмотность и низкий уровень образования также являются факторами риска развития БА [7]. Генетическая предрасположенность служит еще одним фактором риска БА. К ведущим генетическим факторам риска развития БА относятся аполинпопротеин E-ε4 (APOE ε4) и его рецептор SORL1 [8]. Спорадическими формами БА страдают пациенты в более позднем возрасте, манифестация спорадической болезни происходит обычно в 60–70 лет [8]. Хотя больные со спорадическими заболеваниями составляют большую часть пораженных, 10–15% пациен-

тов имеют генетически связанные семейные формы БА. У них часто встречается более раннее начало болезни, и она связана с мутациями в нескольких генах, в том числе APP, тау и пресенилин-1 [9].

Существует множество гипотез, объясняющих этиологию БА. Чаще всего развитие ее связывают не только с генетическими дефектами [10], но и с расстройствами, вызванными лентивирусами [11], дефектами энергетического метаболизма [12], недостаточностью нейротрофических факторов [13], эксцитотоксичностью, митохондриальными дефектами, нейротоксичностью микроэлементов и окислительным стрессом [14].

Прогресс в способах эффективной диагностики и лечения поражений центральной нервной системы определяется степенью изученности клеточно-молекулярных механизмов повреждения головного мозга. Современные представления о патогенезе БА включают в себя признание важности нескольких патологических процессов — повреждение и гибель нейронов (апоптоз, аутофагия), нарушение нейрогенеза и межклеточных взаимодействий, развитие нейровоспаления, развитие васкулопатии, тогда как аккумуляция поврежденных белков в равной степени может быть как триггерным механизмом, так и следствием указанных событий.

Фармакотерапия, ориентированная на предотвращение аккумуляции в мозге патологически измененных белков

БА представляет собой нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется двумя патологическими признаками — наличием в ткани головного мозга сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Бляшки представляют собой внеклеточные отложения амилоида, состоящие в основном из бета-амилоида (A β), образованного путем протеолиза белка-предшественника амилоида (APP) β - и γ -секретазами [15, 16]. Нейрофибриллярные клубки являются интранейрональными скоплениями гиперфосфорилированного тау-белка.

Патологическая аккумуляция A β — результат дисбаланса между уровнями продукции A β , его агрегации и клиренса. Клиренс амилоида опосредуется протеолитическими ферментами, такими как неприлизин [17]; молекулами-шаперонами, такими как APOE [18]; лизосомальными (например, аутофагия) [19] и нелизосомальными путями (например, протеасомами) [20]. В то время как при семейных формах БА мутации приводят к увеличению продукции или агрегации A β , при спорадических формах недостаточность механизмов клиренса может играть центральную роль.

Различные доказательства дали возможность предположить, что непосредственно патологичное накопление бета-олигомеров амилоида в нервных окончаниях может привести к синаптическому повреждению и в конечном итоге — к нейродегенерации при БА [21]. Ряд ученых начали исследовать возможность бета-олигомеров влиять на синаптические функции путем изме-

нения синаптических белков, таких как белки постсинаптической плотности 95 (PSD95) [22], и глутаматных рецепторов [23]. Таким образом, потенциальная роль нейротоксических бета-олигомеров амилоида вызывает большой интерес в последние годы [24]. В целом нарушения в протеолитическом процессинге APP, в результате чего увеличиваются продукция и накопление в мозге нейротоксичных форм A β , играют ключевую роль в дисфункции и гибели нейронов при БА [25]. Известны три основных фермента, влияющих на процессинг APP, которые называются секретазы (α -, β - и γ -секретазы) [26]. Секретаза BACE1 (Beta-site APP-cleaving enzyme 1) — β -секретаза — является одной из главных мишеней при БА.

Подавление aberrантной продукции A β . В настоящее время обсуждаются терапевтические возможности использования ингибиторов BACE1 при БА. BACE1-опосредованное расщепление APP — первый шаг в генерации патогенных β -амилоидных пептидов. Были предприняты несколько подходов для поиска эффективных ингибиторов человеческой BACE1 [27]. Одними из потенциальных ингибиторов являются OM99-2, GSK 188909 и CTS-21166, которые имеют большое родство к β -секретазе. Соединение CTS-21166 проходит первую фазу клинических испытаний [28]. Также потенциальной мишенью в терапии БА служит γ -секретаза из-за вовлечения в регуляцию формирования A β . Несмотря на биодоступность и хорошее проникновение в головной мозг, токсичность, связанная с ингибированием γ -секретазы, остается одним из главных препятствий в этом фармацевтическом подходе [29]. Вещество DAPT было первым дипептидным соединением с ингибирующей активностью γ -секретазы, которое прошло испытания *in vivo* [30].

В то же время установлено, что протеолиз APP, опосредованный α -секретазой, не является амилоидогенным и предотвращает образование A β [31]. Таким образом, стимуляция α -секретазы может снизить образование A β и увеличить продукцию растворимой формы APP, которая потенциально обладает нейропротекторными свойствами [32]. Вещество этазолат, или EHT-0202, представляет собой соединение, стимулирующее нейронную α -секретазу и увеличивающее продукцию растворимой формы APP [32]. Это соединение было протестировано во второй фазе клинического исследования у пациентов с легкой и умеренной степенью БА [33]. Еще одно новое вещество — бриостатин-1 — это макроциклический лактон, который может стимулировать α -секретазу путем активации протеинкиназы C и обеспечивать синтез растворимого APP [34]. Бриостатин-1 проходит вторую фазу клинических исследований для оценки его безопасности у пациентов с легкой или умеренной степенью выраженности БА. Соединение экзебрил также модулирует α - и β -секретазную активность, что вызывает снижение образования A β и его накопление в мозге у мышей с БА с последующим улучшением памяти [35].

Повышение клиренса Аβ. Еще одним перспективным методом лечения БА является повышение клиренса амилоида, что может быть достигнуто применением антител и белков-шаперонов (например, HSP70) [36]. Поэтому одно из наиболее развиваемых направлений в последнее десятилетие — иммунотерапия, а именно вакцинация и особенно пассивная иммунизация моноклональными антителами. Антитела являются привлекательными препаратами, поскольку высокоспецифичны для мишеней и, как правило, не обладают выраженными побочными эффектами. Однако испытания первой анти-бета-амилоидной (анти-Аβ) вакцины, разработанной компанией Elan (Ирландия), — AN1792, были остановлены на втором этапе из-за развития асептических менингоэнцефалитов [37]. Тем не менее в следующем их исследовании у пациентов, получавших иммунизацию антителами против бета-амилоида, были зафиксированы улучшения когнитивных функций, что подтверждало возможность использовать иммунизацию в качестве лечения. Применение препарата бапинеzumаба — моноклональных антител против фибриллярной формы Аβ — было также остановлено, потому что желаемого клинического эффекта не наблюдалось. Препарат соланезумаб был разработан для таргетного влияния на мономерные формы Аβ, но и он не прошел испытания до конца. Однако при сопоставлении данных двух исследований установлено, что все они замедляют развитие когнитивных расстройств у больных с БА на ранних этапах.

Моноклональные антитела mAb158 были разработаны для таргетного воздействия на Аβ-протофибриллы. Они имеют по меньшей мере в 1000 раз более высокую селективность к протофибриллам по сравнению с мономерами Аβ [37] и снижают их уровень на 42%. Воздействие зависит от длительности экспозиции. При этом не наблюдается изменений количества мономеров Аβ 1-42, что подтверждает способность mAb158 выборочно связывать и уменьшать растворимые протофибриллы Аβ.

Человеческие антитела BAN2401 прошли полную первую фазу клинических испытаний, и имеющиеся данные указывают на благоприятный профиль безопасности у пациентов с БА. Испытания уже вступили во 2b фазу, и, по всей видимости, BAN2401 являются перспективными кандидатами для иммунотерапии на ранних стадиях БА [37].

В настоящее время исследуются возможности по сокращению накопления Аβ, в том числе испытываются антиагрегационные молекулы, блокирующие олигомеры и фибриллы Аβ или гиперфосфорилированного тау-белка [36].

Так, в исследованиях на мышах было показано, что ингибирование сиртуинов (HDAC) — семейства эволюционно консервативных НАД⁺-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью, которые функционируют как ключевые регуляторы многих путей, связанных с продолжительностью жизни, метаболизмом, клеточным циклом, — уменьшает образование гиперфос-

форилированного тау-белка, увеличивает продукцию ацетилированного β-тубулина и восстанавливает память у трансгенных мышей с БА [38]. Кроме того, известно, что дисрегуляция экспрессии и активности сиртуинов характерна для старения мозга [39].

Если иммунотерапия с соответствующими анти-Аβ-антителами уже прошла несколько этапов клинических испытаний, иммунизация на основе тау-белка проанализирована пока только на мышах. Поскольку была установлена значительная корреляция прогрессирования деменции и уровней фосфорилированного тау-белка, дальнейшее развитие методов лечения, основанных на анти-тау-иммунизации, представляет высокий интерес. Тау-белок является ключевым звеном в развитии БА, следовательно, служит подходящей мишенью для иммунизации. Пассивная иммунизация специфичными антителами IgG2a/κ pS404 привела к снижению отложения бляшек и фосфорилирования тау-белка [40]. Считается, что в то время, как Аβ-иммунотерапия может задержать начало БА, иммунотерапия, ориентированная на тау-белок, может обеспечить преимущества на более поздних стадиях этого заболевания [41].

Клиренс амилоида опосредуется протеолитическими ферментами, такими как неприлизин [17], молекулами-шаперонами [18], ферментами лизосом и протеасом [19, 20]. Разрабатывается весьма перспективный метод опосредованной стволовыми клетками доставки в ткань мозга неприлизина, что обеспечивает существенное сокращение отложения Аβ и увеличивает плотность синапсов. Примечательно, что амилоидные бляшки уменьшаются не только в гиппокампе и регионе мозга, куда привиты стволовые клетки, но и внутри миндалина и медиальной перегородки — областях, которые получают афферентные проекции от привитого региона. В сумме данные свидетельствуют о том, что генетически модифицированные стволовые клетки могут стать мощным комбинаторным подходом для повышения синаптической пластичности и сокращения отложения бляшек [42, 43].

Поскольку клиренс амилоида достигается не только амилоид-деградирующим ферментом неприлизином, но и лизосомальными гидролазами, анализ каскада молекулярных событий, приводящих к аутофагии, может предоставить обоснования для новых разработок препаратов с возможностью лечения прогрессирующей БА. Аутофагия как самостоятельная деградация клеточных компонентов регулируется различными сигнальными факторами, включая белок беклин-1, эффектор аутофагии, участвующий в формировании аутофагосом [44], и белок «мишень рапамицина у млекопитающих» (mTOR), который является негативным регулятором аутофагии [45]. У трансгенных мышей с БА с недостатком беклина-1 наблюдается повышенное накопление Аβ, при этом гиперэкспрессия имеет противоположный эффект. Кроме того, при изучении биоптатов мозга пациентов, страдавших БА, обнаружено снижение уровня экспрессии беклина-1 [46].

Вместе с тем также обнаружено увеличение экспрессии mTOR при БА, которое положительно коррелирует с отложением A β и тау-белка и снижением когнитивных функций [47]. Наоборот, ингибирование mTOR замедляет прогрессию БА на трансгенных мышах [48]. Механическое снижение сигнализации mTOR приводит к увеличению индукции аутофагии и восстановлению экспрессии гиппокампальных генов. Кроме того, гиперактивная сигнализация с участием mTOR может представлять собой молекулярный путь, по которому старение способствует развитию БА [26].

Эти данные свидетельствуют, что ускорение удаления компонентов поврежденной клетки и белков путем повышения аутофагии может предотвратить гибель нейронов. В этом контексте использование стимуляторов аутофагии способно быть допустимым терапевтическим подходом для лечения БА. Эта предпосылка обусловила поиск модуляторов аутофагии, и некоторые небольшие молекулы были протестированы как стимуляторы аутофагии (рапамифин, темсилолимус) [26].

Фармакотерапия, ориентированная на купирование aberrантной нейротрансмиссии

Наиболее распространенными современными препаратами, используемыми для лечения БА, являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Поскольку при БА наблюдается уменьшение активности холинергических нейронов, то ингибиторы АХЭ снижают скорость разрушения ацетилхолина, увеличивая его концентрацию в мозге. Повышение холинергической нейротрансмиссии служит эффективным способом для предотвращения возникновения симптомов и прогрессирования БА. Таким образом, ингибирование АХЭ, которая отвечает за метаболический распад ацетилхолина, стало рассматриваться как один из наиболее перспективных подходов. На сегодняшний день используются четыре «классических» препарата, которые действуют как ингибиторы АХЭ: донепезил, галантамин, ривастигмин и такрин. Разработки новых и мощных препаратов для лечения БА продолжаются, ингибиторы АХЭ остаются весьма жизнеспособной мишенью для симптоматического улучшения течения БА [49].

Разработка более эффективных антихолинэстеразных препаратов с минимальными побочными эффектами и лучшей фармакокинетикой является приоритетным направлением исследований. В настоящее время ведется поиск новых ингибиторов АХЭ с повышенной аффинностью и селективностью. Основная ориентация — поиск природных соединений с антихолинэстеразной активностью и разработка ингибиторов с двойным связыванием, которые могут взаимодействовать с центральным и периферическим участками фермента. Предыдущие исследования [26] структуры и функции АХЭ показали, что этот фермент имеет два сайта связывания — каталитический анионный сайт (CAS) и периферический

анионный сайт (PAS). Предполагается, что PAS может способствовать отложению и агрегации A β в головном мозге. Соответственно, мультисвязывающие ингибиторы, которые могут подавлять каталитическую активность АХЭ и препятствовать самосборке A β , могут стать более эффективными агентами для лечения БА [26].

Новые ингибиторы АХЭ можно разделить на две основные категории, связанные с происхождением соединений — природные или синтетические. К ингибиторам АХЭ природного происхождения относятся алкалоиды, содержащиеся в лекарственных растениях, некоторые из которых используются в качестве альтернативных лекарственных средств в Китае и Индии. Эти соединения включают гиперзин А, гиперзин В, берберин и их полусинтетические производные. Также существуют производные такрина, обладающего активностью ингибитора с двойным связыванием [26]. К ингибиторам АХЭ относят соединение PMS777, которое представляет собой тетрагидрофурановое производное ингибитора АХЭ с дополнительным фактором, направленным против активации тромбоцитов (anti-PAF). Фактор активации тромбоцитов является мощным провоспалительным медиатором, который вызывает хемотаксис микроглии и активизирует экспрессию провоспалительных цитокинов, усиливая воспаление в головном мозге, что вносит вклад в прогрессирование БА [50].

Для симптоматического лечения БА используются антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов, подавляющих процессы эксайтотоксичности. Эти препараты улучшают когнитивные функции, но имеют ограниченное влияние на клиническое течение заболевания. Показано [51], что чрезмерная активация NMDA-рецепторов и последующий вход Ca²⁺ в клетку вызывают гибель клеток в коре головного мозга при инсульте и БА. Аномальная глутаматергическая активность, ассоциированная с БА, может быть связана с постсинаптическими рецепторами и нарушением процессов активации NMDA-рецепторов, что приводит к повреждению и гибели нейронов и когнитивным расстройствам, связанным с деменцией [52]. Механизмы, ведущие к состоянию хронически деполаризованных мембран на уязвимых нейронах при БА, вероятно, реализуются в связи с комплексным взаимодействием между патологическими звеньями окислительного стресса, митохондриальной недостаточностью, хроническим воспалением и наличием бета-амилоида и гиперфосфорилированного тау-белка в мозге. Несмотря на противоречивые данные по функционированию NMDA-рецепторов при БА и деменции, достоверно известно [53], что сокращение числа NMDA-рецепторов типично для таких патологических состояний, в частности, снижение экспрессии NMDA-рецепторов на 20% было обнаружено во фронтальной коре. Поэтому основное внимание в последние годы было уделено улучшению памяти путем активации холинергической нейротрансмиссии с использованием антиоксидантов и блокаторов кальциевых каналов [36].

Фармакотерапия, ориентированная на коррекцию нейровоспаления и нарушенного нейрогенеза

Нейродегенеративные процессы при БА характеризуются повреждением синапсов, сопровождающимся потерей нейронов. Это ассоциировано с астроглиозом, пролиферацией клеток микроглии и наличием нейрофибриллярных клубков, состоящих из дистрофических нейритов и гиперфосфорилированного тау-белка. Кроме того, последние данные [54] свидетельствуют о роли нарушенного нейрогенеза в гиппокампе. Нарушения нейрогенеза, характерного для взрослого организма, сопровождаются подавлением пролиферативной активности нейрональных стволовых и прогениторных клеток, дисфункцией астроглии, нарушением включения постмитотических нейронов в новые синаптические контакты, а также нарушением продукции ключевых нейротрофических факторов. Элиминация синапсов выражено коррелирует с когнитивными нарушениями у пациентов, страдающих БА.

Важным компонентом патогенеза БА является нейровоспаление, активность которого опосредуется не только микроглией, проявляющей цитотоксический потенциал в отношении поврежденных нейронов, но и астроглиальными клетками, участвующими в регуляции локального воспаления за счет продукции цитокинов и формирования мультибелковых комплексов — инфламмосом, обеспечивающих внутриклеточный протелиз провоспалительных цитокинов.

Один из современных фармакотерапевтических подходов при БА состоит в защите избранных нейрональных популяций, а также стимулировании нейрогенеза и формирования синапсов [36]. Формирование синапсов представляет собой динамический процесс с участием пре- и постсинаптических клеток и целого ряда факторов, рецепторов, сигнальных молекул и молекул адгезии. Такие белки, как нейрוליрины, нейрексины и тромбоспондин, непосредственно способствуют образованию синапсов [55]. Показано [56], что ингибирование гистоновой деацетилазы HDAC1, определяющей особенности некоторых вариантов эпигенетической регуляции, обеспечивает формирование и созревание синапсов, после чего был проведен скрининг новых производных гидроксамовой кислоты и изучено их возможное ингибирование деацетилазы гистонов. Выявлено, что некоторые производные оказывают влияние на формирование синапсов. В качестве перспективной терапевтической мишени при лечении БА в настоящее время обсуждается и HDAC6 [57]. Потенциал двух селективных ингибиторов HDAC6 — тубастатина А и АСУ-1215 — проявляется в улучшении поведения, когнитивных функций, сокращения отложения амилоида и уменьшения гиперфосфорилирования тау-белка без явных побочных эффектов. Эти наблюдения дают объективные предпосылки для разработки селективных ингибиторов HDAC в качестве потенциальной терапевтической стратегии для лечения БА и неврологических расстройств. В настоящее время доступны ингибиторы HDAC (например, пано-

бинонат), которые могут неселективно блокировать более одной деацетилазы, что вызывает неблагоприятные последствия [56]. Создание избирательных ингибиторов гистоновых деацетилаз может обеспечить новый подход к регуляции синаптогенеза.

Также перспективным направлением являются подходы регенеративной медицины, которые используют клеточные технологии и иные возможности, направленные на модулирование нейрогенеза. Нейрогенез во взрослом мозге продолжается в двух регионах — гиппокампе и субвентрикулярной зоне. Поскольку прогрессирование БА негативно влияет на нейрогенез, условия, которые стимулируют эндогенный нейрогенез (обогащенная среда, физическая активность, трофические факторы, цитокины), могут способствовать регенеративным процессам в головном мозге [58]. Например, эритропоэтин способствует усилению нейрогенеза, оказывая нейропротекторный эффект и доказывая тем самым возможность его использования при БА [59]. Была разработана технология интраназальной доставки плазмы, богатой факторами роста (plasma rich in growth factors — PRGF-Endoret). Endoret смог активировать нейронные клетки-предшественники, стимулировать гиппокампальный нейрогенез и уменьшить амилоид-индуцированную нейродегенерацию при БА [60].

Развитие БА часто сопровождается васкулопатией, в основе которой лежит отложение амилоида в церебральных сосудах, токсическое действие амилоида и тау-белка на клетки церебрального эндотелия, развитие окислительного стресса, повреждение микрокапилляров, локальное воспаление, микротромбообразование. Так, известно [61], что при БА концентрация тромбина повышена в коре головного мозга и микрососудах, что оказывает непосредственное нейротоксическое действие и вызывает провоспалительные эффекты в эндотелиальных клетках, микроглии и астроцитах. Кроме того, показано, что диабет и гипоксия — индуцированные цереброваскулярные эффекты — опосредованы тромбином. Ингибиторы тромбина блокируют действие гипоксии на эндотелиальные клетки головного мозга и тормозят амилоидную васкулопатию у трансгенных мышей с БА [61].

Установлено [62], что трансплантация мезенхимальных стволовых клеток, полученных из плаценты (PD-MSCs), значительно улучшает когнитивные функции, снижает экспрессию APP, BACE1 и A β , а также активность β - и γ -секретазы. Кроме того, трансплантация PD-MSC ингибирует активацию глиальных клеток и экспрессию индуцируемой синтазы оксида азота и циклооксигеназы-2. PD-MSCs оказывают нейропротекцию путем регулирования гибели нейронов, нейрогенеза, активации глии в гиппокампе и изменения экспрессии цитокинов, что свидетельствует о тесной связи между терапевтическими эффектами мезенхимальных стволовых клеток и БА [62]. Однако внедрение новых технологий регенеративной медицины, в том числе с применением индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, при нейродегенерации нуждается в значительной доказательной базе.

Наши собственные данные [63] показывают, что стимулирование взрослого нейрогенеза путем создания обогащенной среды с повышенным содержанием социальных и несоциальных стимулов имеет важное значение для прогрессирования БА у грызунов. Так, были установлены новые механизмы влияния обогащенной среды на нейрогенез и синаптогенез при физиологическом старении и экспериментальной БА. Нами показано, что обогащенная среда эффективно запускает апоптоз и ранние этапы пролиферации клеток, но не может повлиять на более поздние события, сопровождающие приобретение клеткой нейронального, а не глиального фенотипа при экспериментальной модели БА. Таким образом, стимуляция нейрогенеза — многообещающий подход к терапии БА, но разработка протоколов нейрогенезстимулирующих воздействий — это задача для широкого круга исследователей и врачей.

Фармакотерапия, ориентированная на коррекцию межклеточных взаимодействий

Нарушение межклеточных взаимодействий, например нейрон–астроглиальных, а также взаимодействий клеток нейрональной и глиальной природы с внеклеточным матриксом играет существенную роль в патогенезе БА. Так, известно [63], что токсичность амилоида обусловлена нарушением нейрон–астроглиального метаболического сопряжения, подавлением гликолиза и митохондриальной активности, транспорта глюкозы и развитием локальной инсулинорезистентности, что нарушает функциональную активность клеток и лежит в основе когнитивной дисфункции, прогрессирования нейродегенерации и нейровоспаления.

Известно [16], что внеклеточному матриксу придается большое значение в регуляции нейропластичности. Неудивительно, что возможной мишенью, которая имеет активность, подобную α -секретазе, является матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), участвующая в ремоделировании матрикса и протеолизе ряда пептидных факторов. Секреция MMP-9 обеспечивается клетками активированной микроглии и астроглии, что соответствует развитию нейровоспаления. Показано, что MMP-9 участвует в нейрональной пластичности и снижает уровень A β . Функционально гиперэкспрессия MMP-9 предотвращает когнитивный дефицит, увеличивая количество пресинаптического белка синаптофизина и мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Эти результаты позволяют предположить, что активация эндогенной MMP-9 может быть перспективной мишенью для терапии БА [64].

С патофизиологической точки зрения, блокирование сигнальных путей и рецепторов, активирующих нейротоксичность A β -олигомеров, также является весьма перспективным направлением. Было продемонстрировано [36], что сигнальные белки, в том числе Gyn-киназа, киназа-3 гликогенсинтазы (GSK-3) и циклинзависимая киназа-5 (CDK5), участвуют в нейродегенеративном прогрессировании при БА [36]. В связи с этим разрабатываются препараты, которые подавляют активность этих белков. Например, GSK-3 служит ми-

шенью для различного рода субстратов, а именно метаболических белков (например, APP и пресенилина) [65], структурных белков (например, тау и других белков, связанных с микротрубочками) [66] и транскрипционных факторов (например, NF- κ B, p53 и Notch) [67]. Поэтому ингибиторы GSK-3 являются ценными кандидатами для новых исследований возможностей лечения БА. Несколько ингибиторов GSK-3 были описаны в литературе, в том числе одновалентный катион лития [68]. Результаты показали, что небольшие дозы лития проявляют мощные эффекты в восстановлении нарушения обучения и памяти, облегчая гиппокампальное долгосрочное потенцирование, обеспечивают снижение отложения A β и уровня фосфорилирования тау-белка. С этой же целью используются и производные структурно разнообразных химических групп, таких как тиазолидиндионы, пауллоны, малеимиды, индирубины и разнообразные природные алкалоиды, полученные из морских губок [69].

Еще одним белком, участвующим в развитии дегенеративных механизмов, связанных с БА, является рецептор фактора роста нервов — P75-нейротрофин-рецептор (p75NTR). Обнаружено, что уровни экспрессии p75NTR увеличены при БА. Данный факт демонстрирует, что модуляция экспрессии p75NTR может быть многообещающим подходом к лечению болезни [70], а механическое увеличение уровня нейротрофического фактора само по себе не оказывает выраженного терапевтического эффекта.

Кроме токсичности A β и тау, чье значение для патологии БА уже доказано, следует отметить, что в нейродегенеративный процесс вовлечены каспазы и апоптотический каскад [71]. Исследованию апоптоза при нейродегенерации в течение последних 20 лет посвящено большое количество работ. Известно, что ингибирование апоптоза может быть достигнуто за счет использования ингибиторов каспаз, например таких, как карбобензоксид-валил-аланил-аспартил [O-метил] флуорометилкетон (Z-VAD-FMK) [72]. Также известны свойства препарата миноциклин — высоколипофильного полусинтетического аналога тетрациклина, который проникает через гемато-энцефалический барьер, ингибирует цитохром C и прерывает активацию каспазы 3 [73]. Вместе с тем применение модуляторов апоптоза пока не демонстрирует выраженного терапевтического эффекта при нейродегенеративных состояниях, что отчасти может быть объяснено тем, что апоптоз как физиологический феномен и активируемые при нем каспазы вовлечены в большое количество механизмов в центральной нервной системе, в том числе в реализацию процесса запоминания, а также нейропластичности.

Моделирование болезни Альцгеймера на животных для поиска новых молекул-мишеней

Одним из перспективных подходов к разработке новых фармакотерапевтических стратегий является использование адекватных моделей БА на животных.

Такие модели были разработаны с учетом генетических мутаций, кроме того, также существует ряд моделей, которые экспрессируют высокий уровень мутантного APP и суммируют нейропатологические, нейродегенеративные и поведенческие характеристики спектра болезни у человека [74].

Большинство усилий по разработке трансгенных моделей были сосредоточены на гиперэкспрессии мутантного APP в сочетании с мутантным PS1. Например, трансфекция мутантной формы APP репродуцирует причины развития семейных форм вследствие мутации APP. Разработанные трансгенные модели на животных показали, что возможно воспроизвести некоторые аспекты БА на короткий период времени, при этом клиническая картина и патоморфологические изменения развиваются через 6–15 мес, а экспрессия маркеров нейродегенерации носит регионспецифический характер: различные модели осаждения амилоида могут зависеть от конкретных популяций нейронов, экспрессирующих дефектный ген, уровня экспрессии и топографичес-

кого распределения трансгена, а также уровней Aβ1-40 и Aβ1-42. Масштабные исследования модельных животных привели к более глубокому пониманию нейропатологических изменений и некоторых патологических процессов, участвующих в патогенезе болезни Альцгеймера; однако молекулярные механизмы еще полностью не ясны, и другие, менее изученные нарушения могут играть определенную роль в когнитивных поражениях при БА [54].

В некоторых случаях механизм развития повреждения может вообще не относиться к истинному повреждению, например мутация гена, кодирующего тау-белок, не описана при БА, однако у трансгенных мышей, гиперэкспрессирующих мутантный тау-белок, развивается клиника БА и образуются агрегаты тау-белка, причем их локализация определяет симптоматику. Иными словами, эта модель полезна для характеристики того, как агрегаты тау-белка провоцируют развитие неврологической дисфункции.

Применение моделей, утилизирующих прямой цитотоксический эффект амилоида или химических

Современные подходы к фармакотерапии болезни Альцгеймера

Класс	Молекула-мишень	Примеры	Механизм действия
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы	Ацетилхолинэстераза	Индолинонсодержащие соединения на основе бензилпиридина; такринсодержащие соединения (бистакрин) [75]	Двойное связывание ингибиторов ацетилхолинэстеразы
Антагонисты NMDA-рецепторов	NMDA-рецепторы	Оксалопиперидиновые лактамы [76]	Ингибирование активации NMDA-рецепторов (действие более активное, чем у Амантадина)
Регуляторы протеолиза APP	β-секретаза	OM99-2, GSK 188909 и CTS-21166 [32]	Блокирование β-секретазы
	γ-секретаза	DAPT[77]	Блокирование γ-секретазы
	α-секретаза	Этазолат или EHT-0202 Бриостатин-1 [30]	Увеличение активности α-секретазы
Антиагрегационные молекулы	Сиртуины (SIRT2)	AC 93253 [78]	Селективное ингибирование SIRT2
Антитела, повышающие клиренс β-амилоида и тау-белка	β-амилоид	Человеческие антитела к Aβ BAN2401 [40]	Селективное связывание с протофибриллами Aβ
	Тау-белок	Антитела к тау-белку IgG2a/κ pS404 [79]	Селективное связывание с тау-белком
Вещества, повышающие клиренс β-амилоида за счет увеличения деградации	Неприлизин	Опосредованная стволовыми клетками доставка неприлизина [42]	Протеолиз Aβ
Вещества, увеличивающие клиренс β-амилоида за счет лизосомальных путей	mTOR	Рапамицин [80]	Подавление mTOR-сигналикации способствует сокращению амилоидоподобных депозитов и сохранению памяти
Вещества, блокирующие сигнальные пути и рецепторы, активирующие нейротоксичность Aβ-олигомеров	GSK-3	Микродозы лития [70]	Ингибирование активности GSK-3
	P75-нейротрофин-рецептор (p75NTR)	Лиганды LM11A-31, LM11A-24 [68]	Блокирование амилоид-β-индуцированной сигнализации и нейродегенерации
Вещества, регулирующие другие звенья патогенеза при БА	Тромбин	Ингибиторы тромбина [61]	Блокирование действия гипоксии на эндотелиальные клетки головного мозга и подавление развития васкулопатии

веществ, нарушающих его метаболизм (d-галактоза, хлорид алюминия), наряду с использованием трансгенных моделей позволяет идентифицировать новые молекулы-мишени для патогенетической терапии нейродегенерации альцгеймеровского типа [54, 62, 72].

В настоящее время в дополнение к традиционным методам разработки лекарственных стратегий используются новые подходы, в том числе методы вакцинации, стимуляции нейрогенеза и синаптогенеза (см. таблицу). Тем не менее проблема лечения БА остается нерешенной и требует поиска новых молекул-мишеней для эффективной фармакотерапии.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1172.2014.7).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Попова Т.Ф., Несина И.А., Климова Л.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений в пожилом возрасте в условиях специализированного медицинского центра. Сибирское медицинское обозрение 2011; 70(4): 74–78. Popova T.F., Nesina I.A., Klimova L.A. Diagnostics and treatment of cognitive impairment of senile age in the specialized medical institution. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2011; 70(4): 74–78.
2. World Alzheimer Report 2012. *Overcoming the stigma of dementia*. London: Alzheimer's Disease International; 2012; 80 p.
3. Wöhr M., Schwarting R.K. Affective communication in rodents: ultrasonic vocalizations as a tool for research on emotion and motivation. *Cell Tissue Res* 2013; 354(1): 81–97, <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-013-1607-9>.
4. Gottfries C.G. Clinical classification of dementias. *Arch Gerontol Geriatr* 1995; 21(1): 1–11, [http://dx.doi.org/10.1016/0167-4943\(95\)00651-z](http://dx.doi.org/10.1016/0167-4943(95)00651-z).
5. Deacon R.M.J., Koros E., Bornemann K.D., Rawlins J.N. Aged Tg2576 mice are impaired on social memory and open field habituation tests. *Behav Brain Res* 2009; 197(2): 466–468, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.042>.
6. Bermejo-Pareja F., Benito-León J., Vega S., Medrano M.J., Román G.C. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci* 2008; 264(1–2): 63–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.07.021>.
7. Scazufca M., Menezes P.R., Vallada H.P., Crepaldi A.L., Pastor-Valero M., Coutinho L.M., Di Rienzo V.D., Almeida O.P. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(02): 394–405, <http://dx.doi.org/10.1017/s1041610207005625>.
8. Thies W., Bleiler L.; Alzheimer's Association Report. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2011; 7(2): 208–244, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.02.004>.
9. Pastor P., Goate A.M. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6(2): 125–133, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-004-0052-6>.
10. Allain H., Bentué-Ferre D., Akwa Y. Disease-modifying drugs and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2008; 84(1): 25–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.10.003>.
11. Takagi N., Logan R., Teves L., Wallace M.C., Gurd J.W. Altered interaction between PSD-95 and the NMDA receptor following transient global ischemia. *J Neurochem* 2000; 74(1): 169–178, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0740169.x>.
12. Roesler R., Vianna M.R.M., de-Paris F., Rodrigues C., Sant'Anna M.K., Quevedo J., Ferreira M.B.C. NMDA receptor antagonism in the basolateral amygdala blocks enhancement of inhibitory avoidance learning in previously trained rats. *Behav Brain Res* 2000; 112(1–2): 99–105, [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328\(00\)00169-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328(00)00169-8).
13. Liu D.-D., Yang Q., Li S.T. Activation of extrasynaptic NMDA receptors induces LTD in rat hippocampal CA1 neurons. *Brain Res Bull* 2013; 93: 10–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.12.003>.
14. Butterfield D.A., Di Domenico F., Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(9): 1693–1706, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.06.010>.
15. Sisodia S.S., Price D.L. Role of the beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *FASEB J* 1995; 9(5): 366–370.
16. Мухина И.В., Хаспеков Л.Г. Новые технологии в экспериментальной нейробиологии: нейронные сети на мультieleктродной матрице. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2010; 4(2): 44–51. Mukhina I.V., Khaspekov L.G. New technologies in experimental neurobiology: neuronal networks on multiple electrode matrix. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* 2010; 4(2): 44–51.
17. Iwata N., Tsubuki S., Takaki Y., Shirokuni K., Lu B., Gerard N.P., Gerard C., Hama E., Lee H.-J., Saido T.C. Metabolic regulation of brain Aβ by neprilysin. *Science* 2001; 292(5521): 1550–1552, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1059946>.
18. Kim J., Basak J.M., Holtzman D.M. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 2009; 63(3): 287–303, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.026>.
19. Bendiske J., Bahr B.A. Lysosomal activation is a compensatory response against protein accumulation and associated synaptopathogenesis — an approach for slowing Alzheimer disease? *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62(5): 451–463.
20. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem* 2005; 280: 37377–37382, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m508246200>.
21. Selkoe D.J. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999; 399: A23–A31, <http://dx.doi.org/10.1038/399a023>.
22. Gylys K.H., Fein J.A., Yang F., Wiley D.J., Miller C.A., Cole G.M. Synaptic changes in Alzheimer's disease: increased amyloid-beta and gliosis in surviving terminals is accompanied by decreased PSD-95 fluorescence. *Am J Pathol* 2004; 165(5): 1809–1817, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63436-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63436-0).
23. Almeida C.G., Tampellini D., Takahashi R.H., Greengard P., Lin M.T., Snyder E.M., Gouras G.K. Beta-amyloid accumulation in APP mutant neurons reduces PSD-95 and GluR1 in synapses. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 187–198, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2005.02.008>.
24. Walsh D.M., Selkoe D.J. Oligomers on the brain: the emerging role of soluble protein aggregates in neurodegeneration. *Protein Pept Lett* 2004; 11(3): 213–228, <http://dx.doi.org/10.2174/0929866043407174>.
25. Mattson M.P. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004; 430(7000): 631–639, <http://dx.doi.org/10.1038/nature02621>.
26. Silva T., Reis J., Teixeira J., Borges F. Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: from

- natural products to drug prototypes. *Ageing Res Rev* 2014; 15: 116–145, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2014.03.008>.
27. Turner A.J., Fisk L., Nalivaeva N.N. Targeting amyloid-degrading enzymes as therapeutic strategies in neurodegeneration. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1035: 1–20, <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1332.001>.
28. Mangialasche F., Solomon A., Winblad B., Mecocci P., Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; 9(7): 702–716, [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70119-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70119-8).
29. De Strooper B., Vassar R., Golde T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(2): 99–107, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.218>.
30. Wolfe M.S. Inhibition and modulation of gamma-secretase for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5(3): 391–398, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2008.05.010>.
31. Woodward M.C. Drug treatments in development for Alzheimer's disease. *J Pharm Pract Res* 2012; 42(1): 58–65, <http://dx.doi.org/10.1002/j.2055-2335.2012.tb00133.x>.
32. Marcade M., Bourdin J., Loiseau N., Peillon H., Rayer A., Drouin D., Schweighoffer F., Désiré L. Etazolate, a neuroprotective drug linking GABA(A) receptor pharmacology to amyloid precursor protein processing. *J Neurochem* 2008; 106(1): 392–404, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05396.x>.
33. Desire L., Marcade M., Peillon H., Drouin D., Sol O., Pando M. Clinical trials of EHT 0202, a neuroprotective and procognitive alpha-secretase stimulator for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009; 5(4): 255–256, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2009.04.276>.
34. Etcheberrigaray R., Tan M., Dewachter I., Kuiperi C., Van der Auwera I., Wera S., Qiao L., Bank B., Nelson T.J., Kozikowski A.P., Van Leuven F., Alkon D.L. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(30): 11141–11146, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0403921101>.
35. Snow A.D., Cummings J., Lake T., Hu Q., Esposito L., Cam J., Hudson M., Smith E., Runnels S. Exebryl-1: a novel small molecule currently in human clinical trials as a disease-modifying drug for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2009; 5(4): 418, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2009.04.925>.
36. Crews L., Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19(R1): R12–R20, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddq160>.
37. Lannfelt L., Möller C., Basun H., Osswald G., Sehlin D., Sattlin A., Logovinsky V., Gellerfors P. Perspectives on future Alzheimer therapies: amyloid- β protofibrils — a new target for immunotherapy with BAN2401 in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6(2): 16, <http://dx.doi.org/10.1186/alzrt246>.
38. Suzuki T., Khan M.N.A., Sawada H., Imai E., Itoh Y., Yamatsuta K., Tokuda N., Takeuchi J., Seko T., Nakagawa H., Miyata N. Design, synthesis, and biological activity of a novel series of human sirtuin-2-selective inhibitors. *J Med Chem* 2012; 55(12): 5760–5773, <http://dx.doi.org/10.1021/jm3002108>.
39. Maxwell M.M., Tomkinson E.M., Nobles J., Wizeman J.W., Amore A.M., Quinti L., Chopra V., Hersch S.M., Kazantsev A.G. The Sirtuin 2 microtubule deacetylase is an abundant neuronal protein that accumulates in the aging CNS. *Hum Mol Genet* 2011; 20(20): 3986–3996, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr326>.
40. Ittner A., Bertz J., Suh L.S., Stevens C.H., Götz J., Ittner L.M. Tau-targeting passive immunization modulates aspects of pathology in tau transgenic mice. *J Neurochem* 2015; 132(1): 135–145, <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.12821>.
41. Washington D., Rosenberg R.N. Anti-amyloid beta to tau-based immunization: developments in immunotherapy for Alzheimer disease. *Immunotargets Ther* 2013; 2013(2): 105–114, <http://dx.doi.org/10.2147/itt.s31428>.
42. Blurton-Jones M., Spencer B., Michael S., Castello N.A., Agazaryan A.A., Davis J.L., Müller F.J., Loring J.F., Masliah E., LaFerla F.M. Neural stem cells genetically-modified to express neprilysin reduce pathology in Alzheimer transgenic models. *Stem Cell Res Ther* 2014; 5(2): 46, <http://dx.doi.org/10.1186/scr440>.
43. Balashova A.N., Dityatev A.E., Mukhina I.V. Forms and mechanisms of homeostatic synaptic plasticity. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2013; 5(2): 98–107.
44. Kang R., Zeh H.J., Lotze M.T., Tang D. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death Differ* 2011; 18(4): 571–580, <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2010.191>.
45. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011; 13(2): 132–141, <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2152>.
46. Pickford F., Masliah E. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *J Clin Invest* 2008; 118(6): 2190–2199, <http://dx.doi.org/10.1172/jci33585>.
47. Li X., Alafuzoff I., Soininen H., Winblad B., Pei J.J. Levels of mTOR and its downstream targets 4E-BP1, eEF2, and eEF2 kinase in relationships with tau in Alzheimer's disease brain. *FEBS J* 2005; 272(16): 4211–4220, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04833.x>.
48. Spilman P., Podlutska N., Hart M.J., Debnath J., Gorostiza O., Bredesen D., Richardson A., Strong R., Galvan V. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2010; 5 (4): e9979, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009979>.
49. Wilkinson D.G., Francis P.T., Schwam E., Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2004; 21(7): 453–478, <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200421070-00004>.
50. Li J., Huang H., Miezian Ezoulin J.M., Gao X.L., Massicot F., Dong C.Z., Heymans F., Chen H.Z. Pharmacological profile of PMS777, a new AChE inhibitor with PAF antagonistic activity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10 (1): 21–29, <http://dx.doi.org/10.1017/s1461145705006425>.
51. Scarpini E., Scheltens P., Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease; current status and new perspectives. *Lancet Neurol* 2003; 2(9): 539–547, [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00502-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00502-7).
52. Wenk G.L., Parsons C.G., Danysz W. Potential role of N-methyl-D-aspartate receptors as executors of neurodegeneration resulting from diverse insults: focus on memantine. *Behav Pharmacol* 2006; 17(5–6): 411–424, <http://dx.doi.org/10.1097/00008877-200609000-00007>.
53. Hu N.W., Ondrejcek T., Rowan M.J. Glutamate receptors in preclinical research on Alzheimer's disease: update on recent advances. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 100(4): 855–862, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2011.04.013>.
54. Crews L., Rockenstein E., Masliah E. APP transgenic modeling of Alzheimer's disease: mechanisms of neurodegeneration and aberrant neurogenesis. *Brain Struct Funct* 2010; 214(2–3): 111–126, <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-009-0232-6>.
55. Kwon H.B., Kozorovitskiy Y., Oh W.J., Peixoto R.T., Akhtar N., Saulnier J.L., Gu C., Sabatini B.L. Neuroigin-1-dependent competition regulates cortical synaptogenesis and

synapse number. *Nat Neurosci* 2012; 15(12): 1667–1674, <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3256>.

56. Shi P., Scott M.A., Ghosh B., Wan D., Wissner-Gross Z., Mazitschek R., Haggarty S.J., Yanik M.F. Synapse microarray identification of small molecules that enhance synaptogenesis. *Nat Commun* 2011; 2: 510, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms1518>.

57. Zhang L., Liu C., Wu J., Tao J.J., Sui X.L., Yao Z.G., Xu Y.F., Huang L., Zhu H., Sheng S.L., Qin C. Tubastatin A/ACY-1215 improves cognition in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis* 2014; 41(4): 1193–1205, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-140066>.

58. Felsenstein K.M., Candelario K.M., Steindler D.A., Borchelt D.R. Regenerative medicine in Alzheimer's disease. *Transl Res* 2014; 163(4): 432–438, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2013.11.001>.

59. Maurice T., Mustafa M.H., Desrumaux C., Keller E., Naert G., de la C García-Barceló M., Rodríguez Cruz Y., Garcia Rodríguez J.C. Intranasal formulation of erythropoietin (EPO) showed potent protective activity against amyloid toxicity in the A β_{25-35} non-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Psychopharmacol* 2013; 27(11): 1044–1057, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881113494939>.

60. Anitua E., Pascual C., Pérez-Gonzalez R., Antequera D., Padilla S., Orive G., Carro E. Intranasal delivery of plasma and platelet growth factors using PRGF-Endoret system enhances neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2013; 8(9): e73118, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073118>.

61. Grammas P., Martinez J.M. Targeting thrombin: an inflammatory neurotoxin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014; 42(Suppl 4): S537–S544, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-141557>.

62. Yun H.-M., Kim H.S., Park K.R., Shin J.M., Kang A.R., il Lee K., Song S., Kim Y.-B., Han S.B., Chung H.-M., Hong J.T. Placenta-derived mesenchymal stem cells improve memory dysfunction in an A β 1-42-infused mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis* 2013; 4: e958, <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2013.490>.

63. Комлева Ю.К. Нейрогенез при экспериментальной болезни Альцгеймера в условиях обогащенной среды. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово; 2013. Komleva Yu.K. *Neurogenез pri eksperimental'noy bolezni Al'tsgeymera v usloviyakh obogashchennoy sredy*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Neurogenesis in experimental Alzheimer's disease under the conditions of high-growth enhancement medium. PhD Thesis]. Kemerovo; 2013.

64. Fragkouli A., Tsilibary E.C., Tzinia A.K. Neuroprotective role of MMP-9 overexpression in the brain of Alzheimer's 5xFAD mice. *Neurobiol Dis* 2014; 70: 179–189, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2014.06.021>.

65. Takahashi-Yanaga F., Sasaguri T. GSK-3 β regulates cyclin D1 expression: a new target for chemotherapy. *Cell Signal* 2008; 20(4): 581–589, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.10.018>.

66. Hernandez F., Gomez de Barreda E., Fuster-Matanzo A., Lucas J.J., Avila J. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein. *Exp Neurol* 2010; 223(2): 322–325, <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.09.011>.

67. Charvet C., Wissler M., Brauns-Schubert P., Wang S.J., Tang Y., Sigloch F.C., Mellert H., Brandenburg M., Lindner S.E., Breit B., Green D.R., McMahon S.B., Borner C., Gu W., Maurer U. Phosphorylation of Tip60 by GSK-3 determines the induction of PUMA and apoptosis by p53. *Mol Cell* 2011; 42(5): 584–596, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2011.03.033>.

68. Zhao L., Gong N., Liu M., Pan X., Sang S., Sun X., Yu Z., Fang Q., Zhao N., Fei G., Jin L., Zhong C., Xu T. Beneficial synergistic effects of microdose lithium with pyrroloquinoline quinone in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging* 2014; 35(12): 2736–2745, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.003>.

69. Avila J., Hernández F. GSK-3 inhibitors for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2007; 7(11): 1527–1533, <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.7.11.1527>.

70. Nguyen T.V., Shen L., Vander Griend L., Quach L.N., Belichenko N.P., Saw N., Yang T., Shamloo M., Wyss-Coray T., Massa S.M., Longo F.M. Small molecule p75NTR ligands reduce pathological phosphorylation and misfolding of tau, inflammatory changes, cholinergic degeneration, and cognitive deficits in A β PPL/S transgenic mice. *J Alzheimers Dis* 2014; 42(2): 459–483, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-140036>.

71. Cavallucci V., D'Amelio M. Matter of life and death: the pharmacological approaches targeting apoptosis in brain diseases. *Curr Pharm Des* 2011; 17(3): 215–229, <http://dx.doi.org/10.2174/138161211795049705>.

72. Li M., Ona V.O., Guégan C., Chen M., Jackson-Lewis V., Andrews L.J., Olszewski A.J., Stieg P.E., Lee J.P., Przedborski S., Friedlander R.M. Functional role of caspase-1 and caspase-3 in an ALS transgenic mouse model. *Science* 2000; 288(5464): 335–339, <http://dx.doi.org/10.1126/science.288.5464.335>.

73. Kim H.S., Suh Y.H. Minocycline and neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res* 2009; 196(2): 168–179, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2008.09.040>.

74. Zhang Y.W., Xu H. Molecular and cellular mechanisms for Alzheimer's disease: understanding APP metabolism. *Curr Mol Med* 2007; 7(7): 687–696, <http://dx.doi.org/10.2174/156652407782564462>.

75. Akrami H., Mirjalili B.F., Khoobi M., Nadri H., Moradi A., Sakhteman A., Emami S., Foroumadi A., Shafiee A. Indolinone-based acetylcholinesterase inhibitors: synthesis, biological activity and molecular modeling. *Eur J Med Chem* 2014; 84C: 375–381, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.017>.

76. Pereira N.A., Sureda F.X., Esplugas R., Pérez M., Amat M., Santos M.M. Tryptophan-derived oxazolopiperidone lactams: identification of a hit compound as NMDA receptor antagonist. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24(15): 3333–3336, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.105>.

77. Vassar R., Kuhn P.H., Haass C., Kennedy M.E., Rajendran L., Wong P.C., Lichtenthaler S.F. Function, therapeutic potential and cell biology of BACE proteases: current status and future prospects. *J Neurochem* 2014; 130(1): 4–28, <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.12715>.

78. Zhang Y., Au Q., Zhang M., Barber J.R., Ng S.C., Zhang B. Identification of a small molecule SIRT2 inhibitor with selective tumor cytotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386(4): 729–733, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.113>.

79. Tucker S., Möller C., Tegerstedt K., Lord A., Laudon H., Sjö Dahl J., Söderberg L., Spens E., Sahlin C., Waara E.R., Satlin A., Gellerfors P., Osswald G., Lannfelt L. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(2): 575–588, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-140741>.

80. Caccamo A., De Pinto V., Messina A., Branca C., Oddo S. Genetic reduction of mammalian target of rapamycin ameliorates Alzheimer's disease-like cognitive and pathological deficits by restoring hippocampal gene expression signature. *J Neurosci* 2014; 34(23): 7988–7998, <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0777-14.2014>.