

УДК 577.24

БЕТА-АМИЛОИД, ТАУ-БЕЛОК И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ: ПОПЫТКА ОБЪЕДИНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГИПОТЕЗ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2021 г. Д. Г. Гарбуз^а, *, О. Г. Зацепина^а, М. Б. Евгеньев^а^аИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: dgarbuz@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.01.2021 г.

После доработки 04.03.2021 г.

Принята к публикации 05.03.2021 г.

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, неизбежно приводящее к деменции и гибели пациентов. На сегодняшний день не существует патогенетически обоснованных способов профилактики и лечения БА, а используемые схемы носят симптоматический характер и не способны значительно замедлить развитие деменции. Основной причиной нейродегенеративных изменений при БА долгое время считалось накопление в тканях головного мозга, в первую очередь гиппокампа и фронтальной коры, β -амилоидного пептида ($A\beta$) – склонного к спонтанной агрегации и обладающего нейротоксическими свойствами продукта процессинга сигнального белка APP (Amyloid Precursor Protein). Однако попытки терапии БА, основанные на снижении продукции и агрегации $A\beta$, не дали значимых клинических результатов. В настоящее время появляется все больше аргументов в пользу того, что гиперпродукция $A\beta$ это, в большинстве случаев, не первопричина, а сопутствующее событие патологических процессов в ходе развития спорадической формы БА. На первый план выходит концепция нейровоспаления, предполагающая, что ведущую роль в инициации и развитии БА играют воспалительные реакции, причем как в тканях головного мозга, так и на периферии. Гипотеза о ключевой роли нейровоспаления в патогенезе БА открывает новые возможности для поиска путей лечения и профилактики этого социально значимого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, β -амилоид, тау-белок, нейровоспаление

DOI: 10.31857/S0026898421050049

ВВЕДЕНИЕ

Термин “протеинопатии” объединяет ряд заболеваний, при которых наблюдается агрегация тех или иных белков в результате их гиперпродукции, мутаций, приводящих к изменению первичной структуры, или нарушений фолдинга [1–5]. Протеинопатии нервной системы, или нейродегенеративные заболевания, характеризуются постепенно прогрессирующей гибелью нервных клеток с последующими когнитивными и/или моторными нарушениями. Среди нейродегенеративных заболеваний наибольшее социально-экономическое значение имеет болезнь Альцгеймера (БА) [6, 7]. Течение БА носит затяжной характер с неуклонным, длящимся годами ухудшением состояния пациентов. При БА наблюдается прогрессирующая потеря памяти, когнитивные нарушения и развитие деменции. Исходом БА неизбежно является гибель пациентов (как правило, вследствие сопутствующих осложнений, таких как пневмония, пролежни и др.).

Типичная форма БА (спорадическая старческая форма) развивается обычно у лиц старше 65 лет. По состоянию на 2000 г. БА встречается у 1.6% населения в возрасте 65–74 лет, в группе 75–84 лет количество больных достигает 16%, а у лиц старше 84 лет увеличивается до 42%. Прогнозируется неизбежный рост заболеваемости, в первую очередь, в развитых странах, как следствие увеличения продолжительности жизни [6–8]. Помимо старческой формы БА, существует семейная (пресенильная) форма, которая связана с генетической предрасположенностью и характеризуется ранним развитием (в 45–50 лет) и агрессивным течением [9–12]. Диагностика, лечение и уход за больными БА представляют серьезную проблему для экономики развитых стран [7, 13], при том что сколько-нибудь эффективные средства лечения БА до настоящего времени отсутствуют [14–16].

Основной причиной развития БА считается накопление в тканях мозга нерастворимых агрегатов так называемого $A\beta$ -пептида (β -амилоида,

далее А β). В настоящее время выдвинуты также альтернативные гипотезы, в которых ключевым фактором развития БА считаются агрегация гиперфосфорилированного тау-белка (таупатия), хроническое воспаление тканей головного мозга (нейровоспаление) или накопление мутаций в мтДНК, приводящее к дисфункции дыхательной цепи митохондрий и развитию окислительного стресса [10, 17, 18]. Наиболее перспективным представляется объединение нескольких гипотез (β -амилоидной, гипотезы таупатии и постулирующей ведущую роль нейровоспаления) в единую концепцию.

β -АМИЛОИДНАЯ ГИПОТЕЗА – ПЕРВАЯ ПОПЫТКА ПОНЯТЬ ПРИЧИНУ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ведущий патоморфологический признак, встречающийся в 100% случаев БА и описанный в 1907 г. А. Альцгеймером, по имени которого впоследствии было названо заболевание, – образование так называемых сенильных бляшек, выявляемых окрашиванием посмертных гистологических срезов мозга больных. Впоследствии показали, что бляшки состоят из фибриллярных агрегатов А β длиной 40–42 а.о., имеющих массу 4 кДа. β -Амилоид образуется в результате протеолиза белка APP (amyloid precursor protein), трансмембранного белка, функции которого изучены недостаточно для полного понимания его роли. Известно, что APP участвует в межклеточных коммуникациях в ходе развития нервной системы и формирования синапсов [19]. Существуют два альтернативных пути процессинга APP с участием трех эндопротеаз – α -, β - и γ -секретаз. В первом, неамилоидогенном, пути секреторируемая форма APP (эктодомен) и короткий пептид, обозначаемый как р3, генерируются путем расщепления α - и γ -секретазами; посредством амилоидогенного пути образуются секреторируемая форма APP и набор пептидов длиной от 30 до 51 а.о. Кроме того, оба пути протеолиза APP генерируют внутриклеточный фрагмент AICD (Amyloid precursor protein Intracellular Cytoplasmic/C-terminal Domain), участвующий в различных сигнальных путях и напоминающий внутриклеточный домен, отщепляющийся при процессинге белка Notch [20]. У здоровых людей (без БА) наиболее представлены три формы А β -пептидов: А β ₄₀ (50%), А β ₃₈ (16%) и А β ₄₂ (10%) [21]. За протеолиз APP по амилоидогенному пути отвечают β - и γ -секретазы [19]. Функции А β в течение долгого времени не были известны; в основном А β -пептиды рассматривали как “молекулярный мусор” – побочный продукт процессинга APP, главную роль в котором играет расщепление белка-предшественника на внеклеточный и внутриклеточный фрагменты, участвующие в межклеточных коммуникациях. В

настоящее время получены данные об антимикробной активности А β -пептидов, позволяющие рассматривать их в качестве одного из компонентов системы врожденного иммунитета [22, 23].

Токсичность А β для нейронов показана *in vitro* и *in vivo* [24, 25]. Известно, что А β -пептиды, преимущественно А β ₄₂ и в меньшей степени А β ₄₀, склонны к агрегации и образованию нерастворимых фибрилл [10, 26]. Сенильные бляшки, обнаруживаемые в мозгу пациентов, умерших от БА, состоят преимущественно из фибриллярных отложений А β . В настоящее время известно, что образованию А β -фибрилл предшествует олигомеризация растворимых β -амилоидных пептидов, при этом растворимые олигомеры более токсичны для нейронов, чем крупные нерастворимые фибриллы [25, 27, 28]. Ключевое значение накопления и агрегации А β подтверждалось данными, полученными на пациентах с пресенильной (семейной) формой БА. Эта форма заболевания составляет до 5–10% от общего количества случаев БА, носит семейный характер и обусловлена мутациями в генах APP и пресенилинов (компонентов γ -секретазного комплекса), приводящими к гиперпродукции А β или образованию А β -пептидов с повышенной склонностью к агрегации [29–32]. Расположение гена APP на хромосоме 21 обуславливает повышенную частоту и раннее развитие БА у больных синдромом Дауна (трисомия по хромосоме 21) как следствие увеличения копийности гена APP [33]. Известны также мутации гена APP, оказывающие противоположный эффект и статистически значимо снижающие риск развития БА [34]. Кроме того, БА ассоциирована с некоторыми эпигенетическими изменениями, например, со снижением уровня метилирования ДНК в области промотора гена APP [35, 36].

На основании изучения наследственных форм БА и синдрома Дауна сформулирована гипотеза “амилоидного каскада” (она же амилоидная гипотеза) [37–39], остающаяся популярной и сегодня. Предполагалось, что β -амилоид, накапливающийся преимущественно в фибриллярной форме, сам по себе оказывает токсический эффект, приводящий к повреждению и гибели нейронов [10, 37]. В дальнейшем оказалось, что гораздо более высокой токсичностью обладают растворимые мономеры и олигомеры А β [25, 27, 28, 40–42]. По современным представлениям токсическое действие избыточного количества А β -пептида обусловлено его прямым взаимодействием с рядом белков-рецепторов как на поверхности, так и в цитоплазме нейронов. Показано, что мономерная форма А β взаимодействует с комплексом α 1 β 1 Na,K-АТФазы, ингибируя ее активность, что приводит к нарушению трансмембранного потенциала нейронов [41, 42]. Олигомеры А β взаимодействуют с адренергическим рецептором α 2A, увеличивая его активность, что приводит к активации киназы

3 β -гликогенсинтазы (GSK-3 β) и последующему гиперфосфорилированию тау-белка (см. ниже) [43]. Повышенная концентрация А β способствует гиперактивации NMDA-рецепторов (эксайтотоксичности), вызывая нарушение гомеостаза клеточного кальция [44]. Эффектами токсического действия А β считаются также нарушения холинергической системы, окислительный стресс и др. Все эти и другие изменения приводят к нарушению долговременной потенциации, повреждению синапсов и нейродегенерации путем апоптоза и некроза [45].

ГИПЕРФОСФОРИЛИРОВАНИЕ И АГРЕГАЦИЯ ТАУ-БЕЛКА – ВТОРОЕ КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Второй характерный морфологический признак БА – нейрофибрилярные клубки (Neurofibrillary tangles, NFT), которые образуются в цитоплазме нейронов (особенно в аксоплазме) и представляют собой нерастворимые филаменты, состоящие главным образом из гиперфосфорилированного тау-белка (относящегося к группе белков, ассоциированных с микротрубочками) [46–48]. Нарушения функций тау-белка приводят к потере стабильности и деполимеризации микротрубочек; разрушение микротрубочек вызывает разобщение внутриклеточного транспорта в цитоплазме, потерю синапсов и, в конечном итоге, гибель нервных клеток. Образование агрегатов А β сопровождается агрегацией тау-белка и предшествует развитию структурных нарушений в тканях головного мозга на более поздних стадиях заболевания. Открытым остается вопрос о взаимосвязи между накоплением олигомеров и агрегатов А β и гиперфосфорилированием тау с последующей агрегацией, поскольку А β – это секретлируемый пептид, который накапливается в основном в межклеточном пространстве, а тау – белок внутриклеточный. Одна из предложенных моделей рассматривает гиперфосфорилирование тау-белка в качестве основного пускового механизма его агрегации. Показано, что в фосфорилировании тау участвуют протеинкиназы: Са²⁺/кальмодулинзависимая протеинкиназа (СаМКII), протеинкиназа С (РКС), сАМР-зависимая протеинкиназа (РКА), GSK-3 β , киназы семейства MAPK: ERK2, JNK и p38/SAPK (протеинкиназы, активируемые стрессом) [20, 46, 49–51]. Активность этих протеинкиназ повышается при развитии БА, возможно, как следствие реакции на образование олигомеров А β , либо в ответ на воспаление в тканях головного мозга. Одним из возможных путей активации протеинкиназ, участвующих в фосфорилировании тау, считается гиперактивация рецепторов глутамата, вызываемая прямым взаимодействием с А β ₄₂. В результате

этого наблюдается активация фосфолипазы С, выход ионов Са²⁺ из эндоплазматического ретикула и активация РКС [52]. Кроме того, в ходе развития БА GSK-3 β активируется через адreno-рецептор α 2A после его взаимодействия с А β [43]. Таким образом, причиной потери синаптической активности и апоптоза нейронов может быть не прямой повреждающий эффект агрегатов А β , а длительный постадийный процесс индукции сигнальных каскадов, приводящих к гиперфосфорилированию и постепенной агрегации тау, которая вызывает нарушение аксонального транспорта с последующим разрушением синапсов и гибелью нервных клеток.

Альтернативная гипотеза постулирует прионные свойства некоторых форм А β (преимущественно А β ₄₂, с определенными особенностями третичной структуры) и тау-белка с нарушенной трехмерной структурой, которые таким образом могут индуцировать патологическое сворачивание и агрегацию как других молекул А β , так и тау-белка и некоторых других белков (в частности PrP^C) [53, 54]. Наибольшей склонностью к индукции отложения амилоида обладает пептид А β ₄₂, изомеризованный по остатку аспарагиновой кислоты (Asp7) [55]. Показано, что некоторое количество А β может проникать через мембраны либо захватываться нейронами по механизму эндоцитоза и, по-видимому, таким образом прямо взаимодействовать с тау. В опытах *in vitro* показано взаимодействие А β и тау, сопровождающееся олигомеризацией тау [56–58]. Инъекции А β в гиппокамп или правое полушарие мозга самцов трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный APP человека, ускоряли агрегацию А β трансгенного происхождения. При этом агрегация А β наблюдается сначала в непосредственной близости от места введения, а затем отложения А β распространяются вдоль аксонов на области мозга, связанные с гиппокампом. Введение в мозг мутантного тау-белка, имеющего повышенную склонность к агрегации, вызывает распространение образования NFT в коре мозга мышей, экспрессирующих человеческий тау-белок дикого типа, не образующий спонтанно агрегаты [59–61]. Имеются убедительные доказательства того, что β -амилоид и микроагрегаты тау-белка способны индуцировать развитие энцефалопатий в результате ятрогенной передачи в ходе хирургических операций на головном мозге, при использовании загрязненных инструментов, либо донорских материалов с примесями β -амилоида и агрегатов тау [62–67]. Следует отметить, что, хотя в описанных случаях гипотетической ятрогенной передачи β -амилоида в мозгу пациентов наблюдалась агрегация А β , а в некоторых случаях тау, это приводило к развитию болезни Крейтцфельда–Якоба либо ангиоэнцефалопатии (Cerebral amyloid angiopathy, CAA, при

которой β -амилоид откладывается в стенках мелких сосудов мозга), а не классической БА [62, 64]. Таким образом, первоначальное повышение уровня $A\beta$ может играть роль триггера, запускающего каскад взаимодействий, приводящих к массивному накоплению агрегатов сначала самого β -амилоида, а затем тау-белка, что, в свою очередь, ведет к гибели нейронов и потере функций высших отделов центральной нервной системы. Изучение механизмов взаимодействия β -амилоида и тау-белка, включая идентификацию их рецепторов в нейрональных клетках, открывает новые возможности для поиска фармацевтических препаратов, препятствующих накоплению этих токсичных продуктов в клетках и в межклеточном пространстве [62].

β -АМИЛОИДНАЯ ГИПОТЕЗА – АРГУМЕНТЫ “ЗА” И “ПРОТИВ”

Приведенные выше данные достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли различных форм $A\beta$ в развитии БА. При этом сама амилоидная гипотеза не объясняет причин повышения продукции $A\beta$ при спорадической форме БА, не связанной с генетической предрасположенностью. Ясно, однако, что основным фактором, способствующим развитию БА, является преклонный возраст. Возможно, повышенное содержание различных форм β -амилоида в мозгу пожилых людей связано не столько с их гиперпродукцией, сколько с возрастным снижением эффективности различных систем, обеспечивающих утилизацию $A\beta$. В качестве факторов, способствующих повышению концентрации $A\beta_{42}$, называют возрастные нарушения систем фолдинга белков (в частности, снижение экспрессии белков-шаперонов семейства Hsp70) [69], уменьшение эффективности утилизации $A\beta$ -пептидов с участием микроглии [70], а также снижение содержания в мозгу неприлизина – металлопротеазы, обеспечивающей расщепление $A\beta$ [71, 72]. Есть данные о том, что развитие спорадической БА может провоцироваться накоплением токсичного изомера $A\beta_{42}$, содержащего изоаспарагин-7, количество которого увеличивается за счет возрастного снижения каталитической активности *L*-изоаспартил-(*D*-аспартил)-метилтрансферазы (PIMT), ответственной за репарацию остатков изоаспарагина [73, 74]. Рассматриваются также гипотезы о ведущей роли именно повышения продукции $A\beta$ в развитии БА вследствие воспалительных процессов в тканях мозга либо накопления с возрастом мутаций мтДНК, что приводит к нарушению транспорта электронов по дыхательной цепи, повышению продукции активных форм кислорода (АФК) и окислительному стрессу, который запускает множество сигнальных каскадов, приводящих в том числе к повышению процессинга APP по амилоидному пути [18]. Од-

нако, хотя важная роль β -амилоида в патогенезе БА не подлежит сомнению, в настоящее время получены многочисленные результаты, ставящие под сомнение тезис о повышении уровня $A\beta$ как о первопричине спорадической БА [75]. Во-первых, наиболее склонную к агрегации форму β -амилоида ($A\beta_{42}$) находят не только при БА, но и у здоровых индивидов. Так, ткани головного мозга до 40% престарелых, не страдающих БА индивидов, содержат β -амилоидные бляшки, количество которых не уступает количеству бляшек у лиц с клиническими проявлениями БА [76, 77]. Во-вторых, β -амилоидные включения могут обнаруживаться во всех отделах мозга, но дегенерации при БА подвергаются только строго определенные структуры, в частности, определенные участки коры и гиппокампа. В-третьих, амилоидная гипотеза не рассматривает первопричины гиперпродукции $A\beta$ при спорадической форме БА у лиц, не имеющих мутаций в генах, участвующих в продукции $A\beta$. Между началом образования β -амилоидных агрегатов и появлением первых симптомов болезни проходит длительное время (годы и десятки лет) [8, 78]. Прямое токсическое действие $A\beta$ на нейроны показано в опытах *in vitro* на нейрональных культурах и *in vivo* путем инъекций в мозг подопытных животных. Однако токсический эффект наблюдали только при использовании $A\beta$ в концентрации порядка 1 мкМ, т.е. в 1000 раз превышающей нормальное содержание β -амилоида в мозгу больных [75]. Наконец, ряд терапевтических подходов, направленных на β -амилоид в качестве мишени, например, иммунизация больных $A\beta_{42}$, а также использование моноклональных антител к различным формам $A\beta$, потерпели неудачу на стадии клинических испытаний. В некоторых клинических исследованиях показано снижение уровня $A\beta$ в мозгу пациентов, но при этом не наблюдали восстановления когнитивных функций и улучшения состояния больных. Также потерпело неудачу применение ингибиторов β - и γ -секретаз, направленное на уменьшение продукции $A\beta$. В ряде случаев клинические испытания были прекращены досрочно в силу обнаружения серьезных побочных эффектов. Неэффективными оказались и прямые ингибиторы олигомеризации и агрегации $A\beta$ [14, 76, 77, 79, 80]. С другой стороны, неудачи применения “анти- β -амилоидной” стратегии при БА могут объясняться тем, что, как правило, терапия начинается не раньше развития клинических признаков, когда нейродегенерация зашла уже достаточно далеко, и изменения необратимы. Данные за и против классической β -амилоидной гипотезы суммированы в табл. 1.

Таблица 1. Аргументы в поддержку β -амилоидной гипотезы и основные возражения

ЗА	ПРОТИВ
Мутации в APP, β - и γ -секретазах увеличивают риск развития БА	Остаются под вопросом исходные причины повышения уровня А β при сенильной (спорадической) форме БА при отсутствии мутаций в генах APP и секретаз
Повышен риск раннего развития БА при трисомии по хромосоме 21 (болезнь Дауна)	А β ₄₂ и β -амилоидные агрегаты обнаруживаются в мозгу клинически здоровых индивидов
Известны мутации APP, снижающие риск развития БА	Между началом накопления и агрегации А β и последующими изменениями в мозгу проходят годы и десятки лет
Имеются данные о прионной природе β -амилоида	У пациентов, получавших терапию препаратами донорского гормона роста, загрязненного β -амилоидом, развиваются болезнь Крейтцфельда–Якоба или энцефалоангиопатии, а не классическая БА
Введение А β <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> приводит к развитию цитотоксичности, накоплению амилоида и развитию клинических признаков у лабораторных животных	Концентрация вводимого А β на порядки превышает значения, выявляемые в мозгу при естественном развитии БА
Максимальной токсичностью обладают не А β -фибриллы, а олигомерные формы	Поражаются только отдельные участки мозга, хотя агрегацию А β находят во всех отделах
Существуют изоформы А β с повышенной токсичностью	Попытки лечения БА, направленные на снижение продукции А β или блокирующие его олигомеризацию, терпят неудачу

РОЛЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА – ВОЗМОЖНАЯ ПЕРВОПРИЧИНА НАКОПЛЕНИЯ β -АМИЛОИДА

В течение двух последних десятилетий большое внимание привлекают воспалительные процессы в ЦНС, развитие которых, как показано независимо многими авторами, связано с патогенезом БА. Оказалось, что для БА характерно хроническое воспаление тканей головного мозга в виде активации микроглии и астроцитов, секреции ряда провоспалительных цитокинов, оксида азота (NO) и повышения уровня АФК, оказывающих цитотоксический эффект на нейроны. Также в мозгу при БА повышается уровень экспрессии рецепторов, участвующих в развитии воспалительного ответа. У пациентов с БА происходит повышение продукции TNF- α , IL-1, IL-6 и компонентов системы комплемента как в мозгу, так и на периферии (в составе плазмы крови), а также возрастает количество мРНК и рецепторов TLR4, активность NF- κ B и уровень АФК [17, 81–85]. Сходные данные получены на трансгенных мышцах, экспрессирующих мутантные формы APP и пресенилинов, и склонных к накоплению А β -агрегатов и развитию когнитивных нарушений, соответствующих симптомам БА у человека [86]. Кроме того, стало известно, что вероятность развития спорадической формы БА коррелирует с некоторыми аллельными вариантами генов, участвующих в иммунном ответе – TLR4, CD14 (корцептор

TLR4), CD33, TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2), CR1 (рецептор комплемента) и IL-6 [83, 84, 87, 88]. Подавление синтеза TNF- α с помощью ингибитора 3,6'-дифосфата или лентивирусных RNAi-конструкций замедляет нейродегенеративные процессы и восстанавливает когнитивные функции (в первую очередь, способность к запоминанию и обучению) у модельных животных [82, 89]. У мышей с генетически детерминированной гиперпродукцией IL-6 астроцитами, начиная с 6-месячного возраста развивается прогрессирующая нейродегенерация [90], что доказывает цитотоксическое действие на нейроны в ходе воспаления. Кроме того, ряд работ (ретроспективные исследования и прямые клинические испытания) показывает, что длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) замедляет развитие БА у пациентов и оказывает положительный эффект на модельных животных [91–94]. Воспаление в ЦНС способно вызывать многие эффекты, приписываемые β -амилоиду: активацию протеинкиназных каскадов, приводящих к гиперфосфорилированию тау-белка, повышенную активность NMDA-рецепторов, окислительный стресс и др. [95].

Имеются убедительные данные о взаимосвязях между развитием нейровоспаления и накоплением β -амилоида. Показано, что олигомеры и фибриллярные агрегаты А β способны индуцировать нейровоспаление посредством активации

микроглии с последующей секрецией провоспалительных цитокинов и простагландинов [96]. Таким образом, накопление А β может способствовать апоптозу нейронов не только через каскады с участием тау-белка, но также путем инициации хронического воспаления в тканях головного мозга. Показано, что за узнавание мономерной формы А β отвечают рецепторы TLR2/4, способные выступать индукторами экспрессии провоспалительных цитокинов [84, 97]. Многочисленные экспериментальные и эпидемиологические работы заставляют предположить, что воспалительные реакции не только обусловлены накоплением А β , но и могут действовать как первичный пусковой механизм в случае спорадической формы БА. Показано, что БА с высокой вероятностью может развиваться как отдаленное последствие травмы головного мозга, в том числе хирургических операций [98–100]. В некоторых случаях речь может идти не только о первичном нейровоспалении, но и о хронических воспалительных процессах на периферии вследствие персистирующих инфекций или метаболических расстройств. Положительные данные в этом направлении получены в экспериментах на мышах. Например, регулярные интраперитонеальные инъекции липополисахаридов (ЛПС) или поли(И:С) (в качестве аналога вирусных РНК) вызывали накопление А β_{42} в гиппокампе и коре головного мозга мышей, активацию астроцитов и снижение когнитивных способностей [101–103]. Эпидемиологические исследования обнаруживают корреляцию между БА и предшествующими инфекциями, вызывающими хронические воспалительные реакции [8]. Показано, что существенным фактором риска развития БА является герпесвирусная инфекция (особенно вызванная герпесвирусами типа 1 и 2). Герпесвирусная ДНК с высокой частотой обнаруживается в составе β -амилоидных бляшек, а размножение вируса в нейрональной культуре индуцирует накопление А β [104–106]. Развитие ВИЧ-инфекции часто сопровождается так называемым ВИЧ-ассоциированным нейрокогнитивным расстройством (HIV-associated neurocognitive disorder, HAND). При этом в мозгу пациентов повышается синтез А β и образуются β -амилоидные бляшки. ВИЧ персистирует в микроглии и астроцитах головного мозга и вызывает повышение продукции провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1, TNF- α и IL-8 [107]. Опубликованы также сообщения о возможной связи цитомегаловируса и вируса гепатита С с развитием БА [108]. Кроме того, описана ассоциация БА с парадонтиом, хламидийными инфекциями и некоторыми другими воспалительными заболеваниями, вызываемыми *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola* [16, 109–112]. Наконец, метаболические нарушения, приводящие к развитию воспалительных реакций (классический пример – сахарный диабет), существенно

повышают риск БА [45, 113]. В настоящее время накапливаются данные о том, что при хронических воспалительных процессах на периферии возможна реакция головного мозга в виде активации клеток микроглии и астроцитов и секреции провоспалительных цитокинов. С одной стороны, известно, что головной мозг, отделенный от кровеносной системы гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), относится к иммунопривилегированным органам. С другой стороны, ГЭБ проницаем для периферических моноцитов и простагландинов. Кроме того, в мозгу существуют участки (циркумвентрикулярные органы, например, эпифиз), в которых ГЭБ отличается повышенной проницаемостью [114]. Таким образом, хроническое воспаление на периферии или персистирование медленных инфекций в ЦНС (как в случае герпесвирусов и ВИЧ) может индуцировать в тканях головного мозга воспалительную реакцию как первопричину гиперпродукции А β , развитие патологического каскада в виде таупатии и нейродегенерации и, в конечном итоге, спорадической БА. Показано, что воспаление способствует пролиферации и активации астроглии, после чего активированные астроциты начинают секретировать повышенные количества как А β_{40} , так и А β_{42} [101–103, 107]. Воспаление также ускоряет олигомеризацию А β за счет образования и секреции комплексов, выступающих в качестве центров олигомеризации, например, инфламмосомы, содержащей белок NLRP3 (криопирин) [8]. Повышенная концентрация олигомеров А β в дальнейшем может служить дополнительным индуктором нейровоспаления. В результате воспаление и накопление А β образуют порочный круг, способствуя прогрессии заболевания [115]. При этом отложения фибриллярных агрегатов β -амилоида (в том числе у здоровых людей) могут рассматриваться не как патологический процесс, а как один из способов утилизации А β -пептидов. В случае наследственной формы БА к воспалению приводят не хронические инфекции или нарушение регуляции активности микроглии, а перегрузка тканей нервной системы олигомерами А β , гиперпродукция которых вызвана мутациями в генах APP и/или пресенилинов.

А β -ПЕПТИД КАК ЗВЕНО ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

В течение длительного времени А β -пептиды рассматривали исключительно как побочные продукты процессинга APP. Последние данные позволяют предположить, что выработка А β может относиться к неспецифичным защитным механизмам, предохраняющим мозг от проникновения инфекционных агентов. Показано, что добавление в культуральную среду различных форм А β -пептидов подавляет размножение многих бактерий,

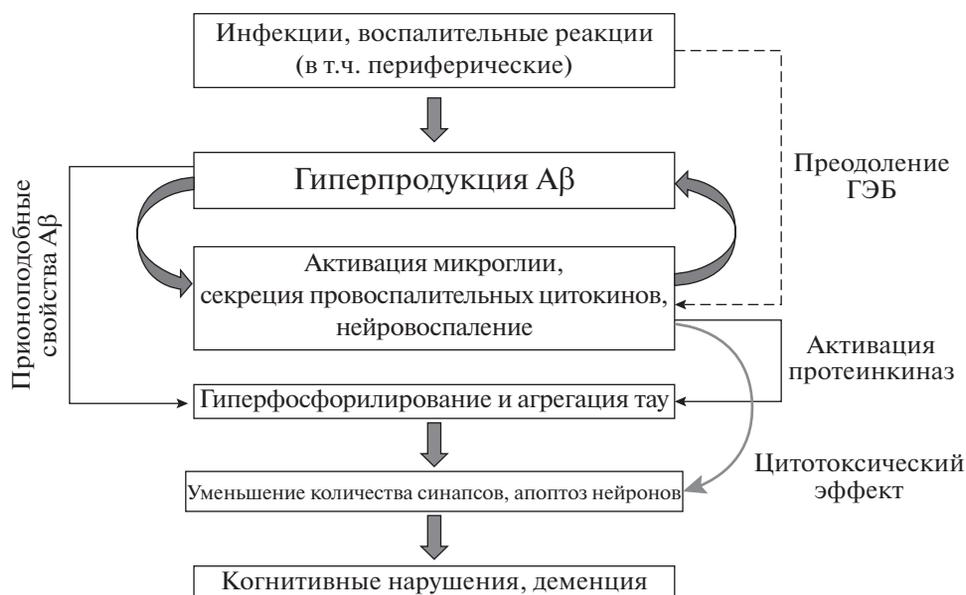


Рис. 1. Гипотетический механизм развития болезни Альцгеймера с учетом эффектов, обусловливаемых нейровоспалением. Гиперпродукция Аβ может индуцироваться воспалительными реакциями при спорадической форме или быть следствием мутаций в генах, участвующих в процессинге APP, при сенильной форме БА. Образование большого количества олигомеров Аβ, в свою очередь, индуцирует воспалительную реакцию в мозгу, формируя порочный круг. Воспаление приводит к гибели нейронов как напрямую (например, путем окислительного стресса), так и опосредованно через гиперфосфорилирование тау и другие эффекты.

включая *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria* и др. [22]. В работе D.K. Kumar и соавт. [25] показано, что трансгенные мыши, экспрессирующие Аβ человека, менее восприимчивы к менингиту, вызываемому *Salmonella enterica*, введенной непосредственно в мозг, по сравнению с мышами дикого типа. Сравнили также выживаемость трансгенных нематод *Caenorhabditis elegans* и культуры клеток нейроглиомы, экспрессирующих Аβ-пептид, с выживаемостью нематод и культуры нейроглиомы дикого типа, инфицированных *Candida albicans*. Оказалось, что трансгенные культуры и нематоды были более устойчивыми. Обнаружилось, что Аβ-пептиды образуют фибриллы на поверхности клеток возбудителя, препятствуя его размножению. В этом плане активность Аβ-пептида напоминает “классические” антибактериальные пептиды млекопитающих, например, LL-37 [22]. Описаны также антивирусные свойства β-амилоида. Так, в культуре клеток глиомы, экспрессирующих Аβ-пептид, подавляется репликация вируса простого герпеса человека типа 1 (HSV-1) [116]. На трансгенных мышях 5XFAD, экспрессирующих мутантный Аβ-пептид человека, и в 3D-культуре нейронов человека показано, что олигомеры Аβ прямо взаимодействуют с поверхностным гликопротеином HSV-1, замедляя инфекционный процесс. С другой стороны, герпесвирусная инфекция индуцировала гиперпродукцию Аβ у мышей 5XFAD и в 3D-культурах [117]. Таким образом, Аβ-пептид оказывается не “моле-

кулярным мусором”, а компонентом врожденного (неспецифического) иммунитета [118]. Мозг, как “иммунопривилегированный” орган, в котором отсутствует или ограничена работа адаптивного звена иммунитета, нуждается в высокой активности механизмов врожденного иммунитета для защиты от инфекций. Соответственно, воспалительные реакции в центральной нервной системе могут запускать сверхэкспрессию Аβ в качестве защитного механизма. В результате, спорадическую БА можно рассматривать как следствие сложного выбора между возможным инфекционным поражением мозга “сейчас” и нейродегенерацией “через 20 лет”. При этом способность Аβ при чрезмерном накоплении приводить (согласно амилоидной гипотезе) к нейродегенерации в виде отдаленных последствий не могла оказаться под влиянием естественного отбора, поскольку клиническое развитие БА начинается уже после выхода человека из репродуктивного возраста. Схема возможного развития БА с участием нейровоспалительных процессов показана на рис. 1.

Гипотеза о ведущей роли воспалительных реакций в патогенезе БА открывает новые возможности в плане поиска стратегий терапии и/или профилактики БА. Здесь обращает на себя внимание большое количество мета-анализов, показывающих, что длительное применение НПВП снижает риск возникновения БА и замедляет развитие симптомов [91–94, 119, 120]. Согласно некоторым данным, применение НПВП после по-

явления симптомов БА не имело положительного эффекта, но у людей, не имеющих симптомов БА, статистически значимо снижало риск их развития в течение 2–3 лет [121–123]. Положительный эффект НПВП показан также в экспериментах на моделях БА (грызунах) [94]. Полученные данные позволяют говорить о перспективности подхода к профилактике БА путем своевременной терапии или предотвращения воспалительных заболеваний.

Один из ключевых рецепторов, играющий роль как в развитии воспалительных реакций, так и в утилизации А β – это TLR4. Известно, что TLR4 наряду с некоторыми другими рецепторами узнает ЛПС (эндотоксины грамотрицательных бактерий), запуская при этом сигнальные каскады Akt–GSK-3 β и NF- κ B, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и АФК макрофагами и нейтрофилами [124]. TLR4 способен узнавать не только ЛПС, но и множество других лигандов, однако лишь некоторые из них вызывают гиперактивацию сигнального пути, ведущего к провоспалительной реакции [125]. В нервной системе TLR4 экспрессируется глиальными макрофагами (микроглией) и астроцитами [126]. Помимо прочих лигандов, TLR4 узнает олигомерную форму А β . При этом реакция на взаимодействие TLR4 с А β может осуществляться двумя путями. В норме TLR4 играет важную роль в утилизации А β путем фагоцитоза [70], тогда как при развитии БА активация TLR4 β -амилоидом приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [127, 128]. В связи с этим TLR4 можно рассматривать как возможную терапевтическую мишень при БА.

Один из естественных лигандов TLR4 – секретруемая форма Hsp70, ключевого белка-шаперона. Подобно некоторым цитокинам Hsp70 способен секретироваться из клеток по неклассическому механизму [129–131]. Рекомбинантный Hsp70 обладает противовоспалительным действием и ингибирует некоторые провоспалительные регуляторные каскады. Введение рекомбинантного Hsp70 блокирует продукцию TNF- α и АФК нейтрофилами и макрофагами в ответ на ЛПС [132–138]. Взаимодействие Hsp70 с TLR4 приводит к быстрому фагоцитозу образовавшегося комплекса [139].

В последнее время появляются данные об эффективности экзогенного (внеклеточного) Hsp70 как нейропротективного фактора. В наших работах [139–141] показано, что рекомбинантный Hsp70, меченный Alexa-Fluor или радиоактивным йодом, легко проникает в мозг при интраназальном введении. Субхроническое интраназальное введение рекомбинантного Hsp70 приводило к снижению концентрации А β , активации нейрогенеза и восстановлению когнитивных функций у

мышей, моделирующих БА: бульбэктомированных мышей и трансгенных мышей 5XFAD [140, 141]. При этом анализ транскриптома гиппокампа трансгенных мышей 5XFAD, получавших рекомбинантный Hsp70, выявил существенное снижение экспрессии генов, ответственных за развитие нейровоспаления [141], и повышение экспрессии генов, отвечающих за презентацию антигенов, в частности, МНС классов I и II [142]. Изменения транскриптома также показывают повышение уровня маркеров нейрорепарации и активности систем синтеза нейромедиаторов после введения экзогенного Hsp70 [142]. В независимых работах получены трансгенные мыши и дрозофилы, секретирующие Hsp70 в межклеточную среду. Выявленный нейропротективный эффект внеклеточного Hsp70 наблюдали в линиях, полученных путем скрещивания продуцентов внеклеточного Hsp70 с трансгенами, экспрессирующими А β ₄₂ и склонными к развитию нейродегенеративных процессов [143]. Возможно, Hsp70, будучи лигандом TLR4, “переключает” его с провоспалительной активности на фагоцитоз А β . Таким образом, при разработке новых средств терапии или профилактики БА Hsp70 и другие белки, обладающие противовоспалительной активностью, могут рассматриваться как перспективные нейропротекторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня можно с уверенностью говорить о том, что А β -пептид – необходимый, но недостаточный участник процесса, в конечном итоге приводящего к развитию БА [144]. Накопление А β во многих случаях наблюдается и у клинически здоровых индивидов и не может считаться единственной причиной болезни. Не менее важную роль в патогенезе БА играют гиперфосфорилирование и агрегация тау, окислительный стресс и нейровоспаление. Более того, согласно последним данным, именно нейровоспаление различного генеза может быть исходным стимулом, ведущим к накоплению А β и развитию спорадической БА. Кроме того, возможно, именно регуляторные каскады, запускаемые воспалением, а не накопление А β , приводят к гиперфосфорилированию тау и индукции других механизмов нейродегенерации. Идентификация нейровоспаления в качестве важного фактора патогенеза БА открывает новые направления поиска средств терапии и/или профилактики этого заболевания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 19-14-00167, ДГ).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ganguly G., Chakrabarti S., Chatterjeet U., Saso L. (2017) Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug Design, Dev. Therapy*. **11**, 797–810.
- Briston T., Hicks A.R. (2018) Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative proteinopathies: mechanisms and prospects for therapeutic intervention. *Biochem. Soc. Transact.* **46**(4), 829–842.
- Ciccocioppo F., Bologna G., Ercolino E., Pierdomenico L., Simeone P., Lanuti P., Pieragostino D., Del Boccio P., Marchisio M., Miscia S. (2020) Neurodegenerative diseases as proteinopathies-driven immune disorders. *Neural. Regen. Res.* **15**(5), 850–856.
- Bayer T.A. (2015) Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? *Eur. Neuropsychopharmacol.* **25**(5), 713–724.
- Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О., Peters O., Бачурин С.О., Бухман В.Л., Нинкина Н.Н. (2012) Протеинопатии – формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. *Молекуляр. биология.* **46**(3), 402–415.
- Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Hampel H., Molinuevo J.L., Blennow K., Dekosky S.T., Gauthier S., Selkoe D., Bateman R., Cappa S., Crutch S., Engelborghs S., Frisoni G.B., Fox N.C., Galasko D., Habert M.O., Jicha G.A., Nordberg A., Pasquier F., Rabinovici G., Robert P., Rowe C., Salloway S., Sarazin M., Epelbaum S., de Souza L.C., Vellas B., Visser P.J., Schneider L., Stern Y., Scheltens P., Cummings J.L. (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* **13**(6), 614–629.
- Kochanek D.K., Murphy S.L., Xu J., Arias E. (2019) Deaths: final data for 2017. *Nat. Vital Statistics Repts.* **68**(9), 1–15.
- Leng F., Edison P. (2020) Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat. Rev. Neurol.* **17**(3), 157–172.
- Haass C. (1996) Presenile because of presenilin: the presenilin genes and early onset Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurol.* **9**(4), 254–259.
- Reisberg B., Saeed M.U. (2004) Alzheimer's disease. In: *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry*, 3rd ed. Eds Sadavoy J., Jarvik L.F., Grossberg G.T., Meyers B.S. New York: Norton Professional Books, 449–509.
- Waring S.C., Rosenberg R.N. (2008) Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **65**(3), 329–334.
- Wong T.H., Seelaar H., Melhem S., Rozemuller A.J.M., van Swieten J.C. (2019) Genetic screening in early-onset Alzheimer's disease identified three novel presenilin mutations. *Neurobiol. Aging.* **86**, 201.e9–201.e14.
- Meek P.D., McKeithan K., Schumock G.T. (1998) Economic considerations in Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy.* **18**(2 Pt 2), 68–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9543467/>
- Hung S.Y., Fu W.M. (2017) Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J. Biomed. Sci.* **24**(1), 47.
- Weller J., Budson A. (2018) Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res.* **7**, 1161.
- Panza F., Lozupone M., Solfrizzi V., Watling M., Imbimbo B.P. (2019) Time to test antibacterial therapy in Alzheimer's disease. *Brain: J. Neurol.* **142**(10), 2905–2929.
- Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. (2015) Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **16**(6), 358–372.
- Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. (2010) The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *J. Alzheimer's Dis.* **20**, 265–279.
- Müller U.C., Deller T., Korte M. (2017) Not just amyloid: physiological functions of the amyloid precursor protein family. *Nat. Rev. Neurosci.* **18**(5), 281–298.
- Sulistio Y.A., Heese K. (2016) The ubiquitin-proteasome system and molecular chaperone deregulation in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* **53**(2), 905–931.
- Bibl M., Gallus M., Welge V., Esselmann H., Wolf S., Rütger E., Wiltfang J. (2012) Cerebrospinal fluid amyloid- β 2–42 is decreased in Alzheimer's, but not in frontotemporal dementia. *J. Neural. Transm.* **119**(7), 805–813.
- Soscia S.J., Kirby J.E., Washicosky K.J., Tucker S.M., Ingelsson M., Hyman B., Burton M.A., Goldstein L.E., Duong S., Tanzi R.E., Moir R.D. (2010) Alzheimer's disease-associated amyloid b-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One.* **5**(3), e9505.
- Kumar D.K., Choi S.H., Washicosky K.J., Eimer W.A., Tucker S., Ghofrani J., Lefkowitz A., McColl G., Goldstein L.E., Tanzi R.E., Moir R.D. (2016) Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci. Transl. Med.* **8**, 340ra72.
- Puzzo D., Arancio O. (2013) Amyloid- β peptide: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *J. Alzheimer's Dis.* **33**(s1), S111–S120.
- Walsh D.M., Selkoe D.J. (2007) A beta oligomers – a decade of discovery. *J. Neurochem.* **101**(5), 1172–1184.
- Musiek E.S., Holtzman D.M. (2015) Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and “wingmen”. *Nat. Neurosci.* **18**(6), 800–806.
- Haass C., Selkoe D.J. (2007) Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **8**, 101–112.
- He Y., Zheng M.M., Ma Y., Han X.J., Ma X.Q., Qu C.Q., Du Y.F. (2012) Soluble oligomers and fibrillar species of amyloid β -peptide differentially affect cognitive functions and hippocampal inflammatory response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **429**(3–4), 125–130.
- St George-Hyslop P.H. (2000) Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* **47**(3), 183–199.

30. Brouwers N., Sleegers K., Van Broeckhoven C. (2008) Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update. *Ann. Med.* **40**(8), 562–583.
31. Scheltens P., Blennow K., Breteler M.M., de Strooper B., Frisoni G.B., Salloway S., Van der Flier W.M. (2016) Alzheimer's disease. *Lancet.* **388**, 505–517.
32. Pimenova A.A., Raj T., Goate A.M. (2017) Untangling genetic risk for Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* **83**(4), 300–310.
33. Hartley D., Blumenthal T., Carrillo M., DiPaolo G., Esralew L., Gardiner K., Granholm A.C., Iqbal K., Krams M., Lemere C., Lott I., Mobley W., Ness S., Nixon R., Potter H., Reeves R., Sabbagh M., Silverman W., Tycko B., Whitten M., Wisniewski T. (2015) Down syndrome and Alzheimer's disease: common pathways, common goals. *Alzheimers Dement.* **11**(6), 700–709.
34. Jonsson T., Atwal J.K., Steinberg S., Snaedal J., Jonsson P.V., Bjornsson S., Stefansson H., Sulem P., Gudbjartsson D., Maloney J., Hoyte K., Gustafson A., Liu Y., Lu Y., Bhargale T., Graham R.R., Huttenlocher J., Bjornsdottir G., Andreassen O.A., Jonsson E.G., Palotie A., Behrens T.W., Magnusson O.T., Kong A., Thorsteinsdottir U., Watts R.J., Stefansson K. (2012) A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* **488**, 96–99.
35. West R.L., Lee J.M., Maroun L.E. (1995) Hypomethylation of the amyloid precursor protein gene in the brain of an Alzheimer's disease patient. *J. Mol. Neurosci.* **6**(2), 141–146.
36. Stoccoro A., Coppedè F. (2018) Role of epigenetics in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurodegenerative Dis. Management.* **8**(3), 181–193.
37. Hardy J.A., Higgins G.A. (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* **256**(5054), 184–185.
38. Armstrong R.A. (2011) The pathogenesis of Alzheimer's disease: a reevaluation of the “amyloid cascade hypothesis”. *Internat. J. Alzheimer's Dis.* **2011**, 630865.
39. Козин С.А., Макаров А.А. (2019) Конвергенция концепций патогенеза болезни Альцгеймера. *Молекуляр. биология.* **53**(6), 1020–1028.
40. Selkoe D.J. (2008) Soluble oligomers of the amyloid β -protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav. Brain Res.* **192**(1), 106–113.
41. Petrushanko I.Y., Mitkevich V.A., Anashkina A.A., Adzhubei A.A., Burnysheva K.M., Lakunina V.A., Kamanina Y.V., Dergousova E.A., Lopina O.D., Ogunshola O.O., Bogdanova A.Y., Makarov A.A. (2016) Direct interaction of beta-amyloid with Na,K-ATPase as a putative regulator of the enzyme function. *Sci. Repts.* **6**, 27738.
42. DiChiara T., DiNunno N., Clark J., Bu R.L., Cline E.N., Rollins M.G., Gong Y., Brody D.L., Sligar S.G., Velasco P.T., Viola K.L., Klein W.L. (2017) Alzheimer's toxic amyloid beta oligomers: unwelcome visitors to the Na/K ATPase alpha3 docking station. *Yale J. Biol. Med.* **90**(1), 45–61.
43. Zhang F., Gannon M., Chen Y., Yan S., Zhang S., Feng W., Tao J., Sha B., Liu Z., Saito T., Saido T., Keene C.D., Jiao K., Roberson E.D., Xu H., Wang Q. (2020) β -amyloid redirects norepinephrine signaling to activate the pathogenic GSK3 β /tau cascade. *Sci. Translat. Med.* **12**(526), 6931.
44. Yamin G. (2009) NMDA receptor-dependent signaling pathways that underlie amyloid β protein disruption of LTP in the hippocampus. *J. Neurosci. Res.* **87**(8), 1729–1736.
45. Mroczko B., Groblewska M., Litman-Zawadzka A., Kornhuber J., Lewczuk P. (2018) Cellular receptors of amyloid β oligomers (A β Os) in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **19**(7), 1884.
46. Iqbal Kh., del Alonso C.A., Chen S., Chohan M.O., El-Akkad E., Gong C.-X., Khatoon S., Li B., Liu F., Rahman A., Tanimukai H., Grundke-Iqbal I. (2005) Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim. Biophys. Acta.* **1739**(2–3), 198–210.
47. Gao Y., Tan L., Yu J.T., Tan L. (2018) Tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Curr. Alzheimer Res.* **15**(3), 283–300.
48. Neumann K., Farias G., Slachevsky A., Perez P., Maccioni R.B. (2011) Human platelets tau: a potential peripheral marker for Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* **25**(1), 103–109.
49. Avila J. (2006) Tau phosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease pathology. *FEBS Lett.* **580**(12), 2922–2927.
50. Domise M., Didier S., Marinangeli C., Zhao H., Chandakkar P., Buée L., Viollet B., Davies P., Marambaud P., Vingtdeux V. (2016) AMP-activated protein kinase modulates tau phosphorylation and tau pathology *in vivo*. *Sci. Repts.* **6**, 26758.
51. Qi H., Prabakaran S., Cantrelle F.X., Chambraud B., Gunawardena J., Lippens G., Landrieu I. (2016) Characterization of neuronal tau protein as a target of extracellular signal-regulated kinase. *J. Biol. Chem.* **291**(14), 7742–7753.
52. Hamilton A., Zamponi G.W., Ferguson S.S. (2015) Glutamate receptors function as scaffolds for the regulation of β -amyloid and cellular prion protein signaling complexes. *Mol. Brain.* **8**, 18.
53. Kong C., Xie H., Gao Z., Shao M., Li H., Shi R., Cai L., Gao S., Sun T., Li C. (2019) Binding between prion protein and A β oligomers contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Viol. Sinica.* **34**(5), 475–488.
54. Шварцман А.Л., Саранцева С.В. (2017) Трансмиссия патогенного белка при болезни Альцгеймера. *Молекуляр. биология.* **51**(3), 418–422.
55. Kozin S.A., Cheglakov I.B., Ovsepyan A.A., Telegin G.B., Tsvetkov P.O., Lisitsa A.V., Makarov A.A. (2013) Peripherally applied synthetic peptide isoAsp7-A β (1–42) triggers cerebral β -amyloidosis. *Neurotox. Res.* **24**(3), 370–376.
56. Guo J., Arai T., Miklossy J., McGeer P. (2006) Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**(6), 1953–1958.
57. Lasagna-Reeves C., Castillo-Carranza D., Guerrero-Muoz M., Jackson G., Kayed R. (2010) Preparation and characterization of neurotoxic tau oligomers. *Biochemistry.* **49**(47), 10039–10041.

58. Zhao L.N., Long H.W., Mu Y., Chew L.Y. (2012) The toxicity of amyloid oligomers. *Int. J. Mol. Sci.* **13**(6), 7303–7327.
59. Eisele Y.S., Obermüller U., Heilbronner G., Baumann F., Kaeser S.A., Wolburg H., Walker L.C., Staufenbiel M., Heikenwalder M., Jucker M. (2010) Peripherally applied A β -containing inoculates induce cerebral β -amyloidosis. *Science*. **330**(6006), 980–982.
60. Meyer-Luehmann M., Coomaraswamy J., Bolmont T., Kaeser S., Schaefer C., Kilger E., Neuenschwander A., Abramowski D., Frey P., Jaton A.L., Vigouret J.-M., Paganetti P., Walsh D.M., Mathews P.M., Ghiso J., Staufenbiel M., Walker L.C., Jucker M. (2006) Exogenous induction of cerebral β -amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science*. **313**(5794), 1781–784.
61. Walker L.C., Callahan M.J., Bian F., Durham R.A., Roher A.E., Lipinski W.J. (2002) Exogenous induction of cerebral β -amyloidosis in β APP-transgenic mice. *Peptides*. **23**(7), 1241–1247.
62. Jaunmuktane Z., Quaegebeur A., Taipa R., Viana-Baptista M., Barbosa R., Koriath C., Sciò R., Mead S., Brandner S. (2018) Evidence of amyloid- β cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. *Acta Neuropathol.* **135**(5), 671–679.
63. Jaunmuktane Z., Mead S., Ellis M., Wadsworth J.D., Nicoll A.J., Kenny J., Launchbury F., Linehan J., Richard-Loendt A., Walker A.S., Rudge P., Collinge J., Brandner S. (2015) Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*. **525**, 247–250.
64. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Adlard P., Jones M.E., Preece M.A. (2003) Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. *Neurology*. **61**(6), 783–791.
65. Purro S.A., Farrow M.A., Linehan J., Nazari T., Thomas D.X., Chen Z., Mengel D., Saito T., Saido T., Rudge P., Brandner S., Walsh D.M., Collinge J. (2018) Transmission of amyloid- β protein pathology from cadaveric pituitary growth hormone. *Nature*. **564**(7736), 415–419.
66. Lauwers E., Lalli G., Brandner S., Collinge J., Compernelle V., Duyckaerts C., Edgren G., Haik S., Hardy J., Helmy A., Ivinson A.J., Jaunmuktane Z., Jucker M., Knight R., Lemmens R., Lin I.C., Love S., Mead S., Perry V.H., Pickett J., Poppy G., Radford S.E., Rousseau F., Routledge C., Schiavo G., Schymkowitz J., Selkoe D.J., Smith C., Thal D.R., Theys T., Tiberghien P., van den Burg P., Vandekerckhove P., Walton C., Zaaijer H.L., Zetterberg H., De Strooper B. (2020) Potential human transmission of amyloid β pathology: surveillance and risks. *Lancet Neurol.* **19**(10), 872–878.
67. Cali I., Cohen M.L., Haik S., Parchi P., Giaccone G., Collins S.J., Kofsky D., Wang H., McLean C.A., Brandel J., Privat N., Sazdovitch V., Duyckaerts C., Kitamoto T., Belay E.D., Maddox R.A., Tagliavini F., Pocchiari M., Leschek E., Appleby B.S., Safar J.G., Schonberger L.B., Pierluigi G. (2018) Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol. Commun.* **6**(1), 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310723/>.
68. Татарникова О.Г., Орлов М.А., Бобкова Н.В. (2015) Бета-амилоид и Тау-белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства. *Успехи биол. химии*. **55**, 351–390.
69. Leak R.K. (2014) Heat shock proteins in neurodegenerative disorders and aging. *J. Cell Commun. Signal.* **8**, 293–310.
70. Tahara K., Kim H.D., Jin J.J., Maxwell J.A., Li L., Fukuchi K. (2006) Role of toll-like receptor signalling in A β uptake and clearance. *Brain*. **129**(11), 3006–3019.
71. Nalivaeva N.N., Turner A.J. (2019) Targeting amyloid clearance in Alzheimer's disease as a therapeutic strategy. *Br. J. Pharmacol.* **176**(18), 3447–3463.
72. Nalivaeva N.N., Zhuravin I.A., Turner A.J. (2020) Nprilysin expression and functions in development, ageing and disease. *Mech. Ageing Dev.* **192**, 111363.
73. Desrosiers R.R., Fanéus I. (2011) Damaged proteins bearing L-isoaspartyl residues and aging: a dynamic equilibrium between generation of isomerized forms and repair by PIMT. *Curr. Aging Sci.* **4**(1), 8–18.
74. Mitkevich V.A., Petrushanko I.Y., Yegorov Y.E., Simonenko O.V., Vishnyakova K.S., Kulikova A.A., Tsvetkov P.O., Makarov A.A., Kozin S.A. (2013) Isomerization of Asp7 leads to increased toxic effect of amyloid- β 42 on human neuronal cells. *Cell Death Dis.* **4**(11), e939.
75. Kepp K.P. (2017) Ten challenges of the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* **55**(2), 447–457.
76. Holmes C., Boche D., Wilkinson D., Yadegarfar G., Hopkins V., Bayer A., Jones R.W., Bullock R., Love S., Neal J.W., Zotova E., Nicoll J.A.R. (2008) Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. **372**(9634), 216–223.
77. Aisen P.S., Gauthier S., Ferris S.H., Saumier D., Haine D., Garceau D., Duong A., Suhy J., Oh J., Lau W.C., Sampalis J. (2011) Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). *Arch. Med. Sci.* **7**(1), 102–111.
78. Bateman R., Xiong C., Benzinger T., Fagan A., Goate A., Fox N., Marcus D., Cairns N., Xie X., Blazey T., Holtzman D., Santacruz A., Buckles V., Oliver A., Moulder K., Aisen P., Ghetti B., Klunk W., McDade E., Martins R., Masters C., Mayeux R., Ringman J., Rossor M., Schofield P., Sperling R., Salloway S., Morris J. (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 795–804.
79. Li Y., Liu Y., Wang Z., Jiang Y. (2013) Clinical trials of amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease: end of beginning or beginning of end? *Expert Opin. Biol. Therapy*. **13**(11), 1515–1522.
80. Herrup K. (2015) The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat. Neurosci.* **18**(6), 794–799.
81. Dursun E., Gezen-Ak D., Hanağası H., Bilgiç B., Lohmann E., Ertan S., Atasoy İ.L., Alaylıoğlu M., Araz Ö.S., Önal B., Gündüz A., Apaydın H., Kızıltan G., Ulutin T., Gürvit H., Yılmaz S. (2015) The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6

- and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *J. Neuroimmunol.* **283**, 50–57.
82. Zhang F., Jiang L. (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Dis. Treatment.* **11**, 243–256.
 83. Heneka M.T., Carson M.J., Khoury J.E., Landreth G.E., Brosseron F., Feinstein D.L., Jacobs A.H., Wyss-Coray T., Vitorica J., Ransohoff R.M., Herrup K., Frautschy S.A., Finsen B., Brown G.C., Verkhratsky A., Yamanaka K., Koistinaho J., Latz E., Halle A., Petzold G.C., Town T., Morgan D., Shinohara M.L., Perry V.H., Holmes C., Bazan N.G., Brooks D.J., Hunot S., Joseph B., Deigendesch N., Garaschuk O., Boddeke E., Dinarello C.A., Breitner J.C., Cole G.M., Golenbock D.T., Kummer M.P. (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* **14**(4), 388–405.
 84. Heneka M.T., Golenbock D.T., Latz E. (2015) Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat. Immunol.* **16**(3), 229–236.
 85. Bolós M., Perea J.R., Avila J. (2017) Alzheimer's disease as an inflammatory disease. *Biomol. Concepts.* **8**(1), 37–43.
 86. Nazem A., Sankowski R., Bacher M., Al-Abed Y. (2015) Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation.* **12**, 74.
 87. Balistreri C.R., Grimaldi M.P., Chiappelli M., Licastro F., Castiglia L., Listi F., Vasto S., Lio D., Caruso C., Candore G. (2008) Association between the polymorphisms of *TLR4* and *CD14* genes and Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.* **14**(26), 2672–2677.
 88. Chen Y., Yip P., Huang Y., Sun Y., Wen L., Chu Y., Chen T. (2012) Sequence variants of Toll like receptor 4 and late-onset Alzheimer's disease. *PLoS One.* **7**(2), e50771.
 89. McAlpine F.E., Lee J.K., Harms A.S., Ruhn K.A., Blurton-Jones M., Hong J., Das P., Golde T.E., LaFerla F.M., Oddo S., Blesch A., Tansey M.G. (2009) Inhibition of soluble TNF signaling in a mouse model of Alzheimer's disease prevents pre-plaque amyloid-associated neuropathology. *Neurobiol. Dis.* **34**(1), 163–177.
 90. Millington C., Sonogo S., Karunaweera N., Rangel A., Aldrich-Wright J.R., Campbell I.L., Gyengesi E., Münch G. (2014) Chronic neuroinflammation in Alzheimer's disease: new perspectives on animal models and promising candidate drugs. *Biomed. Res. Int.* **2014**, 309129.
 91. Cakala M., Malik A.R., Strosznajder J.B. (2007) Inhibitor of cyclooxygenase-2 protects against amyloid peptide-evoked memory impairment in mice. *Pharmacol. Repts.* **59**(2), 164–172.
 92. Moore A.H., Bigbee M.J., Boynton G.E., Wakeham C.M., Rosenheim H.M., Staral C.J., Morrissey J.L., Hund A.K. (2010) Non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: reconsidering the role of neuroinflammation. *Pharmaceuticals.* **3**(6), 1812–1841.
 93. Rubio-Perez M.J., Morillas-Ruiz J.M. (2012) A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *Sci. World J.* **2012**, 756357.
 94. Daniels M.J., Rivers-Auty J., Schilling T., Spencer N.G., Watremez W., Fasolino V., Booth S.J., White C.S., Baldwin A.G., Freeman S., Wong R., Latta C., Yu S., Jackson J., Fischer N., Koziel V., Pillot T., Bagnall J., Allan S.M., Paszek P., Galea J., Harte M.K., Eder C., Lawrence C.B., Brough D. (2016) Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models. *Nat. Commun.* **7**, 12504–12504.
 95. Wenk G.L. (2006) Neuropathologic changes in Alzheimer's disease: potential targets for treatment. *J. Clin. Psychiatry.* **67**(suppl 3), 3–7.
 96. Carrero I., Gonzalo M.R., Martin B., Sanz-Anquela J.M., Arévalo-Serrano J., Gonzalo-Ruiz A. (2012) Oligomers of beta-amyloid protein (A β 1–42) induce the activation of cyclooxygenase-2 in astrocytes via an interaction with interleukin-1beta, tumour necrosis factor-alpha, and a nuclear factor kappa-B mechanism in the rat brain. *Exp. Neurol.* **236**(2), 215–227.
 97. Go M., Kou J., Lim J., Yang J., Fukuchi K. (2016) Microglial response to LPS increases in wild-type mice during aging but diminishes in an Alzheimer's mouse model: implication of TLR4 signaling in disease progression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **479**(2), 331–337.
 98. Lye T.C., Shores E.A. (2000) Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol. Rev.* **10**(2), 115–129.
 99. Szczygielski J., Mautes A., Steudel W.I., Falkai P., Bayer T.A., Wirths O. (2005) Traumatic brain injury: cause or risk of Alzheimer's disease? A review of experimental studies. *J. Neural. Transm. (Vienna).* **112**(11), 1547–1564.
 100. Van Den Heuvel C., Thornton E., Vink R. (2007) Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: a review. *Prog. Brain Res.* **161**, 303–316.
 101. Lee J.W., Lee Y.K., Yuk D.Y., Choi D.Y., Ban S.B., Oh K.W., Hong J.T. (2014) Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation. *J. Neuroinflammation.* **5**, 37.
 102. Weintraub M.K., Kranjac D., Eimerbrink M.J., Pearson S.J., Vinson B.T. (2014) Peripheral administration of polyI:C leads to increased hippocampal amyloid-beta and cognitive deficits in a non-transgenic mouse. *Behav. Brain Res.* **266**, 183–187.
 103. Catorce M.N., Gevorkian G. (2016) LPS-induced murine neuroinflammation model: main features and suitability for pre-clinical assessment of nutraceuticals. *Curr. Neuropharmacol.* **14**(2), 155–164.
 104. Lin W.R., Wozniak M.A., Cooper R.J., Wilcock G.K., Itzhaki R.F. (2002) Herpesviruses in brain and Alzheimer's disease. *J. Pathol.* **197**(3), 395–402.
 105. Harris S.A., Harris E.A. (2015) Herpes simplex virus type 1 and other pathogens are key causative factors in sporadic Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* **48**(2), 319–353.
 106. Piacentini R., Li Puma D.D., Ripoli C., Marcocci M.E., De Chiara G., Garaci E., Palamara A.T., Grassi C.

- (2015) Herpes Simplex Virus type-1 infection induces synaptic dysfunction in cultured cortical neurons via GSK-3 activation and intraneuronal amyloid- β protein accumulation. *Sci. Rep.* **5**, 15444.
107. Fulop T., Witkowski J.M., Larbi A., Khalil A., Herberich G., Frost E.H. (2019) Does HIV infection contribute to increased beta-amyloid synthesis and plaque formation leading to neurodegeneration and Alzheimer's disease? *J. Neurovirol.* **25**(5), 634–647.
 108. Sochocka M., Zwolinska K., Leszek J. (2017) The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Curr. Neuropharmacol.* **15**(7), 996–1009.
 109. Olsen I., Singhrao S.K. (2015) Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J. Oral Microbiol.* **7**, 29143.
 110. Gaur S., Agnihotri R. (2015) Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr. Gerontol. Int.* **15**(4), 391–404.
 111. Kamer A.R., Pirraglia E., Tsui W., Rusinek H., Vallabhajosula S., Mosconi L., Yi L., McHugh P., Craig R.G., Svetcov S., Linker R., Shi C., Glodzik L., Williams S., Corby P., Saxena D., de Leon M.J. (2015) Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol. Aging.* **36**, 627–633.
 112. Abbott A. (2020) Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature.* **587**, 22–25.
 113. Rad S.K., Arya A., Karimian H., Madhavan P., Rizwan F., Koshy S., Prabhu G. (2018) Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Design, Dev. Therapy.* **12**, 3999–4021.
 114. Duvernoy H.M., Risold P.Y. (2007) The circumventricular organs: An atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res. Rev.* **56**(1), 119–147.
 115. Frost G.R., Li Y.M. (2017) The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease. *Open Biol.* **7**(12), 170228.
 116. Bourgade K., Le Page A., Bocti C., Witkowski J.M., Dupuis G., Frost E.H., Fulop Jr.T. (2016) Protective effect of amyloid- β peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model. *J. Alzheimer's Dis.* **50**(4), 1227–1241.
 117. Eimer W.A., Vijaya Kumar D.K., Navalpur Shanmugam N.K., Rodriguez A.S., Mitchell T., Washcosky K.J., György B., Breakefield X.O., Tanzi R.E., Moir R.D. (2018) Alzheimer's disease-associated β -amyloid is rapidly seeded by herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron.* **99**(1), 56–63.
 118. Moir R.D., Lathe R., Tanzi R.E. (2018). The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia.* **14**(12), 1602–1614.
 119. Schneider L.S., Mangialasche F., Andreassen N., Feldman H., Giacobini E., Jones R., Mantua V., Mecocci P., Pani L., Winblad B., Kivipelto M. (2014) Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J. Intern. Med.* **275**(3), 251–283.
 120. Benito-León J., Contador I., Vega S., Villarejo-Galende A., Bermejo-Pareja F. (2019) Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in older adults decreases risk of Alzheimer's disease mortality. *PLoS One.* **14**(9), e0222505.
 121. Szekely C.A., Town T., Zandi P.P. (2007) NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease. *Subcell. Biochem.* **42**, 229–248.
 122. Breitner J.C., Baker L.D., Montine T.J., Meinert C.L., Lyketsos C.G., Ashe K.H., Brandt J., Craft S., Evans D.E., Green R.C., Ismail M.S., Martin B.K., Mullan M.J., Sabbagh M., Tariot P.N. (2011) Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. *Alzheimer's Dementia.* **7**(4), 402–411.
 123. Hoozemans J.J., Veerhuis R., Rozemuller J.M., Eikelenboom P. (2011). Soothing the inflamed brain: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on Alzheimer's disease pathology. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* **10**(1), 57–67.
 124. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. (1997) A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* **388**(6640), 394–397.
 125. Peri F., Calabrese V. (2014) Toll-like receptor 4 (TLR4) modulation by synthetic and natural compounds: an update. *J. Med. Chem.* **57**(9), 3612–3622.
 126. Fellner L., Irschick R., Schanda K., Reindl M., Klimaschewski L., Poewe W., Wenning G.K., Stefanova N. (2013) Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia.* **61**(3), 349–360.
 127. Jin J.J., Kim H.D., Maxwell J.A., Li L., Fukuchi K. (2008) Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation.* **5**, 23.
 128. Tang S.C., Lathia J.D., Selvaraj P.K., Jo D.G., Mughal M.R., Cheng A., Siler D.A., Markesbery W.R., Arumugam T.V., Mattson M.P. (2008) Toll-like receptor-4 mediates neuronal apoptosis induced by amyloid β -peptide and the membrane lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *Exp. Neurol.* **213**(1), 114–121.
 129. Prudovsky I., Mandinova A., Soldi R., Bagala C., Graziani I., Landriscina M., Tarantini F., Duarte M., Bellum S., Doherty H., Maciag T. (2003) The non-classical export routes: FGF1 and IL-1 α point the way. *J. Cell. Sci.* **116**(Pt 24), 4871–4881.
 130. Ferrari D., Pizzirani C., Adinolfi E., Lemoli R.M., Curti A., Idzko M., Panther E., Di Virgilio F. (2006) The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J. Immunol.* **176**(7), 3877–3883.
 131. Mambula S.S., Stevenson M.A., Ogawa K., Calderwood S.K. (2007) Mechanisms for Hsp70 secretion: crossing membranes without a leader. *Methods.* **43**(3), 168–175.
 132. Aneja R., Odoms K., Dunsmore K., Shanley T.P., Wong H.R. (2006) Extracellular heat shock protein-70 induces endotoxin tolerance in THP-1 cells. *J. Immunol.* **177**(10), 7184–7192.
 133. Kustanova G., Murashev A., Karpov V., Margulis B., Guzhova I.V., Prokhorenko I.R., Grachev S.V., Evgen'ev M.B. (2006) Exogenous heat shock protein 70 mediates sepsis manifestations and decreases the mortality rate in rats. *Cell Stress Chaperones.* **11**(3), 276–286.

134. Rozhkova E., Yurinskaya M., Zatsepina O., Garbuz D., Murashev A., Ostrov V., Margulis B., Evgen'ev M., Vinokurov M. (2010) Exogenous mammalian extracellular HSP70 reduces endotoxin manifestations at the cellular and organism levels. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1197**, 94–107.
135. Vinokurov M., Ostrov V., Yurinskaya M., Garbuz D., Murashev A., Antonova O., Evgen'ev M. (2012) Recombinant human Hsp70 protects against lipoteichoic acid-induced inflammation manifestations at the cellular and organismal levels. *Cell Stress Chaperones.* **17**(1), 89–101.
136. Borges T.J., Lopes R.L., Pinho N.G., Machado F.D., Souza A.P., Bonorino C. (2013) Extracellular Hsp70 inhibits pro-inflammatory cytokine production by IL-10 driven down-regulation of C/EBP β and C/EBP δ . *Int. J. Hyperthermia.* **29**(5), 455–463.
137. Hsu J.H., Yang R.C., Lin S.J., Liou S.F., Dai Z.K., Yeh J.L., Wu J.R. (2014) Exogenous heat shock cognate protein 70 pretreatment attenuates cardiac and hepatic dysfunction with associated anti-inflammatory responses in experimental septic shock. *Shock.* **42**(6), 540–547.
138. Ghosh A.K., Sinha D., Mukherjee S., Biswas R., Biswas T. (2015) LPS stimulates and Hsp70 down-regulates TLR4 to orchestrate differential cytokine response of culture-differentiated innate memory CD8⁺ T cells. *Cytokine.* **73**(1), 44–52.
139. Yurinskaya M., Zatsepina O.G., Vinokurov M.G., Bobkova N.V., Garbuz D.G., Morozov A.V., Kulikova D.A., Mitkevich V.A., Makarov A.A., Funikov S.Y., Evgen'ev M.B. (2015) The fate of exogenous human HSP70 introduced into animal cells by different means. *Curr. Drug. Deliv.* **12**(5), 524–532.
140. Bobkova N.V., Garbuz D.G., Nesterova I., Medvinskaya N., Samokhin A., Alexandrova I., Yashin V., Karpov V., Kukharsky M.S., Ninkina N.N., Smirnov A.A., Nudler E., Evgen'ev M. (2014) Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* **38**, 425–435.
141. Evgen'ev M.B., Krasnov G.S., Nesterova I.V., Garbuz D.G., Karpov V.L., Morozov A.V., Snezhkina A.V., Samokhin A.N., Sergeev A., Kulikov A.M., Bobkova N.V. (2017) Molecular mechanisms underlying neuroprotective effect of intranasal administration of human Hsp70 in mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* **59**(4), 1415–1426.
142. Evgen'ev M., Bobkova N., Krasnov G., Garbuz D., Funikov S., Kudryavtseva A., Kulikov A., Samokhin A., Maltsev A., Nesterova I. (2019) The effect of human Hsp70 administration on a mouse model of Alzheimer's disease strongly depends on transgenicity and age. *J. Alzheimer's Dis.* **67**(4), 1391–1404.
143. de Mena L., Chhangani D., Fernandez-Funez P., Rincon-Limas D.E. (2017) secHsp70 as a tool to approach amyloid- β 42 and other extracellular amyloids. *Fly.* **11**(3), 179–184.
144. Емелин А.Ю. (2011) Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* **4**, 5–8.

BETA-AMYLOID, TAU PROTEIN AND NEUROINFLAMMATION: AN ATTEMPT TO COMBINE DIFFERENT HYPOTHESES OF THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

D. G. Garbuz^{1,*}, O. G. Zatsepina¹, and M. B. Evgen'ev¹

¹Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: dgarbuz@yandex.ru

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that leads to dementia and death of patients. There are no pathogenetically relevant methods for the prevention and therapy of AD; all current treatments are purely symptomatic and not able to significantly delay the onset of dementia. The main cause of neurodegeneration in AD has long been thought to be the accumulation in brain tissues, primarily in the hippocampus and the frontal cortex, of β -amyloid peptide (A β), which is prone to spontaneous aggregation and has neurotoxic properties in high concentration. A β is a product of the signaling protein APP (Amyloid Precursor Protein) processing. Nevertheless, attempts to treat AD based on the methods of decreasing the production and aggregation of A β have not yielded significant clinical results. Currently, there are more and more arguments in favor of the fact that the overproduction of A β in most cases of AD is not the root cause, but a concomitant event of pathological processes associated with old age. The concept of neuroinflammation comes to the fore, suggesting that inflammatory reactions play a leading role in the initiation and development of AD, both in the brain tissues and in the periphery. The hypothesis about the key role of neuroinflammation in the pathogenesis of AD opens up new possibilities for finding ways to treat and prevent this socially significant disease.

Keywords: Alzheimer's disease, neurodegeneration, β -amyloid, tau protein, neuroinflammation