
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ**

© 2020 г. М. В. Дорофейкова^{1, *}, Н. Н. Петрова², А. Ю. Егоров^{1, 2, 3}

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова,
Санкт-Петербург, Россия*

²*Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия*

³*Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: mvdorofeykova@mail.ru*

Поступила в редакцию 30.10.2019 г.

После доработки 19.11.2019 г.

Принята к публикации 19.11.2019 г.

Моделирование психических расстройств на животных играет важную роль в изучении патофизиологических основ поведения и трансляции этих данных для выявления новых механизмов развития, биомаркеров и потенциальных методов терапии психических расстройств у человека. В статье представлен обзор литературы, посвященной моделированию болезни Альцгеймера, когнитивных нарушений при деменции сосудистого типа и органическом заболевании головного мозга на животных. Освещены фармакологические и генетические модели, их механизмы и характерные проявления. В то время как фармакологические модели широко применяются в исследованиях патогенеза и терапии когнитивных нарушений на протяжении многих лет, более современные, обладающие своими преимуществами трансгенные модели становятся все более популярными в последние годы. Сейчас не существует модели, которая бы сочетала в себе все когнитивные, поведенческие, биохимические и гистологические нарушения, характерные для определенного вида деменции, однако разнообразие модельных животных открывает широкие возможности для доклинических исследований.

Ключевые слова: доклиническое исследование, моделирование, болезнь Альцгеймера, когнитивное функционирование, когнитивный дефицит

DOI: 10.31857/S086981392002003X

Моделирование психических расстройств на животных играет важную роль в изучении патофизиологических основ поведения и трансляции этих данных для выявления новых механизмов развития, биомаркеров и потенциальных методов терапии психических расстройств у человека.

Сложнейшей задачей остается создание животных моделей расстройств с воспроизведением их симптомов и механизмов с достаточной полнотой, особенно учитывая гетерогенность пациентов. Поскольку когнитивные функции многообразны, и при разных расстройствах и у разных индивидов когнитивные нарушения возникают в одном или многих различных доменах, разумно пытаться воспроизвести лишь отдельные симптомы в процессе их моделирования на животных. Поскольку многие когнитивные функции взаимосвязаны, при моделировании их нарушений на животных необходимо использовать множество тестов для точного описания

профиля когнитивных нарушений и обнаружения их влияния друг на друга (эффективности манипуляций в отношении одной или нескольких функций). Существует несколько типов валидности для оценки соответствия модели: конструктивная валидность (соответствие этиологических факторов), содержательная валидность (воспроизведение основных клинических проявлений расстройства) и прогностическая валидность (пригодность модели для предсказания эффективности препаратов) [1]. Когнитивные нарушения у людей возникают в результате зачастую плохо изученных генетических, внешних факторов, нарушений развития, которые невозможно точно воспроизвести у экспериментальных животных. Несмотря на это, моделирование на животных необходимо для дальнейшего изучения когнитивных нарушений, взаимодействия способствующих их развитию факторов и потенциальных терапевтических вмешательств. В последние годы проходят исследования воздействия факторов окружающей среды с целью предотвращения наступления заболевания; например, было показано, что раннее вмешательство у мышей, представляющих собой генетическую модель синдрома Ретта (с дефицитом белка Mecp2), приводит к отсутствию у них нарушений памяти, координации и проявлений тревоги [2], что дает надежду на эффективность дальнейшего углубления знаний в области нейробиологии нейродегенеративных расстройств, которые играют все более значимую роль в нашем стареющем обществе.

Разработка методов лечения болезни Альцгеймера (БА) является одной из наиболее значимых и сложных задач, стоящих перед современным здравоохранением. Неоднократные неудачи клинических исследований потенциальных методов терапии при их эффективности на этапе доклинического тестирования (например, вакцинации для избавления от бета-амилоидных бляшек) заставляют обратить внимание в том числе и на экспериментальные модели, которые использовались в этих испытаниях [3].

Целью данного обзора стало рассмотрение существующих экспериментальных моделей нейродегенеративных и органических расстройств головного мозга, позволяющих изучать механизмы и методы терапии когнитивных нарушений при данных заболеваниях.

1. МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕМЕНЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В настоящее время для создания моделей деменции используются разные животные: грызуны, обезьяны, черви и мухи. Поскольку обезьяны дороги в содержании, а нервные системы червей и насекомых сильно отличаются от человеческих, на первом месте в доклинических исследованиях когнитивных нарушений стоят модели с использованием грызунов [4].

Ранее для тестирования потенциальных препаратов для терапии деменции применялись различные химические соединения (стрептозотозин, скополамин, колхицины, тяжелые металлы и др.), однако такие модели не предполагали постепенного прогрессирования патологии после однократного введения [5]. Ряд трансгенных мышей (PDAPP, Tg2576, App23, JNLP3, ApoE и т.д.) был разработан специально для изучения БА; у них наблюдаются такие гистологические проявления, как сенильные бляшки и нейрофибрилярные клубочки. Также существуют генетические модели болезни Паркинсона и Гентингтона на животных. К сожалению, такие модели тоже неидеальны: они дороги и не позволяют наблюдать постепенное развитие заболевания [6, 7].

1.2. Спонтанные модели

Спонтанные модели деменции делят на модели, связанные с обычным и ускоренным старением.

Возрастная деменция. Стареющие животные широко используются в исследованиях, посвященных возрастному когнитивному снижению и разработке соответствующим

ющих лекарственных средств, поскольку они не только демонстрируют типичные для людей изменения нейрохимии и морфологии головного мозга, но и снижение холинергической передачи, что является одним из проявлений БА [8]. Такая модель естественна и не требует вмешательств, что также является ее преимуществами. Собаки [9], кошки [10], медведи [11] и нечеловекообразные обезьяны [12] также могут служить хорошими моделями деменции, однако этические нормы препятствуют их широкому использованию, и чаще всего в исследованиях применяются грызуны [5]. У нечеловекообразных обезьян встречается спонтанно возникающая патология, характерная для БА, однако отдельные проявления характерны для разных видов, к примеру, у макак происходит отложение амилоида, а у бабуинов – формирование нейрофибрилярных клубочков.

Модели ускоренного старения. Линия мышей SAMP8 (senescence-accelerated prone 8) появилась в 1980-х годах с помощью фенотипического отбора мышей линии AKR/J [13]. Для нее характерны нарушения памяти и обучаемости при низкой частоте других проявлений старения [14]. В России с помощью отбора наиболее склонных к развитию катаракты на фоне галактозной диеты особей была создана линия крыс OXYS, которым свойственны поведенческие нарушения и снижение памяти, начиная с 4 недели жизни, которые появляются на фоне избыточной экспрессии белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP), накопления бета-амилоида и гиперфосфорилирования белка тау, а также нарушение функций митохондрий печени, что может говорить о недостаточной селективности данной линии как модели БА: ее следует рассматривать как модель раннего старения в целом [15].

1.3. Фармакологические модели

Основой данных моделей является воздействие на нейронные пути и уровень нейротрансмиттеров с помощью различных химических соединений.

1.3.1. Скополаминная модель нарушений памяти. Скополамин является препаратом, блокирующим центры связывания мускариновых рецепторов в коре головного мозга, что приводит к избыточному выбросу ацетилхолина и повреждению гиппокампа. Снижение холинергической активности у людей приводит к развитию таких проявлений деменции, как потеря памяти и дезориентация, которые характерны для БА [16]. Введение скополамина мышам дозозависимо вызывает нарушения памяти и обучаемости [17]. Данная модель активно применяется, поскольку требует лишь системного (внутрибрюшинного) введения препарата без иных сложных процедур.

1.3.2. Модель деменции, вызванной внутрижелудочковым введением стрептозотоцина. Производное нитрозомочевины, стрептозотин обладает цитостатическим действием. На животных он широко изучался как препарат, вызывающий диабет, а в конце 1990-х годов была создана модель деменции на грызунах, достигаемая с помощью локального двукратного введения его в субдиабетогенной дозе в желудочки головного мозга с интервалом в 48 ч [18]. В результате данной манипуляции у грызунов развивается прогрессивное снижение памяти из-за оксидативного стресса, гиперфосфорилирования тау-белка, накопления бета-амилоида, снижения активности ферментов гликолиза, что приводит к снижению уровня АТФ и креатинфосфата (нарушению энергетического обмена в головном мозге), и др. В результате апоптоза, нарушения функционирования митохондрий, воспаления нервной ткани и оксидативного стресса нарастает атрофия [19–21]. Несомненным преимуществом данной модели является воспроизведение ряда патофизиологических проявлений БА [22], а недостатком – большое требуемое количество животных из-за высокой смертности [7].

1.3.3. Нарушения памяти, связанные с воздействием бета-амилоида. Острое введение и хронические инфузии бета-амилоида в головной мозг вызывают нейродеген-

нерацию и нарушения обучаемости и памяти, напоминающие таковые при БА [23]. 14-дневное введение бета-амилоида в третий желудочек мозга крысы приводит к накоплению его в различных структурах, включая гиппокамп и кору головного мозга [24]. Данная модель применяется для скрининга потенциальных лекарств для БА и позволяет изучать роль бета-амилоида в нарушении функционирования конкретных нейронных путей изолированно от избыточной экспрессии APP, которая характерна для популярных генетических моделей, однако следует отметить, что в данной модели нарушения памяти обусловлены острыми эффектами бета-амилоида, что сильно отличается от течения БА у людей.

1.3.4. Деменция, вызванная введением L-метионина. Хроническое введение L-метионина ведет к гиперомоцистеинемии и соответственно эндотелиальной дисфункции, накоплению бета-амилоида, гиперфосфорилирования тау-белка и когнитивным нарушениям [25, 26]. Всего 4 нед. перорального приема крысами L-метионина в дозе 1.7 г/кг приводят к значительным нарушениям обучаемости и памяти [27].

1.3.5. Деменция, вызванная введением колхицина. Колхицин имеет нейротоксические свойства, связанные с гибелью холинергических нейронов, потерей соответствующих путей и снижением холинергической передачи преимущественно в гиппокампе [28]. Также нарушения памяти при введении колхицина связаны со снижением уровней дофамина, норадреналина и серотонина в коре, хвостом ядра и гиппокампе, повышением экспрессии циклооксигеназ, оксидативным стрессом, избыточной активацией N-метил-D-аспаратных (NDMA) рецепторов [7, 29, 30]. Через 2 недели после введения колхицина в желудочки головного мозга грызунов наблюдают выраженные нарушения памяти [30, 31]. Преимуществом данной модели является то, что она воспроизводит некоторые характерные для деменции альцгеймеровского типа изменения – в поведении и биохимических показателях, а также их временные характеристики [30], а недостатками – отсутствие гиперфосфорилирования белка тау, временные затраты, высокая смертность животных, снижение аппетита и ряд других побочных эффектов, включая сниженный болевой порог, повышенную агрессивность, миоклонические подергивания и т.д. [32].

1.3.6. Нарушения памяти, связанные с воздействием омега-3 жирных кислот. Одним из механизмов развития БА является нарушение баланса между фосфорилированием и дефосфорилированием тау-белка [33]. Омега-3 жирные кислоты вызывают нарушения памяти в результате усиления фосфорилирования тау-белка и отложения бета-амилоида [34]. Ее вводят в дорсальную часть гиппокампа в течение 14 дней взрослым крысам, в результате чего у них появляются когнитивные нарушения (нарушения памяти в водном лабиринте Морриса), сопровождающиеся характерной патологической картиной, включающей гиперфосфорилирование тау-белка и оксидативный стресс, а также следующий за нейродегенерацией воспалительный ответ [35, 36].

1.3.7. Нарушения памяти, связанные с воздействием эксайтотоксинов, нейротоксинов и холинотоксинов. Эксайтотоксичность, возникающая в результате чрезмерной стимуляции глутаматных рецепторов и избытка поступления ионов кальция в клетки, является одной из важнейших причин гибели нейронов при ряде психоневрологических заболеваний, включая БА и эпилепсию [37]. NMDA-агонисты являются одними из представителей группы эксайтотоксинов, в частности, иботеновая кислота, которая способна повреждать холинергические нейроны в базальном ядре Мейнрета, что является валидированной моделью БА [38]. Одностороннее введение иботеновой кислоты в базальное ядро приводит к значимым нарушениям памяти [39]. Другими веществами, обладающими холино- и нейротоксичностью, способными привести к гибели нейронов, являются каиновая, хинолиновая кислоты, NMDA-антагонист дизоцилпин, альфа-аминометилизоксазолпропионовая кислота (AMPA) и агонисты AMPA-рецепторов [7]. В качестве модели БА предлагалось, в том числе, введение холинотоксина этилхолина азиридиния (AF64A) в

крупноклеточное ядро, что, в результате снижения холинергической передачи и последующий гибели нейронов приводит к снижению обучаемости в задачах активного и пассивного избегания, нарушению пространственной памяти, двигательной активности и эмоциональных реакций [40].

1.3.8. Деменция, связанная с воздействием тяжелых металлов. Такие металлы, как железо, медь, хром, кобальт, алюминий и цинк могут способствовать повышенному образованию активных форм кислорода, что приводит к развитию деменции (как альцгеймеровского типа, так и других) [41, 42]. Кадмий, мышьяк и свинец оказывают токсическое воздействие через связывание сульфгидрильных групп белков и снижение уровня антиоксиданта глутатиона. Цинк, вовлеченный в развитие и прогрессирование БА, способствует димеризации бета-амилоида. Избыток алюминия в питьевой воде вызывает БА, поскольку нарушает метаболизм бета-амилоида, взаимодействуя с инсулин-разрушающим ферментом (insulin degrading enzyme, IDE), перерабатывающим в том числе бета-амилоид [7]. Введение алюминия мышам приводит к накоплению тау-белка, апоптозу и соответственно нарушению функционирования нейронов [43]. При преодолении им желудочно-кишечного и гематоэнцефалического барьера алюминий накапливается в пирамидальных нейронах гиппокампа, которые являются одной из основных мишеней БА [44]. На данный момент деменции, связанные с избыточным поступлением тяжелых металлов, нельзя назвать типичными, но соответствующие модели позволяют точно воспроизвести изолированные патофизиологические механизмы; описания гистологических изменений при них существенно превалируют над фенотипическими характеристиками.

1.3.9. Деменция, связанная с воздействием азид натрия (NaN_3). Данная модель позволяет воспроизвести характерную для БА митохондриальную дисфункцию, достигаемую за счет ингибирования азидом натрия дыхательной цепи (части окислительного фосфорилирования), образования свободных радикалов, снижения аэробного метаболизма и эксайтотоксичности. Нарушение холинергической передачи и др. ведут к нарушениям обучаемости и памяти, напоминающим таковые при БА [45]. Для получения данной модели азид натрия хронически вводится крысам в течение месяца (подкожно или локально) либо интраперитонеально на протяжении 2 недель [46, 47].

1.3.10. Другие фармакологические модели. Существуют данные о том, что липидный медиатор лизофосфатидная кислота способна вызывать втягивание (ретракцию) отростков нейронов, что приводит к патологии, свойственной БА, в частности, фосфорилированию тау-белка [48]. Было показано, что оксид азота (NO) важен для обучения и памяти, а его ингибиторы (например, NG-нитро-L-аргинин) вызывают их нарушения через генерацию активных форм азота [49]. Другими веществами, способными вызывать нарушения памяти, являются клонидин, клозапин, лигнокаин, фенитоин [7].

С точки зрения поведенческих исследований, фармакологические модели, в отличие от генетических, позволяют проводить эксперименты на крысах, а не только мышах, и, соответственно, получать более углубленные данные о когнитивных функциях и других поведенческих изменениях на фоне моделирования патологии и терапевтических вмешательств.

1.4. Трансгенные модели БА

1.4.1. Модели, связанные с бета-амилоидом. Изначальные трансгенные модели БА на крысах позволяли получить накопление бета-амилоида внутри клеток, но не образование сенильных бляшек. Экспрессия у животных человеческих генов *APP*, мутации в котором приводят к семейным формам БА, позволила сильно повысить качество и создать целый ряд различных моделей [50, 51].

Первая такая модель БА на мышах, PDAPP, появилась в 1995 г. с помощью доставки гена *APP* с мутацией V717F, вызывающей семейную форму БА, промотором тромбоцитарного фактора роста бета [52]. Такие мыши демонстрируют внеклеточные отложения бета-амилоида, сенильные бляшки, потерю синапсов, микроглиоз и астроцитоз, которые прогрессивно распространяются от гиппокампа к коре головного мозга. Амилоидные бляшки обнаруживаются у них в возрасте 6–9 мес. [24]. Нарушения в эмоциональной сфере (реакции страха) и исследовательской активности появляются у них в возрасте 11 мес., а памяти – 12–15 мес. [53].

Мыши линии Tg2576 представляют собой одну из наиболее активно используемых моделей БА с экспрессией человеческого APP695. Двойная мутация K670N/M671L приводит к гибели нейронов в регионе гиппокампа CA1 и нарушениях обучаемости, а также глиозу и дистрофии отростков нейронов – эффектам, схожим с таковыми у PDAPP-мышей. У Tg-мышей амилоидные отложения, связанные с более чем в 5 раз повышенной экспрессией APP, появляются к 8-му месяцу жизни [54]. Однако отдельные сенсомоторные нарушения, дефицит пространственной рабочей памяти и/или интереса к новому в Y-образном лабиринте, нарушения кратковременной памяти появляются у них лишь в возрасте 9–14 мес., а значительные когнитивные нарушения не развиваются даже в старости. Преимуществами мышей линии Tg2576 является их давняя история и подробная характеристика, а недостатками – долгое ожидание поведенческих нарушений, не типичная для БА последовательность развития патологии (амилоидная патология предшествует тау-патологии). Нередки побочные эффекты в виде агрессивности, стереотипий, нарушения родительских инстинктов [53]. Ни для PDAPP, ни для Tg2576-мышей не характерна гибель нейронов, что снижает их ценность.

В 2000 г. появилась схожая с Tg2576 модель, несущая двойную мутацию, – APP23 [55]. Амилоидные бляшки в коре головного мозга и гиппокампе, окруженные дистрофическими отростками нейронов, появляются у этих животных в возрасте 6 мес. По сравнению с предыдущими двумя линиями у данных мышей существенно снижается количество пирамидальных нейронов в области CA1 гиппокампа, которое обратно коррелирует с наличием бляшек в данной части мозга [56].

1.4.2. Модели, связанные с нейрофибрилярными клубочками и тау-белком. Для воспроизведения нейрофибрилярных клубочков, характерных для БА, были созданы линии мышей, у которых происходит экспрессия мутированной формы человеческого тау-белка и наблюдается его гиперфосфорилирование [57]. Среди них – мыши с мутациями тау-белка JNLP3 (у таких мышей появляются нейрофибрилярные клубочки и астроглиоз в стволе головного мозга и спинном мозге, но не гиппокампе и коре головного мозга), R406W (наблюдается нарушение ассоциативной памяти), “трижды трансгенные мыши” 3 × Tg-AD, несущие трансгены PS1M146V, APPSwe и TauP301L (у них наблюдаются отложения амилоида с 6-месячного возраста и патология, связанная с тау-белком, с 10–12 месяцев, которая начинает появляться в гиппокампе и распространяется в область коры головного мозга), 5xFAD мыши, несущие 3 мутации в гене *APP* и 2 – в гене пресенилина 1, которым свойственны гибель нейронов, когнитивные и моторные нарушения [7, 58]. Мыши с сочетанием нескольких мутаций зачастую не отражают реальные генетические причины БА (количества мутаций) у людей, что заставляет с осторожностью говорить об их валидности. Они представляют собой скорее сочетание двух различных заболеваний, которые обычно не возникают одновременно. Следует отметить, что лишь сочетание многих мутаций, даже одной из которых достаточно для развития БА у человека, у мышей приводит к потере нейронов.

В последние годы вышеупомянутые трансгенные мыши представляют собой одни из наиболее популярных моделей БА и активно используются при изучении патофизиологических путей, поиске потенциальных мишеней терапии и разработке лекарств, однако у них гораздо меньше, чем у людей при БА, выражена воспали-

тельная реакция, появляется она после гиперфосфорилирования тау и отложения бляшек, а не наоборот, и последовательность развития патологической картины заметно отличается от БА у людей. В принципе, в подавляющем большинстве случаев БА представляет собой спорадическое заболевание, поэтому результаты исследований с использованием трансгенных экспериментальных животных могут быть лишь очень ограниченно экстраполированы на БА у человека; возможно, в этом кроется одна из причин неудач клинических исследований потенциальных фармакологических препаратов [59].

1.4.3. Модели, связанные с аполипопротеином E (ApoE). Как известно, аллель $\epsilon 4$ гена *ApoE*, который участвует в накоплении и переработке бета-амилоида, является одним из важнейших факторов риска БА. У мышей Tg2576 \times ApoE не появляются амилоидные бляшки, зато бета-амилоид откладывается в паренхиме мозга, в процессе чего содержание ApoE в их мозгу вырастает на 60% по сравнению с контрольными животными, что дополнительно ведет к образованию нейритических бляшек; мыши Pdapp \times ApoE демонстрируют отложения амилоида в коре лобных долей [60]. Следует отметить, что половые особенности патологии, связанной с аллелем $\epsilon 4$ гена *ApoE*, у людей и мышей различаются: в то время как его наличие приводит к микроинсультам у мужчин и клубочкам и бляшкам у женщин, сочетание этих проявлений наблюдается у мышей женского пола [61]. В целом, гендерные особенности моделей БА на мышах остаются предметом живой дискуссии [62].

1.4.4. Модели, связанные с геном секретазы. На мышах были разработаны генетические модели БА с помощью модификации активности секретаз бета и гамма, что приводит к отложению бета-амилоида и нарушениям памяти [63].

1.4.5. Модели, связанные с геном пресенилина. Мутация в гене пресенилина 1, располагающемся в 14 хромосоме, — одна из основных причин семейной формы БА [64]. Соответствующие трансгенные мыши демонстрируют образование бляшек, нарушение функционирования синапсов и нарушения памяти — характерные проявления БА [65]. В то же время мыши с избыточной экспрессией одного лишь пресенилина 1 или 2 не демонстрируют ожидаемого фенотипа с когнитивными нарушениями. Для его достижения используются линии мышей, созданные в результате скрещивания животных с мутациями в гене пресенилина 1 и Tg2576 (или других линий с мутациями в гене *APP*), что ведет к повышенному отложению амилоида. Такие модели активно используются для изучения механизмов синаптической дисфункции и нарушений памяти при БА, а также тестирования новых терапевтических подходов; для них характерны прогрессирующие отложения бляшек бета-амилоида, нарушения долговременной потенциации, кратковременной и пространственной эмоциональной памяти, которые наступают уже в возрасте 3 мес., и нарушения долговременной памяти и базальной синаптической передачи в возрасте 6 мес. Таким образом, данные модели позволяют относительно быстро наблюдать когнитивные нарушения, однако не предполагают тау-патологии и гибели нейронов, т.е., как и у большинства генетических моделей БА, серьезно страдает их конструктивная валидность [53].

1.4.6. Модели, связанные с нарушением аксонального транспорта. У мышей линии *Klc+/-* наблюдаются нарушения аксонального транспорта, связанные с недостатком легких цепей кинезина, а также образование амилоида в связи с нарушением переработки APP при скрещивании с трансгенными мышами APP [66].

1.5. Нокаутные животные

Помимо трансгенных животных, которые демонстрируют такие типичные для БА проявления, как избыток бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка, для моделирования БА используются также животные с отсутствием некоторых генов. В их числе — мыши hTau, результат скрещивания животных, экспрессирующих че-

ловеческий тау-белок, и нокаутов по гену тау-белка, у которых гиперфосфорилированный тау-белок накапливается в телах и дендритах нейронов в гиппокампе и коре головного мозга, что сопровождается нарушениями памяти, ассоциированными с дефицитом долговременной потенциации [67]; мышцы с нокаутированным геном неприлизина, фермента, участвующего в переработке бета-амилоида [68]; мышцы с нокаутированным геном инсулиндеградирующего фермента, для которых характерно накопление бета-амилоида. Предполагается, что этот фермент вовлечен в патогенез БА с поздним началом, поскольку способен расщеплять предшественник амилоида [69].

1.6. Другие трансгенные животные

1.6.1. Модели, связанные с мутированным человеческим альфа-синуклеином.

Трансгенным мышам, у которых происходит экспрессия обычного или мутантного человеческого альфа-синуклеина, свойственны такие схожие с БА проявления, как нейродегенеративные изменения с нарушениями моторных функций и разрушение аксонов [70].

1.6.2. Мыши с излишней экспрессией человеческой циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Трансгенные мыши, у которых происходит оверэкспрессия ЦОГ-2 под контролем промотора *Thy-1* в нейронах гиппокампа, коры и миндалевидных тел, демонстрируют постепенно нарастающий с возрастом когнитивный дефицит [71].

1.6.3. Мыши с недостатком фактора роста нервов. Известно, что хронический недостаток фактора роста нервов ведет к дефициту холинергической передачи и нейродегенерации, схожими с наблюдаемыми при БА [72]. У взрослых мышей линии AD11, которым свойственна экспрессия антител к фактору роста нервов, происходят нейродегенеративные изменения, сопровождающиеся нарушениями когнитивных функций, проявляющихся в тестах на пространственную память, что связано со снижением холинергической передачи, гибелью нейронов, гиперфосфорилированием и нерастворимостью тау-белка, изменениями цитоскелета нейронов, появлением бета-амилоидных бляшек и нарушением синаптической пластичности в коре головного мозга [7, 73]. Следует подчеркнуть многообразие нейродегенеративных проявлений у данных животных; роль воспаления в этой экспериментальной модели пока что не была охарактеризована в достаточной мере.

1.7. Модели, основанные на активации иммунного ответа

Актуальным вопросом является воспроизведение играющего значительную роль в патофизиологии БА с поздним началом воспалительного ответа. Одним из распространенных методов индуцирования иммунного ответа в нервной ткани является введение липополисахарида (ЛПС), который, взаимодействуя с ко-рецептором CD14 на мембране клеток микроглии, активирует транскрипцию и выброс провоспалительных цитокинов, хемокинов, белков системы комплемента. В то время как хроническое введение ЛПС в головной мозг (четвертый желудочек) крыс вызывает нарушения памяти и обучения, аналогичные когнитивному снижению при БА, системное его введение приводит к избирательному нарушению узнавания объектов, связанному с дисфункцией гиппокампа, с сохранением пространственной памяти, причем воспалительный ответ различается в зависимости от возраста животных: повышение уровня интерлейкина 1β характерно только для молодых животных, а интерферона-гамма — для более пожилых [59].

Альтернативным методом активации иммунного ответа в головном мозге является индуцирование системной воспалительной реакции. Одним из предложенных методов является внутриутробная активация иммунного ответа с помощью однократной внутрибрюшинной инъекции беременному животному (мышь) полири-

боинозиновой-полирибозитидиловой кислоты (polyriboinosinic-polyribocytidilic acid, PolyI:C), которая представляет собой синтетическую двуцепочечную РНК, вызывающую аналог вирусной инфекции, а также хроническое воспаление у потомства, включая активацию микроглии, повышение уровней цитокинов начиная с 3-недельного возраста, гиперфосфорилирование белка тау с 3-месячного возраста, амилоидогенез с 1 года. В возрасте 20 месяцев у потомства наблюдаются нарушения пространственной памяти [74]. Несмотря на то, что данная модель не воспроизводит в полной мере такие патологические проявления БА, как амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубочки, она интересна тем, что позволяет исследовать воспалительную теорию развития БА с поздним началом, ее ранние стадии, а также изучать последствие инфекционных заболеваний, перенесенных в раннем возрасте, которые способны приводить к повышенной реактивности глиальных клеток впоследствии.

1.8. Деменция, индуцированная диетой с высоким содержанием жиров

Было показано, что у животных с высоким уровнем холестерина развивается не только атеросклероз, но и нарушения памяти [74], а также повышается риск развития БА [75]. Трансгенные мыши, содержащиеся в условиях диеты с высоким содержанием холестерина, демонстрируют повышенное отложение бета-амилоида [76]. Деменцию у крыс можно вызвать с помощью кормления их в течение 3 месяцев пищей с высоким содержанием жиров, в том числе сала и холестерина [77], поскольку холестерин в головном мозге играет важную роль в переработке и отложении амилоида, а его уровень зависит от такового в крови [75]. Повышенное потребление холестерина приводит к повышению производства и накопления амилоида, который вызывает воспалительную реакцию, оксидативный и нитрозативный стресс [78]. Преимуществом данной модели является то, что она позволяет воспроизвести характерные для БА когнитивные нарушения и важную роль холестерина в ее патофизиологии, а недостатком – времязатратность.

2. МОДЕЛИРОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СОСУДИСТОМ ОРГАНИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ДЕМЕНЦИИ СОСУДИСТОГО ТИПА

Нарушение кровоснабжения головного мозга является важным фактором развития когнитивных нарушений и деменции, причем механизмы, связанные с развитием деменций сосудистого и альцгеймеровского типа, пересекаются и способствуют большей вероятности гибели нейронов и развитию деменции смешанного генеза: ухудшение кровоснабжения может приводить к замедлению элиминации бета-амилоида [79]. Потенциальным общим механизмом деменций основных двух типов (альцгеймеровского и сосудистого) также являются особенности иммунной системы: хроническое воспаление вокруг амилоидных бляшек и клубочков приводит к нейродегенерации, и типичное для патологоанатомической картины деменции нарушение гематоэнцефалического барьера связывают с иммуннологическими реакциями [80].

Вклад сосудистых заболеваний в развитие когнитивных нарушений изучают ряд моделей на животных:

2.1. Модель гипергомоцистеинемии (ГГЦ)

ГГЦ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [81], а изолированный избыток гомоцистеина у мышей и крыс достаточен для развития у них когнитивного дефицита [82].

В экспериментальных условиях ГГЦ может быть достигнута как путем использования генетических моделей (делеции генов цистатионин-бета-синтазы или ме-

тилететрагидрофолатредуктазы), так и применением диеты с недостатком витаминов В6, В12 и В9 и избытком метионина в течение 14 недель—полугода [81]. Как было показано в исследованиях на мышах, ГГЦ не влияет на уровень бета-амилоида как таковой, но способствует развитию амилоидной ангиопатии (снижению содержания бета-амилоида в паренхиме лобных долей и гиппокампа и повышению амилоидной ангиопатии более чем в два раза по сравнению с контрольной группой животных) [83].

Выделяют два варианта ГГЦ в зависимости от степени подавления активности микроглии: при высоком потреблении метионина происходит очень выраженная супрессия микроглии, что ведет к лишь умеренной степени ГГЦ, зато при слабом подавлении активности микроглии при дефиците витаминов группы В получают ГГЦ тяжелой степени. Умеренная ГГЦ у мышей ведет к значительному количеству микроинсультов и хроническому воспалению мозговой ткани [83].

При содержании трансгенных мышей линии 3ХТg, которая применяется при исследованиях БА, в условиях дефицита фолатов и витаминов В6 и В12, который ведет к ГГЦ, у животных наблюдаются более выраженные нарушения памяти, амилоидоз паренхимы головного мозга, снижается уровень аполипопротеина Е, участвующего в клиренсе бета-амилоида, что говорит о роли ГГЦ в усугублении основных признаков БА (нарушений памяти, амилоидной и тау-патологии) [84].

2.2. Модель билатерального стеноза общей сонной артерии (ОСА)

Двусторонний стеноз ОСА применяется для получения модели подкорковой ишемической сосудистой деменции на мышах. Для индуцирования стеноза используются микроспираль, которые располагаются снаружи артерий и диаметр которых определяет степень окклюзии. У мышей наблюдается повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера минимум в период с 3 до 14 сут после процедуры, активация микроглии, повышение уровня провоспалительных цитокинов и очаги повреждения белого вещества спустя 2 недели. Слои гиппокампа СА1 и СА3 наиболее подвержены атрофии серого вещества. Результаты позитронно-эмиссионной томографии показывают, что через 6 месяцев после стеноза ОСА гиппокамп меньше утилизирует глюкозу, что говорит о его сниженной активности [82].

Применяются также модели на животных с мутациями: чрезмерной экспрессией белка-предшественника амилоида, которые демонстрируют значительное снижение обучаемости, и дефицитом киназы ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), активирующейся в ответ на, в частности, оксидативный стресс, ингибирование этой киназы снижает выраженность гипоперфузии [85].

2.3. Модель асимметричного стеноза ОСА

Менее распространенной моделью подкорковой сосудистой деменции на мышах является модель асимметричного стеноза ОСА, для чего на одну из ОСА накладывают микроспираль, приводящую к постоянному снижению кровотока через неделю, а на другую — атероидный констриктор из гипроскопического казеина и стальной оболочки, который обеспечивает постепенное сужение просвета артерии до полной окклюзии примерно через 28 дней после операции. Результатом данного вмешательства являются многочисленные инфаркты в подкорковых областях, а также реакция активации микроглии и гибель нейронов в гиппокампе на стороне констриктора. У животных нарушается пространственная рабочая память, координация движений, снижается спонтанная активность, что говорит о данной модели как воспроизводящей преимущественно поражение белого вещества, сопровождающееся моторными нарушениями и деменцией подкоркового типа [86].

2.4. Модель гипоперфузии головного мозга

Краткие периоды недостаточного кровоснабжения головного мозга могут приводить к долгосрочному повреждению клеток и когнитивным нарушениям. Оклюзии обеих ОСА или одной подключичной и обеих ОСА приводят к выраженному снижению кровоснабжения гиппокампа и коры головного мозга, однако через 2.5–3 мес. после процедуры происходит значительное (почти полное) восстановление нейронов [87, 88].

Транзиторная окклюзия 4 сосудов (ОСА и позвоночных артерий на 10-20 мин) у крыс позволяет достичь максимального когнитивного дефицита, острой гибели нейронов в гиппокампе и апоптоза олигодендроцитов в коре головного мозга и таламусе. В то время как у молодых крыс поведенческие последствия минимальны, у животных среднего возраста выраженное повреждение мозга проявляется когнитивных дефицитом, например, в радиальном и Т-образном лабиринтах [87].

Подобные модели “общей” ишемии можно рассматривать скорее в качестве моделей органического поражения головного мозга на фоне воздействия наркоза и использовать в целях изучения интраоперационной защиты от ишемии мозга [89]. В целом, основной проблемой вышеописанных моделей гипоперфузии головного мозга является затрудненность трансляции результатов в отношении человека, чьи возможности к восстановлению после ишемии существенно уступают таковым у грызунов.

2.5. Модель микрососудистого поражения головного мозга (МППМ)

МППМ является последствием ремоделирования мелких сосудов под воздействием артериальной гипертонии и проявляется постепенно нарастающим когнитивным дефицитом. Спонтанно-гипертензивные крысы, у которых артериальная гипертония наступает в возрасте до 10 недель, являются моделью раннего МППМ. У них наблюдают нарушение функционирования гемато-энцефалического барьера, активацию микроглии, повреждение белого вещества в первой трети жизни, а также атрофию головного мозга (включая снижение объема мозжечка) с расширением желудочков, утолщение стенок артериол и увеличение периваскулярных пространств, очаги инфарктирования и кровоизлияний. У данных крыс обнаруживают признаки нарушений пространственной рабочей памяти и внимания, однако было показано, что они связаны с двигательными нарушениями, что является недостатком данной модели в отношении изучения когнитивных функций [90].

2.6. Модель сахарного диабета 2 типа (СД2)

Известно, что у людей с СД2 и деменцией наблюдаются сосудистые нарушения, микроинсульты и проявления нейропатологии альцгеймеровского типа. Была создана модель сочетания патологии СД2 и БА с помощью скрещивания лептин-резистентных мышей, страдающих ожирением и диабетом (db/db), и мышей, служащих моделью БА (APP Δ NL/ Δ NL \times PS1P264L/P264L) – линия мышей db/AD [91]. У них развиваются значимые когнитивные нарушения к возрасту 12 мес. Аналогичным образом была создана модель APP23/ob/ob-мышей, у которых наблюдается снижение количества аксонов у холинергических нейронов гиппокампа, астроглиоз, системное воспаление, амилоидная ангиопатия, а к годовалому возрасту – значимая атрофия головного мозга [90]. Такие модели коморбидной патологии представляются весьма ценными, ведь они позволяют существенно приблизиться к клинической реальности.

2.7. Амилоидная ангиопатия головного мозга

Амилоидная ангиопатия головного мозга проявляется отложением амилоида в стенках сосудов головного мозга, что ведет к их вторичной дегенерации, и несколько трансгенных моделей были созданы на мышах для воссоздания данной патологии, в том числе животные с чрезмерной экспрессией бета-амилоида (Swedish APP), с мутациями Dutch E22Q, Iowa D23 N, E693Δ Osaka в гене бета-амилоида. К примеру, у последних рано развиваются нарушения памяти, ориентации в пространстве и исполнительных функций [82].

2.8. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL*)

CADASIL, вызываемая мутацией в гене *Notch3*, является самой частой генетически обусловленной причиной инсультов и сосудистой деменции (с поражением белого вещества). У мышей TgPAC-Notch3R169C, представляющих собой модель данного заболевания, развивается прогрессивное сегментарное поражение белого вещества без потери олигодендроцитов [92]; подробное описание поведенческих проявлений данной патологии пока что ждет своего часа.

2.9. Гипоксия в результате воздействия химических веществ

Сосудистая деменция — результат хронической гипоксии, и для моделирования таких когнитивных расстройств у грызунов можно вызвать нарушения памяти с помощью воздействия гипоксии, гиперкапнии и ишемии. Всего 12 с нахождения крысы (8 с — мыши) в окружении чистого углекислого газа и 5 мин гиперкапнии приводят к нарушению их поддержания позы и памяти. Воздействие монооксида углерода (угарного газа, 3 раза по 1 мин с одночасовыми интервалами) также приводит к амнезии [7]. Нитрит натрия (NaNO_2) вызывает нарушения обучаемости и памяти, снижая способность к переносу кислорода. Гидроксиламин вызывает гипоксию и последующие когнитивные нарушения. Есть данные о том, что гипоксия способствует накоплению бета-амилоида, нарушая его деградацию и клиренс, а также воздействуя на фосфорилирование тау-белка, функционирование гемато-энцефалического барьера и дегенерацию нейронов. Гипоксия может влиять на кровоснабжение головного мозга и приводить к воспалительным реакциям, что влияет на фильтрацию бета-амилоида через гемато-энцефалический барьер и способствует его накоплению в головном мозге [93]. Модели гипоксической энцефалопатии позволяют получить разные степени нарушений памяти и применяются для тестирования ноотропов и антиоксидантов с потенциальными эффектами в отношении когнитивных функций [7].

Таким образом, при гипоксии или хронической гипоперфузии головного мозга когнитивные нарушения могут развиваться в результате многочисленных причин: оксидативного стресса, нарушения клиренса токсических продуктов метаболизма, включая бета-амилоид, воспалительной реакции или нарушения функционирования микроглии, астроцитов или клеток эндотелия, и эти механизмы поддаются изучению благодаря многообразию экспериментальных моделей.

3. КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ТРАВМОЙ

Известно, что травматизация таких областей головного мозга, как промежуточный мозг или медиальная височная доля, приводит к нарушениям памяти. Такие модели не требуют сложных хирургических вмешательств, что является их преимуществом. Также, повреждение базального крупноклеточного ядра (Мейнерта) при-

водит к нарушениям памяти, сходным с таковыми при БА. Для прицельного повреждения структур головного мозга пользуются, к примеру, нагреванием стереотаксически имплантированного электрода. Воздействие электрошока приводит к ретроградной и антероградной амнезии вследствие снижения количества мускариновых холинэргических рецепторов [7].

Среди моделей физического повреждения головного мозга выделяют 3 основных категории: модели с использованием падающего груза, жидкостно-перкуSSIONного повреждения и контролируемого ушиба коры головного мозга. К примеру, с целью воспроизведения сотрясения на голову мыши с высоты 25 см сбрасывают груз диаметром 10 мм и массой 21 г; при этом не происходит повреждение черепа, а через 1–3 нед. развиваются нарушения памяти [7]. При закрытых черепно-мозговых травмах наблюдаемая патоморфологическая картина с активацией микроглии и астроцитов весьма схожа с таковой у людей. Альтернативные методы предполагают, к примеру, сбрасывание грузов на диск, прикрепленный к поверхности черепа, что, в зависимости от тяжести воздействия, ведет к когнитивным и двигательным нарушениям.

Фокальные травмы в результате гидродинамического удара достигаются с помощью пульсации давления жидкости на неповрежденную твердую мозговую оболочку и представляют собой модели контузии головного мозга. При них наблюдается повышение внутричерепного давления, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, кровоизлияния, а среди последствий манифестируют моторные и когнитивные нарушения различной тяжести, причем надо учитывать, что моторные нарушения могут затруднять оценку когнитивных. Наконец, при использовании модели контролируемого ушиба коры головного мозга используют помпу, которой наносят удар по неповрежденной твердой мозговой оболочке в интересующей исследователей области, достигая при этом неврологического дефицита [94]. Можно прийти к выводу, что при хорошей воспроизводимости модели черепно-мозговых травм сложно использовать для исследования когнитивного функционирования по причине их обширного повреждающего характера.

4. ДЕМЕНЦИЯ, СВЯЗАННАЯ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

Бензодиазепины способны вызывать амнезию в связи с подавлением долговременной потенциации, клеточного механизма обучения и памяти. Наблюдения показывают, что применение различных бензодиазепинов приводит к нарушениям памяти. Интраперитонеальное введение диазепама (0.5–3 мг/кг) или лоразепама (0.06–0.5 мг/кг) за 30 мин до обучающей сессии вызывает антероградную амнезию [95]. Было показано, что трибензодиазепины (алпразолам, триазолам) также способны индуцировать антеро- и ретроградную амнезию у мышей [7]. Поскольку злоупотребление бензодиазепинами продолжает оставаться проблемой, несмотря на существование более приемлемых методов терапии бессонницы, изучение механизмов их воздействия на когнитивные функции и методов терапии возникающего дефицита, к сожалению, все еще представляется актуальной задачей.

5. КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ

Высокие дозы этанола способны приводить к ретроградной амнезии и нарушениям всех этапов памяти (кодирования, хранения, консолидации и вспоминания), что связывают с нарушениями внимания, сенсомоторных функций, а также мотивации [96]. Среди острых эффектов этанола – повышение синтеза оксида азота в префронтальной коре, амигдале и гиппокампе, которые обеспечивают когнитивное функционирование, нарушение глутаматергической передачи и др. [97, 98].

При потреблении беременной крысой алкоголя с 11-го по 22-й день беременности у ее потомства наблюдается сниженная обучаемость во взрослом возрасте [99]. Острое (0.5–1 г/кг) и хроническое (2 г/кг перорально в течение 24 дней) введение этанола крысам также вызывает у них нарушения памяти и когнитивной гибкости [98, 100]. Интересным аспектом изучения взаимосвязей между употреблением алкоголя и когнитивными функциями представляется исследование механизмов влияния когнитивной гибкости на развитие алкогольной зависимости.

6. КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ТИАМИНА (ВИТАМИНА В1)

Дефицит тиамина характерен для хронического воздействия алкоголя и соответственно Корсаковского синдрома. 3–4 недели содержания мышей в условиях диеты с недостатком тиамина приводят к гибели холинергических нейронов в переднем мозге и холинергических волокон, иннервирующих гиппокамп, что проявляется нарушениями памяти. Механизм связан со снижением активности ферментов, зависящих от тиамина, что приводит к гибели нейронов, активации глии, воспалению, нарушению окислительных процессов и дегенерации отростков нейронов в определенных частях таламуса. Недостаточность витамина В1 также вызывают с помощью применения пиритиамина, ингибитора абсорбции и метаболизма тиамина, одновременно с диетой с недостатком тиамина; данную модель используют уже больше 40 лет для изучения молекулярных основ и поведенческих проявлений Корсаковского синдрома, индуцированного дефицитом тиамина. Основным механизмом гибели нейронов при данной модели является глутаматная эксайтотоксичность [7, 101, 102].

Таким образом, существует множество моделей когнитивных нарушений, разработанных на животных, отражающих самые разные патофизиологические пути. В то время как фармакологические модели нейродегенеративных заболеваний широко применяются в исследованиях патогенеза и терапии деменций на протяжении многих лет, более современные, обладающие своими преимуществами трансгенные модели становятся все более популярными в последние годы, однако их патофизиология не отражает происходящее при превалирующей спорадической форме БА. Сейчас не существует модели, которая бы сочетала в себе все когнитивные, поведенческие, биохимические и гистологические нарушения, характерные для БА, однако разнообразие модельных животных открывает широкие возможности для доклинических исследований [7]. Следует ожидать применение различных стратегий для сокращения разрыва между деменциями у людей и экспериментальными моделями для более успешной трансляции результатов исследований: как более подробное описание уже существующих моделей с помощью современных методов, так и попытки разработки все более этиологически верных моделей с лучшей предсказательной валидностью.

В то время как такой аспект когнитивного функционирования людей, как речь является недоступным для доклинических исследований, хотелось бы видеть углубление фенотипирования поведенческих проявлений у экспериментальных животных, расширение стандартной батареи тестов для мышей, чаще всего представляющей собой водный лабиринт Морриса, распознавание новых объектов и/или создание условного рефлекса страха. К примеру, внимание можно оценивать с помощью теста с серийными ответами (2-choice/5-choice serial reaction time task), исполнительские функции – с помощью теста на когнитивную гибкость, задачи на переключение внимания (attentional set shifting task). В целом экспериментальное моделирование когнитивных нарушений на животных представляется приоритетным подходом в нейробиологических исследованиях неврологической и психической патологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках Государственного задания (тема № АААА-А18-118012290373-7 “Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на них эндогенных и экзогенных факторов”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stewart A.M., Kalueff A.V.* Developing better and more valid animal models of brain disorders. *Behav. Brain Res.* 276: 28–31. 2015.
2. *Al Dahhan N.Z., De Felice F.G., Munoz D.P.* Potentials and Pitfalls of Cross-Translational Models of Cognitive Impairment. *Front. Behav. Neurosci.* 13: 48. 2019.
3. *Mangialasche F., Solomon A., Winblad B., Mecocci P., Kivipelto M.* Alzheimer’s disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 9(7): 702–16. 2010.
4. *Sarasa M., Pesini P.* Natural non-transgenic animal models for research in Alzheimer’s disease. *Curr. Alzheimers Res.* 6(2): 171–178. 2009.
5. *Dam D.V., Deyn P.P.D.* Drug discovery in dementia: the role of rodent models. *Nat. Rev.* 5: 956–970. 2006.
6. *Pype S., Moechars D., Dillen L., Mercken M.* Characterization of amyloid beta peptides from brain extracts of transgenic mice overexpressing the London mutant of human amyloid precursor protein. *J. Neurochem.* 84: 602–609. 2003.
7. *Neha, Sodhi R.K., Jaggi A.S., Singh N.* Animal models of dementia and cognitive dysfunction. *Life Sci.* 109(2): 73–86. 2014.
8. *Erickson C.A., Barnes C.A.* The neurobiology of memory changes in normal aging. *Exp. Gerontol.* 38: 61–69. 2003.
9. *Cummings B.J., Head E., Ruehl W., Milgram N.W., Cotman C.W.* The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol. Aging.* 17: 259–268. 1996.
10. *Head E., Moffat K., Das P., Sarsoza F., Poon W.W., Landsberg G., Cotman C.W., Murphy M.P.* β -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol. Aging.* 26: 749–763. 2005.
11. *Uchida K., Yoshino T., Yamaguchi R., Tateyama S., Kimoto Y., Nakayama H., Goto N.* Senile plaques and other senile changes in the brain of an American black bear. *Vet. Pathol.* 32: 412–414. 1995.
12. *Sani S., Traul D., Klink A., Niaraki N., Gonzalo-Ruiz A., Wu C.-K., Geula C.* Distribution, progression and chemical composition of cortical amyloid- β deposits in aged rhesus monkeys: similarities to the human. *Acta Neuropathol. (Berl).* 105: 145–156. 2003.
13. *Okuma Y., Nomura Y.* Senescence-accelerated mouse (SAM) as an animal model of senile dementia: pharmacological, neurochemical and molecular biological approach. *Jpn. J. Pharmacol.* 78: 399–404. 1998.
14. *Chen Y., Wei G., Nie H., Lin Y., Tian H., Liu Y., Yu X., Cheng S., Yan R., Wang Q., Liu D.H., Deng W., Lai Y., Zhou J.H., Zhang S.X., Lin W.W., Chen D.F.* β -Asarone prevents autophagy and synaptic loss by reducing ROCK expression in a senescence-accelerated prone 8 mice. *Brain Res.* 1552: 41–54. 2014.
15. *Stefanova N.A., Kozhevnikova O.S., Vitovtov A.O., Maksimova K.Y., Logvinov S.V., Rudnitskaya E.A., Korbolina E.E., Muraleva N.A., Kolosova N.G.* Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease. *Cell Cycle.* 13(6): 898–909. 2014.
16. *Chen C., Li X. H., Zhang S., Tu Y., Wang Y.M., Sun H.T.* 7,8-dihydroxyflavone ameliorates scopolamine induced Alzheimer-like pathologic dysfunction. *Rejuvenation Res.* 17(3): 249–254. 2013.
17. *Riedel G., Kanga S.H., Choib D.Y., Platt B.* Scopolamine induced deficits in social memory in mice: reversal by donepezil. *Behav. Brain Res.* 204: 217–225. 2009.
18. *Lannert H., Hoyer S.* Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav. Neurosci.* 112: 1199–1208. 1998.
19. *Grunblatt E., Koutsilieri E., Hoyer S., Riederer P.* Gene expression alterations in brain areas of intracerebroventricular streptozotocin treated rat. *J. Alzheimers. Dis.* 9: 261–271. 2006.
20. *Grunblatt E., Salkovic-Petrisic M., Osmanovic J., Riederer P., Hoyer S.* Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J. Neurochem.* 101: 757–770. 2007.
21. *Lester-Coll E., Rivera S.J., Soscia K., Doiron K., Wands J.R., de la Monte S.M.* Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer’s disease. *J. Alzheimers Dis.* 9: 13–33. 2006.
22. *Mansouri M.T., Naghizadeh B., Ghorbanzadeh B., Farbood Y., Sarkaki A., Bavarsad K.* Gallic acid prevents memory deficits and oxidative stress induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 111: 90–96. 2013.

23. Desrumaux C., Pisoni A., Meunier J., Deckert V., Athias A., Perrier V., Villard V., Lagrost L., Verdier J.M., Maurice T. Increased amyloid- β peptide-induced memory deficits in phospholipid transfer protein (PLTP) gene knockout mice. *Neuropsychopharmacology*. 38: 817–825. 2013.
24. Yamada K., Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of antidementia drugs. *Pharmacol. Ther.* 88: 93–113. 2000.
25. Abajji T.N., Nill L., Ide N., Keller C., Hoffmann U., Weiss N. Acute hyperhomocysteinemia induces microvascular and macrovascular endothelial dysfunction. *Arch. Med. Res.* 38: 411–416. 2007.
26. Herrmann R.W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett.* 580: 2994–3005. 2006.
27. Koladiya R.U., Jaggi A.S., Singh N., Sharma B.K. Ameliorative role of atorvastatin and pitavastatin in L-methionine induced vascular dementia in rats. *BMC Pharmacol.* 8: 1–12. 2008.
28. Eyrard P.A., Ragusi C., Boschi G., Verbeeck R.K., Scherrmann J.M. Simultaneous microdialysis in brain and blood of the mouse: extracellular and intracellular brain colchicine disposition. *Brain Res.* 786: 122–127. 1998.
29. Ganguly R., Guha D. Alteration of brain monoamines & EEG wave pattern in rat model of Alzheimer's disease & protection by *Moringa oleifera*. *Indian. J. Med. Res.* 128: 744–751. 2008.
30. Kumar A., Seghal N., Naidu P. S., Padi S.S., Goyal R. Colchicine-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacol. Rep.* 59: 274–283. 2007.
31. Kumar A., Dogra S., Prakash A. Neuroprotective effects of *Centella asiatica* against intracerebroventricular colchicine-induced cognitive impairment and oxidative stress. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2009: 1–8. 2009.
32. Tilson H.A., Rogers B.C., Grimes L., Harry G.J., Peterson N.J., Hong J.S., Dyer R.S. Time-dependent neurobiological effects of colchicine administered directly into the hippocampus of rats. *Brain Res.* 408: 163–172. 1987.
33. Medina M., Avila J., Villanueva N. Use of okadaic acid to identify relevant phosphoepitopes in pathology: a focus on neurodegeneration. *Mar. Drugs*. 11: 1656–1668. 2013.
34. Song X.Y., Hu J.F., Chu S.F., Zhang Z., Xu S., Yuan Y.H., Han N., Liu Y., Niu F., He X., Chen N.H. Ginsenoside Rg1 attenuates okadaic acid induced spatial memory impairment by the GSK3 β /tau signaling pathway and the A β formation prevention in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 710: 29–38. 2013.
35. Kamat P.K., Rai S., Nath C. Okadaic acid induced neurotoxicity: an emerging tool to study Alzheimer's disease pathology. *Neurotoxicology*. 37: 163–172. 2013.
36. Zhang Z., Simpkins J.W. An okadaic acid induced cognitive deficiency and oxidative stress in an experimental model of tauopathy. *Brain Res.* 1359: 233–246. 2009.
37. Ramirez C., Tercero I., Pineda A., Burgos J.S. Simvastatin is the statin that most efficiently protects against kainate-induced excitotoxicity and memory impairment. *J. Alzheimers. Dis.* 24: 161–174. 2011.
38. Zhang J., Li P., Wang Y., Liu J., Zhang Z., Cheng W., Wang Y. Ameliorative effects of a combination of baicalin, jasminoidin and cholic acid on ibotenic acid-induced dementia model in rats. *PLoS One*. 8: e56658. 2013.
39. Hosseini N., Alaei H., Reisi P., Radahmadi M. The effect of treadmill running on passive avoidance learning in animal model of Alzheimer disease. *Int. J. Prev. Med.* 4: 187–192. 2013.
40. Männistö P.T., Tuomainen P., Kutepova O., Borisenko S.A., Zolotov N., Voronina T. Effects of bilateral cholinotoxin infusions on the behavior and brain biochemistry of the rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 49(1): 33–40. 1994.
41. Bonda D. J., Lee H.G., Blair J.A., Zhu X., Perry G., Smith M.A. Role of metal dyshomeostasis in Alzheimer's disease. *Metallomics*. 3: 267–270. 2011.
42. Jellinger K.A. The relevance of metals in the pathophysiology of neurodegeneration, pathological considerations. *Int. Rev. Neurobiol.* 110: 1–47. 2013.
43. Oshima E., Ishihara T., Yokota O., Nakashima-Yasuda H., Nagao S., Ikeda S., Naohara J., Terada S., Uchitomi Y. Accelerated tau aggregation, apoptosis and neurological dysfunction caused by chronic oral administration of aluminum in a mouse model of tauopathies. *Brain Pathol.* 23: 633–644. 2013.
44. Bhattacharjee S., Zhao Y., Hill J. M., Culicchia F., Kruck T.P., Percy M.E., Pogue A.I., Walton J.R., Lukiw W.J. Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). *J. Inorg. Biochem.* 126: 35–37. 2013.
45. Luques L., Shoham S., Weinstock M. Chronic brain cytochrome oxidase inhibition selectively alters hippocampal cholinergic innervation and impairs memory: prevention by ladostigil. *Exp. Neurol.* 206: 209–219. 2007.
46. Szabados T., Dul C., Majtenyi K., Hargitai J., Péntzes Z., Urbanics R. A chronic Alzheimer's model evoked by mitochondrial poison sodium azide for pharmacological investigations. *Behav. Brain. Res.* 154: 31–40. 2004.
47. Zhang L., Zhang R. Y., Li Y.L., Zhang L., Ye C.F., Li L. Effects of Shenwu capsule on learning-memory ability and cholinergic function of brain in AD-like rat model induced by chronic infusion of sodium azide by minipump. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 38:1300–1305. 2013.
48. Sharma V.K. Experimental models for Alzheimer's disease. *Mech. View*. 1: 13–22. 2010.

49. Yamada K., Noda Y., Nakayama S., Komori Y., Sugihara H., Hasegawa T., Nabeshima T. Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain. *Br. J. Pharmacol.* 115: 852–858. 1995.
50. Balducci C., Forloni G. APP transgenic mice. Their use and limitations. *Neuromol. Med.* 13: 117–137. 2010.
51. Umeda T., Maekawa S., Kimura T., Takashima A., Tomiyama T., Mori H. Neurofibrillary tangle formation by introducing wild-type human tau into APP transgenic mice. *Acta Neuropathol.* 127(5): 685–698. 2014.
52. Games D., Adams D., Alessandrini R., Barbour R., Berthelette P., Blackwell C., Carr T., Clemes J., Donaldson T., Gillespie F., Guido T., Hagopian S., Johnson-Wood K., Khan K., Lee M., Leibowitz P., Lieberburg I., Little S., Masliah E., McConlogue L., Montoya-Zavala M., Mucke L., Paganini L., Penniman E., Power M., Schenk D., Seubert P., Snyder B., Soriano F., Tan H., Vitale J., Wadsworth S., Wolozin B., Zhao J. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F b-amyloid precursor protein. *Nature.* 373: 523–527. 1995.
53. Puzzo D., Gulisano W., Palmeri A., Arancio O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 10(7): 703–711. 2015.
54. Elder G.A., Gama Sosa M.A., Gasperi R.D. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mt. Sinai. J. Med.* 77: 69–81. 2010.
55. Sturchler-Pierrat C., Staufenbiel M. Pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease analyzed in the APP23 transgenic mouse model. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 920: 134–139. 2000.
56. Calhoun M.E., Wiederhold K.H., Abramowski D. Amyloid plaques and neuron death in APP transgenic mice. *Nature.* 395: 755–756. 1998.
57. Carmo S.D., Cuello A.C. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Mol. Neurodegener.* 8: 1–37. 2013.
58. Talboo J.K., Holtzman D.M. Animal models of Alzheimer's disease. *Encycl. Neurosci.* 415–421. 2009.
59. Nazem A., Sankowski R., Bacher M., Al-Abed Y. Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation.* 12: 74. 2015.
60. Wahrle S.E., Jiang H., Parsadanian M., Kim J., Li A., Knoten A., Jain S., Hirsch-Reinshagen V., Wellington C.L., Bales K.R., Paul S.M., Holtzman D.M. Overexpression of ABCA1 reduces amyloid deposition in the PDAPP mouse model of Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 118: 671–682. 2008.
61. Finch C.E., Shams S. Apolipoprotein E and sex bias in cerebrovascular aging of men and mice. *Trends Neurosci.* 39: 625–637. 2016.
62. Dubal D.B., Broestl L., Worden K. Sex and gonadal hormones in mouse models of Alzheimer's disease: what is relevant to the human condition? *Biol. Sex. Differ.* 3: 24. 2012.
63. Schmitz C., Ruten B.P., Pielen A., Schäfer S., Wirths O., Tremp G., Czech C., Blanchard V., Multhaup G., Rezaie P., Korr H., Steinbusch H.W., Pradier L., Bayer T.A. Hippocampal neuron loss exceeds amyloid plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 164: 1495–1502. 2004.
64. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol. Clin* 25: 611–667. 2007.
65. Parent A.T., Thinakaran G. Modeling presenilin-dependent familial Alzheimer's disease: emphasis on presenilin substrate-mediated signaling and synaptic function. *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2010: 1–11. 2010.
66. Stokin G.B., Lillo C., Falzone T.L., Brusch R.G., Rockenstein E., Mount S.L., Raman R., Davies P., Masliah E., Williams D.S., Goldstein L.S. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science.* 307: 1282–1288. 2005.
67. Polydoro M., Acker C.M., Duff K., Castillo P.E., Davies P. Age-dependent impairment of cognitive and synaptic function in the htau mouse model of tau pathology. *J. Neurosci.* 29: 10741–10749. 2009.
68. Grimm M.O.W., Mett J., Stahlmann C.P., Hauptenthal V.J., Zimmer V.C., Hartmann T. Nephrylysin and A β clearance: impact of the APP intracellular domain in NEP regulation and implications in Alzheimer's. *Front. Aging. Neurosci.* 5: 1–27. 2013.
69. Farris W., Mansourian S., Chang Y., Lindsley L., Eckman E.A., Frosch M.P., Eckman C.B., Tanzi R.E., Selkoe D.J., Guenette S. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100:4162–4167. 2003.
70. Van der Putten H., Wiederhold K.H., Probst A., Barbieri S., Mistl C., Danner S., Kauffmann S., Hofele K., Spooren W.P., Ruegg M.A., Lin S., Caroni P., Sommer B., Tolnay M., Bilbe G. Neuropathology in mice expressing human alpha-synuclein. *J. Neurosci.* 20: 6021–6029. 2000.
71. Andreasson K.I., Savonenko A., Vidensky S., Goellner J.J., Zhang Y., Shaffer A., Kaufmann W.E., Worley P.F., Isakson P., Markowska A.L. Age-dependent cognitive deficits and neuronal apoptosis in cyclooxygenase-2 transgenic mice. *J. Neurosci.* 21: 8198–209. 2001.
72. Capsoni S., Ugolini G., Comparini A. Alzheimer-like neurodegeneration in aged antinerve growth factor transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 6826–6831. 2000.

73. *Pesavento E., Capsoni S., Domenici L., Cattaneo A.* Acute cholinergic rescue of synaptic plasticity in the neurodegenerating cortex of antinerve-growth-factor mice. *Eur. J. Neurosci.* 15: 1030–1036. 2002.
74. *Krstic D., Madhusudan A., Doehner J., Vogel P., Notter T., Imhof C.* Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J. Neuroinflammation.* 9: 151. 2012.
75. *Wood W.G., Li L., Muller W.E., Eckert G.P.* Cholesterol as a causative factor in Alzheimer's disease: a debatable hypothesis. *J. Neurochem.* 129(4): 559–572. 2013.
76. *Herculano B., Tamura M., Ohba A., Shimatani M., Kutsuna N., Hisatsune T.* β -Alanyl-L-histidine rescues cognitive deficits caused by feeding a high fat diet in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 33: 983–997. 2013.
77. *Sodhi R.K., Singh N.* Defensive effect of lansoprazole in dementia of AD type in mice exposed to streptozotocin and cholesterol enriched diet. *PLoS One.* 31: e70487. 2013.
78. *Reed B., Villeneuve S., Mack W., DeCarli C., Chui H. C., Jagust W.* Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol.* 71: 195–200. 2014.
79. *Snyder H.M., Corriveau R.A., Craft S., Faber J.E., Greenberg S.M., Knopman D., Lamb B.T., Montine T.J., Nedergaard M., Schaffer C.B., Schneider J.A., Wellington C., Wilcock D.M., Zippel G.J., Zlokovic B., Bain L.J., Bosetti F., Galis Z.S., Koroshetz W., Carrillo M.C.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 11(6): 710–717. 2015.
80. *Arvanitakis Z., Leurgans S.E., Barnes L.L., Bennett D.A., Schneider J.A.* Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke.* 42(3): 722–727. 2011.
81. *Sudduth T.L., Powell D.K., Smith C.D., Greenstein A., Wilcock D.M.* Induction of hyperhomocysteinemia models vascular dementia by induction of cerebral microhemorrhages and neuroinflammation. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 33(5): 708–715. 2013.
82. *Gooch J., Wilcock D.M.* Animal Models of Vascular Cognitive Impairment and Dementia (VCID). *Cell Mol. Neurobiol.* 36(2): 233–239. 2016.
83. *Sudduth T.L., Weekman E.M., Brothers H.M., Braun K., Wilcock D.M.* Beta-amyloid deposition is shifted to the vasculature and memory impairment is exacerbated when hyperhomocysteinemia is induced in APP/PS1 transgenic mice. *Alzheimer's Res. Therapy.* 6(3): 32. 2014.
84. *Li J.G., Pratico D.* High levels of homocysteine results in cerebral amyloid angiopathy in mice. *J. Alzheimers Dis.* 43(1): 29–35. 2015.
85. *Toyama K., Koibuchi N., Uekawa K., Hasegawa Y., Kataoka K., Katayama T., Sueta D., Ma M.J., Nakagawa T., Yasuda O., Tomimoto H., Ichijo H., Ogawa H., Kim-Mitsuyama S.* Apoptosis signal-regulating kinase 1 is a novel target molecule for cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 368: 1326–1334. 2013.
86. *Hattori Y., Enmi J., Kitamura A., Yamamoto Y., Saito S., Takahashi Y.* A novel mouse model of subcortical infarcts with dementia. *J. Neurosci.* 35(9): 3915–3928. 2015.
87. *Neto C.J.B.F., Paganelli R.A., Benetoli A., Lima K.C.M., Milani H.* Permanent, 3-stage, 4-vessel occlusion as a model of chronic and progressive brain hypoperfusion in rats: a neurohistological and behavioral analysis. *Behav. Brain. Res.* 160(2): 312–322. 2005.
88. *Щербак Н.С., Галагудза М.М.* Экспериментальные модели ишемического инсульта. *Бюл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.* 3:3 9–47. 2011. [*Scherbak N.S., Galagudza M.M.* Experimental models of ischemic stroke. *Byul FTSKSE them. Im A. Almazova.* 3: 39–47. 2011. (In Russ)].
89. *Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В.* Доклинические исследования лекарственных средств на биологических моделях инсульта. *Журн. неврол. психиатр.* 12(2): 45–52. 2017. [*Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V.* Preclinical studies of drugs on biological models of stroke. *Zhurn. Nevrol. Psichiatrist.* 12(2): 45–52. 2017. (In Russ)].
90. *Jiwa N.S., Garrard P., Hainsworth A.H.* Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: a systematic review. *J. Neurochem.* 115(4): 814–828. 2010.
91. *Niedowicz D.M., Reeves V.L., Platt T.L., Kohler K., Beckett T.L., Powell D.K., Lee T.L., Sexton T.R., Song E.S., Brewer L.D., Latimer C.S., Kraner S.D., Larson K.L., Ozcan S., Norris C.M., Hersh L.B., Porter N.M., Wilcock D.M., Murphy M.P.* Obesity and diabetes cause cognitive dysfunction in the absence of accelerated β -amyloid deposition in a novel murine model of mixed or vascular dementia. *ACTA Neuropathol. Commun.* 2: 64. 2014.
92. *Cognat E., Cleophax S., Domenga-Denier V., Joutel A.* Early white matter changes in CADASIL: evidence of segmental intramyelinic oedema in a pre-clinical mouse model. *Acta. Neuropathol. Commun.* 2: 49. 2014.
93. *Zhang X., Le W.* Pathological role of hypoxia in Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 223: 299–303. 2010.
94. *Сысоев Ю.И., Оковитый С.В.* Моделирование черепно-мозговых травм у лабораторных животных в нейрофармакологии. *Вестник образования и развития науки. Рос. акад. естествен. наук.* 22(3): 66–73. 2018. [*Sysoev Yu.I., Okovity S.V.* Modeling of head injuries in laboratory animals in neuropharmacology. *Bulletin of education and development of science Ros. Acad. Natural. Sciences.* 22(3): 66–73. 2018. (In Russ)].
95. *McNamara R.K., Skeleton R.W.* Assessment of a cholinergic contribution to chlorodiazepoxide induced deficits of place learning in the Morris water maze. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 41: 529–538. 1992.

96. Nader K., Wang S.H. Fading in. *Learn. Mem.* 13: 530–535. 2006.
97. White A.M., Matthews D.B., Best P. J. Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus*. 10: 88–93. 2000.
98. Mailliard W.S., Diamond I. Recent advances in the neurobiology of alcoholism: the role of adenosine. *Pharmacol. Ther.* 101: 39–46. 2004.
99. Westergren S., Rydenhag B., Bassen M., Archer T., Conradi N.G. Effects of prenatal alcohol exposure on activity and learning in Sprague Dawley rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 55: 515–520. 1996.
100. Hashemi Nosrat Abadi T., Vaghef L., Babri S., Mahmood-Alilo M., Beirami M. Effects of different exercise protocols on ethanol-induced spatial memory impairment in adult male rats. *Alcohol*. 47: 1058. 309–316. 2013.
101. Savage L.M., Hall J.M., Resende L.S. Translational rodent models of Korsakoff syndrome reveal the critical neuroanatomical substrates of memory dysfunction and recovery. *Neuropsychol. Rev.* 22: 195–209. 2012.
102. Karuppagounder S.S., Xu H., Shi Q., Chen L.H., Pedrini S., Pechman D., Baker H., Beal M.F., Gandy S.E., Gibson G.E. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. *Neurobiol. Aging*. 30: 15. 2009.

Animal Models of Cognitive Impairment in Neurodegenerative and Organic Disorders

M. V. Dorofeykova^{a, *}, N. N. Petrova^b, and A. Yu. Egorov^{a, b, c}

^a*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russia*

^b*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

^c*Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia*

*e-mail: mvdorofeykova@mail.ru

Animal models of mental disorders play an important role in the study of pathophysiological mechanisms of behavior and translation of these data for the identification of causes, biomarkers and potential treatments of mental disorders in humans. This article presents a review of literature on animal models of Alzheimer's disease, cognitive impairment in vascular dementia and organic brain disease. Pharmacological, genetic models, their mechanisms and typical manifestations are covered. While pharmacological models have been widely used in studies of pathogenesis and treatment of cognitive impairment for many years, more modern transgenic models with their advantages are becoming increasingly popular in recent years. Currently there is no model that would combine all the cognitive, behavioral, biochemical and histological characteristics of a particular type of dementia, but a variety of animal models gives a lot of opportunities for preclinical research.

Keywords: preclinical research, animal model, Alzheimer's disease, cognitive functioning, cognitive impairment

ЦИТИРОВАТЬ:

Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н., Егоров А.Ю. Экспериментальные модели когнитивных нарушений при нейродегенеративных и органических расстройствах. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 106(2): 157–175.

DOI: 10.31857/S086981392002003X

TO CITE THIS ARTICLE:

Dorofeykova M.V., Petrova N.N., Egorov A.Yu. Animal models of cognitive impairment in neurodegenerative and organic disorders. *Russian Journal of Physiology.* 106(2): 157–175.

DOI: 10.31857/S086981392002003X