doi: 10.17116/jnevro20151156103-114

Молекулярные аспекты патогенеза и современные подходы к фармакологической коррекции болезни Альцгеймера

М.С. КУХАРСКИЙ*, Р.К. ОВЧИННИКОВ, С.О. БАЧУРИН

Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Московская область

Molecular aspects of the pathogenesis and current approaches to pharmacological correction of Alzheimer's disease

M.S. KUKHARSKY, R.K. OVCHINNIKOV, S.O. BACHURIN

Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow Region

В обзоре рассматриваются современные гипотезы патогенеза болезни Альцгеймера (БА) и способы фармакологической коррекции. Они представлены в следующих разделах: роль β-амилоида (Аβ) в патогенезе БА, роль тау-белка в патогенезе БА, основные гипотезы патогенеза, связь между Аβ и тау-белком, дисфункция синапсов при БА, нейроиммуная гипотеза, подходы к лечению БА.

Ключевые слова: *болезнь Альцгеймера, патогенез болезни Альцгеймера, лечение болезни Альцгеймера, β-амилоид, тау-белок.*

This review addresses the current hypotheses of the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) and methods of its pharmacological correction. The following topics are reviewed: a role of β-amyloid in the pathogenesis of AD, a role of tau-protein in the pathogenesis of AD, main hypotheses of the pathogenesis, the relationship between β-amyloid and tau-protein, the dysfunction of synapses in AD, a neuroimmune hypothesis, treatment approaches.

Keywords: *Alzheimer's disease, pathogenesis of Alzheimer's disease, treatment of Alzheimer's disease, β-amyloid, tau-protein.*

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная форма деменции среди пожилых людей [1—3]. Клинические симптомы БА на начальных стадиях включают прежде всего нарушение памяти, особенно потерю информации о недавних событиях, на более поздних стадиях, помимо существенного ухудшения памяти и практической неспособности к обучению, присоединяются эмоциональные расстройства, дефектность речи, снижение интеллекта, деградация личности. В конечном итоге пациент не может выполнить даже самые простые задачи, такие как поддержание личной гигиены, не может себя обслуживать и становится полностью социально зависимым.

Основным фактором риска развития деменции является возраст: каждые 5 лет после 65-летнего возраста риск заболевания удваивается.

В мире насчитывается более 35 млн человек, страдающих БА [4]. К середине века ее распространенность в США, по прогнозам экспертов [2], увеличится почти в 4 раза и будет соответствовать 1 больному на 45 человек.

После постановки первоначального диагноза средняя продолжительность жизни составляет от 5 до 10 лет, хотя пациенты с БА могут жить и дольше — до 20 лет [5]. Велика вероятность, что БА будет оставаться клиническим, социальным и экономическим бременем на протяжении продолжительного времени.

В настоящее время не разработана эффективная терапия деменций. Это связано прежде всего с тем, что до сих пор, несмотря на значительный прогресс в нейробиологии и медицине за последние несколько десятилетий, не изучен патогенез этого заболевания. Остается неясной и его этиология. Удалось выявить лишь важнейшие составляющие патогенеза БА, в том числе на молекулярном уровне [6]. Согласно современным представлениям БА является протеинопатией, развивающейся вследствие нарушения метаболизма белка — предшественника амилоида и тау-белка [7—9]. Ключевым патологическим событием является потеря белком его нормальной конформации, что приводит к накоплению олигомеров, состоящих из нескольких пептидов, которые в свою очередь объединятся в промежуточные формы агрегатов и, наконец, образуют нерастворимые агрегаты. Растворимые олигомеры и промежуточные продукты агрегации являются наиболее токсичными для нервных клеток, тогда как конечные продукты агрегации относительно инертны. Это характерно как для β-амилоида (Аβ), так и для тау-белка [10, 11].

© Коллектив авторов, 2015

*e-mail: kukharskym@gmail.com

Нарушения когнитивных функций у человека и модельных животных коррелируют именно с количеством олигомеров в мозге, а не с общим содержанием патогенного белка [12—15]. Исходя из этого, можно предположить, что образование нерастворимых агрегатов является своего рода защитным механизмом, направленным на выведение токсичных продуктов из функционального пространства клетки. В данном обзоре эта проблема рассматривается в патогенетическом и терапевтическом аспектах.

Роль Аβ в патогенезе БА

Аβ-пептид, являющийся основным белковым компонентом диффузных и нейритных (сенильные) бляшек, образуется путем протеолиза из белка — предшественника амилоида (APP) **(рис. 1)**.

APP относится к трансмембранным белкам 1-го типа: С-конец Аβ-пептида погружен в клеточную мембрану. Процессинг APP может протекать двумя различными путями. Неамилоидогенное расщепление происходит в нейронах при участии белков семейства α-секретаз. Основным ферментом с α-секретазной активностью является белок ADAM10 [16, 17]. Мембранно-ассоциированная металлопротеаза α-секретаза расщепляет APP внутри Аβ-домена между 16 и 17 аминокислотными остатками [18], тем самым предотвращая образование Аβ. Вместо этого образуется растворимая N-часть APP (APPsα) и С-концевой фрагмент, состоящий из 83 аминокислотных остатков (С38). С83-фрагмент может подвергаться дальнейшему расщеплению γ-секретазой с высвобождением p3-пептида, который считается неамилоидогенным, хотя и откладывается в диффузных бляшках. При амилоидогенном способе расщепления APP проходят две последовательные эндопротеолитические стадии, осуществляемые ферментами β- и γ-секретазой. β-секретаза (BACE1) расщепляет APP в области N-конца Аβ-пептида. В результате образуется более короткий растворимый N-конец (sAPPβ) и амилоидогенный С-концевой фрагмент (С99). Дальнейшее расщепление фрагмента С99 γ-секретазой высвобождает Аβ и С-концевой участок из 50 аминокислот, который известен как внутриклеточный домен белка APP (AICD) [19]. Под действием γ-секретазы могут образовываться амилоидные пептиды различной длины. Чаще всего образуется пептид длиной 40 аминокислот (Аβ40), в меньшем количестве — 42-аминокислотный вариант (Аβ42). Секретазы α и β функционируют независимо, и ингибирование одного из путей протеолиза не оказывает влияния на другой [20]. Стоит отметить, что образование Аβ является нормальным физиологическим процессом, причем амилоидогенный путь расщепления белка APP более выражен в культурах клеток нейронального происхождения [21, 22].

Функция цельного белка APP до конца не ясна. У генетически модифицированных мышей, из генома которых удален ген *APP*, были выявлены лишь незначительные неврологические нарушения [23, 24]. Отсутствие явного фенотипа, возможно, объясняется компенсаторным эффектом, опосредованным двумя другими членами семейства генов APP — предшественниками амилоидподобных белков 1 и 2 (*APLP1*, *APLP2*) [25]. Эта точка зрения подтверждается данными [26], показывающими, что совместное удаление генов *APP* и *APLP2*, либо двух *APLP*, либо всех трех членов семейства приводит к ранней постнатальной смерти. Экспериментальные данные показывают, что *APP* играет важную роль в процессах клеточного роста и пролиферации, а также может служить трофическим фактором, влияя на рост отростков нейронов (нейриты) и синаптогенез [27].

Роль тау-белка в развитии БА

Нейрофибриллярные клубки — это нитевидные включения, которые накапливаются в значительном числе нейронов мозга пациентов с БА. Данные патогистологические структуры также встречаются и при других нейродегенеративных расстройствах, включая фронтотемпоральную деменцию с паркинсонизмом, сцепленную с хромосомой 17 (Frontotemporal dementia with parkinsonism-17 — FTDP-17), болезнь Пика, прогрессивный супрануклеарный паралич (progressive supranuclear palsy — PSP) и кортикобазальную дегенерацию (corticobasal degeneration — CBD). Основным компонентом нейрофибриллярных клубков является тау-белок, ассоциированный с микротрубочками [28, 29]. В нормальном состоянии тау представляет собой растворимый белок, который способствует сборке и стабилизации микротрубочек. При гиперфосфорилировании он переходит в патологическое состояние с последующим формированием нитевидных структур **(рис. 2)** [30, 31].

Было установлено, что гиперфосфорилированный тау-белок проявляет сниженное сродство к микротрубочкам [32, 33]. Тау-белок кодируется в геноме мыши и человека единственным геном (*MAшPT*), расположенным на хромосоме 17. В результате альтернативного сплайсинга в

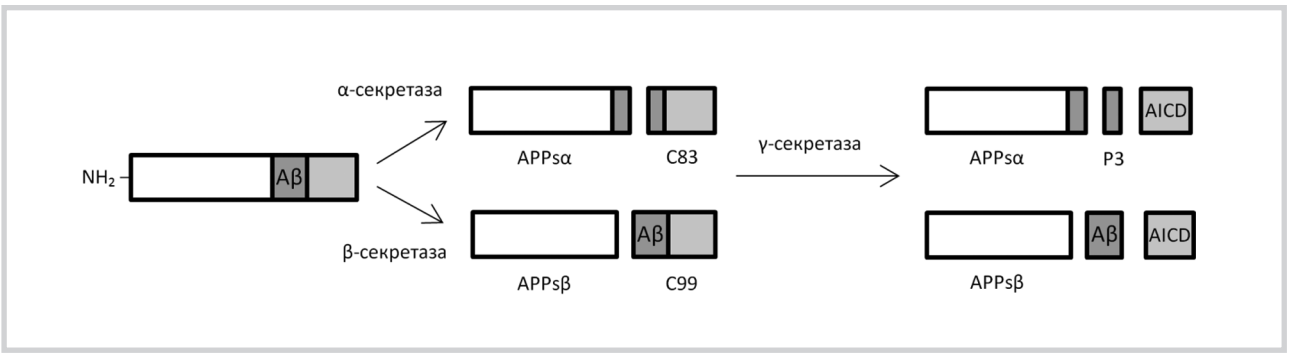


Рис. 1. **Различные пути протеолиза белка APP с помощью α-, β- и γ-секретазы.**

Темно-серый прямоугольник — участок белковой молекулы, соответствующий Аβ-пептиду, светло-серый — внутриклеточному домену APP (AICD). APPsα, APPSβ, C83, C99, P3 — фрагменты белка APP.

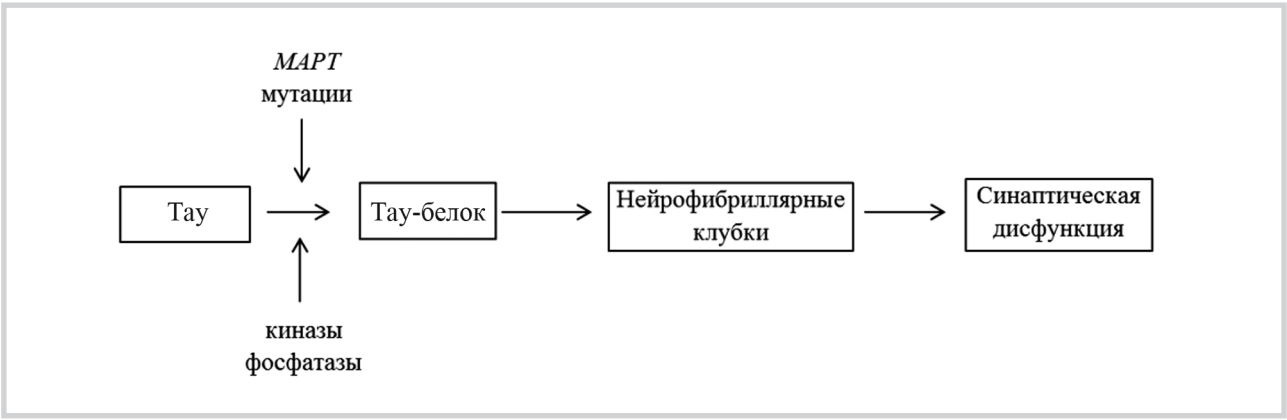


Рис. 2. **Роль тау в патогенезе БА в рамках тау-гипотезы.**

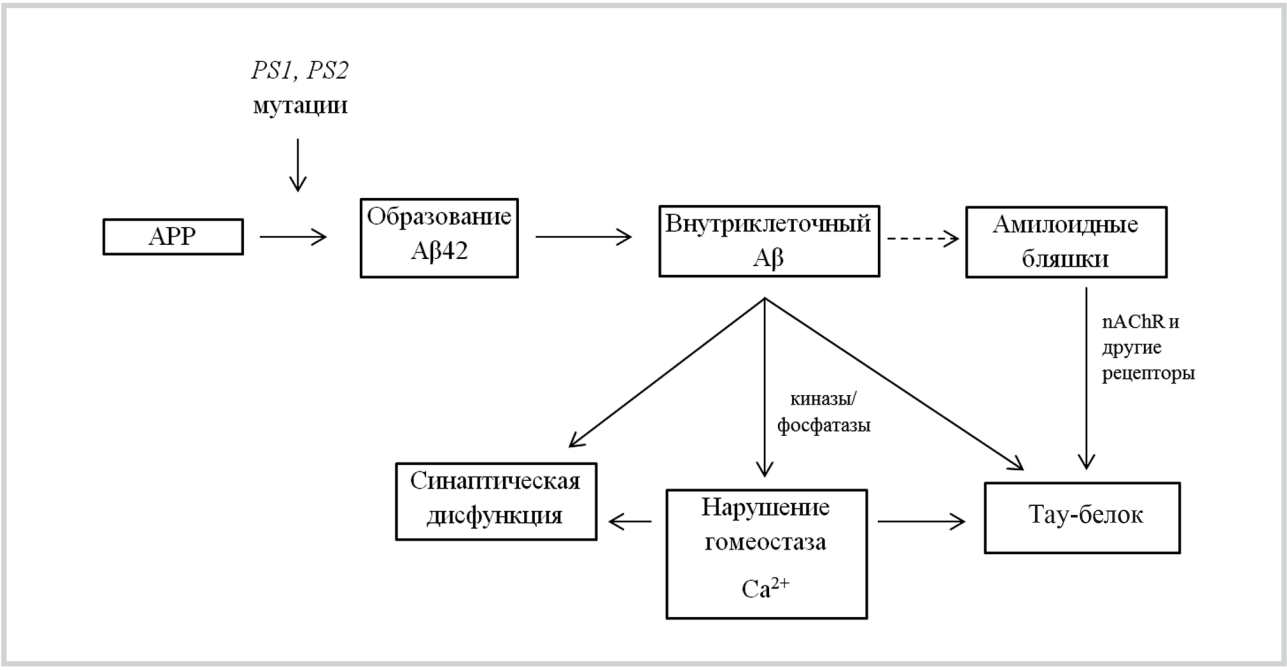


Рис. 3. **Роль Aβ в патогенезе БА в рамках амилоидной гипотезы [19].**

мозге взрослого человека образуются шесть основных изоформ белка [34]. При БА патология тау-белка наблюдается только в нейронах. При других заболеваниях, связанных с патологией тау-белка, таких как прогрессирующий супрануклеарный паралич и кортикобазальная дегенерация, тау-включения наблюдаются также и в глии [35]. Ген, кодирующий тау, генетически не ассоциирован с БА, а выявленные в нем мутации ассоциированы с некоторыми формами фронтотемпоральной дегенерации (ФТД) [36]. В результате идентификации патогенных мутаций в гене, кодирующем тау (*MAPT*), было показано, что дисфункции тау самой по себе достаточно для того, чтобы вызвать нейродегенерацию [37]. Однако отсутствие генетической связи с БА указывает на то, что тау-патология в каскаде процессов нейродегенерации находится после развития амилоидоза мозга. Это не означает, что тау-патология не имеет значения в патогенезе БА, более того, нейродегенерация, вызванная дисфункцией тау, может играть центральную роль при БА. Возможно, что патология тау-белка может быть вызвана различными механизмами: как зависящими от Aβ, так и не зависящими от нарушения процессинга APP.

Основные гипотезы патогенеза БА

В течение двух десятилетий в теории патогенеза БА центральной являлась амилоидная гипотеза, основанная на представлениях о том, что патологические события, вызванные каскадной агрегацией Aβ, — это главный инициатор нейродегенеративного процесса.

Согласно данной гипотезе **(рис. 3)**, накопление амилоидных пептидов в мозге является первоначальным фактором в патогенезе, а далее в процессе развития заболевания продолжается как результат дисбаланса между образованием и выведением Aβ [38]. Убедительные доказа-

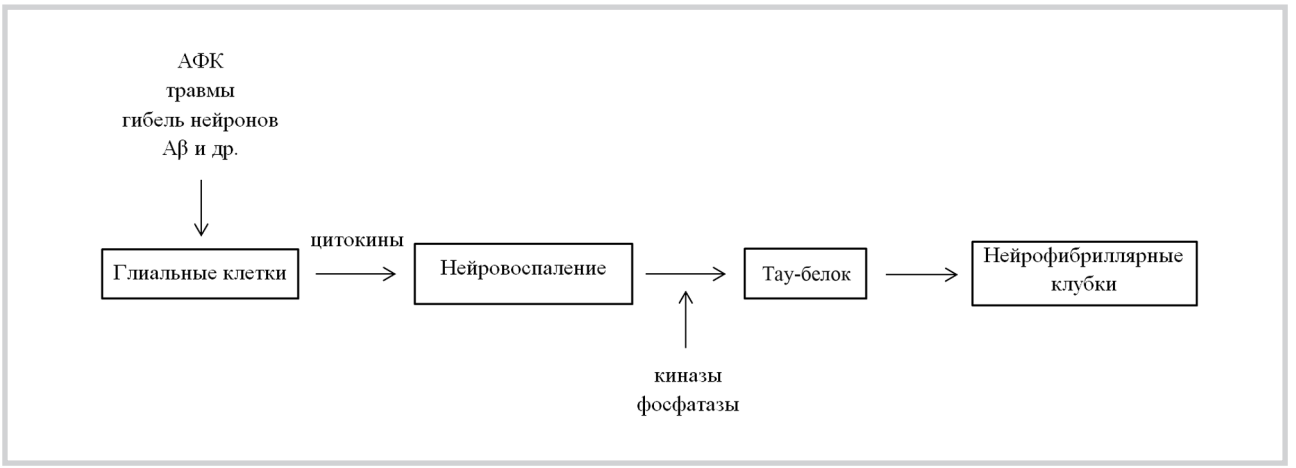


Рис. 4. **Патогенез БА в рамках гипотезы нейроиммуномодуляции.**

тельства этой гипотезы вытекают из молекулярно-генетических исследований трех генов (*APP*, *PS1*, *PS2*), ассоциированных с наследственными формами БА, так как все они регулируют в той или иной степени метаболизм Аβ, повышая его склонность к агрегации [39]. Кроме того, наличие ε4-аллеля гена аполипопротеина Е, который является основным фактором риска для болезни с поздним началом, влияет на скорость агрегации Аβ [40]. Тем не менее клинические испытания препаратов, изменяющих метаболизм и катаболизм амилоидных пептидов, оказались неубедительными. Фактически, амилоидная гипотеза привела к малопродуктивным подходам в поиске терапии БА [41]. Это относится к вакцинам и антителам против Аβ, ингибиторам γ-секретазы и препаратам, непосредственно блокирующим агрегацию Аβ [42—45].

Относительно форм заболевания с ранней манифестацией существует представление об объединении генетических факторов и/или факторов окружающей среды, ведущих к болезни, и повышении их роли по мере старения [46, 47]. В процессе развития заболевания запускается каскадный механизм патологических событий, среди которых выделяют накопление олигомеров Аβ, перенасыщение железом, образование активных форм кислорода и др. Это в свою очередь отражается на функционировании микроглии и вызывает изменения в сигналах, передаваемых нейронам [6, 48, 49]. Развивается нейрональная дисфункция, нарушения нейромедиаторных систем, что приводит к гибели клеток и появлению клинических признаков деменции.

Долгое время считалось, что нарушение метаболизма APP в ЦНС приводит к образованию сенильных бляшек [38, 41]. Основная проблема данной гипотезы связана с тем, что у значительного числа здоровых людей они обнаруживаются при отсутствии признаков когнитивной дисфункции [50, 51]. Кроме того, клинические испытания различных антиамилоидных препаратов показали, что они, обладая определенным эффектом на преклинической стадии, оказались неспособными приводить к улучшению когнитивных и других функций у пациентов на развитой стадии БА [50, 52]. В данном контексте амилоидно-каскадная гипотеза оказалась неспособной дать объяснение патогенеза БА. При этом постоянно растет интерес к гипотезе таупатии **(см. рис. 2)**, согласно которой нарушение фосфорилирования тау-белка, вероятно, приводит к образованию нейрофибриллярных клубков и последующей гибели нейронов, а нарушения его функционирования рассматриваются как одна из основных причин когнитивных нарушений при БА [53]. Существуют также предположения о возможной связи между APP и тау-белком [54—56]. Исследования на мышиных моделях церебрального амилоидоза и скрещенных с мутантами по гену тау-белка, инъекции Аβ в мозг мышей линии тау, а также эксперименты с культурами нейронов подтверждают, что Аβ-агрегаты могут активировать прогрессы таупатии и стимулировать формирование нейрофибриллярных клубков в нейронах [55, 57, 58].

Взаимосвязь между Аβ и тау

Амилоидно-каскадная гипотеза постулирует, что формирование патогенных Аβ-пептидов является триггером для всех случаев БА и что агрегация тау и другие дегенеративные изменения являются вторичными по отношению к амилоидной патологии [38]. Следуя данной логике, трансгенез конструктов, кодирующих APP или пресенилины (PS) с патогенными мутациями, должен приводить к развитию широкого спектра нейроморфологических изменений, связанных с БА у модельных генетически модифицированных животных. Хотя у мышей, несущих мутантные формы *APP* или одновременно мутантные *APP* и *PS1*, образуется большое количество амилоидных отложений, оказалось, что этого недостаточно, чтобы инициировать остальные ключевые составляющие молекулярного патогенеза БА [59—62]. В частности, у таких трансгенных мышей не наблюдается существенной нейрофибриллярной патологии. Противники амилоидно-каскадной гипотезы указывают на эти факты как на критический недостаток гипотезы, хотя объективно могут существовать причины проявления данного эффекта. Например, продолжительность жизни мышей может быть слишком короткой для того, чтобы амилоидная патология вызвала появление нейрофибриллярных клубков.

Нейрофибриллярная патология может быть смоделирована на мышах путем введения мутаций, ассоциированных с FTDP-17, в ген *MAPT*. При этом развивается выраженная таупатия с последующей нейродегенерацией [63, 64]. J. Lewis и соавт. [65] провели скрещивание мышей, мутантных по *APP* и *MAPT*. Они обнаружили, что у животных, несущих обе трансгенные кассеты, развивается более

выраженная нейрофибриллярная патология в сравнении с мышами, мутантными только по гену *MAPT*. J. Gotz и соавт. [66] установили, что интракраниальное введение раствора Аβ-пептидов мышам, мутантным по тау, приводит к образованию клубков в миндалевидном теле.

Подтверждением взаимного влияния Аβ и тау являются данные S. Oddo и соавт. [67] о том, что выведение Аβ с помощью иммунотерапии приводит к блокированию ранней тау-патологии. Исчезновение обоих нарушений происходит иерархически: после одной инъекции в гиппокамп антител против Аβ, очистка от Аβ предшествовала исчезновению признаков ранней тау-патологии. Более того, как только антитела самовыводились или деградировали, сначала восстанавливалась Аβ-, а затем тау-патология. Эти результаты служат убедительным доказательством амилоидно-каскадной гипотезы. S. Oddo и соавт. также показали, что гиперфосфорилированные и окрашивающиеся серебром тау-включения проявляют устойчивость к выведению с помощью иммунотерапии, направленной против Аβ. Эти данные согласуются с существованием двух различных этапов тау-патологии: ранней стадии, при которой тау накапливается в соматодендритном компартменте и не окрашивается методом импрегнации серебром по Джейлису, при этом тау может быть выведен с использованием противо-Аβ-подхода, и поздней стадии, при которой тау окрашивается по Джейлису и не может быть выведен с использованием антител против Аβ.

Достигнут определенный успех в понимании механизмов, посредством которых амилоидные пептиды способны стимулировать гиперфосфорилирование тау. Показано, что Аβ взаимодействует с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR), при этом облегчается переход амилоидного пептида из α- в β-складчатую структуру [68, 69]. Одновременно с этим наблюдается активация митоген-активируемых киназ JNK-1 и ERK. Блокирование взаимодействия Аβ42 с nAChR, а также ингибирование указанных киназ приводит к уменьшению гиперфосфорилирования тау-белка [69]. В качестве еще одного механизма действия Аβ на тау-патологию рассматривается инсулинзависимый сигнальный путь. Активация JNK-1 ведет к деградации адаптера субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1), а также нарушению инсулинзависимого фосфорилирования киназ Akt и GSK3β [70, 71]. Все это сопряжено с повышением уровня гиперфосфорилированного тау, а при коррекции наблюдается ослабление тау-патологии.

Дисфункция синапсов при БА

Важнейшим патологическим звеном патогенеза БА является нарушение синаптической передачи [72]. У пациентов со средней тяжестью заболевания происходит снижение количества пресинаптического белка синаптофизина на 25% [73]. По мере развития заболевания наблюдается преимущественная потеря синапсов по сравнению с потерей нейронов, и этот процесс коррелирует с прогрессированием деменции [74, 75].

Воспроизведение амилоидоза и нейрофибриллярной патологии в модельных опытах позволяет установить связь этих белковых структур с такими процессами, как обучение и память, синаптическая пластичность и нейровоспаление. Известно, что у трансгенных (3xTg-AD) мышей нарушены память, пространственное и условное обучение, а тяжесть этих нарушений коррелирует с возрастом. При этом начало когнитивных нарушений у них регистрируется до развития выраженной симптоматики, связанной с амилоидными бляшками или нейрофибриллярными клубками, и обусловлено накоплением внутри нейронов Аβ [76]. Удаление таких включений иммунотерапией предотвращает развитие когнитивных нарушений, однако после отмены терапии эти нарушения восстанавливаются. Свидетельства того, что Аβ, накапливающийся внутри нейронов, провоцирует развитие когнитивных нарушений, согласуются с данными о том, что он вызывает синаптическую дисфункцию. Как и в случае с изменениями в когнитивной сфере, нарушения в синаптической пластичности проявляются до накопления выявляемых при микроскопическом анализе включений и коррелируют с накоплением Аβ внутри клеток. Однако остается неясным, происходит ли накопление амилоидных пептидов в пре- или постсинаптических клетках. В целом эти результаты показывают, что синаптическая дисфункция и когнитивные нарушения являются ранними событиями в патогенезе БА. Они также согласуются с данными [77], полученными на другой трансгенной модели (PDGF-APPInd), что синаптический дефицит предшествует накоплению амилоидных бляшек.

Для идентификации молекулярных детерминант, лежащих в основе нарушений синаптической пластичности, было проведено сравнение основной передачи, суммации импульсов и долговременной потенциации (LTP) между трансгенными мышами различных генотипов (NonTg, PS1KI, PS1KI/tau и 3xTg-AD) [78]. В результате было показано, что нарушения синаптической пластичности развиваются и прогрессируют с возрастом. В возрасте 1 мес все группы демонстрировали сравнимые электрофизиологические профили, что свидетельствует о том, что наличие трансгена само по себе недостаточно для изменения синаптической передачи и что мыши при рождении являются здоровыми. У сравнительно молодых 3xTg-AD животных в возрасте 6 мес развивались уже глубокие нарушения LTP, в то время как у PS1KI/tau мышей того же возраста изменений не наблюдалось, несмотря на сравнимый уровень экспрессии мутантного тау в обеих линиях. Более того, у PS1KI мышей не отмечалось при этом нарушений LTP. Данное исследование показало, что накопление внутриклеточного Аβ в пирамидных нейронах является исключительно важным событием для инициирования синаптических нарушений у 3xTg-AD мышей.

Одной из причин гибели синапсов и нейронов при БА является дестабилизирующее влияние Аβ на митохондрии [79—81]. Амилоидные пептиды способны ингибировать ключевые ферменты митохондрий, в особенности цитохром-С-оксидазу [82—84]. Следствием нарушений в работе митохондрий является высвобождение свободных радикалов и оксидативный стресс, а также запуск апоптоза [85, 86].

Описанные исследования очень важны для развития данного направления, поскольку выявили патофизиологическую роль внутриклеточного Аβ в возникновении нейрональной и синаптической дисфункции. Непосредственная роль тау-белка в развитии синаптической дисфункции до конца не ясна. Показано, что в норме в мозге человека тау локализуется в аксонах, а также пре- и постсинаптических терминалях [87], в то время как у пациентов с БА он находится в гиперфосфорилированном состоянии, агрегирует и обнаруживается также в телах нейро-

нов. Накопление гиперфосфорилированной формы тау в синапсах ассоциировано с увеличением количества 26S субъединицы протеасом и шаперона VCP, который доставляет субстраты к протеасомам. Предполагается, что ранняя патология тау-белка развивается не в результате потери нейронов, а из-за нарушения функции синапсов. Происходит, в частности, накопление гиперфосфорилированного тау-белка в дендритных шипиках, что приводит к ухудшению функции глутаматных рецепторов [88].

Гипотеза нейроиммуномодуляции

Представленные в предыдущих разделах данные свидетельствуют о том, что представления, сложившиеся в рамках амилоидной и тау-гипотез, не способны объяснить весь фактический материал, накопленный в многочисленных исследованиях. Это привело к формированию более широких представлений о патогенезе БА. При рассмотрении БА с позиции ее мультифакторной природы ряд исследователей стали придерживаться мнения, что в патогенез заболевания вовлечены не только нейроны, но и другие клетки мозга (главным образом микроглиоциты), которые запускают реакции со стороны системы нейроиммуномодуляции. Предполагается, что такие процессы в конечном итоге также могут приводить к самоагрегации тау-белка с образованием олигомеров и фибрилл [47].

В последнее время появились дополнительные свидетельства в поддержку представлений о том, что нарушения взаимодействия между глиальными клетками и нейронами играют важную роль в процессе нейрональной дегенерации. Изучение патологических изменений в сигнальных связях между нейронами и глией привело к появлению гипотезы нейроиммуномодуляции **(рис. 4)**.

Имеются данные [90] о важной роли иммунной системы при старении мозга и развитии нейродегенеративных болезней, при этом взаимодействие между указанными системами определяет прогрессию патологического процесса. В данном контексте микроглия и резидентные макрофаги ЦНС, являясь ключевым фактором в регулировании окружающей клетки среды, определяют статус воспалительного процесса. Длительное персистирование активированной микроглии после острого повреждения и при хронических заболеваниях говорит в пользу того, что эти клетки имеют иммунную память о тканевом повреждении и дегенерации. Фенотип микроглии также изменяется при системных инфекциях или воспалении [91]. Идея о том, что изменения в иммуномодуляции могут быть критичным звеном в патогенезе БА, представляет собой наиболее интегративный взгляд на рассматриваемую патологию. Дальнейшие исследования в этой области позволили выявить роль воспалительного процесса при данном заболевании.

Развитие патологического процесса при БА сопровождается накоплением повреждений паренхимы мозга, которые предшествуют манифестации клинических симптомов. Считается, что нарушения в функционировании ткани инициируют систему сигналов о повреждении и запускают нейровоспалительный процесс. Такие сигналы через Toll-подобные рецепторы, рецептор высокогликозилированных конечных продуктов (RAGE) или другие глиальные рецепторы активируют иммунную систему, что в свою очередь приводит к аномальному высвобождению цитокинов и запуску каскада нейродегенерации. Описанные события сопровождаются активацией NFkB с последующим высвобождением цитокинов TNF-α, IL-6, IL-1β. Сверхпродукция данных медиаторов может приводить к активации киназ GSK3β, cdk5, а также ингибированию фосфатаз, например PP1. В результате происходит накопление гиперфосфорилированной формы тау-белка и его агрегация в нейротоксичные олигомерные формы. Таким образом, в этом случае агрегация тау-белка может рассматриваться как одно из конечных ключевых событий в патогенезе БА [49, 92].

Данные, свидетельствующие о связи нейровоспалительных процессов и гиперфосфорилирования тау-белка, были получены в исследованиях маркеров нейропатологии и моделях БА на трансгенных мышах. Активированная микроглия обнаруживается *post mortem* в аутопсийном материале больных с различными таупатиями, включая БА и ФТД [93]. У трансгенных мышей линий 3xTg и rTg4510, моделирующих важные аспекты БА, введение липополисахаридов, вызывающих системное воспаление, усиливает гиперфосфорилирование тау [94, 95]. У мышей, моделирующих тау-патологию, активация микроглии предшествует формированию нейрофибриллярных клубков. К тому же иммуносупрессия с помощью FK506 у молодых мышей линии P301S ослабляет развитие тау-патологии и увеличивает среднюю продолжительность жизни модельных животных [96]. Таким образом, можно сделать вывод, что нейровоспалительная реакция связана с нарушениями в функционировании тау-белка. В то же время было показано, что введение липополисахарида не влияет на развитие церебрального амилоидоза у модельных мышей [94], а, по данным некоторых авторов [97—100], в используемых ими экспериментальных системах даже способствует снижению количества амилоидных отложений [97—100]. На крысиной модели таупатии, где причиной развития нейродегенеративного процесса служит укороченная форма тау-белка человека, была выявлена индукция воспалительного ответа, проявляющегося в повышении экспрессии «молекул иммунитета» (CD11a,b, CD18, CD4, CD45, CD48), морфологической активации клеток микроглии и инфильтрации лейкоцитов [101].

С другой стороны, медиаторы воспаления, такие как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и оксид азота, высвобождающиеся из астроцитов, могут усиливать фосфорилирование тау и формирование нейрофибриллярных клубков (NFTs) *in vitro* [102—104]. В ряде работ было показано, что избыточное фосфорилирование тау, вызванное высвобождением интерлейкинов, вероятно, опосредовано через сигнальные пути p38-MAPK и CDK5/p35. Кроме того, активация микроглии и воздействие микроглиального провоспалительного цитокина TNFα стимулирует образование активных форм кислорода, что в свою очередь индуцирует накопление склонного к агрегации тау в нейритах [105].

Было обнаружено, что рецептор к фракталкину (CX-3CR1), принимающий участие в коммуникации между клетками микроглии и нейронами, играет ключевую роль в развитии когнитивных нарушений при БА. У трансгенных мышей с мутантным геном тау-белка человека и нокаутных по гену *Cx3cr1*, наблюдалось усиление тау-патологии, которое коррелировало с повышенным уровнем активности p38-MAPK. Эксперименты *in vitro* показывают, что активация микроглии повышает уровень активной p38-MAPK и усиливает гиперфосфорилирование тау в нейронах, и эти эффекты могут быть заблокированы ан-

тагонистами рецептора к IL-1 и специфическими ингибиторами p38-MAPK. Эти данные указывают на то, что CX-3CR1 и IL-1/p38 MAPK пути могут служить новой терапевтической мишенью для разработки терапии таупатий [106]. Интересно, что недостаточность CX3CR1 способна ослаблять Аβ-патологию, препятствуя гибели нейронов кортикального слоя II в мозге 3xTg-мышей [107]. Исследования на моделях церебрального амилоидоза без таупатологии показали, что блокировка сигнального пути CX3CL1-CX3CR1 (лиганд-рецептор) действительно снижает накопление Аβ, оказывая влияние на микроглиальный фагоцитоз внеклеточных Аβ-агрегатов [108, 109]. Таким образом, недостаточность CX3CR1 оказывает разнонаправленное действие на две основные патологические составляющие БА: формирование внеклеточных амилоидных отложений и образование внутриклеточных агрегатов тау-белка [106]. В данных работах не была проведена оценка функционального состояния животных, в то время как в работе S. Cho и соавт. [110] на модели hAPP-J20 было показано, что при удалении CX3CR1 вместе с уменьшением количества амилоидных отложений наблюдается нарушение когнитивных функций, что выявляется при анализе памяти в тестах «пассивное избегание» и «распознавание нового объекта».

Еще одним подтверждением гипотезы нейроиммуномодуляции являются эпидемиологические данные, показывающие, что у пациентов, хронически принимающих нестероидные противовоспалительные средства, снижен риск БА [111] и наблюдается значительно менее выраженная манифестация БА. Таким образом, ослабление воспалительного процесса в мозге способствует замедлению развития заболевания [112]. Однако проведенные клинические испытания основных нестероидных противовоспалительных средств не показали выраженного эффекта при лечении БА [89]. Генетические и эпидемиологические исследования показали, что повышенная выработка TNFα является фактором риска для БА. У пациентов с БА обнаруживается избыток TNFα в цереброспинальной жидкости, а положительный эффект ингибитора TNFα — препарата этанерцепта — указывает на обратимый характер TNFα-зависимого патофизиологического механизма БА и сходных заболеваний [113].

Новые подходы к лечению БА

Несмотря на огромные усилия и финансовые затраты, направленные на поиск новых эффективных средств для лечения БА, за последнее десятилетие на рынок не было выведено ни одного нового препарата для лечения этого заболевания. К настоящему времени в клинической практике наиболее активно используются донепезил (арисепт), галантамин (реминил), ривастигмин (экселон) и мемантин (нооджерон). Три первых являются ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ).

Ингибиторы холинэстераз (ИХЭ) являются исторически первой и наиболее развитой группой препаратов, предложенных для лечения БА. В рамках классических представлений о роли АХЭ в нейромедиаторной передаче считается, что основной эффект ИХЭ связан с увеличением времени действия и концентрации нейромедиатора ацетилхолина (АХ) в межсипаптическом пространстве, за счет чего потенциируется активация холинергических рецепторов, сниженная при патологии типа БА. Эффективность действия ИХЭ зависит от целостности пресинаптических нейронов и, очевидно, будет снижаться по мере развития более глубоких стадий заболевания, когда общее количество терминалей холинергических нейронов резко уменьшается.

Препараты первого поколения ИХЭ (физостигмин и такрин) неселективно ингибировали АХЭ по отношению к другому ферменту этой группы — бутирилхолинэстеразе (БуХЭ) и проявляли низкую органоспецифичность. В настоящее время они практически не применяются за исключением препарата ипидакрин (нейромидин, амиридин), гепатотоксичность и седативные свойства которого выражены слабее, чем у такрина, что делает его более перспективным в плане хронического применения [114].

В одном из подходов к улучшению переносимости препаратов класса ИХЭ было использовано увеличение селективности ингибирования АХЭ, что должно было понижать периферическую токсичность этих соединений. Этот принцип был реализован при разработке препаратов ИХЭ второго поколения, таких как арисепт и галантамин, проявляющих выраженную селективность по отношению к АХЭ. Другой воплощенный фирмой «Novartis» на препарате ривастигмин подход заключался в создании веществ с выраженной регионселективностью, обеспечивающей селективное ингибирование АХЭ мозга по сравнению с периферическими формами холинэстераз. Все эти препараты переносятся существенно лучше, чем такрин, и проявляют определенную эффективность на ранних и умеренных стадиях БА. В последние годы было показано, что, помимо антихолинергического действия, эти препараты влияют на белок APP и таким образом могут быть перспективными в плане замедления развития нейродегенеративных процессов при БА [115]. Однако ИХЭ часто могут приводить к увеличению уровня фосфорилированного тау-белка [116], что потенциально снижает их терапевтическую привлекательность.

Последнее лекарство, которое было выведено на рынок для лечения умеренных и тяжелых форм БА в 2003 г., — препарат мемантин является неконкурентным низкоаффинным блокатором внутриканального сайта NMDA-подтипа глутаматных рецепторов. Первоначально считалось, что его когнитивно-стимулирующие свойства обеспечиваются за счет улучшения соотношения сигнал/шум при глутаматергической передаче нервного импульса благодаря оптимальной потенциалзависимой блокаде внутриканального сайта NMDA-рецепторов мозга [117]. Результаты исследований последних лет позволили предположить, что терапевтический эффект мемантина связан со способностью блокировать токсическое действие Аβ-пептида, реализующееся с участием NMDA-рецепторов мозга [118].

В последние годы стратегия поиска препаратов для лечения БА существенно изменилась. Анализ современных подходов к поиску и созданию новых эффективных средств для лечения БА позволяет выделить следующие основные тенденции.

1. Разработка препаратов, действующих на основные стадии патогенеза заболевания («болезньмодифицирующие лекарства»). Такие препараты способны замедлять развитие структурных и функциональных нарушений в ЦНС и давать устойчивое улучшение когнитивных функций (в случае БА), которое сохраняется даже после отмены препарата [119]. В случае БА основные направления поиска таких препаратов нацелены на снижение образо-

вания и стимулирование удаления основных патоморфологических структурных образований — амилоидных пептидов и нейрофибриллярных клубков. В качестве молекулярных мишеней наибольшее внимание привлекают ферменты формирования и деградации Аβ-пептида (β-, γ- и α-секретазы), а также ферменты, участвующие в каскаде фосфорилирования тау-белка (Cdk-5). Отдельное внимание привлекает возможность фармакологической коррекции белков системы АроЕ как способа удаления патогенных олигомеров Аβ.

2. Мультифакторная природа многих нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА, обусловливает интерес к поиску препаратов, действующих одновременно на несколько молекулярных мишеней, участвующих в патогенезе заболевания («мультитаргетные препараты») [120]. В качестве таких подходов можно отметить совмещение в одной структуре ингибиторных свойств холинэстеразы и моноаминоксидазы, антиоксидантных и металлохелатирующих свойств, способности выступать лигандами одновременно нескольких рецепторов, введение дополнительных NO-генерирующих фрагментов в базовую структуру лиганда. Примерами таких мультитаргетных агентов являются препарат лагостиджил [121] и отечественный препарат димебон [122].

3. Поиск и изучение новых молекулярных мишеней и путей, участвующих в патогенезе заболевания. Так, в последние годы было предложено несколько перспективных подходов к фармакологической коррекции БА, в частности стабилизация функций митохондрий (митопротекторы), блокада патологической агрегации белков при НДЗ (препараты, препятствующие развитию протеинопатии), активация эндогенных механизмов защиты клеток путем стимулирования аутофагии и нейрогенеза. Предложено несколько перспективных групп соединений, реализующих эти механизмы на модельных системах.

Как известно, поиск и создание новых лекарственных препаратов является длительным (10—15 лет) дорогостоящим (сотни миллионов долларов) и рискованным процессом. Так, в области БА за последние 10 лет более 20 препаратов успешно прошли вторую фазу клинических испытаний, но ни один не прошел третью. Это связано как с недостаточностью знаний о механизме развития заболеваний (которые часто являются группой близких патологий с различной этиологией), так и трудностью моделирования на животных сложных нейродегенеративных заболеваний человека. В связи с этим достаточно привлекательным, с точки зрения упрощения прохождения клинических испытаний, является исследование возможности использования уже известных препаратов в новом аспекте. Этот подход получил название «репозиционирование лекарств» [123]. Его реализация показала, что изучение случаев успешного применения известных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний часто приводит к открытию новых фармакологических мишеней.

Отмеченные тенденции хорошо подтверждает анализ базы данных Thomson Reutors (TP). На 01.06.14 в активной фазе исследований в качестве потенциальных средств, заявленных для лечения БА, находилось 219 синтетических соединений и биологических субстанций. При этом на стадии доклинических исследований было 57 препаратов, в первой фазе клинических испытаний — 53, в фазах 1/2 и 2 — 65, на фазах 2/3 и 3 — 13, стадии пре-регистрации — 2. Для 25 препаратов, уже находящихся на рынке по другому применению, в настоящее время проводится изучение возможности использования для лечения БА. Как уже отмечалось ранее, четыре препарата (арисепт, галантамин, ривастигмин и мемантин) активно применяются в терапии БА. Согласно докладу «Alzheimer's Disease Therapeutics and Diagnostics: World Market 2013—2023», объем мировых продаж лекарственных средств для терапии БА к 2017 г. может достичь 8,3 млрд долларов США.

Распределение препаратов по вероятным мишеням действия крайне разнообразно и гетерогенно. Всего для данных препаратов заявлено более 140 вероятных мишеней их действия. Причем для большинства препаратов, как правило, заявлялись несколько вероятных мишеней терапевтического действия. Однако при этом наиболее часто «используемых» мишеней значительно меньше. Так, у примерно 60 препаратов основным объектом действия является система образования и деградации Аβ-пептида, на порядок меньше препаратов проходят испытания, имеющие мишенью действия систему тау-белка. Ферменты класса холинэстераз с учетом их новой роли в процессе образования β-амилоидного пептида являются объектом разработки 16 препаратов, а основные рецепторные системы, участвующие в регуляции нейромедиаторных процессов, связанных с формированием памяти и синаптических эффектов амилоидного пепетида (в частности, серотониновые рецепторы, никотиновый α7 и NMDA-рецепторы), используются в качестве мишеней примерно у 40 препаратов. В более чем 70 случаях определенная мишень упоминается только 1 раз. В **таблице** приведены 20 наиболее часто упоминаемых мишеней вновь разрабатываемых препаратов.

Таким образом, тенденции в поиске новых препаратов для лечения БА и родственных форм деменций подтверждают преобладание тренда, связанного с конструированием соединений, действие которых направлено на

Мишени разрабатываемых препаратов для лечения БА

Вероятная мишень	Число препаратов
Белок APP	24
Аβ-пептид	20
Фермент γ-секреаза (ингибирование)	10
Фермент АХЭ	9
5-НТ6-рецептор	8
Фермент БуХЭ	7
MAPT (тау) белки	6
5-НТ4В-рецептор	6
5-НТ4-рецептор (не указан подтип)	6
Цитохром Р450 3А5	5
NMDA-рецептор	5
β-Секретаза	5
Никотиновый α7-рецептор	5
α-Секретаза (не указан подтип)	4
Цитохром Р450 3А4	4
МАО-Б	4
Мускариновый М1-рецептор	4
Нейротрофический фактор (не указан подтип)	4
Натриевые каналы (не указан подтип)	4
Сигма-1-рецептор	4

несколько мишеней — мультитаргетных препаратов. Вместе с тем значительных успехов в поиске модифицирующих болезнь препаратов, действующих на β-амилоидный каскад, достичь пока не удалось. Так, многие соединения, действие которых направлено на блокирование процесса агрегации Аβ, оказались неспособны остановить развитие заболевания [53]. Иммунизация против Аβ уменьшает количество амилоидных отложений, но оказывает незначительный эффект на когнитивные функции [124, 125]. Клинические испытания ингибитора γ-секретазы показали его неэффективность [126].

Все это привело к появлению альтернативной стратегии поиска терапии БА, направленной на предотвращение нарушений нативной конформации тау-белка и компенсацию потери им нормальной функции. Терапевтические подходы к лечению тау-патологии могут быть направлены либо на процесс агрегации, либо на изменение уровня фосфорилирования тау-белка. Помимо этого, в качестве препаратов, воздействующих на данное звено патогенеза БА, рассматриваются соединения, способные стабилизировать микротрубочки [53, 127]. Таким образом, сложилось направление по поиску терапевтических агентов, воздействующих на таупатию, имеющую место при БА и ряде родственных заболеваний.

Ведется активный поиск низкомолекулярных соединений, способных либо ингибировать образование патологических тау-филаментов, либо дезагрегировать их. В рамках данного подхода рассматривается соединение хлорид тетраметилтионина, известное как метиленовый синий, для которого была показана способность ингибировать агрегацию тау-белка. Вторая фаза клинических испытаний показала, что хронический прием метиленового синего стабилизирует состояние когнитивной функции у пациентов с БА и выраженность дисфункции по некоторым показателям на 81% ниже по сравнению с группой плацебо [128, 129]. Недавно было показано, что препарат димебон и ряд его оригинальных аналогов способен влиять на процессы агрегации тау-белка [130], что может являться одним из важных элементов его нейропротективного действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-23-00160).

ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Гаврилов С.И. *Нейродегенеративные болезни и старение.* Руководство для врачей. М.; 2001.
2. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health.* 1998;88:9:1337-1342.
3. Thies W, Bleiler L, Alzheimer's A. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2013;9:2:208-245.
4. Pouryamout L, Dams J, Wasem J, Dodel R, Neumann A. Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of cost-effectiveness analyses. *Drugs.* 2012;72:6:789-802.
5. Walsh JS, Welch HG, Larson EB. Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann Intern Med.* 1990;113:6:429-434.
6. Maccioni RB, Perry G. *Current hypotheses and research milestones in Alzheimer's disease.* New York: Springer; 2009.
7. Шелковникова Т.А., Куликова А.А., Цветков Ф.О., Петерс О., Бачурин С.О., Бухман В.Л., Нинкина Н.Н. Протеинопатии — формы нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит патологическая агрегация белков. *Молекулярная биология.* 2012;46:3:402-415.
8. Walker LC, Diamond MI, Duff KE, Hyman BT. Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases. JAMA Neurol. 2013;70:3:304-310.
9. Nussbaum JM, Seward ME, Bloom GS. Alzheimer disease: a tale of two prions. *Prion.* 2013;7:1:14-19.
10. Khlistunova I, Biernat J, Wang Y, Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, Mandelkow E, Mandelkow EM. Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *J Biol Chem.* 2006;281:2:1205-1214.
11. Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers — a decade of discovery. *J Neurochem.* 2007;101:5:1172-1184.
12. Lue LF, Kuo YM, Roher AE, Brachova L, Shen Y, Sue L, Beach T, Kurth JH, Rydel RE, Rogers J. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1999;155:3:853-862.
13. Oddo S, Vasilevko V, Caccamo A, Kitazawa M, Cribbs DH, LaFerla FM. Reduction of soluble Abeta and tau, but not soluble Abeta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J Biol Chem.* 2006;281:51:39413-39423.
14. Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, Guimaraes A, DeTure M, Ramsden M, McGowan E, Forster C, Yue M, Orne J, Janus C, Mariash A, Kuskowski M, Hyman B, Hutton M, Ashe KH. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science.* 2005;309:5733:476-481.
15. Lee HG, Perry G, Moreira PI, Garrett MR, Liu Q, Zhu X, Takeda A, Nunomura A, Smith MA. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med.* 2005;11:4:164-169.
16. Jorissen E, Prox J, Bernreuther C, Weber S, Schwanbeck R, Serneels L, Snellinx A, Craessaerts K, Thathiah A, Tesseur I, Bartsch U, Weskamp G, Blobel CP, Glatzel M, De Strooper B, Saftig P. The disintegrin/metalloproteinase ADAM10 is essential for the establishment of the brain cortex. *J Neurosci.* 2010;30:14:4833-4844.
17. Kuhn PH, Wang H, Dislich B, Colombo A, Zeitschel U, Ellwart JW, Kremmer E, Rossner S, Lichtenthaler SF. ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive alpha-secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. *EMBO J.* 2010;29:17:3020-3032.
18. Esch FS, Keim PS, Beattie EC, Blacher RW, Culwell AR, Oltersdorf T, McClure D, Ward PJ. Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor. *Science.* 1990;248:4959:1122-1124.
19. LaFerla FM, Oddo S. Alzheimer's disease: Abeta, tau and synaptic dysfunction. *Trends Mol Med.* 2005;11:4:170-176.
20. Sinha S, Lieberburg I. Cellular mechanisms of beta-amyloid production and secretion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:20:11049-11053.
21. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB et al. Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature.* 1992;359:6393:322-325.
22. Seubert P, Oltersdorf T, Lee MG, Barbour R, Blomquist C, Davis DL, Bryant K, Fritz LC, Galasko D, Thal LJ et al. Secretion of beta-amyloid precursor protein cleaved at the amino terminus of the beta-amyloid peptide. *Nature.* 1993;361:6409:260-263.
23. Muller U, Cristina N, Li ZW, Wolfer DP, Lipp HP, Rulicke T, Brandner S, Aguzzi A, Weissmann C. Behavioral and anatomical deficits in mice homozygous for a modified beta-amyloid precursor protein gene. *Cell.* 1994;79:5:755-765.
24. Zheng H, Jiang M, Trumbauer ME, Sirinathsinghji DJ, Hopkins R, Smith DW, Heavens RP, Dawson GR, Boyce S, Conner MW, Stevens KA, Slunt HH, Sisoda SS, Chen HY, Van der Ploeg LH. beta-Amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity. *Cell.* 1995;81:4:525-531.
25. Wasco W, Bupp K, Magendantz M, Gusella JF, Tanzi RE, Solomon F. Identification of a mouse brain cDNA that encodes a protein related to the Alzheimer disease-associated amyloid beta protein precursor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:22:10758-10762.
26. Heber S, Herms J, Gajic V, Hainfellner J, Aguzzi A, Rulicke T, von Kretzschmar H, von Koch C, Sisodia S, Tremml P, Lipp HP, Wolfer DP, Muller U. Mice with combined gene knock-outs reveal essential and partially redundant functions of amyloid precursor protein family members. *J Neurosci.* 2000;20:21:7951-7963.
27. Dawkins E, Small D. H. Insights into the physiological function of the beta-amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2014.10.1111/jnc.12675.

28. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem*. 1986;261:13:6084-6089.
29. Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:11:4051-4055.
30. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:13:4913-4917.
31. Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, Crowther RA. Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. Ne*uron*. 1992;8:1:159-168.
32. Biernat J, Gustke N, Drewes G, Mandelkow EM, Mandelkow E. Phosphorylation of Ser262 strongly reduces binding of tau to microtubules: distinction between PHF-like immunoreactivity and microtubule binding. *Neuron*. 1993;11:1:153-163.
33. Bramblett GT, Goedert M, Jakes R, Merrick SE, Trojanowski JQ, Lee VM. Abnormal tau phosphorylation at Ser396 in Alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding. *Neuron*. 1993;10:6:1089-1099.
34. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1989;3:4:519-526.
35. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1121-1159.
36. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:13:7737-7741.
37. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joosse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenberg T, Dodd PR, Hayward N, Kwok JB, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998;393:6686:702-705.
38. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:5580:353-356.
39. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, Bird TD, Hardy J, Hutton M, Kukull W, Larson E, Levy-Lahad E, Viitanen M, Peskind E, Poorkaj P, Schellenberg G, Tanzi R, Wasco W, Lannfelt L, Selkoe D, Younkin S. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med*. 1996;2:8:864-870.
40. Bales KR, Verina T, Cummins DJ, Du Y, Dodel RC, Saura J, Fishman CE, DeLong CA, Piccardo P, Petegnief V, Ghetti B, Paul SM. Apolipoprotein E is essential for amyloid deposition in the APP(V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:26:15233-15238.
41. Hardy J The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem*. 2009;110:4:1129-1134.
42. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, Mathis CA, Blennow K, Barakos J, Okello AA, Rodriguez Martinez de Liano S, Liu E, Koller M, Gregg KM, Schenk D, Black R, Grundman M. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol*. 2010;9:4:363-372.
43. Extance A. Alzheimer's failure raises questions about disease-modifying strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:10:749-751.
44. Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, Brashear HR, Siemers E, Hampel H, Schneider LS, Weiner M, Doody R, Khachaturian Z, Cedarbaum J, Grundman M, Broich K, Giacobini E, Dubois B, Sperling R, Wilcock GK, Fox N, Scheltens P, Touchon J, Hendrix S, Andrieu S, Aisen P, Members EUCTF. Designing drug trials for Alzheimer's disease: What we have learned from the release of the phase III antibody trials: A report from the EU/US/CTAD Task Force. *Alzheimers Dement*. 2013;9:4:438-444.
45. http://www.jnj.com. Johnson & Johnson Announces Discontinuation Of Phase 3 Development of Bapineuzumab Intravenous (IV) In Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease. URL: http://www.jnj.com/news/product/johnson-and-johnson-announces-discontinuation-of-phase-3-development-of-bapineuzumab-intravenous-iv-in-mild-to-moderate-alzheimers-disease.
46. Glatz DC, Rujescu D, Tang Y, Berendt FJ, Hartmann AM, Faltraco F, Rosenberg C, Hulette C, Jellinger K, Hampel H, Riederer P, Moller HJ, Andreadis A, Henkel K, Stamm S. The alternative splicing of tau exon 10 and its regulatory proteins CLK2 and TRA2-BETA1 changes in sporadic Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2006;96:3:635-644.
47. Maccioni RB, Farias G, Morales I, Navarrete L. The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2010;41:3:226-231.
48. Fernandez JA, Rojo L, Kuljis RO, Maccioni RB. The damage signals hypothesis of Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis*. 2008;14:3:329-333.
49. Morales I, Farias G, Maccioni RB. Neuroimmunomodulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Neuroimmunomodulation. 2010;17:3:202-204.
50. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolko SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, DeKosky ST, Halligan EM, Klunk WE. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*. 2008;65:11:1509-1517.
51. Klunk WE, Perani D. Amyloid and neurodegeneration: Converging and diverging paths. Neurology. 2013.10.1212/01.wnl.0000435568.38352.2e.
52. Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, Seripa D, Paris F, Santamato A, D'Onofrio G, Logroscino G, Pilotto A, Solfrizzi V. Anti-beta-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease: focus on bapineuzumab. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8:8:808-817.
53. Navarrete LP, Perez P, Morales I, Maccioni RB. Novel drugs affecting tau behavior in the treatment of Alzheimer's disease and tauopathies. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8:6:678-685.
54. Alvarez A, Munoz JP, Maccioni RB. A Cdk5-p35 stable complex is involved in the beta-amyloid-induced deregulation of Cdk5 activity in hippocampal neurons. *Exp Cell Res*. 2001;264:2:266-274.
55. Otth C, Mendoza-Naranjo A, Mujica L, Zambrano A, Concha II, Maccioni RB. Modulation of the JNK and p38 pathways by cdk5 protein kinase in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2003;14:18:2403-2409.
56. Czapski GA, Gassowska M, Songin M, Radecka UD, Strosznajder JB. Alterations of cyclin dependent kinase 5 expression and phosphorylation in amyloid precursor protein (APP)-transfected PC12 cells. *FEBS Lett*. 2011;585:8:1243-1248.
57. Hernandez P, Lee G, Sjoberg M, Maccioni RB. Tau phosphorylation by cdk5 and Fyn in response to amyloid peptide Abeta (25-35): involvement of lipid rafts. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:1:149-156.
58. Kocherhans S, Madhusudan A, Doehner J, Breu KS, Nitsch RM, Fritschy JM, Knuesel I. Reduced Reelin expression accelerates amyloid-beta plaque formation and tau pathology in transgenic Alzheimer's disease mice. J Neurosci. 2010;30:27:9228-9240.
59. Borchelt DR, Ratovitski T, van Lare J, Lee MK, Gonzales V, Jenkins NA, Copeland NG, Price DL, Sisodia SS. Accelerated amyloid deposition in the brains of transgenic mice coexpressing mutant presenilin 1 and amyloid precursor proteins. *Neuron*. 1997;19:4:939-945.
60. Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature*. 1995;373:6514%523-527.
61. Holcomb L, Gordon MN, McGowan E, Yu X, Benkovic S, Jantzen P, Wright K, Saad I, Mueller R, Morgan D, Sanders S, Zehr C, O'Campo K, Hardy J, Prada CM, Eckman C, Younkin S, Hsiao K, Duff K. Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med*. 1998;4:1:97-100.
62. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996;274:5284:99-102.
63. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, Melrose H, Nacharaju P, Van Slegtenhorst M, Gwinn-Hardy K, Paul Murphy M, Baker M, Yu X, Duff K, Hardy J, Corral A, Lin WL, Yen SH, Dickson DW, Davies P, Hutton M. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet*. 2000;25:4:402-405.
64. Allen B, Ingram E, Takao M, Smith MJ, Jakes R, Virdee K, Yoshida H, Holzer M, Craxton M, Emson PC, Atzori C, Migheli A, Crowther RA, Ghetti B, Spillantini MG, Goedert M. Abundant tau filaments and non-

apoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci.* 2002;22:21:9340-9351.

65. Lewis J, Dickson DW, Lin WL, Chisholm L, Corral A, Jones G, Yen SH, Sahara N, Skipper L, Yager D, Eckman C, Hardy J, Hutton M, McGowan E. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science.* 2001;293:5534:1487-1491.
66. Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301l tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science.* 2001;293:5534:1491-1495.
67. Oddo S, Billings L, Kesslak JP, Cribbs DH, LaFerla FM. Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron.* 2004;43:3:321-332.
68. Maatuk N, Samson AO. Modeling the binding mechanism of Alzheimer's Abeta1-42 to nicotinic acetylcholine receptors based on similarity with snake alpha-neurotoxins. *Neurotoxicology.* 2013;34:236-242.
69. Wang HY, Li W, Benedetti NJ, Lee DH. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors mediate beta-amyloid peptide-induced tau protein phosphorylation. *J Biol Chem.* 2003;278:34:31547-31553.
70. Ma QL, Yang F, Rosario ER, Ubeda OJ, Beech W, Gant DJ, Chen PP, Hudspeth B, Chen C, Zhao Y, Vinters HV, Frautschy SA, Cole GM. Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin. *J Neurosci.* 2009;29:28:9078-9089.
71. Tokutake T, Kasuga K, Yajima R, Sekine Y, Tezuka T, Nishizawa M, Ikeuchi T. Hyperphosphorylation of Tau induced by naturally secreted amyloid-beta at nanomolar concentrations is modulated by insulin-dependent Akt-GSK3beta signaling pathway. *J Biol Chem.* 2012;287:42:35222-35233.
72. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science.* 2002;298:5594:789-791.
73. Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW Jr, Morris JC. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;56:1:127-129.
74. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol.* 1990;27:5:457-464.
75. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol.* 1991;30:4:572-580.
76. Billings LM, Oddo S, Green KN, McGaugh JL, LaFerla FM. Intraneuronal Abeta causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron.* 2005;45:5:675-688.
77. Hsia AY, Masliah E, McConlogue L, Yu GQ, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Malenka RC, Nicoll RA, Mucke L. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:6:3228-3233.
78. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kayed R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron.* 2003;39:3:409-421.
79. Mungarro-Menchaca X, Ferrera P, Moran J, Arias C. beta-Amyloid peptide induces ultrastructural changes in synaptosomes and potentiates mitochondrial dysfunction in the presence of ryanodine. *J Neurosci Res.* 2002;68:1:89-96.
80. Бачурин С.О. Медико-химические подходы к направленному поиску препаратов для лечения и предупреждения болезни Альцгеймера. *Вопросы медицинской химии.* 2001;47:2:155-197.
81. Шевцова Е.Ф., Киреева Е.Г., Бачурин С.О. Влияние фрагмента бета-амилоидного пептида 25-35 на неселективную проницаемость митохондрий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2001;132:12:652-656.
82. Hauptmann S, Keil U, Scherping I, Bonert A, Eckert A, Muller WE. Mitochondrial dysfunction in sporadic and genetic Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2006;41:7:668-673.
83. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med.* 2008;14:2:45-53.
84. Caspersen C, Wang N, Yao J, Sosunov A, Chen X, Lustbader JW, Xu HW, Stern D, McKhann G, Yan SD. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2005;19:14:2040-2041.
85. Good PF, Werner P, Hsu A, Olanow CW, Perl DP. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1996;149:1:21-28.
86. Smith MA, Perry G, Richey PL, Sayre LM, Anderson VE, Beal MF, Kowall N. Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature.* 1996;382:6587:120-121.
87. Tai HC, Serrano-Pozo A, Hashimoto T, Frosch MP, Spires-Jones TL, Hyman BT. The synaptic accumulation of hyperphosphorylated tau oligomers in Alzheimer disease is associated with dysfunction of the ubiquitin-proteasome system. *Am J Pathol.* 2012;181:4:1426-1435.
88. Hoover BR, Reed MN, Su J, Penrod RD, Kotilinek LA, Grant MK, Pitstick R, Carlson GA, Lanier LM, Yuan LL, Ashe KH, Liao D. Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration. *Neuron.* 2010;68:6:1067-1081.
89. Rojo LE, Fernandez JA, Maccioni AA, Jimenez JM, Maccioni RB. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Med Res.* 2008;39:1:1-16.
90. Lucin KM, Wyss-Coray T. Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? *Neuron.* 2009;64:1:110-122.
91. Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:4:193-201.
92. Farias G, Cornejo A, Jimenez J, Guzman L, Maccioni RB. Mechanisms of tau self-aggregation and neurotoxicity. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8:6:608-614.
93. Gebicke-Haerter PJ. Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. *Microsc Res Tech.* 2001;54:1:47-58.
94. Kitazawa M, Oddo S, Yamasaki TR, Green KN, LaFerla FM. Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates tau pathology by a cyclin-dependent kinase 5-mediated pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005;25:39:8843-8853.
95. Lee DC, Rizer J, Selenica ML, Reid P, Kraft C, Johnson A, Blair L, Gordon MN, Dickey CA, Morgan D. LPS- induced inflammation exacerbates phospho-tau pathology in rTg4510 mice. *J Neuroinflammation.* 2010;7:56.
96. Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, Huang SM, Iwata N, Saido TC, Maeda J, Suhara T, Trojanowski JQ, Lee VM. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron.* 2007;53:3:337-51.
97. Quinn J, Montine T, Morrow J, Woodward WR, Kulhanek D, Eckenstein F. Inflammation and cerebral amyloidosis are disconnected in an animal model of Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol.* 2003;137:1-2:32-41.
98. Herber DL, Mercer M, Roth LM, Symmonds K, Maloney J, Wilson N, Freeman MJ, Morgan D, Gordon MN. Microglial activation is required for Abeta clearance after intracranial injection of lipopolysaccharide in APP transgenic mice. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007;2:2:222-231.
99. Herber DL, Roth LM, Wilson D, Wilson N, Mason JE, Morgan D, Gordon MN. Time-dependent reduction in Abeta levels after intracranial LPS administration in APP transgenic mice. *Exp Neurol.* 2004;190:1:245-253.
100. DiCarlo G, Wilcock D, Henderson D, Gordon M, Morgan D. Intrahippocampal LPS injections reduce Abeta load in APP+PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2001;22:6:1007-1012.
101. Zilka N, Stozicka Z, Kovac A, Pilipcinec E, Bugos O, Novak M. Human misfolded truncated tau protein promotes activation of microglia and leukocyte infiltration in the transgenic rat model of tauopathy. *J Neuroimmunol.* 2009;209:1-2:16-25.
102. Li Y, Liu L, Barger SW, Griffin WS. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *J Neurosci.* 2003;23:5:1605-1611.
103. Quintanilla RA, Orellana DI, Gonzalez-Billault C, Maccioni RB. Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway. *Exp Cell Res.* 2004;295:1:245-57.
104. Saez TE, Pehar M, Vargas M, Barbeito L, Maccioni RB. Astrocytic nitric oxide triggers tau hyperphosphorylation in hippocampal neurons. *In Vivo.* 2004;18:3:275-280.
105. Gorlovoy P, Larionov S, Pham TT, Neumann H. Accumulation of tau induced in neurites by microglial proinflammatory mediators. *FASEB J.* 2009;23:8:2502-2513.
106. Bhaskar K, Konerth M, Kokiko-Cochran ON, Cardona A, Ransohoff RM, Lamb BT. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor. *Neuron.* 2010;68:1:19-31.
107. Fuhrmann M, Bittner T, Jung CK, Burgold S, Page RM, Mitteregger G, Haass C, LaFerla FM, Kretzschmar H, Herms J. Microglial Cx3cr1 knockout prevents neuron loss in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2010;13:4:411-413.
108. Lee S, Varvel NH, Konerth ME, Xu G, Cardona AE, Ransohoff RM, Lamb BT. CX3CR1 deficiency alters microglial activation and reduces beta-amyloid deposition in two Alzheimer's disease mouse models. *Am J Pathol.* 2010;177:5:2549-2562.

109. Liu Z, Condello C, Schain A, Harb R, Grutzendler J. CX3CR1 in microglia regulates brain amyloid deposition through selective protofibrillar amyloid-beta phagocytosis. *J Neurosci.* 2010;30:50:17091-17101.

110. Cho SH, Sun B, Zhou Y, Kauppinen TM, Halabisky B, Wes P, Ransohoff RM, Gan L. CX3CR1 protein signaling modulates microglial activation and protects against plaque-independent cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 2011;286:37:32713-32722.

111. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis.* 2006;9:3(suppl):271-276.

112. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology.* 1996;47:2:425-432.

113. Tobinick E. Perispinal etanercept: a new therapeutic paradigm in neurology. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:6:985-1002.

114. Damulin IV, Stepkina DA, Lokshina AB. Neuromidin in mixed vascular and Alzheimer's dementia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111:2:40-43.

115. Nordberg A. Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20:2(suppl 1):12-18.

116. Chalmers KA, Wilcock GK, Vinters HV, Perry EK, Perry R, Ballard CG, Love S. Cholinesterase inhibitors may increase phosphorylated tau in Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2009;256:5:717-720.

117. Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease — a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res.* 2000;2:2-3:85-97.

118. Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, beta-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine — searching for the connections. *Br J Pharmacol.* 2012;167:2:324-352.

119. Salomone S, Caraci F, Leggio GM, Fedotova J, Drago F. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:4:504-517.

120. Carreiras MC, Mendes E, Perry MJ, Francisco AP, Marco-Contelles J. The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics. *Curr Top Med Chem.* 2013;13:15:1745-1770.

121. Youdim MB. Multi target neuroprotective and neurorestorative anti-Parkinson and anti-Alzheimer drugs ladostigil and m30 derived from rasagiline. *Exp Neurobiol.* 2013;22:1:1-10.

122. Bharadwaj PR, Bates KA, Porter T, Teimouri E, Perry G, Steele JW, Gandy S, Groth D, Martins RN, Verdile G. Latrepirdine: molecular mechanisms underlying potential therapeutic roles in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Transl Psychiatry.* 2013;3:332.

123. Corbett A, Pickett J, Burns A, Corcoran J, Dunnett SB, Edison P, Hagan JJ, Holmes C, Jones E, Katona C, Kearns I, Kehoe P, Mudher A, Passmore A, Shepherd N, Walsh F, Ballard C. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:11:833-846.

124. Lemere CA. Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles. *Mol Neurodegener.* 2013;8:1:36.

125. Li Y, Liu Y, Wang Z, Jiang Y. Clinical trials of amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease: end of beginning or beginning of end? *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:11:1515-1522.

126. Lleo A, Saura CA. Gamma-secretase substrates and their implications for drug development in Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:12:1513-1527.

127. Maccioni RB. Tau protein in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8:6:607.

128. Wischik CM, Edwards PC, Lai RY, Roth M, Harrington CR. Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:20:11213-11218.

129. Medina DX, Caccamo A, Oddo S. Methylene blue reduces abeta levels and rescues early cognitive deficit by increasing proteasome activity. *Brain Pathol.* 2011;21:2:140-149.

130. Peters OM, Connor-Robson N, Sokolov VB, Aksinenko AY, Kukharsky MS, Bachurin SO, Ninkina N, Buchman VL. Chronic administration of dimebon ameliorates pathology in TauP301S transgenic mice. *J Alzheimers Dis.* 2013;33:4:1041-1049.