

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. Л.А. ОРБЕЛИ

На правах рукописи

ВАРДАНЯН АНАИТ ВАЗГЕНОВНА

**МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУР КРАТКО- И
ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ МОЗГА НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ**

ДИ С С Е Р Т А Ц И Я

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности
03.00.09 – «Физиология человека и животных»

Научный руководитель:
докт. биол. наук,
профессор
Саркисян Дж.С.

ЕРЕВАН – 2016

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.....	14
<i>1.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ.....</i>	<i>14</i>
<i>1.2. АМИЛОИДНАЯ И ТАУ ПАТОЛОГИЯ МОЗГА.....</i>	<i>18</i>
<i>1.3. РОЛЬ МОЗГОВОЙ ГЛИИ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ.....</i>	<i>41</i>
<i>1.3.1. Общие представления.....</i>	<i>41</i>
<i>1.3.2. Участие астроглии в нейродегенерации.....</i>	<i>45</i>
<i>1.3.3. Вовлечение микроглии в нейродегенерацию.....</i>	<i>52</i>
<i>1.4. УЧАСТИЕ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ.....</i>	<i>56</i>
<i>1.5. ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ.....</i>	<i>61</i>
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	72
<i>3.1. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ ПОСТСТИМУЛЬНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ НА МОДЕЛИ БА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ.....</i>	<i>72</i>
<i>3.2. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ ПОСТСТИМУЛЬНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ АМИГДАЛЫ ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА НА МОДЕЛИ БА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ.....</i>	<i>80</i>
<i>3.3. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ ПОСТСТИМУЛЬНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ БАЗАЛЬНОГО ЯДРА МЕЙНЕРТА ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА НА МОДЕЛИ БА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ.....</i>	<i>92</i>
<i>3.4. МОРФО-ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА, АМИГДАЛЫ И БАЗАЛЬНОГО ЯДРА МЕЙНЕРТА НА МОДЕЛИ БА, В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ.</i>	<i>104</i>
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	115
ВЫВОДЫ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛС – амиотрофический латеральный склероз
Ам -Амигдала (Rostral amygdala piriform area)
БЯМ –Базальное ядро Мейнерта – Nucleus Basalis of Meynert
БА - болезнь Альцгеймера
БГ - базальные ганглии
БП - болезнь Паркинсона
ВЧС – высокочастотная стимуляция
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДА - допамин
НБ, НЗ – нейродегенеративная болезнь, заболевание
ИЦВ – интрацеребровентрикулярное введение
ОС - оксидативный стресс
ПТП, ПТД - посттетаническая потенциация, посттетаническая депрессия
РФК - реактивные формы кислорода – reactive oxygen species (ROS)
ТЛ - тельца Леви
ТП, ТД - тетаническая потенциация, тетаническая депрессия
ЭР – эндоплазматический ретикулум
ЯМ – ядро Мейнерта
Аβ – β амилоидный протеин
ACh - ацетилхолин
AIP - L-amino acid Aβ-oligomer Interacting Peptide
AMPA - α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid
APP/A - A/B испытание (также известно как split испытание или bucket испытание) – метод сравнивающий две версии - веб-страницу или app для определения совершенства одного из них.
АТР – adenosine triphosphate – аденозин трифосфат
АДР – adenosine diphosphate – аденозин дифосфат
CaSR – Calcium Sensing Receptor – Рецептор Распознавания Кальция
LTP - long-term potentiation – длительная потенциация
МРТР - 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
NMDA - N-methyl-D-aspartate
α7-nAChRs - alpha7 nicotinic acetylcholine receptors
АСН - Amyloid cascade hypothesis – Гипотеза амилоидного каскада
АChE - acetylcholine esterase – ацетилхолинэстераза
ADP -Automatic Data Processing
AIP - L-amino acid Aβ-oligomer Interacting Peptide
Alexander disease – фибриноидная лейкоцистозия
AMPA - 2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl) propionate
amyloid β-peptide - Aβ
АПОЕ - apolipoprotein E
APP - amyloid precursor protein – амилоидный прекурсорный протеин
Arc - activity-regulated cytoskeleton-associated protein
АТР - adenosine triphosphate

$A\beta$ -PrP^C-Fyn – клеточная форма прионпротеина PrP(с), полагается опосредующей $A\beta$ – вызванные дефициты

Vim – белок отвечающий за активацию апоптоза - апоптоза, в ответ на неправильную адгезию клеток

BDNF - brain-derived neurotrophic factor

Ca₂p - контролирует CICR (calcium-induced calcium release - кальциумом вызванного высвобождения кальция) саркоплазматического ретикулума посредством стохастического RyR (Cardiac ryanodine receptor)

CD2AP – белок, названный в связи с адгезионным белком CD2, участвующим в распознавании области контакта между Т-клетками и антигенами.

CD36 - мембранные белки, экспрессированные на поверхности клеток, особенно макрофагах; относятся к классу В скэвенджер-рецепторов, компоненты системы врождённого иммунитета

FAT/CD36 - fatty acid translocase. Вовлекается в БА, интолерантность глюкозы, атеросклероз, артериальную гипертензию, диабет, кардиомиопатию.

CD36/CD47/ α 6 β 1-intergrin – взаимодействие микроглии с f $A\beta$ (fibrillar β -amyloid) через ансамбль поверхностных рецепторов составленных α 6 β 1 интегрином, CD36, CD47,

CD14/TLR2/TLR4 - CD14 и Toll-like receptors – Toll (замечательные) - подобные рецепторы (TLRs – класс протеинов, играющих ключевую роль в врожденной иммунной системе) 2 и 4, необходимые для фибриллярной $A\beta$ -стимулированной микроглиальной активации

CEI – Cholinesterase inhibitors – холинергические ингибиторы

ChAT –Choline acetyltransferase - transferase enzyme, ответственный за синтез Ach

ChBF – Cholinergic basal fore brain nuclei - Холинергические базальные ядра переднего мозга)

CMKLR1 - chemokine-like receptor 1 - хемокин-подобный рецептор

CNS insulin signaling – инсулиновый сигнал ЦНС, контролирует энергетический гомеостаз и метаболизм глюкозы; предотвращает патогенную привязку $A\beta$ олигомеров

CSF – Cerebrospinal fluid – цереброспинальная жидкость

CSP-alpha – cystein estering protein alpha

FAD – Familial Alzheimer's disease – наследственная БА

FAD - 21-я хромосома человека - одна из 23 человеческих хромосом (в гаплоидном наборе), одна из 22 аутосом и одна из 5 ацентрических хромосом человека. Самая маленькая из человеческих хромосом.

Feedback – обратная связь

Feedforward - функция упреждения

FOXO1-4- forkhead box protein O1-4 — фактор транскрипции, кодируемый у человека геномом FOXO1-4, принадлежащим к семейству белков, характеризующихся ДНК-связывающим доменом FOX.

FPR2 – formyl peptide receptor 2 – формил пептидный рецептор, принадлежащий к классу с G протеином-сцепленных рецепторов, вовлекаемых в хемотаксис

FTDP-17 – Tau мутации в фронтотемпоральной FTDP-17, значимые для БА хромосомы 17

Genome-wide analysis - полногеномный поиск ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками для идентификации генетических факторов риска с целью разработки новых стратегий профилактики и лечения.

GFAP – glial fibrillary acidic protein
GluN2B-NMDARs - GluN2B-содержащие NMDA рецепторы в AgRP (Hypothalamic agouti-related peptide), продуцируемого нейропептид Y – содержащими клетками в вентромедиальной части аркуатного ядра гипоталамуса
GPCRs - Gprotein-coupled receptors – сG протеином связанный рецептор
GSH - glutathione
htau мышь – разработана лишь для экспрессии человеческих тау изоформ
IL-1 β - interleukin 1 β
IL-1 - interleukin 1
IL-6 - interleukin-6
Imaging – обработка изображений
iNOS - nitric oxide synthase
IP3 - inositol 1,4,5-trisphosphate
12-kDa протеин - белки сыворотки крови (в основном α -глобулинов) с молекулярной массой 12 кДа, быстро и значительно увеличивающие концентрацию при инфекциях, физической или химической травме, токсической или аутоиммунной реакции, злокачественных новообразованиях.
L-Glu - L-glutamate low-n
low-n - популяция A β 42 олигомеров
MARCO - мусорный рецептор B-1
MAP1A/MAP1B и MAP2- Microtubule-associated protein, концентрированный в дистальной области растущих аксонов
misfolded - неправильно уложенный
MRI - magnetic resonance imaging
nAChR и AChR – никотиновое и мускариновое ацетилхолин рецепторное семейство
NBQX – 2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo [f] quinoxaline-2,3, AMPA рецепторный антагонист
NF κ B - протеиновый комплекс во всех животных клеточных типах, контролирующей транскрипцию ДНК, выработку цитокинов и клеточное выживание.
NFT-tau-immuno reactive neuro fibrillary tangles - тау-иммунореактивные нейрофибриллярные клубки)
NMDA - N-methyl-D-aspartate (подтип L-glutamate)
NMDARs - NMDA рецепторы
NO – nitric oxide
Notch - ангиогенез – ключевой регулятор определения судьбы клеток, функционирует в сосудистой системе, значительно улучшая дифференциацию и специализацию сосудов
NF- κ B - (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF- κ B вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака. Семейство NF- κ B состоит из 5 белков
8-OHdG - 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
PET α – positron emission tomography
PETH - peri-event time histogram – перистимульная гистограмма
PFKFB3 - 6-phospho fructo-2-kinase/fructose-2, 6-biphosphatase

PDDs – primary degenerative diseases – первичные дегенеративные болезни

post-mortem – пос-мертный

PSEN1 - пресенилин – 1, хромосома 14

PSEN2 – пресенилин 2 ген - создает протеин передающий химические сигналы от клеточной мембраны к ядру. Хорошо известна его роль в обработке APP.

quad-partite – «quad-partite» synapse – обеспечивает микроглия–синапс взаимодействие

RAGE – рецепторы конечных продуктов неферментативного гликозилирования (усиленной гликации) – AGE, Окисление и гликация – основные молекулярные механизмы, приводящие к болезням и старению. AGE способствуют развитию хронических дегенеративных заболеваний, связанных со старением

rough-eye - фенотип в трансгенной A β 42 мушиной модели

Rossmann fold - протеин привязанный к нуклеотидам типа энзимных кофакторов - FAD, NAD и NADP

SOD - superoxide dismutase

SCARA-1 – включают мусорный рецептор A-1

SCARB-1 - SCARB1 ген SR-BI – интегрального мембранного протеина многочисленных клеточных типов/тканей (функционирует в качестве рецептора высокой плотности липопротеина)

CMKLR1 –Chemerin Chemokine-Like Receptor 1, является протеин кодирующим геном.

SP - senile plaques – сенильная бляшка

SSRIs - serotonin-selective reuptake inhibitors

Ser26 – фосфорилиция A β в Ser26 стабилизирует олигомерный ансамбль и повышает нейротоксичность

TNTs – tunneling nanotubes –туннельные нанотрубки

Tyrosine kinases – тирозин киназы из семейства Eph (эфринов).

TNF - α tumor necrosis factor- α

Tyr10 -Phospho-LDHA -Phospho-Na,K-ATPase α 1

ThioT - thiocticacid, Lipoicacid – липоевая кислота, происходящая от октаноевой кислоты, существенна для аэробного метаболизма, антиоксидант

3xTgAD – мышьяная модель БА.

TgCRND8 - TgCRND8 APP трансгенной мыши возбуждает альтерированный гамма-секретазный процесс и агрессивность, дополнительный субъект амилоидной патологии для иммунотерапевтической модуляции

Tripartite synapse– относится к функциональной интеграции и физической близости пресинаптических компонентов астроцитов, способен вырабатывать преходящие изменения в внутриклеточных концентрациях кальция.

TNF - tumor necrosis factor

TGF - transforming growth factor

TGF β - Transforming growth factor beta

Western blotting-(protein-immune blot) – распространенная аналитическая техника для определения специфических протеинов в ткани в гомогенатном экстракте. Применяются антитела для определения протеинов, модифицированных с липоевой кислотой

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. БА - самая частая причина деменций у пожилых, поражающая более 26 миллионов человек в мире. Клиническая характеристика болезни – прогрессирующая потеря памяти и спад когнитивных возможностей. Когортные исследования свидетельствуют о заболеваемости порядка 10-15 новых случаев на тысячу человеко-лет для всех типов деменции и 5-8 случаев для болезни Альцгеймера [Bermejo-Pareja F. et al., 2008; Di Carlo A. et al., 2002], что составляет приблизительно половину от общего числа ежегодных диагнозов. Пожилой возраст является главным фактором риска, что отражается в статистике: на каждые пять лет после 65-летнего возраста показатель риска увеличивается примерно вдвое, вырастая от 3 случаев в 65 лет до 69 случаев на тысячу человеко-лет к 95 годам [Bermejo-Pareja F. et al., 2008; Di Carlo A. et al., 2002]. Существуют и половые различия — женщины чаще заболевают болезнью Альцгеймера, в особенности после 85 лет [Di Carlo A. et al., 2002; Andersen K. et al., 1999]. По данным ВОЗ, 0,556 % мирового населения может быть поражён болезнью к 2030 году [WHO, 2006]. К подобным выводам приходят и авторы других работ [Ferri C. et al., 2005]. Ещё одно исследование говорит о том, что в 2006 году распространённость болезни в мире составляла 0,40 % (абсолютное количество — 26.6 млн человек) и предсказывает, что абсолютное количество больных увеличиться вчетверо к 2050 году [Brookmeyer R. et al., 2007]. К настоящему времени нет твердых свидетельств превентивного действия любого из рассматривающихся факторов, которые могут замедлить или предотвратить наступление болезни [Kawas C., 2006; Luchsinger J., Mayeux R., 2004; Luchsinger J. et al., 2007]. Вместе с тем, эпидемиологические исследования говорят о том, что некоторые поддающиеся коррекции факторы — диета, риск сердечно-сосудистых заболеваний, мыслительная активность и другие - ассоциированы с вероятностью развития болезни. Однако реальные доказательства их способности предупредить болезнь могут быть получены лишь в ходе дополнительных исследований, в которые войдут и клинические [Szekely C., 2007]. Интеллектуальные занятия и регулярное общение, возможно, способны замедлить наступление болезни, либо смягчить её развитие [Verghese J., et al., 2003; Bennett D. et al., 2006]. Даже владение

двумя языками ассоциируется с более поздним началом БА [Bialystok E. et al., 2007]. Наконец, иммунная система больного должна научиться распознавать и атаковать отложения амилоида, уменьшая их размеры и облегчая течение болезни [Hawkes C., Mc Laurin J., 2007; Solomon B., 2007; Woodhouse A. et al., 2007].

Представлены доказательства токсичности и разрушительного воздействия растворимых олигомеров Аβ на межклеточные нейротрансмиттерные сигналы, ведущие к редукции синаптической интеграции [Lacor P. et al., 2007]. Однако неизвестно отмеченные олигомеры Аβ инициируют ли механизмы торможения синаптической пластичности, потери синапсов и гибели нервных клеток при БА [Shankar G. et al., 2008]. Более того, дискутируется вопрос физиологического антагонизма эффектов Аβ, с уделением особого внимания глутаматергическим и холинергическим механизмам генерирования и модулирования синаптической пластичности [Ondrejcek T. et al., 2010]. Нейрональные ацетилхолиновые рецепторы широко представлены в нейронах ЯМ, Г и играют важную роль в нейроглиальных взаимодействиях. Ацетилхолиновые рецепторы - члены суперсемейства пентамерных лигандуправляемых ионных каналов, включающих ГАМК рецепторы. К тому же, с прогрессированием БА нарушение связей между корой и подкорковыми областями становится всеобъемлющим. В механизмах межклеточных нейротрансмиттерных сигналов уязвимым звеном выступает цепочка ЭК – Г, в основном образуемая глутаматергическими нейронами и синапсами с непосредственным контролем ГАМК-ергических ингибиторных интернейронов и внешними входами, включающими холинергические нейроны [Small D., 2008]. «Холинергическая гипотеза» БА подразумевает упадок, нарушение или изменения холинергических механизмов. Основным нейропатологическим признаком пациентов с БА является потеря холинергических нейронов в базальных ганглиях [Schliebs R., Arendt T., 2006]. Интенсивно исследуется также роль никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) в механизмах синаптической пластичности и молекулярных взаимодействий с Аβ, а также Аβ-индуцированной дисрегуляции функций nAChR, лежащей в основе синаптической недостаточности при БА. Нейрональные ацетилхолиновые рецепторы широко представлены в нейронах ЯМ, Г и играют важную роль в нейроглиальных

взаимодействиях. Согласно гипотезе «амилоидного каскада» в головном мозге (в особенности в Г и коре мозга), ассоциированное со старением неравномерное распределение продуцирования и/или очистки А β приводит к постепенной аккумуляции и агрегации пептида, инициирующего нейродегенеративный каскад, который включает отложение амилоида, воспаление, ОС, повреждение и гибель нейронов [Hardy J., Selkoe D., 2002]. В поддержку гипотезы «амилоидного каскада» изучения на животных моделях показали, что олигомерные и фибриллярные формы А β вызывают нарушение длительной потенциации, синаптическую дисфункцию и ускоряют формирование нейрофибрилярных нитей, что в конечном счете вызывает синаптическую недостаточность и нейрональную гибель [Shankar G. et al., 2008].

Цель и задачи исследования: Целью исследования явилось выявление микроэлектрофизиологических критериев нарушения соотношения постстимульных возбуждательных и депрессорных проявлений синаптической активности в нейронах Г, Ам и БЯМ, т.е. отделах мозга, ведающих кратковременной (первичной) и долговременной (вторичной, третичной) памятью, соответственно, на ВЧС ЭК и Г, соответственно, на амилоидной модели БА (индуцированной ИЦВ токсического олигомера А β 25-35), в условиях воздействия Галармина, с оценкой протекторной действенности указанного сочетания в отношении функциональной пластичности, с последующим морфо-гистохимическим подтверждением полученных результатов в отдельных сериях исследований.

В соответствии с поставленной целью полагается решение следующих задач:

1. Электрофизиологическое исследование потока импульсной активности нейронов Г в условиях стимуляции ЭК на модели БА 12 нед срока, в сравнении с нормой;
2. То же (пункт 1) в нейронах Ам;
3. То же (пункт 1) в нейронах БЯМ;
4. Электрофизиологическое исследование потока импульсной активности нейронов Ам в условиях стимуляции Г на модели БА 12 нед срока, в сравнении с нормой;
5. То же в (пункт 4) в нейронах БЯМ;
6. Электрофизиологическое исследование потока импульсной активности нейронов Г в условиях стимуляции ЭК, Ам и БЯМ при стимуляции Г на модели БА 13-28 нед, в

- сравнении с нормой и 12 нед сроком выживания животного;
7. Электрофизиологическое исследование потока импульсной активности нейронов Г в условиях стимуляции ЭК на модели БА, с протекцией Галармином 12 нед срока;
 8. То же (пункт 6) в нейронах Ам;
 9. То же (пункт 6) в нейронах БЯМ;
 10. Морфо-гистохимическое изучение (пункты 4-8) методом выявления активности кислой фосфатазы с целью определения патологических сдвигов и эффекта протекции в отдельных выше отмеченных экспериментах.

Научная новизна. Анализ степени частотной выраженности депрессорных и возбудительных одно- и разнонаправленных постстимульных проявлений активности структур кратко- (Г) и долговременной (Ам и БЯМ) памяти, активированных ЭК и Г, к 12 нед выживания, позволил заключить. На модели БА (контроль) в условиях протекции Галармином превышение нормы и контроля имело место в нейронах Г при ВЧС ЭК лишь в возбудительной последовательности. На модели БА в нейронах Ам при ВЧС ЭК выявлено мощное превалирование всех видов активности, что указывает на компенсаторные возможности, замедляющие ухудшение долговременной памяти. Применение Галармина выявило превалирование возбудительных эффектов над депрессорными (из-за эксайтотоксичности) в корково-амигдаллярной проекции, в то время как в Г – более выраженной оказалась депрессорная активность с более высоким уровнем восстановления возбудительной активности. В условиях протекции в нейронах БЯМ на ВЧС ЭК также обнаружено улучшение в депрессорной активности, а возбудительная – удерживалась лишь на контрольном уровне, и в обоих случаях не было достижения нормы. Однако, в нейронах БЯМ при ВЧС Г на леченных животных все виды активности демонстрировали уровень выше нормы. С удлинением сроков выдерживания животных на модели БА с 15 до 28 нед в нейронах Г при ВЧС ЭК тетаническая депрессия оказалась выраженной лишь в сочетании с возбуждением, не достигая нормы, но превышая 12 нед уровень. В нейронах Ам при ВЧС Г постстимульная депрессия держалась до 18 нед. В нейронах БЯМ при ВЧС Г тетаническая депрессия в обеих последовательностях к 28 нед превысила показатели 12 нед срока, но не нормы. Возбудительные постстимульные реакции к концу испытаний

фактически полностью и значительно спадали ниже и нормы и 12 нед срока, а в случае БЯМ - уже с 13 нед. Морфологические исследования, в целом, подтвердили данные электрофизиологических. В условиях протекции Галармином на модели БА получены положительные изменения с повышением метаболизма, характеризующим клеточное выживание. Протекторные компенсаторного характера сдвиги выражались в нормализации структуры, усилении Ca^{2+} - зависимого фосфорилирования, в феномене межнейронного сближения, повышении метаболизма и предотвращении нейродегенеративных проявлений, приводящих к гибели нейронов.

Научно–практическое значение. БА - серьезное «заболевание 21 века» [Washington, DC: Alzheimer's association; 2012], является большой общественной проблемой здоровья, с существенным экономическим и социальным воздействием во всем мире. Старение мозга большой фактор риска для НБ, неизбежно завершаемых когнитивным спадом и сенильной деменцией. Деменция - развивающийся глобальный общественный вызов здоровью: свыше 35 миллионов людей поражены ею во всем мире и всемирно установленная финансовая стоимость деменции уже в 2010 году была свыше US\$600 миллиардов [Wimo A., Prince M., 2010]. Наиболее распространенная причина деменции - БА, которая является фатальной НБ, характеризуемой прогрессивным когнитивным и функциональным ухудшением и потерей памяти. Распространенность болезни повышается с средней продолжительностью жизни, и поражает более чем одну-треть людей свыше 90 лет [Querfurth H., La Ferla F., 2010]. Нет средств для лечения или остановки прогрессии БА. Утвержденная фармакотерапия предоставляет лишь скромное преходящее симптоматическое облегчение. Утвержденных биомаркеров для раннего диагноза болезни также не существует. Иными словами, при интенсивных исследованиях в данной области, существенных результатов по окончательному разрешению этиопатогенеза и разработке успешной терапевтической стратегии нет. В настоящей работе, наряду с детальным исследованием синаптических процессов, лежащих в основе БА, в отличие от общепринятого экспериментального и тематического подхода, связанного лишь с Г, в качестве структуры кратковременной памяти, предлагается изучение таковых долговременной памяти (Ам и БЯМ), с вовлечением которых

завершается развитие нейродегенеративных проявлений БА. К тому же, предлагается использование Галармина, зарекомендовавшего себя в качестве нейромодулятора-нейрогормона с широким спектром изученного воздействия, в частности, в отношении других НБ, в том числе неспецифического происхождения.

Апробация. Материалы и основные положения диссертационной работы представлены на II Межд. Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и Медицина: Современный взгляд молодежи», Секция «Неврология, Наркология, Психиатрия» г. Алматы, Республика Казахстан, 23-24 апр. 2015; Всероссийской научной конференции. «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста», Секция «Фундаментальные дисциплины»г. Рязань, 16 сентября 2015; III Международной научной конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», Секция «Теоретическая медицина и биология», г. Шымкент, Республика Казахстан, 9-10 декабря, 2015 г.; XVII-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» ученых с международным участием, ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, г. Киров, Секция «Биология, морфология, анатомия» 13–15 апреля 2016; 58-ой международной научно-практической студенческой конференции Государственного медицинского университета. Секция «Медико-биологические дисциплины»г. Семей, 20-21 апреля 2016; «Научно-практической конференции молодых ученых и студентов» АО «Медицинский университет Астана», Секция Медико-биологические дисциплины. Астана, Республика Казахстан, 14-15 апреля 2016 г; III международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых *«Наука и медицина: современный взгляд молодежи»*, посвященной 25-летию независимости республики Казахстан, Секция «Морфологические дисциплины»г. Алматы, Республика Казахстан 21-22 апреля 2016 г; *«LVI научной конференции студентов и молодых учёных»*, Западно-Казахстанского гос. мед. университета им. Марата Оспанова с международным участием, посвящ. 25-летию Независимости Республики Казахстан, Секция- «Молодые учёные-I» г. Актюбе, Республика Казахстан 27 апреля 2016 г.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 5 работ.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 144 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 4-х глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 192 источника. Иллюстрирована 33 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ЭТИОПАТОЛОГИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

1.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ.....	14
1.2. АМИЛОИДНАЯ И ТАУ ПАТОЛОГИЯ МОЗГА.....	18
1.3. РОЛЬ МОЗГОВОЙ ГЛИИ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ.....	41
1.3.1. Общие представления.....	41
1.3.2. Участие астроглии в нейродегенерации.....	45
1.3.3. Вовлечение микроглии в нейродегенерацию.....	52
1.4. УЧАСТИЕ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ.....	56
1.5. ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ.....	61

1.1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

ПАТОГЕНЕЗ БА

Согласно Чои и соавт. [Choi S. et al., 2014], точная причина деменции все еще не выявлена. БА, которая известна как сенильная деменция Альцгеймеровского типа, причиняемая агрегацией токсических протеинов в мозге, и инсультом-вызванная цереброваскулярная деменция, насчитывают 80-90% всех случаев деменции, с гидроцефалусом и инфекционными болезнями. Деменция, которая является НЗ, характеризуемым общим нарушением когнитивной функции и причиняемым временным или стойким мозговым повреждением, является серьезным «заболеванием 21 века». В США по состоянию на 2012 г. 1 из 8 взрослых граждан (13%) страдали от БА, создающей 6 наиболее общих причин смерти. Свыше 5.4 млн БА пациентов в настоящее время воспринимают медицинский уход в США, и их расходы на уход так высоки, как \$200 миллиардов в год [Washington, DC: Alzheimer's association; 2012]. БА вообще характеризуется постепенным снижением памяти, речи и когнитивной способности. Она была впервые идентифицирована в 1907 Алоисом Альцгеймером, немецким психиатром невропатологом, в своем сообщении описавшим патологическую структуру сенильных

бляшек и нейрофибриллярных клубков в мозге 55-летней женщины, которая показала отдельные симптомы деменции с патологическими признаками, такими как редукция тотального объема мозга, истончение коркового серого вещества, расширение желудочков и депозит амилоида, тау и цереброваскулярных амилоидных протеинов [Alzheimer A., 1907; Williams S. et al., 2005; Liu Y. et al., 2013; Poduslo J. et al., 2011]. Сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки являются установленными критериями патологических признаков, наблюдаемых у БА пациентов. Сенильные бляшки – депозиты определенного протеинового фрагмента, названного Аβ, который индуцирует нейрональную цитотоксичность и нейрофибриллярные клубки, являющиеся ненормальными структурами, которые формируются изменениями в тау протеине внутри тела нервной клетки. Нервные клетки в мозге БА пациентов прогрессивно сжимаются и гибнут. Такая нейрональная клеточная гибель встречается впервые в мозговых областях, которые ответственны за память и язык, но в конце концов распространяется на весь мозг. Нервные сети пациентов с БА повреждаются снижением мозговой концентрации ацетилхолина, который является нейротрансмиттером, вовлекаемым в внутриклеточный сигнал и дефициты в выработке других нейротрансмиттеров, таких как соматостатин, серотонин и норэпинефрин [Feldman H., Gracon S., 1996]. Наследственная болезнь Альцгеймера (FAD), причиняемая генной мутацией Аβ прекурсорного протеина и агрегацией Аβ, главного компонента сенильных бляшек, одних из характерных патологических признаков БА. Такая чрезмерная агрегация Аβ разрушает нейроны. Помимо того, имеется сообщение о возможном звене между АРОЕ геномом и инцидентностью заболеваемости БА. Имеются три типа АРОЕ гена, из которых Е4 (АРОЕ epsilon 4 s ген) ассоциируется с БА, а Е2 и Е3 обслуживают функции, обеспечивающие протекцию против БА. Около 40% БА пациентов ассоциируются с АРОЕ epsilon 4 (e4), в то время как 50% или более не ассоциируются с АРОЕ генотипом [Rebeck G. et al., 2002]. С развитием БА холинергические нейроны и синапсы постепенно дегенерируют и гибнут. Большинство мозговых областей демонстрируют амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки. Распределение амилоидных бляшек может быть классифицировано на три стадии (стадии А, В, С). Известно, что они формируют

относительно постоянные образцы [Braak H., Braak E., 1997]. Нейрофибриллярные клубки показывают регулярный образец агрегации [Braak H., Braak E., 1991]. БА стартует в трансэнториальной коре и прогрессивно распространяется к ЭК, Г. С ясным проявлением нейрональной клеточной гибели память и когнитивные функции постепенно снижаются вместе с прогрессией слабоумия (деменции) и ускорением смерти пациентов [Whitehouse P. et al., 1981; Bartus R. et al., 1982; Coyle J. et al., 1983].

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Во второй половине 1970 г., нейрохимические изучения пост-мортем образцов ткани сообщили повреждение холинергической системы, приводящее к снижению активности ChAT, ответственного за синтез Ach, сниженную абсорбцию холина и сниженное высвобождение ацетилхолина [Davies P., Maloney A., 1976; Perry E. et al., 1977; Sims N. et al., 1983], а также сниженную активность корковой AChE [Dekosky S. et al., 1992; Rinne J. et al., 2003]. Холинергические базальные ядра переднего мозга (ChBF) являются большими нервными путями над которыми холинергические нейроны проникают в Г и мозговую кору, а эти ядра являются ключевыми для памяти, концентрации и других когнитивных процедур [Coyle J. et al., 1983; Sarter M., Bruno J., 2004]. В большинстве экспериментов на животных, удаление холинергических нейронов или обработка холинергическими антагонистами, такими как скополамин или гиосцин, показаны вызывающими недостаточность памяти и других когнитивных функций [Crow T., Grove-White I., 1973; Ridley R. et al., 1984; Ridley R. et al., 1986; Mandel R., Thal L., 1988; Dekker A. et al., 1991]. Гипофункция холинергических нейронов в ChBF и мозговой коре ухудшает у БА пациентов когнитивные функции [Bartus R. et al., 1982]. Холинестеразные ингибиторы (CEI) ривастигмин, донепезил и галантамин – подавляют ацетилхолинестеразную активность, уменьшающую холинергическое повреждение и ведущее к некоторым улучшениям в поведении, концентрации и социальном вовлечении, а также когнитивных функций. Но они имеют недостаток - побочные эффекты и лекарственную устойчивость [Hake A., 2001] при длительном применении. Однако, глутаматергический NMDA рецепторный антагонист мемантин, может также

предотвратить амилоидом вызванную гибель холинергического нейрона и предполагается добиться хороших результатов, если применить в комбинации с CEI [Nyakas C. et al., 2011]. Синаптическая дисфункция и нейрональная гибель при БА затрагивает в первую очередь базальные ганглии, холинергическую систему, Ам, Г и некоторые корковые области. Однако, усиление холинергической функции, опосредованное ингибированием AChE, обеспечивает временное и частичное облегчение симптомов [Lindvall O., Kokaia Z., 2006].

АМИЛОИДНАЯ И ТАУ ГИПОТЕЗЫ

Подавление или удаление формирования амилоида или нейрофибриллярных клубков ключевое в лечении БА. А β генерируется у нормальных людей также. APP, в отличие от БА пациентов, проходит последовательное расщепление впервые α -секретазой, а затем γ -секретазой, генерируя водорастворимый и неядовитый пептид, отличный от А β [Esch F. et al., 1990]. Наоборот, А β у БА пациентов нерастворимый 4-kDa пептид, который генерируется, когда APP расщепляется β - и γ -секретазами [Vassar R. et al., 1999]. γ -секретаза - мультипротеиновый комплекс, состоящий из PSEN1 и PSEN2, которые генерируют А β , раскалыванием трансмембранного домена APP после его раскалывания β -секретазой [Wolfe M. et al., 1999; Francis R. et al., 2001]. По большей части, А β генерирует А β ₄₀, которая состоит из 40 аминокислот, но, обязанная большому количеству участков раскалывания, она иногда генерирует маленькое количество А β ₄₂, которая более вероятно формирует фибриллы более резистентные к декомпозиции, создавая ее более токсичной для нейронов, в сравнении с А β ₄₀. При позднем начале БА, встречающимся у людей в возрасте 65 лет или старше, FAD развивается раньше, потому что FAD триггируется генными мутациями APP (хромосома 21), PSEN1 (хромосома 14), или PSEN2 (хромосома 1), таким образом вызывая А β агрегацию в ранние годы [Muirhead K. et al., 2010; Su B. et al., 2008]. Из этих 3 типов, мутация PSEN1 имеет относительно высокую пропорцию А β ₄₂. Поскольку А β ₄₂ более токсичная чем А β ₄₀, FAD прогрессирует более быстро в этом случае, и начало может придти так рано как в 20-30 летнем возрасте. Мозг имеет малое количество антиоксидантных энзимов, несмотря на высокое количество

кислородного потребления, которое создает его восприимчивость к РФК. Аβ причиняет повреждение митохондриальных мембран и поэтому повышает количество внутриклеточного H₂O₂, таким образом нарушает генный нагнетательный поток, посредством взаимодействия с многочисленными рецепторами, и повреждая нейроны, в конечном счете ускоряет клеточную гибель [Cappai R., Barnham K., 2008]. Тау нейрональный с микротрубочками ассоциированный протеин, который стабилизирует аксональные микротрубочки посредством привязки к ним. Если тау протеины фосфорилируются они отделяются от микротрубочек и формируют парные винтовые филаменты в нейрональной цитоплазме [Iqbal K. et al., 1998]. Нейрофибриллярные клубки ненормальные внутриклеточные агрегаты связок из 12-kDa протеина, состоящие из резидуальных - привязанных к микротрубочке участков тау протеина после усечения N- и C-терминальных доменов. Хотя неясно Аβ играет ли роль в формировании нейрофибриллярных клубков, сообщено изучение [Götz J. et al., 2001], что инъекция Аβ₄₂ внутрь мозга тау-трансгенной мыши приводит к 5-кратному увеличению формирования нейрофибриллярных клубков, вызванному повышением тау фосфорилирования. Аβ, триггируя формирование нейрофибриллярных клубков, усугубляет Альцгеймеровы симптомы. Действительно, в случае FTDP-17, которая является хромосомой 17-типа, вовлекающей мутации в тау гене, симптомы деменции проявляются без какой-либо агрегации Аβ [Wilcock G., Esiri M., 1982].

1.2. АМИЛОИДНАЯ И ТАУ ПАТОЛОГИЯ МОЗГА

Аβ рассматривается главным патогенным фактором БА. Как отмечалось выше, согласно Гипотезе Амилоидного Каскада (АЧН) повышение Аβ триггирует серию признаков, ведущих к синаптической дисфункции и потере памяти, а также к структурному повреждению мозга в последней стадии болезни. Однако, по мнению Пуццо и соавт. [Puzzo D. et al., 2015], отдельные признаки внушают, что эта гипотеза недостаточна для объяснения патогенеза БА, в особенности рассмотрение, что большинство клинических испытаний, нацеленных на снижение Аβ уровней, неудачны. Помимо того, Аβ физиологически вырабатывается в здоровом мозге в течение

нейрональной активности и необходима для синаптической пластичности и памяти. Авторы предлагают модель, интерпретирующую патогенез БА как альтерацию петли негативной обратной связи между Аβ и его физиологическими рецепторами, с фокусированием на α7-nAChRs. Согласно этому представлению, когда Аβ не может осуществлять свою физиологическую функцию механизма негативной обратной связи, она компенсаторно начинает больше вырабатываться, что приводит к ненормальной аккумуляции и редукции функции α7-nAChR, ведущей к синаптической дисфункции и потере памяти. В этой перспективе неизбежное действие Аβ должно удалить ухудшенный нейрональный гомеостаз, причиняющий последующее обнищание обучения и памяти. Даже если последующие изучения понадобятся с целью лучшего понимания и валидности этих механизмов, авторы надеются, что углубление роли Аβ в физиологических условиях может представить краеугольный камень для уточнения важных аспектов БА патогенеза [Puzzo D. et al., 2015]. По мнению Армстронга [Armstrong R., 2014] также АСН – наиболее влиятельная модель патогенеза БА. Гипотеза полагает, что Аβ является первоначальным патологическим признаком при БА, ведущим к формированию экстраклеточных сенильных бляшек (SP), тау-иммунореактивных нейрофибриллярных клубков (NFT), нейрональным потерям и, в конечном счете, клинической деменции. Однако, сохранились вопросы, относящиеся к тому полностью ли формулировка АСН описывает патогенез БА. Автор критически анализирует различные аспекты АСН, включающие его происхождение и развитие, роль APP, SP и NFT относятся ли к развитию клинической деменции, Аβ и тау являются ли «реактивными» протеинами, и имеется ли патогенное взаимоотношение между SP и NFT. Обозреваются также результаты трансгенных экспериментов и лечения БА, разработанные на основе АСН. Заключение: (1) Аβ и тау могут быть продуктами скорее, чем причиной нейродегенерации при БА, (2) сомнительно, имеется ли прямая причинная связь между Аβ и тау, и (3) они не могут прямо относиться к развитию деменции, (4) трансгенные модели, вовлекающие лишь APP полностью не воспроизводят БА патологию, и (5) лечение основанное на АСН неудачно. И так, предлагается модификация АСН, которая может предоставить более полное объяснение патогенеза БА [Armstrong R., 2014]. APP все

сторонне изучался в аспекте его роли как прекурсора Аβ при БА. Однако, Даукинс и Смолл [Dawkins E., Small D., 2014] считают, что нормальная функция APP продолжает оставаться далеко неизвестной. Обозревая изучения по структуре, экспрессии и пост-поступательной обработке APP, а также изучения по эффектам APP in vitro и in vivo, они заключили, что опубликованные данные полагают сильное доказательство того, что APP имеет трофическую функцию. APP вероятно вовлекается в развитие стволовых клеток, нейрональное выживание, на рост нейрита и нейровосстановление. Однако, механизмы, которыми APP осуществляет свои действия остаются нераскрытыми. Имеющееся в распоряжении доказательство внушает, что APP взаимодействует как внутри- так и экстраклеточно для регуляции различных сигнальных трансдукционных механизмов. Ими детально обозреваются изучения по структуре, экспрессии и пост-трансляционной обработке APP, а также изучения по эффектам APP in vitro и in vivo [Dawkins E., Small D., 2014]. Согласно Блуму [Bloom G., 2014], определяющие признаки БА включают заметные изменения как в мозговой гистологии, так и поведении. Мозг при БА характеризуется микроскопически комбинированным наличием 2-х классов ненормальных структур, экстраклеточных амилоидных бляшек и межнейрональных нейрофибриллярных клубков, обе из которых составляют высоко нерастворимые, плотно упакованные филаменты. Растворимыми блоками сооружений этих структур являются Аβ пептиды для бляшек и тау для клубков. Аβ пептиды протеолитические фрагменты трансмембранного APP, в то время как тау является мозг-специфичным, аксон-обогащенным-микротрубочка-ассоциированным протеином. Поведенческие симптомы БА коррелируют с аккумуляцией бляшек и клубков, и они являются прямым следствием повреждения и деструкции синапсов, которые опосредуют память и когницию. Убыток синапсов может быть причинен провалом жизни нейронов для поддержания функциональных аксонов и дендритов или гибелью нейронов. В течение прошедшей дюжины лет постоянное накопление совокупности доказательств указывает, что растворимые формы Аβ и тау работают вместе, независимо от их аккумуляции в бляшках и клубках, для приведения здоровья нейронов в болезненное состояние и что признаки токсических свойств Аβ требуются тау. К примеру, острая нейронная гибель, задержанная гибель нейрона,

многократно сопровождающая эктопический клеточный цикл и синаптическую дисфункцию, триггируются растворимыми, экстраклеточными формами Аβ и зависят от растворимого цитоплазматического тау. Поэтому, Аβ в нисходящем потоке тау в патогенезе БА триггирует конверсию тау от нормального к токсическому состоянию, но также имеется доказательство, что токсический тау усиливает Аβ токсичность через петлю обратной связи. Поэтому растворимые токсические агрегаты как Аβ, так и тау могут самостоятельно распространяться повсюду в мозге прион подобными механизмами. Успешная терапевтическая интервенция при БА, будучи бенефисной от детекции этих форм до бляшек, клубков и когнитивного ухудшения, становится очевидной и от вмешательства в деструктивные биохимические пути, которые они инициируют [Bloom G., 2014]. Тем не менее, Кастелло и Сориано [Castello M., Soriano S., 2014] считают, что АСН, которая подразумевает Аβ пептид в качестве патологического инициатора как наследственной, так и спорадической, позднего начала БА, продолжает управлять большинством исследований. Авторы надеются что нет доказательств, поддерживающих АСН для БА позднего начала. Вместо этого, полагается, что Аβ ключевой регулятор гомеостаза мозга. В течение БА Аβ аккумуляция может встречаться в долгосрочной перспективе параллельно с прогрессией заболевания, но это не вкладывает в первичный патогенез. Это мнение предсказывает, что амилоид-центрированные терапии будут постоянно давать сбой, и что прогресс в развитии успешных альтернативных терапий БА будет низким и расплатой до более пристального внимания к пониманию физиологической функции Аβ и его прекурсорного протеина [Castello M., Soriano S., 2014]. Действительно, хотя БА наиболее общая НБ, этиология его не хорошо раскрыта. Моррис и соавт. [Morris J. et al., 2014] полагают, что в некоторых случаях генетические факторы объясняют риск БА, но высокий процент БА с поздним началом необъясним. Факт, что БА ассоциируется с множеством физических и системных манифестаций, внушая, что БА полифакториальная болезнь, которая повреждает как ЦНС, так и периферию. Интересно, что общая особенность большинства системных процессов, связанных с БА, вовлекается в энергетический метаболизм. Цель обзора авторов сводилась к следующему: 1) исследовать доказательство того, что периферические

процессы вкладывают в риск БА, 2) исследовать пути которыми БА модулирует изменения всего тела, и 3) обсудить роль генетики, митохондрии, васкулярных механизмов, лежащих в основе указанных факторов, которые могут опосредовать как центральные, так и периферические проявления БА. Несмотря на усилия по строгому определению БА как гомогенной болезни ЦНС, не может быть одного этиологического пути, ведущего к синдрому деменции БА. Скорее, нейродегенеративный процесс может вовлечь некоторую степень базового генетического риска, который модифицируется наружными рисковыми факторами. Поэтому, по мнению авторов, продолжение исследования различных, но зависимых процессов, связанных с риском БА, необходимо для успешного развития заболелание-модифицирующих терапий [Morris J. et al., 2014]. Так или иначе, по мнению Драхмана [Drachman D., 2014], «Амилоидная гипотеза» доминирует в исследованиях БА более чем 20 лет и полагает, что амилоид является токсической причиной нервно/синаптического повреждения и деменции. Если корректно, снижение формирования или удаление амилоида должно быть терапевтическим. Несмотря на несоответствия в предлагаемом механизме, и неудачные клинические испытания, амилоид продолжает рассматриваться причиной дегенеративного каскада. Альтернативная гипотеза должна объяснить три особенности: (i) почему амилоидная токсичность не этиология БА, (ii) какие альтернативные механизмы причина дегенерации и деменции при БА, и (iii) почему повышенная аккумуляция амилоида в мозге при БА. Автор полагает, что БА, которая встречается у пожилых, уже с ранимым мозгом, с множественными возраст-зависимыми изменениями, является осажденной нарушенной микроваскулярной функцией, результирующей первично от заниженного Notch-относимого ангиогенеза. С поврежденным микроциркуляторным руслом, недостатком сосудистых эндотелием-дериватных трофических факторов и сниженным мозговым кровообращением причиняет атрофию нервных структур. Терапевтические стратегии должны фокусироваться на поддержке нормального ангиогенеза [Drachman D., 2014]. Соррентино и соавт. [Sorrentino P. et al., 2014] также считают, что свыше последних 20 лет так называемая АСН - главный исследовательский парадигм в патогнезе БА и хотя широко исследуется патогенез БА он все еще неясен. Несмотря на его большой консенсус

предполагаемую роль Аβ остается по-прежнему раскрыть. Большинство признаков Аβ ставится под сомнение, как первичного причинного фактора при БА. К примеру, Аβ откладывается в мозге после большинства различных родов повреждения. Также, концентрация Аβ, необходимая для вызова токсичности *in vitro*, никогда не достигала *in vivo*. В обзоре авторов полагается амилоид-независимая интерпретация отдельных патогенных признаков БА, таких как синаптическая пластичность, эндо-лизосомный трафик, регуляция клеточного цикла и нейрональное выживание [Sorrentino P. et al., 2014]. Представляет особый интерес конвергирующее доказательство того, что процессы встречающиеся в пределах и вокруг нейрональных дендритов являются центральными в патогенезе БА. Эти данные подкрепляют концепцию «дендритной гипотезы» БА, вплотную относимой к существующей синаптической гипотезе. Кохран и соавт. [Cochran J. et al., 2014] детализировали дендритную нейропатологию при БА и исследовали как Аβ, тау и генетические рисковые факторы при БА нарушают дендритную структуру и функцию. Авторами рассматриваются потенциальные механизмы, которыми эти ключевые драйверы могут нарушить дендритную целостность и прогрессию болезни. Эти дендритные механизмы могут служить остовом (системой взглядов) при идентификации терапевтической мишени и усилий для развития болезнь-модифицирующей терапии БА [Cochran J. et al., 2014]. Далее, Ниезнански и соавт. [Nieznanski K. et al., 2014], обобщая недавние изучения пришли к выводу, что патогенез БА может быть отнесен к взаимодействию между прион протеином (PrP) и определенными олигомерными формами Аβ пептида. Однако, механизм этого взаимодействия остается неясным и противоречивым. Авторы представляют прямое экспериментальное доказательство того, что в дополнение к предварительно продемонстрированной привязке к Аβ олигомерам PrP также взаимодействует со зрелыми Аβ фибриллами. Однако, вопреки недавнему утверждению что PrP причиняет фрагментацию Аβ фибрилл в олигомерных формах, нет доказательства такой разборки, могущей быть определенной в исследовании авторов. Наоборот, их данные показывают, что дополнение PrP к предварительно сформированным Аβ фибриллам результируется в латеральную ассоциацию индивидуальных фибрилл в большие связки. Эти находки потенциально важные привлечения для понимания

механизма, которым PrP может сотрясти A β токсичность, а также для новых усилий к применению PrP-произведенных соединений в качестве ингибиторов A β -вызванной нейродегенерации [Nieznanski K. et al., 2014].

Особый интерес представляют синаптические механизмы в основе деменции, поскольку БА продолжает оставаться наиболее общей ее формой, встречающейся у пожилых. Тиллемент и Пападопулос считают [Tillement J.-P., Papadopoulos V., 2014], что отдельные гипотезы предложены для объяснения патофизиологии БА, включающей амилоидогенез, срыв кальциевого гомеостаза, энергетический недостаток, индукцию ОС и гиперфосфорилиацию тау протеина. Их обзор рассматривает сообщения по ассоциации между клеточными и субклеточными повреждениями, нейродегенерацией и клеточной гибелью в экспериментальных моделях, клинические симптомы и аутопсию (вскрытие) при БА для идентификации субклеточных признаков, ведущих к началу болезни и прогрессии. Обсуждается порядок в котором эти признаки встречаются. Первое сообщение по БА является субклеточным и встречается в аппарате Гольджи перед каким-либо депозитом A β протеинов в Гольджи и эндосомах. Это сопровождается лизосомными альтерациями и неспособностью клеток к очищению A β . Следующая стадия выявила функциональные изменения и модификации в Г синаптической передаче перед структурными изменениями, наблюдаемыми на клеточном уровне. Впоследствии, развивается в нейронах и астроцитах обширный внутриклеточный воспалительный процесс. Эта воспалительная реакция начинается в ядре, ЭР, эндосомах и митохондриях и, как мыслится, ведет к нейродегенерации и клеточной гибели. Наконец, нейровоспалительный ответ хронически активированной микроглии обостряет нейродегенерацию и клеточную гибель. Определение детальной последовательности субклеточных признаков, вызванных главной движущей силой дефекта при БА может вести к идентификации новых лекарственных препаратов для лечения болезни [Tillement J.-P., Papadopoulos V., 2014]. По мнению Ченга и соавт. [Cheng X. et al., 2014], остается незыблемым, что аккумуляция A β пептидов выступает в качестве критического компонента, ассоциируемого с патогенезом БА, который происходит от расщепления APP. Недавние изучения внушают, что синаптическая активность одна из наиболее

важных факторов, которые регулируют уровни Аβ. Обнаружено, что синаптическая активность облегчает интернализацию APP и влияет на его расщепление. В эти процессы вовлекаются глутаматергические, холинергические, серотонергические, лептиновые, адренергические, орексиновые и ГАМК-ергические рецепторы, а также Arc. Авторы кратко обобщают доказательства синаптической активности-модулирующих уровней Аβ и механизмы, лежащие в основе этой регуляции. Интересно, что непосредственная ранняя генная выработка Arc может также направить в нисходящем потоке сигнальную молекулу отдельных рецепторов в синаптически активные-модулированные уровни Аβ. Разъяснение, как уровни Аβ регулируются синаптической активностью, может выдвинуть новые идеи в понимании патогенеза БА и в развитии терапий для замедления прогрессии БА [Cheng X. et al., 2014]. Согласно Энгелю [Engel P., 2014], БА, будучи НБ широко распространенных корковых сетей, развивается годы, в то время как Аβ как олигомерная нейротоксичность встречается в течение секунд до минут. Это неравенство, комбинируемое с разочарующим исходом анти-амилоидных клинических испытаний – вызов центральному положению Аβ как главному медиатору нейродегенерации. Пересмотр конца жизни БА, как конечного продукта прерывистого регионального провала нейрональной поддерживающей системы для удовлетворения требований уязвимых мозговых полей предлагает альтернативную точку зрения. Эта модель вводит четыре идеи:

- (1) что Аβ является синаптическим сигнальным протеином, который становится токсичным при обстоятельствах метаболического стресса.
- (2) что интенсивная синаптическая энергия и поддержка требований коркового центра может превысить ресурсы в течение пика спроса, инициирующего нейротоксический каскад в этих селективно ранимых областях.
- (3) что аксональный транспорт к- и от нейронной сомы не может учитывать полностью требования высокой митохондриальной плотности и таковые другие дистантных терминальных аксонов.
- (4) что нейроны как специалисты в информационном менеджменте, делегируют генетические поддерживающие функции к астроцитам и другим клеточным типам.

Астроциты применяют межклеточный транспорт экзосомами и туннельными нанотрубками (TNTs), с целью доставки митохондрии субстратов и протеинной переработки для обслуживания аксонных участков дистантных от нейрональной сомы.

Эта точка зрения подразумевает мозговую поддерживающую систему и ее нарушение посредством различных возрастных и с заболеванием-связанных инсультов, в качестве значительных медиаторов НБ. Лучшее понимание этой системы должно расширить концепцию нейродегенерации и облегчить развитие эффективного лечения [Engel P., 2014]. По Лундгрену и соавт. [Lundgren J. et al., 2014], синаптическая дегенерация одна из наиболее ранних отличительных признаков БА. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этой дегенерации не полностью раскрыты, но один ключевой игрок будет возникать - синаптотоксический Аβ. Точная локализация выработки Аβ и механизмы, каким образом он высвобождается, остаются неуловимыми. Авторы ранее показали, что Аβ может быть выработан в незрелом синаптическом везикуле и сообщено, что повышенная синаптическая активность результируется в повышенное выделение, но заниженные внутриклеточные уровни Аβ. Поэтому они решили рассмотреть, Аβ может ли выработаться в синаптическом везикуле и/или высвободиться через один и тот же механизм, как и нейротрансмиттеры в синаптическом везикуле экзоцитозом? Маленькая величина Аβ была обнаружена выработанной в чистых препаратах синаптического пузырька. Авторы также изучили высвобождение глутамата и Аβ из крысиных корковых нервных терминалей (синаптосом). Обнаружили что большое количество секретировалось из не-стимулируемых синаптосом, из которых глутамат не высвобождался. Наоборот, не могли определить какие-либо различия в Аβ высвобождении между не-стимулируемыми синаптосомами и таковыми стимулируемыми КСІ или 4-аминопиридином, в то время как высвобождение глутамата было легко выводимым (индуцируемым) в этой системе. Для заключения, результаты указывают, что большой механизм высвобождения Аβ из изолированных нервных терминалей отличается от синаптического высвобождения глутамата и что активностью обусловленное увеличение клеток вероятно зависит от пост-синаптических признаков, оборотов

(трафика) или механизмов синтеза протеина [Lundgren J. et al., 2014]. По Ньюману и соавт. [Neuman K. et al., 2014] БА ассоциируется с альтерациями в распределении, числе и величине входов к Г нейронам. Некоторые из этих изменений мыслятся нейродегенеративными, в то время как другие осмыслены как компенсаторные, пластичность-подобные ответы, которыми сохраненные входы реактивно иннервируют уязвимые дендритные области. Авторы предлагают доказательство, что аксошипиковые синапсы человеческих случаев БА и мышинной базы АБ-связанных генетических мутаций (5XFAD линии) возбуждают как синаптические потери, так и компенсаторные изменения в сохраненных синапсах. Применение массивной томографии, количественной традиционной электронной микроскопии, иммунологической электронной микроскопии для AMPA рецепторов, и патч-кламп физиологии целой-клетки обнаружили, что Г CA1 пирамидные нейроны у трансгенной мыши - ведущий узел для с возрастом-связанной потери синапсов в их дистальных дендритах, и что сохраненные синапсы экспрессируют больше AMPA-типа глутаматные рецепторы. Более того, число аксонных бутонов, которые синаптируют с множеством шипиков значительно редуцированы у трансгенной мыши. Авторы далее показали через сериальную секцию и электронный микроскопический анализ человеческой Г ткани, что предполагаемые компенсаторные изменения в синаптической силе также обнаруживаемы в аксо шипиковых синапсах проксимальных и дистальных дендритов в случаях человеческой БА и что их многочисленные синаптические бутоны могут быть более мощными, чем таковые в некогнитивно нарушенных человеческих случаях. Такие находки в соответствии с мнением, что патофизиология БА мультивариантный продукт как нейродегенеративных, так нейропластических процессов, которые могут выработать адаптивные и/или неадаптивные ответы в Г синаптической силе и пластичности [Neuman K. et al., 2014]. Становится все более ясным, что аберрантная (отклоняющаяся от нормы) нейрональная активность может быть причиной и результатом выработки Аβ. Согласно Рашу и Бьюссону [Rush T., Buisson A., 2014], синаптическая активация облегчает не-амилоидогенный процесс APP и клеточное выживание, первично через синаптические NMDA рецепторы (NMDARs) и возможно специфически таковые содержащие GluN2A-

субъединицы. Наоборот, extrasинаптический и GluN2B-содержащие NMDARs содействуют β -секретазному расщеплению APP в A β . Противоположная природа этих NMDAR популяций отражается в их контроле над клеточным выживанием и путями гибели. Тонкие изменения в глутаматном гомеостазе могут сдвинуть баланс между этими путями и сыграть роль при БА. Действительно, выработка A β , региональная потеря мозговой подключаемости и нейродегенерация коррелируют с нейрональной активностью у пациентов с БА. С другой точки зрения A β олигомеры (A β o) после ненеуронального сигнала через различные механизмы вовлекают NMDARs и внутриклеточное неправильное Ca²⁺ управление. В то время как A β o аффицирует множественные рецепторы, GluN2B-NMDARs появляются как первичные медиаторы альтерированной синаптической пластичности и нейротоксичности. Мемантин и его преемник нитромемантин эффективны в блокаде или реверсии отрицательного действия A β o, в значительной степени обязанные их селективности для extrasинаптического NMDARs. Недавно A β o показан для триггирования астроцитного высвобождения глутамата в extrasинаптическое пространство, где он активирует NMDARs для содействия последующей выработке A β и синаптической депрессии. Комбинируемый с реципрокной регуляцией между нейрональной активностью и выработкой A β , extrasинаптическое высвобождение глутамата дополняется к неадаптивной модели и в конечном счете результируется в синаптотоксичность и нейродегенерацию при БА. Антагонисты extrasинаптического NMDAR сохраняются в качестве перспективного терапевтического средства вмешательства в этот каскад [Rush T., Buisson A., 2014]. Спирес-Джонс и Хайман [Spires-Jones T., Hyman B., 2014], утверждают, что коллапс нейрональной сети важный для памяти и когниции, включающий гибель нейронов и дегенерацию синапсов, причиняющий дебилитирующую деменцию, ассоциируемую с БА. Авторы полагают, что синаптические изменения центральные для процесса болезни. A β и тау формируют фибриллярные повреждения, которые являются классическими отличительными особенностями БА. Недавние данные указывают, что как молекулы могут иметь нормальную роль в синапсе, так и аккумуляция растворимых токсических форм протеинов в синапсе может быть критическим путем к нейродегенерации. Далее,

миграция нейрофибриллярных клубков через мозговые круги позволяет воспользоваться недавно описанными механизмами транссинаптического распространения патологических форм тау. Эти два ключевых феномена, потеря синапсов и распространение патологии в мозге через синапсы, делает их критичными для понимания физиологической и патологической ролей Аβ и тау в синапсе [Spires-Jones T., Hyman B., 2014]. Недавние достижения указывают на то, что патогенез БА оказался более сложным, чем просто нейропатология. Согласно Марторана и Коху [Martorana A., Koch G., 2014], изменения в синаптической пластичности, нейрональный беспорядок и гибель клеток являются путями вообще рекогносцируемыми как патогенные механизмы БА. Считается, что альтерированный метаболизм определенных мембранных протеинов может вести к выработке Аβ олигомеров, которые характеризовались высоко токсичным эффектом на нейротрансмиттерные пути, таковые опосредованные ацетилхолином. Взаимодействие Аβ олигомеров с этими нейротрансмиттерными системами должно, в свою очередь, вызвать клеточную дисфункцию, дисбаланс нейротрансмиттерных сигналов и, в конце концов, вести к возникновению неврологических признаков. В этой перспективе, по-прежнему дебатруется, как эти механизмы могут также привлечь допаминергическую систему при БА. Недавняя экспериментальная работа выявила, что допаминергическая система может хорошо вовлекаться в возникновение когнитивного спада, часто прогнозируемого быстро прогрессирующими формами БА. Однако, ясность идеи по роли допаминовой системы при БА все еще отсутствует. Обозреваются более недавние доказательства, подкрепляющие мнение, что допаминергическая дисфункция имеет патогенную роль в симптомах когнитивного спада БА [Martorana A., Koch G., 2014].

Согласно Лиао и Теравскису [Liao D., Teravscis P., 2014], две гистопатологические отличительные черты БА - амилоидные бляшки множественных форм Аβ и нейрофибриллярные клубки, содержащие фосфорилированные тау протеины. Поскольку мягкое когнитивное ухудшение часто встречается задолго до клинического диагноза БА, научное сообщество все шире интересуется ролью Аβ и тау в ранних клеточных изменениях, которые ведут к функциональным дефицитам. Поэтому большой прогресс недавно сделан в понимании как Аβ или тау причиняют синаптическую дисфункцию.

Однако, взаимодействие между Аβ и тау-вызванными внутриклеточными каскадами, которые ведут к синаптической дисфункции остаются неуловимыми. Краеугольным камнем двух-декадного возраста гипотетической модели амилоидного каскада является то, что амилоидные патологии предшествуют тау патологиям. Хотя допущение Аβ-tau пути остается валидным модель развивается как только новые сигнальные признаки обнаруживаются, которые ведут к функциональным дефицитам и нейродегенерации. Недавно осуществлен прогресс в понимании Аβ-PrP^C-Fyn-опосредованности и синаптических дефицитов. Хотя все еще неуловимо, но много новых восходящих и нисходящих сигнальных молекул обнаружено для модуляции тау смещения от заданного и тау гиперфосфорилирования. Авторы обсуждают механистические взаимоотношения между Аβ-PrP^C-опосредованной нейротоксичностью и тау-опосредованными синаптическими дефицитами в обновлении модели амилоидного каскада кальцием и тау в качестве центральных медиаторов. Икбал и соавт. [Iqbal Ketal., 2005] считают, что также как нейрональная активность существенна для нормальной мозговой функции, микротрубочно-ассоциированный протеин тау представляется критичным для нормальной нейрональной активности в мозге млекопитающих, в особенности у эволюционно самых передовых форм, *homo sapiens*. В то время как недостаток функционального тау может быть компенсирован двумя другими нейрональными микротрубочно-ассоциированными протеинами, MAP1A/MAP1B и MAP2, это дисфункциональные, т.е. токсические тау, которые принуждают поврежденный нейрон к долгому и проигранному сражению, результатом в медленную, но прогрессивную ретроградную нейродегенерацию. Это патология, которая характерна для БА и других тауопатий. На сегодняшний день наиболее установлена и наиболее убедительная причина дисфункциональности тау при БА и других тауопатиях- ненормальное гиперфосфорилирование тау. Ненормальное гиперфосфорилирование тау не только результат недостатка тау функции, содействующей сборке стабилизирующих микротрубочек, но также в приросте токсической функции, посредством чего патологические тау секвестры нормального тау, MAP1A/MAP1B и MAP2, причиняют и торможение и нарушение микротрубочек. Это токсическое достижение функции патологического представляется исключительно обязанным его

ненормальному гиперфосфорилированию потому что дефосфорилиция преобразует ее функционально в нормально-подобное состояние. Нарушенные нейроны противостоят токсическому тау как постоянным синтезом новых нормальных тау, так и упаковкой ненормально гиперфосфорилированных тау в инертные полимеры, т.е. нейрофибриллярные клубки парных винтовых филаментов, витые ленты и прямые филаменты. Медленно, но прогрессивно поврежденные нейроны подвергаются ретроградной дегенерации. Гиперфосфорилирование тау результат как имбаланса между активностями тау киназы и тау фосфатазы, так и изменений в тау конформации, которая нарушает его взаимодействие с этими энзимами. Снижение активности протеин фосфатазы-2A (PP-2A) в мозге БА и определенные бессмысленные мутации видны при фронтотемпоральной деменции, способствующие ненормальной гиперфосфорилиции тау. Торможение этой ненормальности тау является одним из наиболее перспективных подходов при БА и других тауопатиях. Хангер и соавт. [**Hanger D. et al., 2016**] отмечают, что тау имеет хорошо-установленную роль в качестве микротрубочно-ассоциированного протеина, в котором он стабилизирует нейрональный цитоскелет. Эта функция тау находится под влиянием статуса его фосфорилирования, которое значительно повышается при БА и связанных с ним тауопатий. Нарушения цитоскелета болезнью пораженных нейронов включает редукцию длины и числа стабильных микротрубочек, и их уменьшенную стабильность, ассоциированную с повышенным тау фосфорилированием при болезни. Тау также локализован в ядре и плазмемной мембране нейронов, где он может иметь роль в ремонте DNA и клеточного сигнала. Совсем недавно, подчеркнуты потенциальные роли экстраклеточного тау. Высвобождение тау из нейронов физиологический процесс, который может играть роль в межнейрональной сигнализации. В дополнение, недавние изучения предположили, что misfolding (сворачивание) тау в больном мозге ведет к ненормальным конформациям тау, которые могут быть приняты близлежащими нейронами. Такой механизм может быть ответственным за очевидное прион-подобное распространение тау патологии через мозг, которое встречается параллельно с клинической прогрессией тауопатий. Взаимоотношение между локализацией в нейронах тау высвобождения и тау поглощения предстоит установить, как

функцию экстраклеточного тау. Требуются дополнительные исследования для идентификации механизмов болезни, которая запускает высвобождение и распространение патогенного тау и для определения импакта (влияния) экстраклеточного тау на когнитивный спад при НБ.

Традиционно нарушение когнитивных функций в условиях редукции нейрональной и синаптической активностей и в конечном счете - клеточной гибели. Буше и Коннерт [Busche M. A., Konnerth A., 2015] обзоревают недавнее *in vivo* доказательство на мышинных моделях и от человеческих пациентов, указывающее, в особенности в ранних стадиях БА, что нейрональные круги гиперактивны вместо гипоактивности. Функциональный анализ большинства уровней, от одиночных нейронов до нейрональных популяций для крупномасштабных сетей, с вариациями электрофизиологической и имейджинг техник, выявил две формы к БА-относимой гиперактивности и предложил первые идеи синаптических механизмов. Неожиданная находка, что гиперактивность является ранней нейрональной дисфункцией представляет большое концептуальное отклонение в нашем понимании БА, которое может иметь важную применимость для развития терапевтических подходов [Busche M. A., Konnerth A., 2015]. Аккумуляция Аβ пептидов коррелирует с старением и прогрессией БА. Аβ пептиды, которые причиняют раннюю синаптическую дисфункцию, потерю шипиков и дефициты памяти также нарушают внутриклеточный Ca²⁺ гомеостаз. Измерением цитозольного и ЭР Ca²⁺, Кристиани соавт. [Cristian L. et al., 2015] определили кратковременные эффекты синтетического Аβ42 на нейрональную Ca²⁺ динамику. Когда прикладывали остро субмикромольную концентрацию, как олигомеров, так и мономеров, Аβ42 не причиняло Ca²⁺ высвобождение или Ca²⁺ приток. Сходно, 1-час обработка Аβ42 не модифицировала ни покоящийся уровень цитозольного Ca²⁺, ни длительного Ca²⁺ потока, причиняемого KCl-вызванной деполяризацией. Наоборот, Аβ42 олигомеры, но не мономеры, значительно изменяли высвобождение Ca²⁺ от арсенала с противоположными эффектами на IP₃- и кофеином-вызванной Ca²⁺ мобилизации, без изменения тотального запаса Ca²⁺ содержания. Ca²⁺ дисрегуляция посредством Аβ42 олигомеров вовлекает метаботропный глутаматный рецептор 5 и требует сетевую активность интактной экзо-эндоцитотической

машины, предотвращаемую тетродотоксином (тетанус токсином). Эти находки подкрепляют идею, что дисфункция Ca²⁺ арсенала непосредственно вовлекается в Aβ₄₂ нейротоксичность и представляет потенциальную терапевтическую мишень при БА-подобной деменции [Cristian L. et al., 2015]. По мнению Лианга и соавт. [Liang J. et al., 2015], дисрегуляция внутриклеточного Ca²⁺ сигнала наблюдается как ранний признак до презентации клинических симптомов БА и принадлежит к ключевому фактору, вкладывающему в его патогенез. Прогрессивное и стойкое повышение в уровне покоя цитозольного Ca²⁺ будет аффектировать нисходящий поток активности и нервные функции. Обзор указанных авторов фокусируется на вопросе, относящемся к повышенному высвобождению Ca²⁺ из ЭР, наблюдаемому в БА нейронах. Многочисленные исследования внушают, что дисрегуляция ЭР Ca²⁺ гомеостаза ассоциируется смутациями в пресенильных Aβ олигомерах. Эти нарушения могут случаться во многих различных пунктах в различных сигнальных процессах, непосредственно изменяющих ЭР Ca²⁺ каналы или вовлекаться в соответствующие пути, которые создадут трудности для выявления лежащих в их основе механизмов. Обзор также показывает, что вычислительная модель мощный инструмент в изучении Ca²⁺ сигнала и обсуждает прогресс в моделировании относимом к Ca²⁺ дисрегуляции в БА исследованиях [Liang J. et al., 2015]. Хотя недавние генетические признаки сильно спорны в отношении каузальной роли Aβ в начале и прогрессии БА [Jonsson et al., 2012], ее роль в этиологии БА остается вопросом дебата. Однако, даже если нет единственного виновника или патологического триггера, генетических и анатомических доказательств, многочисленные фармакологические изучения внушают, что Aβ пептиды, по крайней мере, имеют вклад в болезнь. По Циссе и Чеклеру [Cisse M., Checler F., 2015], как Aβ вкладывает в потерю памяти остается далеко неизвестным. Растворимые формы Aβ, упомянутые как Aβ олигомеры, неоднократно показаны нейротоксичными и вызывающими спад сети и когнитивные дефициты в животных моделях болезни. В последние годы, описали различные протеины в качестве потенциальных рецепторов Aβ олигомеров, среди которых рецептор тирозин киназа из семейства эфринов (Eph). Эти рецепторы вместе с натуральными лигандами, упоминаемые как эфрины, вовлекаются в

множество физиологических и патологических процессов, включающих эмбриональный нейрогенез, обучение и память, диабет, рак и тревогу. Авторы обзеревают недавние открытия по Eph рецепторами-опосредованной протекции против нейротоксичности A β олигомеров, а также их потенциала в качестве терапевтической мишени в патогенезе БА [Cisse M., Checler F., 2015]. Как правило, при БА потеря синапсов предшествует потере нейронов и коррелирует прекрасно с нарушением формирования памяти. Однако, механизмы лежащие в основе синаптической дегенерации при БА плохо известны. Например, по мнению Тивари и соавт. [Tiwari S. et al., 2015], не ясно почему синапсы в мозжечке при БА протектировались от дегенерации. Ранняя работа авторов по циклин-зависимой киназе 5 активатору p25 полагала, что экспрессия мультифункциональной пресинаптической молекулы CSP-alpha могла быть нарушена при БА. Применением Вестерн блот и иммуногистохимии авторы обнаружили, что при БА экспрессия CSP-alpha уменьшается в Г и верхней височной извилине (superior temporal gyrus). Уменьшенная экспрессия CSP-alpha встречалась перед падением уровней синаптофизина, полагая что это вкладывает в начальные стадии синаптической дегенерации. Неожиданно также обнаружено что экспрессия CSP-alpha при БА апрегулируется в мозжечке. Эта апрегуляция достигала одного и того же уровня как у молодого здорового мозжечка. Испытали, идея CSP-alpha апрегуляции может ли быть нейропротекторной, применяя «htau» мышь, модель тауопатии, которая экспрессирует весь дикого-типа человеческий тау ген в отсутствие мышинового тау. У htau мыши CSP-alpha экспрессия было обнаружена повышенной, в то же время не встречались нейрональные потери. Находки предоставляют доказательство того, что пресинаптический везикулярный протеин CSP-alpha - ключевой игрок в синаптической дегенерации и протекции при БА. В переднем мозге CSP-alpha экспрессия редуцировалась рано при болезни и это могло иметь вклад в начальные стадии синаптической дегенерации. В мозжечке экспрессия CSP-alpha апрегулируется у молодых, на здоровых уровнях и это может протектировать мозжечковые синапсы и нейроны с целью выживания. Соответственно, апрегуляция CSP-alpha также встречается у мышинной модели тауопатии лишь на время когда нейрональная потеря не имеет место [Tiwari S. et al., 2015].

Иными словами, БА разрушительная болезнь старости, которая инициируется задекаду до клинической манифестации и представляется грядущей эпидемией. Два ранних признака БА - метаболическая дисфункция и изменения в уровнях Аβ. Так как уровни АТФ снижаются с течением болезни и Аβ является ранним биомаркером, Коскунера и Муррей [**Coskunera O., Murray I., 2014**] намеревались раскрыть новые связи между ними. Первый и значительный, GxxxG мотив общий между как Аβ (олигомеризационный мотив), так и к нуклеотиду привязанными протеинами (Rossmann fold). Во вторых, АТФ продемонстрирован для протекции против Аβ опосредованной цитотоксичности. Наконец, имеется структурное сходство, между АТФ и к амилоиду привязанными/тормозными соединениями, такими как ThioT, мелатонин и индолы. Таким образом, авторы исследовали изменяется ли АТФ «misfolding» патологически релевантного Аβ42. Для испытания этой гипотезы авторы совершили вычислительные и биохимические изучения. Вычислительные изучения продемонстрировали, что АТФ взаимодействует сильно с Tyr10 и Ser26 Аβ фибриллами в растворе. Экспериментально как АТФ, так и ADP редуцировали Аβ мисфолдинг в физиологических внутриклеточных концентрациях, с порогами до ~500 μМ и 1 mM, соответственно. Это торможение Аβ мисфолдинга специфическое, требующее Tyr10 Аβ и усиливается магнием. Далее, цереброспинальная жидкость АТФ уровней в нано молярном пределе и снижается с БА патологией. Это первоначальная и новая находка, относящаяся к АТФ взаимодействию с Аβ и редукция Аβ мисфолдинга имеет потенциальное значение для БА. Предлагается механизм для опубликованных звеньев между метаболической дисфункцией и БА. Также внушается потенциальная роль АТФ в БА патологии, как возникновение мисфолдинга экстраклеточных Аβ зеркального отражения сниженных экстраклеточных уровней АТФ. В заключение, находки внушают, что Аβ конформация может быть сенсором метаболической дисфункции [**Coskunera O., Murray I., 2014**]. Развитие агентов молекулярного имейджинга (обработки изображений) для фибриллярной Аβ позитрон-эмиссионной томографии в течение последней декады принесли молекулярный имейджинг БА патологии, привлекли внимание общественности. Согласно Кантарси [**Kantarci K., 2014**], большая когорта изучений с продолжительной последующей

деятельностью у когнитивно нормальных индивидуумов и пациентов с мягким когнитивным нарушением и БА показывает, что депозит Аβ может быть определен за много лет до возникновения симптомов молекулярным имейджингом и ее прогрессия может продолжаться длительно. Полезность Аβ PET в дифференциальном диагнозе БА наибольшая, когда не имеется патологического перекрытия между 2 синдромами деменции, такими как фронтотемпоральная лобарная дегенерация и БА. Однако, АβPET один может быть недостаточен в разграничении синдромов деменции, которые вообще имеют перекрывающуюся Аβ патологию, такую как деменция с тельцами Леви и васкулярная деменция, которые представляют 2 наиболее общие деменция - патологии после БА. Роль молекулярного имейджинга в клинических испытаниях при БА растет быстро, в особенности в эру когда разрабатываются превентивные интервенции для искоренения патологии, нацеленные агентами молекулярного имейджинга [**Kantarci K., 2014**]. Нет проверенного эффективного предотвращения от БА, ни лечения для пациентов с этим заболеванием. Поэтому имеется неотложная необходимость развития безопасного и более эффективного средства для борьбы с огромным повышением в прогрессии болезни. Обзор Пракаша и соавт. [**Prakash A. et al., 2014**] пытается обсудить лечебные стратегии и медикаменты в клинических испытаниях, управляющих модуляцией. В дополнение обзорное обсуждает соединения, которые в фазе III испытаний лечения БА. Несмотря на достижения в лечебной стратегии с целью коррекции нейротрансмиттерных ненормальностей, существует необходимость развития лекарственных терапий, сфокусированных на попытках удаления патогеномных протеиновых депозитов, таким образом противодействуя прогрессии болезни [**Prakash A. et al., 2014**]. Растворимые Аβ42 олигомеры высоко токсичны и вкладывают в прогрессивную нейрональную дисфункцию, потерю синаптической шипиковой плотности и аффлектируют длительную потенциацию (LTP). Баруцкер и соавт. [**Barucker C. et al., 2015**] характеризуют короткий АIP, который служит мишенью относительно хорошо определенной популяции low-n Аβ42 олигомеров, скорее, чем просто ингибирующим агрегацию Аβ мономеров внутри олигомеров. Данные авторов показывают, что АIP уменьшает потери Аβ42-вызванной синаптической шипиковой плотности и спасает LTP в органотипичной гиппокампальной

слайсовой культуре. Особенно, AP оптический изомер (состоящий из D-амино кислот) ослаблял «rough-eye» фенотип в трансгенной A β 42 мушиной модели и значительно нарушал функцию фоторецепторов этих насекомых в испытаниях. В целом, результаты авторов указывают, что специфически «капкан» low-n олигомеров обеспечивает новую стратегию для обнаружения и удаления токсического A β 42-олигомера [**Barucker C. et al., 2015**]. Свыше последних двух деkad, достижения в поле патогенеза вдохновили исследователей для изучения новых фармакологических терапий, нацеленных больше в направлении патофизиологических признаков. По мнению Кумар и Экавали [**Kumar A. et al., 2015**], в настоящее время доступные лечения, т.е. ацетилхолинестеразные ингибиторы (ривастигмин, галантамин, донепезил) и NMDA рецепторный антагонист (мемантин) имеют минимальное влияние на болезнь и мишенные конечные аспекты болезни. Эти соединения замедляют прогрессию болезни, предоставляют, симптоматическое облегчение, но недостаточны для достижения определенного лечения. В то время как нейропатологические признаки БА рекогносцируемы, тонкости механизма неясно определены. Этот недостаток понимания, относящийся к патогенному процессу, может быть вероятной причиной для недоступности эффективного лечения, которое может предотвратить начало и прогрессию болезни. Благодаря важному прогрессу в поле патофизиологии в последнюю пару лет доступны новые терапевтические мишени, которые предоставят лежащие в основе болезни процессы для непосредственного решения. В обзоре авторы обсуждают различные аспекты патофизиологических механизмов, сопровождающих БА и их менеджмент через традиционную (консервативную) лекарственную терапию, включающую современные исследовательские терапевтические стратегии, недавно завершенные и продолжающиеся [**Kumar A. et al., 2015**]. Как известно, БА сопровождается потерей холинергического тонуса и уровней ACh в мозге, которые, как гипотезируется, ответственны за когнитивное снижение, наблюдаемое при БА. Текущие медикации ограничиваются усилением холинергического сигнала для симптоматического лечения БА пациентов. Ломбардо и Маскос [**Lombardo S., Maskos U., 2015**] отмечают никотиновую (nAChR) и мускариновую (mAChR) мишени ACh в мозге. Оба семейства рецепторов нарушаются при БА. Продемонстрировано, что

Аβ взаимодействует с nAChRs. Авторы обсуждают как Аβ активирует или ингибирует nAChRs, и как это взаимодействие вкладывает в БА патологию. Авторы обсуждают потенциальную роль nAChRs как терапевтической мишени. Представляет интерес тот факт, что агрегация протеина общая для десятка болезней, включающих прионозы, диабет, БП и БА. Согласно Виола и Клейну [Viola K., Klein W., 2015], свыше 15 лет имеется сдвиг парадигмы в понимании структурной основы этих протеинопатий. Прецедент для этого отклонения пришел от исследования растворимых Аβ олигомеров (АβOs), токсинов теперь широко относимых к подстрекателям нейронного повреждения, ведущего к БА. Токсический АβOs аккумулируется в БА мозге и составляет долгоживущие альтернативы для болезнь-определяющих Аβ фибрилл, хранимых в амилоидных бляшках. Ключевые эксперименты, применяющие от фибрилл-свободные растворы продемонстрировали, что в то время как Аβ существенна для потери памяти, фибриллярная Аβ в амилоидном депозите не агент. БА-подобные клеточные патологии, вызываемые АβOs, предлагая свой импакт обеспечивают объединяющий механизм для БА патогенеза, объясняющий почему в ранней стадии болезни он является специфическим для памяти и для учета больших граней БА нейропатологии. Альтернативные идеи для триггирующих механизмов активно исследовались. Некоторые исследования расположены внедрить АβOs внутрь мембраны, в то время как признаки подкрепляют лиганд-подобную аккумуляцию в особых синапсах. Более десятка кандидатов токсинов рецепторов предложены. АβО привязка триггирует рераспределение критических синаптических протеинов и вызывает гиперактивность в метаботропных и ионотропных глутаматных рецепторах. Это ведет к Ca²⁺ перегрузке и подстрекательству больших граней БА нейропатологии, включающей тау гиперфосфорилирование, инсулиновую резистентность, ОС и синаптическую потерю. Поэтому различные формы АβOs идентифицированы, сохраняющие вопрос какой олигомер является большим патогенным виновником? Возможность поднята, что более чем одна форма играет роль. Несмотря на некоторые ключевые неизвестности, клиническая релевантность АβOs установлена, и новые изучения начаты, чтобы указать коморбитность таких, как диабет и гиперхолестеринемия в качестве этиологических факторов. Потому что патогенный АβOs

возникает рано при болезни, они предлагают привлекательные мишени для терапии и диагностики. Перспективные терапевтические стратегии включают применение усиления сигнала инсулина ЦНС для протекции против наличия токсинов и исключение токсинов через применение высоко специфических АβО антител. БА-зависимая аккумуляция АβОs в CSF внушает применить их потенциал как биомаркеров и новым АβО зондам открыть дверь в мозговой имейджинг. Вообще, текущие доказательства указывают что Аβ олигомеры предоставляют существенную молекулярную основу для причины, лечения и диагноза БА [Viola K., Klein W., 2015]. Муноз и соавт. [Muñoz G. et al., 2015] отмечают, что эпидемиологические изучения сообщили редукцию в превалировании БА у индивидуумов, которые проглатывали низкое количество алкоголя. Также обнаружено, что умеренное потребление этанола может протектировать против Аβ токсичности. Однако, механизм, лежащий в основе его потенциала нейропротекции почти совершенно неизвестен. В изучении обнаружено, что этанол улучшает когнитивные процессы обучения и памяти у 3xTgAD мышей. В дополнение, обнаружили, что низкая концентрация этанола (эквивалентная умеренному потреблению этанола) снижала связывание Аβ (1 и 5 nM) с нейрональными мембранами, и следовательно его синаптотоксический эффект в крысином гиппокампе и корковых нейронах при острых (30 мин) и хронических (24 часа) условиях инкубации. Этот эффект возникает оказанием прямого воздействия этанола на Аβ потому что электронно-микроскопическими изучениями, а также «patch clamp» экспериментами показано, что этанол изменял степень агрегации Аβ. Взятые вместе эти результаты вкладывают в разъяснение механизма, которым низкие концентрации этанола протектируют против токсичности, вызванной Аβ олигомерами в первичных нейрональных культурах. Эти результаты могут также представить объяснение для снижения риска БА у людей, потребляющих умеренные дозы алкоголя [Muñoz G. et al., 2015]. Согласно Хану и соавт. [Han S.-H. et al., 2016], роль других поддерживающих партнеров Аβ раскрыта и оценена в этиологии БА, и их потенциальные молекулярные механизмы выдвинуты как возможная терапевтическая мишень. В обзоре авторы компилировали (собрали) информацию относительно с Аβ - взаимодействующих партнеров в нормальных условиях и БА патологии, и анализировали

их этиологические роли в разнообразных полях. Помимо того, авторы интегрировали эту информацию в предложения для возможного клинического применения при диагнозе БА и применении терапевтиков. Авторы включили $A\beta$ – взаимодействующих партнеров, локализованных на клеточной поверхности и внутриклеточных и экстраклеточных отсеках различных клеточных типов, простирающихся от ЦНС до периферических областей. Дополнительно авторы развернули ранг с $A\beta$ – взаимодействующими партнерами, посредством включения не только протеинов, но также неорганических веществ, подобных металлам, ожидая, что один из этих партнеров может прийти до критического прорыва в поле развития диагностики и терапевтических средств [**Han S.-H. et al., 2016**]. Согласно Зоу и соавт. [**Zou J. et al., 2016**], ОС и нейровоспаление, вызванные $A\beta$ в мозге все больше и больше рассматриваются ответственными за патогенез БА. Изучение авторов было нацелено на определение протекторных эффектов ореховых пептидов против нейротоксичности, вызванной $A\beta$ 25-35 *in vivo*. Коротко модель БА вызывали инъекцией билатерально внутрь Г мыши. Животные были обработаны дистиллированной водой или ореховыми пептидами (200, 400 и 800 mg/kg, p.o.) 5 нед подряд. Пространственное обучение и способности памяти мыши были исследованы в водном лабиринте Морриса и степ-даун тестом избегания. Для последующего исследования подлежащих механизмов нейропротекции ореховыми пептидами, активности SOD, GSH, AChE, и содержания MDA, а также уровня NO в гиппокампе мыши были измерены спектрофотометрическим методом. В дополнение, уровни 8-OHdG, TNF- α , IL-1 β и IL-6 в образцах были измерены, применением ELISA. Гиппокампальные экспрессии, индуцируемые iNOS и ядерным фактором NF- κ B были оценены «Western blot» анализом. Результаты показали что ореховых пептидов добавки эффективно улучшали когнитивные дефициты и нарушения памяти мыши. Тем временем, изучение тех же авторов выявило эффективное восстановление уровней антиоксидантных ферментов, а также воспалительных медиаторов с добавкой ореховых пептидов (400 или 800 mg/kg). Все выше отмеченные находки внушают, что ореховые пептиды могут иметь протекторный эффект на БА редуцированием воспалительных ответов и модуляцией антиоксидантной системы [**Zou J. et al., 2016**].

1.3. РОЛЬ МОЗГОВОЙ ГЛИИ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

1.3.1. Общие представления

Хеппнер и соавт. [Heppner F. et al., 2015] отмечают, что последние две декады исследований по патогенезу БА в значительной степени руководствуются амилоидной гипотезой; воспаление которое ассоциируется с БА принято просто ответом на патофизиологические события. Однако, новые данные от преклинических и клинических исследований установили, что иммунной-системой опосредуемые действия действительно вкладывают в драйв патогенеза БА. Эти идеи полагают как новые, так и вполне определенные терапевтические мишени для БА, включающие микроглию и некоторые цитокины. Более того, как воспаление при БА первоначально касается врожденной иммунной системы - в отличие от «типичных» нейровоспалительных болезней, таких как множественный склероз и энцефалиты — концепция воспаления при БА может нуждаться в уточнении. Большинство случаев БА с поздним началом и спорадические, с недоказанным свидетельством для Менделевского образца наследования. АСН - большая патогенная концепция в поле изучения БА для последних нескольких декад. Она утверждает, что патологическая последовательность событий, ведущих к БА – аккумуляция Аβ, сопровождаемая депозитом нейрофибриллярных клубков, которые составлены из микротрубочно-ассоциированного протеина тау, и дают начало синаптической и нейрональной дисфункции и потере [Hardy J. & Selkoe D., 2002]. БА патология также характеризуется воспалительным ответом, который первично управляется мозговыми собственными миелоидными клетками (известными как микроглия) и эскалирует с прогрессией болезни. Для более чем декады, накоплены данные, указывающие что иммунная система может иметь роль при БА; однако, важность воспаления для патогенеза БА лишь очень недавно оценили, и воспаление теперь мыслится вкладывает и усугубляет БА патологию [Prokop S. et al., 2013; Gandy S. & Heppner F., 2013; Perry V. & Holmes C., 2014; Cunningham C., 2013; Sudduth T. et al., 2013; Krstic D. & Knuesel I., 2013; Hickman S. & El Khoury J., 2014; Heneka M. et al., 2014; Akiyama H. et al., 2000]. Авторы полагают, что лучшее понимание роли воспаления в патогенезе БА доставит новые терапевтические мишени и привлекательные биомаркеры

для этого заболевания, которые будут значимыми для диагностики. Общая цель авторов обзреть наши текущие знания вклада иммунной системы в патогенез БА. Впервые суммирован текущий консенсус мнений о патогенезе БА и затем интегрированы иммунные действия в существующие знания патогенных событий при БА, уточнена концепция нейровоспаления при БА посредством точного определения реактивных клеток, их продукции, сигнальных путей, ассоциируемых с болезнью, без какой-либо прекоцепции относительно того эти иммунные действия отрицательные или полезные. Эти новые к иммунитету-относимые идеи расширяют наше общее понимание патогенеза БА и могут в конечном счете привести к новым терапевтическим мишеням для контроля процесса заболевания.

Амилоидная гипотеза БА -нейрон-центрический, линейный каскад, инициированный Аβ и ведущий к деменции. Эта прямая каузальность несовместима с клиническими наблюдениями. Де Стропер и Карран [De Strooper B., Karran E., 2016] обзрывают доказательство подкрепляющее длительную, сложную клеточную фазу, состоящую из «feedback» и «feedforward» ответов астроцитов, микроглии и сосудистой. Поле может включить это целостное мнение и иметь преимущество достижения в одиночно-клеточных подходах для разрешения критических моментов, с которыми пертурбации первоначально ответственны за компенсаторные «feedback» преобразования в необратимой, прогрессивной нейродегенерации [De Strooper B., Karran E., 2016]. Учитывая, что симптомы БА наиболее вероятно связаны с синаптической дисфункцией (на ранних стадиях), сопровождаемой потерей нейронов (в последней и терминальной фазах болезни), эффекты Аβ главным образом изучали в нейронах. Тем не менее, следует признать, что нейро-глиальные клетки, включая астроциты, имеют вклад в патологическую прогрессию большинства, если не всех, неврологических болезней. Представляет интерес недавнее обзрение Дмитри и соавт. [Dmitry L. et al., 2014] данных литературы, касающихся изменений в Ca^{2+} сигнализации астроцитов, подверженных воздействию экзогенного Аβ или в астроцитах трансгенных животных моделей БА, характеризуемых эндогенным β-амилоидозом. Накопленные экспериментальные данные указывают на дерегуляцию Ca^{2+} гомеостаза и сигнализацию в астроцитах при БА. Однако,

для понятия роли дефицита астроглиального Ca^{2+} сигнала в прогрессии болезни необходимы последующие изучения [Dmitry L. et al., 2014]. Нормальное старение характеризуется когнитивным снижением в диапазоне нейрологических функций, окончательно нарушаемое при БА. Недавно альтерации в концентрации Zn, в особенности в синапсе, признаны в качестве потенциального механизма, лежащего в основе когнитивных изменений, которые встречаются как при старении, так и БА. Согласно Ганкоку и соавт. [Hancock S. et al., 2014] Zn признан потенциальным нейромодулятором, затрагивающим различные сигнальные пути к синапсу, критичные при нормальной когниции. По Zn имеется растущая литература, внушающая, что глия может играть модулирующую роль в поддержании как гомеостаза ионов Zn, так и нормальной функции синапса. Действительно, в глиальных клетках продемонстрированы Zn транспортеры (ZnT's), имеющие роль сигнализаторов. Помимо того, повышается доказательство того, что патогенез БА критически вовлекает глиальные клетки (в особенности, астроциты), которые вкладывают в нейротоксичность A β . Отмеченное обзрение обсуждает текущие данные, подкрепляющие сложное взаимодействие глии, Zn дисгомеостаза и синаптической функции при старении и БА [Hancock S. et al., 2014]. Становится все более ясным, что астроциты играют активную роль в нейронной коммуникации посредством высвобождения нейроактивных глио-трансммиттеров в экстра-клеточном пространстве, где они действуют на ближайшие нейроны в порядке модуляции синаптической передачи, пластичности и аффлектируют поведение [Francesco P., Bezzi P., 2016]. Однако, в аспекте клеточной биологии, наши знания механизмов, управляющих секрецией глио-трансммиттеров, гораздо менее детальны, чем таковые в отношении управляющих нейротрансммиттерами, которые даже ставят под сомнение способность астроцитов секретировать молекулы. Обзрение Франческо Петрелли и соавт. [Francesco P., Bezzi P., 2016] критически оценивает текущие находки, касающиеся глио-трансммиттеров, с целью стимуляции дискуссии в этом поле. Следует отметить, что астроциты наиболее обильные клетки в ЦНС. Они играют критическую роль в нейрональном гомеостазе через их физические свойства и нейрон-глия сигнальные пути. Они становятся реактивными в ответ на нейрональное повреждение и этот процесс, относимый к реактивному

астроглиозу, является общим признаком, сопровождающим нейродегенеративные условия, в особенности при БА. Согласно Лиан и соавт. [Lian H., Zheng H., 2016] реактивный астроглиоз представляет совокупность тесно связанных между собой патологических процессов и ассоциируется с морфологическими, функциональными изменениями и ген экспрессией различной степени. В последние годы существенно возросли знания относительно сигнальных путей, регулирующих глиальную патологию и патофизиологию. Делается попытка объективного представления некоторых хорошо-известных «игроков», а именно, Ca^{2+} , протеогликана, TGF β , NF κ B, и взаимодополняющие позиции посредников нейрон-глия взаимодействия, как при физиологических условиях, так и БА [Hong L., Zheng H., 2016]. Недавние изучения, комбинирующие фармакологические, поведенческие, электрофизиологические и молекулярные достижения, показывают, что депрессия возникает в результате неадаптивных нейропластических процессов, ответственных за эмоциональные процессы, встречающиеся в таких определенных фронто-лимбических кругах как префронтальная кора, Г, Ам и вентральный стриатум. Однако, точные механизмы, контролирующие синаптическую пластичность, нарушенную для триггирования депрессивных условий, не раскрыты. Представляет особый интерес работа, посвященная депрессии в качестве синаптической дисфункции, основанной на глии [Daniel R. et al., 2016]. Так как глиальные клетки (астроциты и микроглия) тесно и динамично взаимодействуют с синапсами, привлекая двух-направленную коммуникацию, критичную для процесса синаптической информации, возникла необходимость ревизии роли глиальных клеток в этиологии депрессии, фокусируемой на дисфункции «quadripartite» синапса. Этот интерес подкрепляется наблюдениями, что депрессивно-подобные условия ассоциировались с пониженной плотностью и гипофункцией астроцитов и с повышенной «активацией» микроглии в фронто-лимбических регионах, которые ожидаются вкладывающими в синаптическую дисфункцию, представленную депрессией. Помимо того, традиционные виновники депрессии (глюкокортикоиды, биогенные амины, BDNF) нарушают функционирование глии, в то время как лечение антидепрессантами (SSRIs, электрошок, глубокая мозговая стимуляция) восстанавливает функцию глии. В этом контексте

«quadrupartite» синапс, системы модулирующие глия-синапс двухнаправленную коммуникацию - такие как пуриnergическая нейромодуляторная система, оперируемая АТР и аденозином, в качестве перспективных кандидатов для «ренормализации» синаптической функции, комбинацией прямых синаптических эффектов также со способностью контроля функции астроцита и микроглии. Это предполагаемое тройное действие пуринов для контроля aberrантной синаптической функции рациональной для рассмотрения вмешательства глиальной дисфункции как механизма привода в действие плана будущего фармакологического инструмента менеджмента депрессии [Daniel R. et al., 2016].

1.3.2. Участие астроглии в нейродегенерации

В последние несколько декад знания относительно функций астроцитов существенно повысились. Продемонстрировано, что астроциты не пассивные элементы ЦНС, а активные партнеры нейронов. Имеется нарастающая волна знаний о Ca^{2+} возбудимости астроцитов, действии различных глиотрансмиттеров и механизмах их высвобождения, а также участии астроцитов в регуляции синаптических функций и их вкладе в синаптическую пластичность. Однако, согласно обзору Пал Балаз [Balázs P., 2015] функции астроцитов даже более сложны, чем их партнеров по «tripartite synapse», в отношении влияния на экстрасинаптические нейрональные токи, посредством высвобождения субстанций или регуляцией нейротрансмиттерных уровней окружающей среды. Астроцитной активностью могут быть вызваны типы токов или изменения мембранного потенциала с различной кинетикой и через различные механизмы. Астроцит-зависимые фазные или тонические, входные или выходные токи описаны в различных мозговых полях. Такие токи, вместе с синаптическими действиями астроцитов, могут иметь вклад в нейромодуляторные механизмы, нейросенсорные и – секреторные процессы, корковую осцилляторную активность, память, и обучение или общую нейрональную возбудимость. Данное мини-ревью попытка дать короткое резюме о

астроцит-зависимых экстраинаптических нейрональных токах и их возможной функциональной значимости [Balázs P., 2015]. Нейрон-центрированная точка зрения в прошлом игнорировала или преуменьшала роль астроглии как первичного компонента в патогенезе неврологических болезней. С изменением концепции изменилось восприятие роли астроцитов в здоровье и заболеваниях мозга и спинного мозга. Согласно Пекни Милош и соавт. [Milos P. et al., 2015] начали распутывать различные сигнальные механизмы, триггирующие специфические молекулярные, морфологические и функциональные изменения в реактивных астроцитах, и критичные для ремонта ткани и поддержания функции в таких патологиях ЦНС, как нейротравма, инсульт или НБ. Растущее количество доказательств показывает, что эффекты астроглиоза на нервную ткань и ее функции не униформны или стереотипны, а варьируют контекст-специфическим образом от астроглиоза, приносящего адаптивный бенефисный ответ при некоторых кругах, для неадаптивного и отрицательного процесса в другом контексте. Имеется растущая поддержка концепции астропатий, в которых нарушение нормальных астроцитных функций, астродегенерация или дисфункциональный/неадаптивный астроглиоз являются первопричиной или главной в неврологической дисфункции или болезни. Данное обозрение описывает множественную роль астроцитов в здоровье ЦНС, обсуждает разнообразие астроглиальных ответов в неврологических болезнях и аргументирует, что мишеные нейроны могут представлять эффективную терапевтическую стратегию для болезни Александра, нейротравмы, инсульта, эпилепсии и БА, а также других НБ [Milos P. et al., 2015]. Астроциты исторически классифицированы в качестве поддерживающих клеток, однако все больше становилось ясным, что они активно вкладывают в нейрональное функционирование в норме и патологических условиях. Согласно Ами Бирх [Birch A., 2014], в связи с возросшим интересом к вкладу нейровоспаления в БА, управление глиальных клеток стало привлекательной мишенью для будущей терапии. Астроциты широко недопредставлены в

изучениях, которые оценивают роль глии в этих процессах, несмотря на существенное доказательство астроглиоза при БА. Реальная роль астроцитов при БА остается неуловимой, как представляется для принятия зависимости различных функций от прогрессии болезни и протяженности сопровождающего паренхимального воспаления. Астроциты могут вкладывать в расчистку от А β и ограничение распространения воспаления в мозге. И наоборот, они могут иметь вклад в нейродегенерацию при БА, высвобождением нейротоксинов и игнорированием ключевых метаболических ролей. В данном обзоре суммированы текущие свидетельства многогранных функций астроцитов при БА, отводя главное место и значительную сферу (область действия, возможности) будущим терапевтическим мишеням [Birch A. 2014]. Повышенная продукция А β и альтерированная обработка тау при БА ассоциировалась с синаптической дисфункцией, нейрональной гибелью и когнитивными и поведенческими дефицитами. Согласно Филипсу и соавт. [Phillips E. et al., 2014] нейровоспаление мозга также выдающийся признак при БА и рассматривается доказательство того, что воспалительные признаки играют значительную роль в модуляции прогрессии БА. Роль микроглии в воспалении при БА уже давно признана. Существенное доказательство теперь демонстрирует, что астроцитом-опосредованные воспалительные ответы также влияют на развитие патологии, синаптическое здоровье и нейродегенерацию при БА. Различные анти-воспалительные терапии, сфокусированные на астроцитах, показывают значительный бенефис в моделях болезни, в особенности, в отношении тау-ассоциированной нейродегенерации. Однако эффективность этих достижений сложная, так как модулирующие воспалительные пути часто имеют противоположные эффекты на развитие тау и амилоидной патологии, и зависимы от точного фенотипа и активности астроцитов в различных клеточных средах. Необходимо повышенное понимание взаимодействий между астроцитами и нейронами при различных условиях для развития безопасных и эффективных, на астроцит-основанных терапиях БА и схожих НБ [Phillips

E. et al., 2014]. Согласно Фу Вен и соавт. [**Fu W. et al., 2015**] биоэнергетические механизмы в астроцитах могут иметь вклад в депозит и токсичность А β . Причем их в астроцитах может регулировать гликолиз. Подавление астроцитного PFKFB3 результируется в аккумуляцию амилоидного протеина и уязвимость к А β цитотоксичности. У APP трансгенной мыши, реактивный астроглиоз параллелен повышению А β бремени и PFKFB3 активности возраст-зависимым образом. В заключение, астроцитный гликолиз - ключевой компонент для амилоидной токсичности.

Как известно, БА характеризуется нейropатологически синаптическим нарушением, нейрональной потерей и депозитом А β протеина в мозговых структурах, которые критичны для памяти и когниции. Имеется повышающееся понимание, однако, что астроциты, которые являются большими ненеурональными глиальными клетками, могут играть важную роль в патогенезе БА. В отличие от нейронов, астроциты резистентны к А β цитотоксичности, которая может частично обеспечиваться их большей опорой на гликолитический метаболизм. В отмеченной статье Фу Вен и соавт. показано, что в культуре человеческих плодовых астроцитов, фармакологическое торможение или молекулярная даун-регуляция главного энзиматического регулятора гликолиза PFKFB3, результируется в повышенную аккумуляцию А β внутри и вокруг астроцитов и большую уязвимость этих клеток к А β токсичности. Ими далее исследованы возраст-зависимые изменения PFKFB3 в астроцитах трансгенной мыши с БА (TgCRND8), которые чрезмерно-экспрессировал человеческий А β . Применением комбинации «Western blotting» и иммуногистохимии, идентифицировали повышение GFAP экспрессии в астроцитах, которые параллельно содействовали эскалации А β бляшек и обременению у TgCRND8 мыши возраст-зависимым образом. Помимо того, PFKFB3 экспрессия также демонстрировала повышение у этих мышей, хотя в позднем возрасте (9 мес) чем GFAP и А β . Иммуногистохимическое окрашивание показало значительный реактивный астроглиоз вокруг А β бляшек, с повышением PFKFB3 активности в 12-мес возрасте

TgCRND8 мыши, когда БА патология и поведенческие дефициты полностью проявлялись. Эти изучения пролили важный свет на уникальные биоэнергетические механизмы в астроцитах, которые могли иметь вклад в развитие БА патологии [Fu W. et al., 2015]. В обзоре Джайн Прити и соавт. [Priti J. et al., 2015] представлены данные по астроглиозу при БА. Как известно, астроциты звездчатой формы глиальные клетки, обладающие поддерживающей и гомеостатической ролью для нейронов. Лишь недавно реактивный глиоз показан вовлекающим альтерации в функционировании и фенотипе различных глиальных клеток, вовлеченных в БА. Изучения выявили, что астроцитный ответ на большое тканевое вредное повреждение ведет к анизоморфному астроглиозу, укрепляющему каскадом признаков, в конце концов повышающих патогенез БА и множества других НБ. Это обзоре детально представляет вовлечение реактивных астроцитов в редуцированное А β очищение в «нейрон-игнорированной» гипотезе. Иными словами, понимание реактивности и фундаментальной биологии астроцитов может открыть новые перспективы альтернативного лечения мишенных астроцитов и относимых к ним признаков для лечения БА [Priti J. et al., 2015].

Представляет интерес астроцитоз и гибель астроцитов, вызванные А β . Как признано, астроциты главный элемент гомеостатической системы в мозге, аффецированном в различных неврологических условиях, включающих БА. Согласно Саха и Бисвасу [Saha P., Biswas S., 2015] общая астроцитная реакция в физиологическом статусе определяется специфическим изменением астроцитной формы, обязанным цитоскелетному ремоделированию, цитокинной секреции и клеточной пролиферации. Астроциты также подвергаются апоптозу в различных неврологических условиях или в ответ на токсические инсульты. При БА а также в ответ на А β in vitro сообщены астроцитоз и астроцитная гибель. Однако, как астроциты подвергаются пролиферации и гибели в ответ на А β остается неуловимым. В указанном изучении применили первичные культуры корковых астроцитов и воздействие различных доз олигомерного А β .

Обнаружили, что культивируемые астроциты пролиферируют и проявляют все признаки астроцитоза при низкой дозе Аβ. Однако, высокая доза Аβ активировала астроциты, подверженные апоптозу. Астроцитоз был также отмечен *in vivo* в ответ на Аβ в крысином мозге. Затем исследовали механизм астроцитного апоптоза в ответ на высокую дозу Аβ. Обнаружили, что гибель астроцита, вызываемая Аβ, требует набор молекул, являющихся средством нейронной гибели в ответ на Аβ. Они вовлекают активацию Forkhead транскрипционного фактора Foxo3a, индукцию его проапоптотической мишени Bim и активацию «в нисходящем направлении» молекулы каспазы 3. Итак, это изучение демонстрирует, что концентрация Аβ предопределяет, астроциты пролиферируют ли или подвергаются апоптозу через механизм, необходимый для гибели нейрона [Saha P., Biswas S., 2015]? Фундаментально все мозговые болезни могут быть широко определены как гомеостатический провал этого органа. Мозг составлен из большинства различного типа клеток, включающих, но не ограниченных нейронами и глией. Тем не менее, долгое время единственная концепция мозговой патологии была сфокусирована на благосостоянии нейронов. Верхратски и соавт. [Verkhratsky A. et al., 2015] объявили вызов нейрон-центрическому взгляду и представили глию в качестве ключевого элемента нейропатологии, процесса вызывающего к астроцитам, проходящим сложные морфо-функциональные изменения, которые в свою очередь, аффегируют течение болезни. Такие изменения могут быть грубо идентифицированы как реактивность, атрофия с потерей функции и патологическое ремоделирование. Указанные авторы наметили в общих чертах патогенный потенциал астроцитов при различных болезнях, простирающихся от нейротравмы, инфекции, токсического повреждения, инсульта, эпилепсии, связанных с нейроразвитием, нейродегенеративными и психиатрическими болезнями, болезнью Александра до неопластических изменений в глиомах. Авторы выразили надежду, что в ближайшем будущем будут свидетелем на глие-основанной трансляционной медицины с генерацией

конечных результатов для сдерживания и лечения болезней. Авторы отметили далее, что такие задачи будут нуждаться в целостном и мультидисциплинарном достижении, которое будет принято рассмотрением согласованной операции всех клеточных типов в мозге [Verkhatsky A. et al., 2015]. Как было отмечено выше, старение мозга большой фактор риска для НБ, которые результируются в когнитивный спад и сенильную деменцию. Согласно Верхратски и соавт. [Verkhatsky A. et al., 2016], стареющие астроциты проходят комплекс и регион-специфическое ремоделирование, которое может отражать пожизненную адаптивную пластичность. В нейродегенерации, астроглиальные клетки сходно являются субъектом морфо-функциональных изменений, препятствующих гомеостазу, обороне и регенерации в ЦНС. Регион-специфическая астроглиальная атрофия с потерей функции и астроглиальная реактивность сообщены практически для всех форм нейродегенеративной патологии. Модуляция этих астроглиальных изменений может представлять полезную основу для новой терапевтической стратегии интервенции, с целью предотвращения задержки прогрессии и/или улучшения патологии. В то время как в настоящем эта безрассудная цель представляет желаемое, понимание астроглиальной роли в старении и нейродегенерации может подвести к проложению фундамента для таких клеточно-специфических терапевтических достижений [Verkhatsky A. et al., 2016]. В течение последних лет продемонстрировано, что не-нейрональные клетки играют большую роль в патогенезе «PDDs» человеческой ЦНС. Среди них астроциты координируют и участвуют в большинстве различных и сложных метаболических процессов, в тесном взаимодействии с нейронами. Более того, повышающееся экспериментальное доказательство подсказывает раннюю астроцитную дисфункцию при этих болезнях. В мини-ревью Капанил и соавт. [Capani F. et al., 2016] суммировали астроцитное поведение при «PDDs», с специальным рассмотрением экспериментальных наблюдений, где астроцитная патология предшествует развитию нейрональной дисфункции. Указанные авторы также предложили различные подходы,

которые могут быть рассмотрены в исследованиях на людях по БА и БП. Авторы выразили надежду, что изучения «PDDs» с образцами человеческого мозга могут овладеть ключом парадигматического физиопатологического процесса, в котором астроциты могут быть главными игроками. Наконец, по Бювье и Мюраи [Bouvier D., Murai K., 2016] важны синергичные действия микроглии и астроцитов в прогрессии БА. Микроглия и астроциты существенные компоненты мозгового гомеостаза. Когда мозг подвержен негативным условиям, как астроциты, так и микроглия приобретают специализированные «реактивные» или «активированные» фенотипы, которые связаны с характеристиками инсульта. В большинстве случаев они становятся важными исполнителями воспаления и потенциальной нейрональной дисфункции. При НБ, таких как БА, реципрокные взаимодействия между микроглией и астроцитами могут быть особенно важными для развития нейрональной патологии и состояния болезни. Важная проблема понять как микроглия и астроциты сообщаются в различных стадиях болезни и важность этого уровня перекрестных помех на физиологию окружающих нейронов. В этом обзоре авторы фокусируются на потенциальных ролях, которые микроглия и астроциты осуществляют в ранней и поздней стадиях БА и как их синергичные действия могут оформить прогрессию патологии БА для нарушения мозгового здоровья [Bouvier D. and Murai K., 2016].

1.3.3. Вовлечение микроглии в нейродегенерацию

В обзоре Жию Каи и соавт. [Cai Z. et al., 2014] оценивается взаимодействие микроглии, нейровоспаления и А β при БА. На основе молекулярной биологии продемонстрировано убедительное доказательство двойственной роли микроглии в патогенезе БА. С одной стороны, микроглия вовлекается в патогенез БА высвобождением воспалительных медиаторов, таких как воспалительные цитокины, дополнительные компоненты, хемокины, и свободные радикалы, которые как известно вкладывают в выработку и аккумуляцию А β . С другой стороны, микроглия, как известно, играет

полезную роль в генерации анти-А β антител и стимуляции клиренса амилоидных бляшек. А β будучи индуктором активации микроглии и воспаления, рассматривается как базовый и объединяющий фактор в развитии БА. Порочный цикл воспаления формируется между А β аккумуляцией, активированной микроглией и микроглиальными воспалительными медиаторами, которые усиливают А β депозит и нейровоспаление. И так, торможение порочного цикла - перспективное лечение для сдерживания последующего развития БА. С увеличенными усилиями исследования по микроглии при БА, интервенции активации микроглии и воспаления при БА могут предоставить потенциальную мишень для терапии БА, несмотря на предварительный провал нестероидных противовоспалительных медикаментов в клинических испытаниях [Cai Z. et al., 2014]. Как известно, БА является большой общественной проблемой здоровья с существенным экономическим и социальным воздействием во всем мире. На протяжении многих лет, исследования фокусировались на А β аккумуляции в сенильных бляшках, поскольку эти агрегации воспринимались в качестве главной причины нейродегенерации, обнаруженной при БА. Однако, согласно обзору Дюенса и Фернандеза [Doens D., Fernández P., 2014] все больше фактов внушает, что воспаление также играет критическую роль в патогенезе БА. Известно, что микроглиальные клетки являются резидентными макрофагами мозга и действуют как первая линия обороны в ЦНС. При БА микроглия играет двойственную роль в прогрессии болезни, будучи основной в клиренсе А β депозитов и высвобождении цитотоксических медиаторов. А β активирует микроглию через различные врожденные иммунные рецепторы, экспрессированные на этих клетках. Механизмы, через которые амилоидные депозиты провоцируют воспалительные ответы, не полностью поняты, но полагается, что эти рецепторы кооперируются в осознание, усвоение и клиренс А β и в клеточную активацию. В обзоре обсуждается роль различных рецепторов, экспрессированных на микроглии в А β узнавании, усвоении и сигнализации, и оцениваются их последствия для патогенеза БА [Doens D., Fernández P., 2014]. При БА

A β депозиты аккумулируются в мозговой паренхиме и содержат фибриллы агрегированных гетерогенных A β пептидов. В дополнение к фибриллам A β агрегируются в стабильных растворимых формах (обозначенных A β олигомерами), которые все больше обозревались как ключевые водители ранних нейродегенеративных признаков при БА. По Феррера и соавт. [Ferrera D. et al., 2014] A β агрегаты стимулируют вербовку и активацию микроглии. В мозге при БА, микроглия окружена A β депозитами, активирована и ненормально продуцирует воспалительные медиаторы, вкладывающие в патогенез БА. Однако, остается неясным, на который из конформационных разнообразных A β форм микроглия особенно реагирует. Авторы исследовали «сенсорную» возможность мышиной микроглии и возможность определения и распознавания токсических олигомеров A β , A β фибрилл и A β вызванного нейронального повреждения, а также их активацию разнообразными человеческими A β формами клеток, автономно или через нейрон-производные факторы. Обнаружили, что на агрегацию *in vitro*, A β 42 пептиды от стабильной формы олигомеров и фибрилл являются нейротоксичными и триггируют потерю дендритных шипиков в зрелых первичных мышиных Г нейронах. Затем, в покоящейся первичной мышиной микроглии, A β 42 фибриллы вызывают паттерн экспрессии воспалительных генов, типичных для классического воспалительного ответа, вызванного инфекционными агентами (т. е, бактериальным токсином липополисахаридом). И наоборот, A β 42 олигомеры никогда не вызывают микроглиальный воспалительный ответ, применялись ли одни, в комбинации с нейрон-выведенными секреторными факторами или в контакте с нейронами. Иными словами, микроглия сильно реагирует на A β 42 фибриллы, но не чувствительна к A β олигомерами-вызванному нейрональному повреждению. Это внушает, что ранние нейротоксичные формы могут избежать детекцию микроглией, ведущую к хронически разворачивающейся амилоидной патологии при БА [Ferrera D. et al., 2014]. По мнению Мошера Ирвинг и Висс Кораи [Irving M., Wyss-Coray T., 2014], микроглия, в качестве иммунных клеток в

ЦНС, уже давно субъект изучения при БА в поле их драматических ответов на патофизиологию заболевания. С различными крупно-масштабными генетическими исследованиями в последние годы вовлечение микроглиальных молекул в БА и потенциальная значимость этих клеток становится более выдающейся, чем предполагали ранее. Поскольку болезнь тесно связывается с возрастом, возможно не полностью неожиданно, что микроглия при БА доступна некоторым фенотипам зрелой микроглии. Тем не менее, относительное воздействие обеих условий на микроглию менее часто рассматривается в созвучии. Помимо того, микроглиальная «активация» и «нейровоспаление» вообще анализировались в исследованиях нейродегенерации, но плохо определена концепция, которая действительно охватывает множественные клеточные процессы. В этом обзоре перечисляются 6 определенных функций микроглии и обсуждаются специфические эффекты как старения, так и БА. Вызовом внимания к общим чертам этих двух состояний, авторы надеются вдохновить на новые достижения при прохождении через микроглиальные механизмы [Irving M., Wyss-Coray T., 2014].

В заключение, А β играет стержневую роль в прогрессии БА через нейротоксичные и воспалительные эффекты. С одной стороны, она связывается с микроглией и активирует ее для выработки воспалительных медиаторов. С другой стороны, А β очищается микроглией через рецептор-опосредованный фагоцитоз и деградацию. В обзоре Юу и Юе [Yu Y., Ye R., 2014] фокусируется внимание на микроглиальных мембранных рецепторах, которые связывают А β и вкладывают в микроглиальную активацию и/или А β фагоцитоз и очищение. Эти рецепторы могут быть категоризованы в отдельные группы. Рецепторы мусорщики (SRs) включают мусорный рецептор А-1 (SCARA-1), MARCO, мусорный рецептор В-1 (SCARB-1), CD36 и рецептор для выдвижения вперед RAGE, GPCRs, FPR2 и CMKLR1. Имеются также привлекающие рецепторы (TLRs), включающие TLR2, TLR4 и co-receptor CD14. Функционально, SCARA-1 и CMKLR1, вовлекаемые в усвоение А β , и RAGE, ответственные за активацию микроглии и выработку

провоспалительных медиаторов, опосредующих Аβ связывание CD36, CD36/CD47/aβ1-integrin, CD14/TLR2/TLR4 и FPR2 представляют обе функции. Дополнительно, MARCO и SCARB-1 также возбуждают способность связывать Аβ и могут вовлекаться в прогрессию БА. Далее фокусируется внимание на экспрессии и распределении этих рецепторов в микроглии и их роли во взаимодействии микроглии и Аβ. Наконец, обсуждается потенциальное терапевтическое значение этих рецепторов при БА [Yu Y., Ye R., 2014].

1.4. УЧАСТИЕ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Многочисленные изучения демонстрируют нарушения центральной врожденной иммунной системы при БА. По Холмсу и Бутхарту [Holmes C., Butchart J., 2011] животные и человеческие изучения доказывают тесную коммуникацию между системной и центральной врожденной иммунной системами. Животные модели нейродегенерации показывают свидетельство преувеличенного центрального врожденного иммунного ответа, сопровождающего системное воспаление. Клинические изучения БА представляют доказательство повышенного когнитивного снижения и преувеличенного нездорового поведения в ответ на системное воспаление. Распознавание этого коммуникационного пути предложит альтернативное объяснение для большинства признанных рисков факторов в развитии и прогрессии БА и выдвинет на передний план потенциал манипуляции системной врожденной иммунностью в качестве нового терапевтического достижения [Holmes C., Butchart J., 2011]. Свыше последней декады процесс воспаления в фокусе повышающегося интереса в поле БА, не только для его потенциальной роли в нейрональной дегенерации, но также в качестве перспективной терапевтической мишени. Однако, согласно Бирху и соавт. [Birch A. et al., 2014] недавние исследования в этом поле предусмотрели дивергентный исход, в значительной степени обязанный применению различных моделей и различным стадиям заболевания, когда исследования были осуществлены. Теперь принято, что микроглия и возможно астроциты, изменяют свой активационный фенотип в течение старения и стадии болезни, и поэтому важные факторы имеются ввиду для определения функции различных воспалительных

компонентов, а также потенциальной терапии. Модуляция воспаления применяющая животные модели БА предлагает возможность для исследования воспалительных компонентов индивидуально и манипуляции воспалительными генами в APP и трансгенным тау независимо. Это также предлагает некоторую подсказку по механизмам которыми эти факторы могут аффекировать БА патологию. В обозрении авторов изучаются различные трансгенные подходы и лечение, которые сообщены для модуляции воспаления применением животных моделей БА. Эти изучение предусматривает свидетельства, что воспаление связывается с повышением генерации A β , A β агрегацией и тау фосфорилированием. Однако, альтерации по тау фосфорилиции могут быть независимыми от изменений в уровнях A β посредством этих воспалительных медиаторов [Birch A. et al., 2014]. Повышенная выработка A β и альтерированный ход развития (обработка) тау при БА ассоциируется с синаптической дисфункцией, нейрональной гибелью и когнитивными и поведенческими дефицитами. Нейровоспаление также выдающаяся особенность БА мозга и многочисленные свидетельства показывают, что воспалительные события играют значительную роль в модулировании прогрессии БА. Согласно Филипсу и соавт. [Phillips E. et al., 2014] роль микроглии в БА воспалении уже давно признана. Существенные свидетельства теперь демонстрируют, что астроцитом-опосредованные воспалительные ответы также влияют на развитие патологии, синаптическое здоровье и нейродегенерацию при БА. Различные анти-воспалительные терапии, имеющие мишенью астроциты показывают значительный бенефис на модели болезни, в особенности в отношении тау-ассоциированной нейродегенерации. Однако, эффективность этих подходов сложная, так как модуляция воспалительных путей часто имеет противоположные эффекты на развитие тау и амилоидной патологии, и зависит от точного фенотипа и активности астроцитов в различных клеточных средах. Повышенное понимание взаимодействий между астроцитами и нейронами при различных условиях требуется для развития безопасной и эффективной на астроците-основанной терапии при БА и связанных НБ [Phillips E. et al., 2014]. Согласно Дезси и соавт. [Dézsi L. et al., 2015] астроциты, ранее предполагаемые служившими просто поддерживающей ролью для нейрональной сети, недавно показаны играющими активную роль в синаптической

дисфункции, ухудшении гомеостаза, воспалении, а также эксайтотоксичности в отношении БА патологии. Обзор авторов фокусируется на патомеханизме БА с специальным вниманием к роли астроцитов, эксайтотоксичности и альтерациям метаболизма кинуренина в развитии болезни. Коррекция нейропротекторного/нейротоксического дисбаланса в кинурениновом пути может представить новую мишень для фармакологических интервенций при деменции, относимой к НБ [Dézsi L. et al., 2015]. Гомез-Никола и Боше [Gomez-Nicola D. and Boche D., 2015] считают, что так как изучения по БА «genome-wide» ассоциации подчеркивают воспаление как драйвер болезни скорее, чем следствие текущей нейродегенерации, многочисленные изучения совершены для идентификации специфических иммунных профилей, ассоциируемых со здоровьем, старением или больным мозгом. Однако, эти изучения совершены главным образом *in vitro* или на животных моделях, которые повторяют лишь некоторые аспекты патофизиологии человеческой БА. В обзоре обсуждается доступность человеческой «post-mortem» ткани через мозговые банки, ограничения ассоциируемые с его применением, доступность технических инструментов, и нейроиммунные аспекты для проверки (утверждения) в человеческом мозге экспериментальных наблюдений, происходящих от животных моделей [Gomez-Nicola D. and Boche D., 2015]. Как отмечают Хенека и соавт. [Heneka M. et al., 2015] увеличивающиеся свидетельства предполагают, что БА патогенез не ограничивается нейрональным отсеком, а включает стабильное взаимодействие с иммунологическими механизмами мозга. «Misfolded» и агрегированные протеины связываются с образцами рецепторов рекогниции на микроглии и астроглии и триггируют врожденный иммунный ответ, характеризуемый высвобождением воспалительных медиаторов, которые вкладывают в прогрессию болезни и тяжесть. «Genome-wide» анализ полагает, что некоторые гены которые повышают риск спорадической БА кодируют факторы, которые регулируют глиальный клиренс «misfolded» протеинов и воспалительную реакцию. Наружные факторы, включающие системное воспаление и ожирение, вероятно для вмешательства в иммунологические процессы и последующее содействие прогрессии болезни. Модуляция рисков факторов и мишень этих иммунных механизмов может

вести к будущим терапевтическим или профилактическим стратегиям при БА [Heneka M. et al., 2015]. Согласно Латтаи соавт. [Latta C. et al., 2015] нейровоспаление уже давно известно как патология сопровождающая БА. Микроглия, окружающая амилоидные бляшки в мозге была описана в оригинальной публикации Алоис Альцгеймера. Только совсем недавно однако имеется наиболее полное понимание разнообразной роли воспаления при НБ таких, как БА. В то время как пробелы в нашем знании сохраняются, и изобилуют противоречивые данные в этом поле, наше понимание сложностей и гетерогенных функций воспалительного ответа при БА значительно улучшены. Авторы в обзоре обсуждают некоторые роли воспаления при БА, в частности, как понимание гетерогенности в индивидуальном воспалительном ответе может быть применено в терапевтическом развитии и как механизм персонализирующий наше лечение болезни [Latta C. et al., 2015]. Становится все более очевидным, что нейровоспаление играет значительную роль в патофизиологии БА. Обзор Фенджин и Линлана [Fengjin Z., Linlan J., 2015] суммирует текущее состояние исследования относящегося к БА, фокусируясь на связях между нейровоспалением и некоторыми воспалительными факторами при БА. Среди этих связей обсуждается дисфункциональный ГЭБ и альтерации в функциональных ответах микроглии и астроцитов в этом процессе. Более того, суммируется и обсуждается роль внутриклеточных сигнальных путей, включающих митоген-активируемые протеинкиназные пути, ядерный фактор-каппа. В каскад и «NF-κB» (повсеместный транскрипционный фактор, активируемый разнообразными проатерогенными стимулами, такими как воспалительные цитокины, липополисахариды, ОС, физические воздействия) и пероксисома пролифератор-активированные рецептор-гамма транскрипционные факторы. Наконец, также обозревается дисрегуляция контроля и высвобождения про- и анти-воспалительных цитокинов и классическая БА патология (амилоидные бляшки и нейрофибриллярные связки) [Fengjin Z., Linlan J., 2015]. Многочисленные свидетельства установили роль нейровоспаления при БА и БП патологии. Такие воспалительные компоненты как микроглия, астроциты, взаимодополняющая система и цитокины связаны с нейровоспалением в ЦНС. Более конкретно, согласно Аламу и соавт. [Alam Q. et al., 2016] цитокины обнаружено играют центральную роль в нейровоспалении БА и БП.

Многочисленные изучения продемонстрировали ненормально поднятые уровни воспалительных цитокинов таких, как IL-1, TNF у БА и БП пациентов. Активированные микроглиальные клетки показаны вовлекаемыми в секрецию про-воспалительных цитокинов таких, как IL-1, IL-6, TNF-и TGF, посредством этого вкладывающих в прогресс НБ. Более того, изучения по патогенезу БА продемонстрировали, что микроглия вырабатывает А β , который сам является про-воспалительным и причиняет активацию отдельных воспалительных компонентов. Сходным образом, хроническое воспаление, причиняемое микроглиальными клетками, является фундаментальным процессом, вовлекаемым в деструкцию нейронов, ассоциированную с выработкой ДА у БП пациентов. Таким образом, имеется необходимость исследовать ключевые воспалительные компоненты в патогенезе БА и БП в порядке полного понимания коренной причины и установления существенного звена между этими двумя заболеваниями. Такое знание может помочь в лучшем менеджменте и лечении БА и БП [Alam Q. et al., 2016]. Согласно Минтеру и соавт. [Minter M. et al., 2016], нейровоспаление давно замешано в БА патологию, но его вклад в прогрессию болезни все еще непонятен. Недавние свидетельства внушают, что различные А β комплексы взаимодействуют с микроглиальными и астроцитными выраженными образцами рецепторов опознания, которые инициируют врожденную иммунность. Этот процесс вовлекает секрецию провоспалительных цитокинов, хемокинов и генерацию РФК, которые в избытке, управляют дисрегулированным иммунным ответом, имеющим вклад в нейродегенерацию. Механизмы, которыми нейровоспалительный ответ может влиять на выработку А β , агрегацию и, в конечном счете, клиренс теперь становится ключевым полем, будущая терапевтическая интервенция может замедлить прогрессию БА. Обозреваются свидетельства, поддерживающие комбинированную нейровоспалительно-амилоидную гипотезу для патогенеза БА, описывающую ключевые клеточные типы, пути и вовлекаемые медиаторы [Minter M. et al., 2016]. По мнению Калсоларо и Эдисону [Calsolaro V., Edison P., 2016], отдельные попытки сделаны для лечения БА применением анти-амилоидной стратегии с разочарующими результатами. Ясно, что «АСН» одна не может полностью объяснить нейрональное повреждение при БА, как засвидетельствовано

аутопсией, так и имейджинг результатами. Нейровоспаление играет значительную роль в НБ, в то время как продолжаются дебаты относительно его точной роли, протекторной или пагубной. Обзор сфокусирован на потенциальном механизме глиальной активации и как локальные и системные факторы влияют на прогрессию болезни. Сфокусированы на нейровоспалении при БА, в особенности, в ранней стадии, яростном цикле глиальной заправки, высвобождении провоспалительных факторов и нейрональном повреждении. Обозреваются свидетельства от «imaging» исследований, относящихся к временному взаимодействию между амилоидным депозитом и нейровоспалением, влиянию системного воспаления на глиальную активацию, как в острой, так и хронической стимуляции и значимости воспаления как диагностической и терапевтической мишени [Calsolaro V., Edison P., 2016]. Как отмечает Замолодчиков и Стрикланд [Zamolodchikov D., Strickland S., 2016], БА часто характеризуется васкулярной патологией, прокоагулянтным состоянием и хроническим воспалением. Механизмы в основе этих ненормальностей при БА неясны. Обозревается свидетельство для роли с БА-ассоциированным пептидом А β в содействии воспалению и тромбозу при БА, через его взаимодействие с циркулирующими протеинным фактором XII и фибриногеном [Zamolodchikov D., Strickland S., 2016].

1.6. ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ

По мнению Донг Ксиао-Ксиа и соавт. [Dong Xiao-xia et al., 2009], стержневая роль эксайтотоксичности в НБ приобретает все большее признание, но механизмы, через которые она участвует в нейродегенерации, все еще нуждаются в дальнейших исследованиях. Чрезмерная активация глутаматных рецепторов возбуждающими аминокислотами ведет к многочисленным отрицательным последствиям, включающим ухудшение кальциевого буферирования, генерацию свободных радикалов, активацию митохондриальной переходной проницаемости и вторичную эксайтотоксичность. Недавние изучения вовлекают эксайтотоксичность в различные нейропатологические условия, выдвигая в качестве предположения, что НБ с определенной генетической

этиологией могут предоставить эксайтотоксичности участие в качестве общего патологического пути. Таким образом, понимание путей вовлекаемых в эксайтотоксичность является критически важным для будущего клинического лечения большинства НБ [Dong Xiao-xia et al., 2009]. Хаинд и соавт. [Hynd M. et al., 2004] отмечают, на основе растущего количества доказательств, что в системах применение возбуждающей аминокислоты L-Glu может лежать в основе патогенных механизмов: гипоксия-ишемия, эпилепсия и хронические НБ, болезнь Гантингтона и БА. Почти все нейроны в ЦНС содержат NMDA подтип L-Glu рецепторов, которые могут опосредовать пост-синаптический Ca^{2+} приток. Эксайтотоксичность в результате чрезмерной активации NMDA рецепторов может усилить локальную уязвимость нейронов образом в соответствии с нейропатологией БА, как следствие альтерированного регионального распределения NMDA рецепторных подтипов [Hynd M. et al., 2004]. Согласно Кодл и Зангу [Caudle W., Zhang J., 2009] глутаматная эксайтотоксичность, опосредованная AMPA/kainate типом глутаматных рецепторов, повреждает не только нейроны, но и миелин-продуцирующую клетку в ЦНС, олигодендроцит. При множественном склерозе олигодендроциты и некоторые аксоны погибают в результате воспалительной атаки на ЦНС. Поэтому, поскольку глутамат высвобождается в большом количестве активацией иммунных клеток, авторы ожидают, что в течение воспаления при множественном склерозе глутаматная эксайтотоксичность может вкладывать в повреждение. Решено было это применением AMPA/kainate антагониста NBQX для лечения мыши, сенситизированной для экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, демиелинизирующей модели, которая имитирует большинство клинических и патологических признаков множественного склероза. Лечение результативалось в существенное улучшение болезни, повышенное выживание олигодендроцитов и редуцированную дефосфорилиацию нейрофиламента Н, индикатора аксонального повреждения. Несмотря на клинические различия лечение NBQX не имело эффекта на величину повреждения и не редуцировало степень воспаления ЦНС. В дополнение, NBQX не альтерировал пролиферативную активность антигеном-заправленных Т клеток in vitro, далее показывающих недостаток эффекта на иммунную систему. Итак, глутаматная

эксайтотоксичность, видимо важный механизм в аутоиммунной демиелинизации, и его AMPA/kainate антагонисты могут оказать эффективную терапию при множественном склерозе [Caudle W., Zhang J., 2009]. Арундин и Тимански [Arundine M., Tymianski M., 2003] считают важным молекулярные механизмы кальций-зависимой нейродегенерации при эксайтотоксичности. Эксайтотоксичность вкладывает в нейрональную дегенерацию при острых заболеваниях ЦНС, включающих ишемию, травму и эпилепсию и может играть роль также при хронических болезнях таких как АЛС. Ключевые медиаторы эксайтотоксического повреждения - ионы Ca (Ca^{2+}), которые при физиологических условиях регулируют множество клеточных процессов, включающих клеточный рост, дифференциацию и синаптическую активность. Соответственно, гомеостатические механизмы существуют для поддержки низкой внутриклеточной Ca^{2+} концентрации, так что Ca^{2+} сигналы сохраняются локализованными пространственно и во времени. Это осуществляет множественные независимые Ca-опосредованные сигнальные пути, встречающиеся в одной и той же клетке. При эксайтотоксичности чрезмерное высвобождение глутамата может вести к нарушению Ca^{2+} гомеостаза. Глутаматная активность постсинаптических рецепторов включает ионотропные NMDA, AMPA, и каиновые рецепторы. При своей активации они открывают ассоциированные ионные каналы для разрешения притока Ca^{2+} и Na^{+} ионов. Хотя физиологическое повышение внутриклеточного Ca^{2+} заметное для нормального функционирования клетки, чрезмерный приток Ca^{2+} вместе с каким-либо высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных отсеков может сокрушить Ca^{2+} -регуляторные механизмы и вести к клеточной гибели. Несмотря на то, что Ca^{2+} дисрегуляция первостепенная для нейродегенерации, точный механизм, которым Ca^{2+} ионы действительно опосредуют эксайтотоксичность менее ясны. Одна гипотеза изложена в обзоре авторов, внушающая, что Ca^{2+} -зависимая нейротоксичность встречается после активации определенных сигнальных каскадов в нисходящем направлении от ключевых пунктов Ca^{2+} вхождения в синапсы, и что триггеры этих каскадов физически ко-локализованы с специфическими глутаматными рецепторами [Arundine M., Tymianski M., 2003]. Таким образом суммируется важность Ca^{2+} регуляции в млекопитающем нейроне и гипотеза эксайтотоксичности и фокус на молекулярных

детерминантах, глутаматным рецептором-опосредованным эксайтотоксичным механизмом. Согласно Эспозито и соавт. [Esposito Z. et al., 2013], хотя уточнены и расширены молекулярные методы, развитые для диагноза БА в ранней фазе, фармакологическое лечение все еще представляет неразрешенную тему. Возникает наибольший прогресс болезни, наибольшая неэффективность антидеменционных средств. Новые и ободряющие результаты из экспериментальных работ указывают, что глутаматный путь может играть существенную роль в патогенезе, начиная с ранних стадий болезни. Отдельные экспериментальные данные вместе с клиническим применением неконкурентоспособного NMDA антагониста мемантина усиливает эту идею. К несчастью, окончательные данные по глутаматергической трансмиссии, вовлекаемой при БА, все еще неполные. Более того, клинические результаты показывают лишь временно ограниченные эффекты мемантина. В настоящее время мемантин, показанный для умеренно-тяжелых случаев БА, показание, которое может ограничить ее эффективность и сотрясти деменцию БА. Ассоциация мемантина с антихолинэстеразными ингибиторными соединениями, применяемая для лечения симптомов деменции кажется бенефисной как в экспериментальных, так и клинических изучениях. Поэтому, холинергическая и глутаматергическая дисфункция встречается рано при БА, управление соответствующего лечения в ранних стадиях болезни может представлять допустимый вариант от начала когнитивного спада. Более того, для лучшей оценки эффективности соединения, должна быть рассмотрена цель награды для ассоциации недавно введенных биомаркеров с клиническим БА профилем [Esposito Z. et al., 2013]. Как отмечает Онг и соавт. [Ong W.-Y. et al., 2013] прогресс предпринят в идентификации возможных патогенных факторов и новых генов в развитии БА. Большинство из них могущих вложить в «медленную эксайтотоксичность», определены как нейрональная потеря, обязанная чрезмерному возбуждению как следствию снижения энергетической выработки, обязанной, к примеру, изменению в инсулиновом рецепторном сигнале; или рецепторной ненормальности, такой как тау-вызванная альтерация NMDA рецепторной фосфорилиции. Как результат, глутамат приносит нейротоксичность в концентрации, которая в норме не показывает токсичность. При БА, NMDA рецепторы чрезмерно

возбуждены глутаматом тоническим манером скорее, чем фазическим. Более того, у продромальных (предшествующих) БА субъектов, функциональный «MRI» выявил в нервной сети повышение активности относительно базовой линии скорее, чем недостаток активности. Это может быть попыткой компенсировать редуцированное число нейронов, или отражением медленной эксайтотоксичности. Обозреваются возможные звенья между БА патогенными факторами, такими как APP/A и тау; новые рискованные гены, включающие кластерин, к фосфатидилинозитол-привязанный клатрин сборный протеин, комплементный рецептор 1, преодолевающий интегратор 1, АТР-привязанный сменный модуль транспортер 7, мембрану охватывающее 4-домен суб-семейство А, CD2-ассоциированный протеин, слюнной к кислоте-привязанный иммуноглобулин-подобный лектин, и эфрин рецептор А1; метаболические изменения, включающие инсулин резистентность и гиперхолестеринемию; липидные изменения, включающие альтерации в мозговых фосфолипидах, холестерол и керамиды; глиальные изменения, аффлектирующие микроглию и астроциты; альтерации в мозговых железах и ОС; и медленная эксайтотоксичность. Лучшее понимание возможных молекулярных звеньев между патогенными факторами и медленной эксайтотоксичностью может сообщить нам понимание болезни, и проложить путь в направлении новых терапевтических стратегий для БА [Ong W.-Y. et al., 2013]. Наконец, Паула-Лима и соавт. [Paula-Lima A. et al., 2013], отмечают, что глутаматные рецепторы кажется центрально вовлекаются в синаптическую мишень посредством АβOs. Однажды связанные с нейроном АβOs дисрегулируют активность и уменьшают поверхностную экспрессию как NMDA, так и AMPA типов глутаматных рецепторов, повреждающих сигнальные пути, вовлекаемые в синаптическую пластичность. В экстраклеточном окружении, АβOs содействует аккумуляции возбуждающих аминокислот, глутамата и D-серина. Это ведет к чрезмерному возбуждению глутаматных рецепторов, триггирующих ненормальные кальциевые сигналы с вредными воздействиями на нейроны. Авторами обозреваются ключевые находки, связывающие АβOs с дисрегуляцией глутаматной нейротрансмиссии и вовлечение его как первичного механизма синаптической недостаточности при БА. Также обсуждаются стратегии противодействия влиянию АβOs на возбуждающую

нейротрансмиссию. В особенности, обзревается доказательство, показывающее, что индуцирование нейрональной гиперполяризации через активацию тормозных GABA_A рецепторов предотвращает АβО-вызванную эксайтотоксичность, внушающую, что это может составить возможный терапевтический подход при БА [Paula-Lima A. et al., 2013].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведены исследования на 33 половозрелых крысах–самцах Альбино, массой 200–250 гр., в 3 сериях экспериментов: 1. на интактных; 2. на амилоидной модели БА, индуцированной билатеральным ИЦВ Аβ 25–35; 3. и с протекцией Галармином (обогащенного пролином пептида – PRP-1), из расчета 10γ/100 г (со следующего дня 7 инъекций через день), фармакологические, иммунологические и биохимические возможности и спектр воздействия которого представлены на Схеме 1. При проведении экспериментов строго следовали «правилам ухода за лабораторными животными» (публикации НИИ № 85-23, 1985 год). ИЦВ введение токсического олигомера Аβ 25-35 осуществляли в условиях нембуталного наркоза (40 мг/кг, в/б) по координатам стереотаксического атласа (AP–1, L±1.5, DV+3.5 мм) [Paxinos, Watson, 2005]. Вводили по 3 мкл 10⁻⁹ М фрагменты бета-амилоидного пептида Аβ 25–35 (1 мг/мл при t 37°С, агрегированного в течение 4 дней) [Maurice, 1998]. До острого эксперимента крысы выдерживались 12 нед. В ряде случаев (на модели БА без протекции, с отведением нейронов Г на ВЧС ЭК, Ам и БЯМ при ВЧС Г), животные выдерживались и более длительные сроки 13-28 нед. После истечения указанного срока у животных с БА производили экстраклеточную регистрацию фоновой и вызванной спайковой активности одиночных нейронов Г, Ам и БЯМ при ВЧС ЭК и СА1 гиппокампа, соответственно. Операции осуществляли на наркотизированных животных (пентобарбитал натрия 40 мг/кгб в/б) в следующей очередной последовательности: фиксация черепа в стереотаксическом аппарате, краниотомия с удалением костей от брегмы до лямбды и отсепаровкой твердой мозговой оболочки. Предварительно животные обездвигивались 1% дитилином (25 мг/кг в/б) и переводились на искусственное дыхание. После краниотомии, стереотаксически ориентированные раздражающие электроды вводили в ипсилатеральную ЭК по координатам того же атласа (AP–11, L±3.5, DV+4.0 мм) и в Г (AP–3,5, L±2.0, DV+4.0 мм), а стеклянный отводящий микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм, заполненный 2М раствором NaCl - погружали в Г (AP–3.5, L±2.0, D+4.0 мм), Ам (AP–3.24, L±5.4-5.8, DV+9.5-10.2 мм) и БЯМ (AP–1.8, L ± 3.0, DV+7.4 мм). ВЧС (100 Гц в течение 1 сек) ЭК и СА1 Г производили посредством прямоугольных толчков

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ПАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

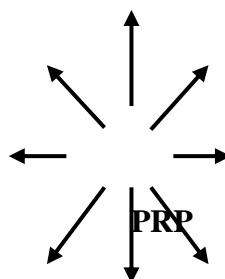
- ↓ фосфолипаза A₂; нормализует метаболизм фосфолипидов;
- ↓ пероксидация липидов;
- ↓ активность каспаз-3 и -9;
- ↑ утилизация ¹⁴C-глюкозы;
- ↑ биосинтез белков;
- ↑ активность креатин киназы;
- ↑ активность каспаз -2 и -6;
- ↑ глицерол-3-фосфат киназа

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И АНТИВИРУСНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ↑ бактериальная активность макрофагов (фагоцитоз, внутриклеточный киллинг бактерий, синтез IL-1, антиген-представляющая функция, аккумуляция и жизнеспособность);
- ↑ выработка антител;
- ↑ выживание мышей при разных инфекциях;
- ↓ рост бактерий во внутренних органах и усиление их удаления из организма;
- ↓ *in vitro* репликация вируса энцефаломиокардита в Her-2 cells;
- ↑ уровень интерферон-γ в митоген-стимулированных мононуклеарах крови.

МИЕЛОПОЭЗ

- восстановление миелопоеза при глубокой лейкопении, вызванной циклофосфамидом на мышцах, инфицированных *Pseudo monas aeruginosa*



ЛИМФОПОЭЗ

- (дифференцировка Т-клеток) • ↑ рост и дифференцировка мышинных фетальных и неонатальных CD4⁺ и CD8⁺ тимоцитов *in vivo* и *in vitro*

ИММУНОМОДУЛЯТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ↑ активация иммуноцитов (пролиферация Т-клеток; функция NT-клеток, макрофагов, моноцитов и нейтрофилов; пролиферация астроцитов и экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6);
- ↓ пролиферация Jurkat клеток (культура клеток человеческой лимфомы) *in vitro*;
- ↑ IL-2-зависимая пролиферация Т-лимфоцитов, антитело-зависимая цитотоксичность Т-клеток и ЛАК-клеток;
- ↑ продукция цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α)

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА

- при гемисекции СМ,
- при интоксикации ядами змей *Vipera Raddei* и *Naja oxiana*,
- при перерезке и краше периферического нерва,
- при БА,
- при БП.

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

- ↑ высвобождение пролактина в общую циркуляцию;
- ↑ экспрессия человеческого гормона роста на мышечных фибробластах (клон BALB/c-GHPRGH).

тока длительностью 0,05 мс и силой 0,10–0,16 и 0,16–0,18 мА, соответственно. Схема экспериментов представлена на Рис. 1.

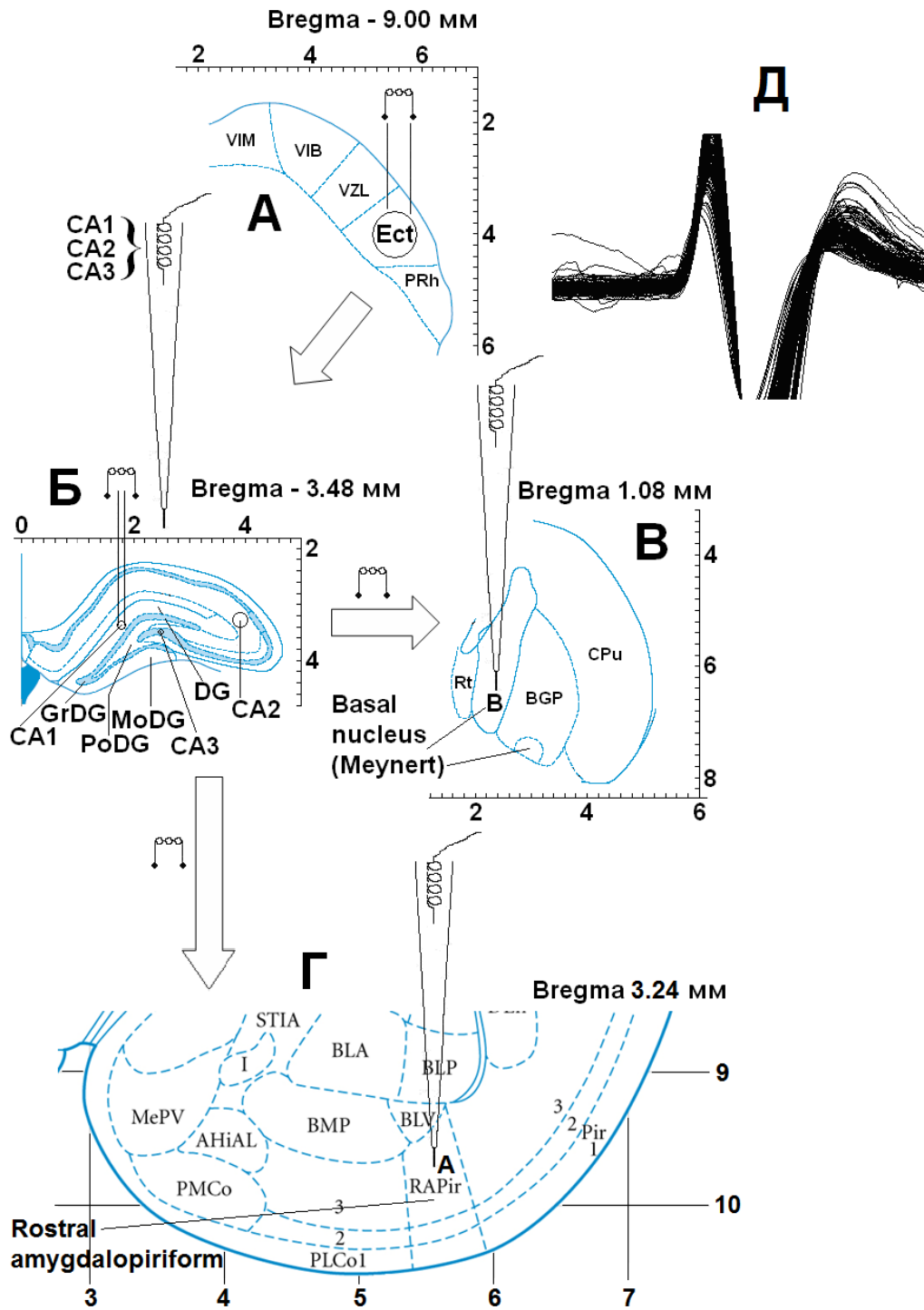


Рис. 1. Схема эксперимента по раздражению ЭК - Ест (А) и отведению из нейронов Г СА1-3 (Б), раздражению СА1 Г (Б) и отведению из БЯМ- В (В) и Ам (Rostral amygdala piriform area) – (Г), характерный потенциал действия (Д), стрелки указывают на направление взаимодействия структур.

Активность проявлялась в виде ТП и ТД с последующей ПТП и ПТД различной латенции, выраженности и длительности. Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности 1584 нейронов: Г (n=366), Ам (n=568) и БЯМ (n=650). Постстимульные проявления активности оценивали on-line регистрацией и программным математическим анализом, позволяющим селекцию спайков амплитудной дискриминацией с выводом «растеров» перистимульного спайкинга нейронов, построением гистограмм суммы и диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Производили далее многоуровневую статистическую обработку в отдельности для пре- и постстимульного отрезков времени и периода ВЧС. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности, а также произвольно избранных испытаний в отдельном нейроне, строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average) с вычислением средней частоты спайков. Анализ полученных данных производили по специально разработанному алгоритму, обеспечивающему достоверность перистимульных изменений межспайковых интервалов. Однородность двух независимых выборок контролировалась t-критерием Стьюдента. С целью повышения статистической достоверности перистимульных изменений межспайковых интервалов использовали также двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test) [Орлов А., 2004], в качестве непараметрического, оценивающего однородность независимых двух выборок. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 10-20 секундный интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста – z-тест, определяющий его асимптотическую нормальность. Учет критических значений в сравнении с таковыми нормального распределения при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001 (для различных испытаний), показывает, что в большинстве случаев спайкинга нейрональной активности при ВЧС статистически значимое изменение достигало как минимум уровня 0.05.

Морфогистохимические исследования проводили методом выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ) [Меликсетян И., 2007] на основе метода Гамори. Данный методический подход основан на выявлении внутриклеточных фосфорсодержащих соединений, занимающих ключевые позиции в обменных энергетических процессах, направленных на сохранение и самовоспроизведение витальных систем. Метод воспроизводим, адекватен, избирательно выявляет КФ, который является важнейшим Ca^{2+} -зависимым маркером деятельности нейрона. И что является важным критерием надежности его использования и в сравнительном аспекте, он высоко воспроизводим как на интактном, так и на патологическом материале. Помимо гистохимического значения, метод представляет определенный морфологический интерес. Полученная картина адекватна, обладает большой информативностью и позволяет судить об определенных звеньях метаболизма исследуемых структур и о морфогистохимических изменениях в мозгу. На светлоокрашенном фоне препарата нервные структуры выявляются четко, постоянно воспроизводимы, что является важным критерием надежности метода. Кусочки мозга фиксировались в 5% нейтральном формалине, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере pH 7.4. Для лучшей стабилизации фосфора и в целях предотвращения аутолиза фиксация производилась при 4°C в течение 48 часов. Из кусочков мозга готовились замороженные срезы толщиной 60 мкм, промывались в дистиллированной воде и переносились в инкубационную смесь для избирательного выявления нервных клеток: 20 мл 0,38% раствора уксуснокислого свинца, 5 мл 1М ацетатного буфера pH 5.6, 5 мл 2% раствора β -глицерофосфата натрия. Инкубацию проводили в термостате при 37°C от 1 до 2-х часов. Затем следовали промывка срезов в дистиллированной воде, проявка в растворе сульфата натрия и, после повторной промывки, заключение в бальзам с последующим описанием препаратов. Считаю необходимым выразить глубокую признательность лаборатории гистохимии, и нейроморфологии, в лице Даниелян Маргариты, за осуществление указанных экспериментов в порядке совместной работы.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ ПОСТСТИМУЛЬНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ НА МОДЕЛИ БА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ.

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов Г на ВЧС ЭК (697 клеток, n=9): в норме (88 клеток, n=1), на модели БА (205 клеток, n=2) и с протекцией Галармином (73клеток, n=2) на 12 нед выдерживания животных. Дополнительно проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов Г на ВЧС ЭК в более длительные сроки 15-16 и 28 нед.

По сравнению с престоимым уровнем в норме и на модели БА (в контроле без протекции), были обнаружены следующие изменения в депрессорных тетанических реакциях. Посредством анализа последних на основе усредненного количества спайков (PETH), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) в нейронах Г на ВЧС ЭК в депрессорной последовательности после 12 нед, по сравнению с престоимым уровнем, выявлена 3.0-кратная тетаническая депрессия, в то время как в норме она достигала 7-кратного; в депрессорно-возбудительной последовательности имело место 7.0-кратное снижение престоимой активности, а в норме – 6.0-кратное (Рис. 2 А, Группы А-Г). В нейронах Г на ВЧС ЭК на модели БА в условиях протекции Галармином ТД в ТД ПТД исчислялась в пределах 2.35-кратного занижения, ниже нормы (7-кратного), а ТД в ТД ПТП – 2-кратного, также ниже нормы (6-кратного) (Рис. 2 Б, Группы А-Г). Постстимульные возбуждающие эффекты изменялись в следующих пределах: на модели БА ТП в ТП ПТП достигала порядка 8.5-кратного завышения, намного выше нормы (4.5-кратного), а ТП в комбинации с ПТД – 3.0-кратного, также

намного, но ниже нормы (10-кратного) (Рис. 2 В, Группы А-Г). В нейронах Г при ВЧС ЭК на модели БА, в условиях протекции Галармином, ТП в ТП ПТП исчислялась в пределах лишь 1.5-кратного завышения, также ниже нормы (4.5-кратного), а ТП в ТП ПТПД – 2.0-

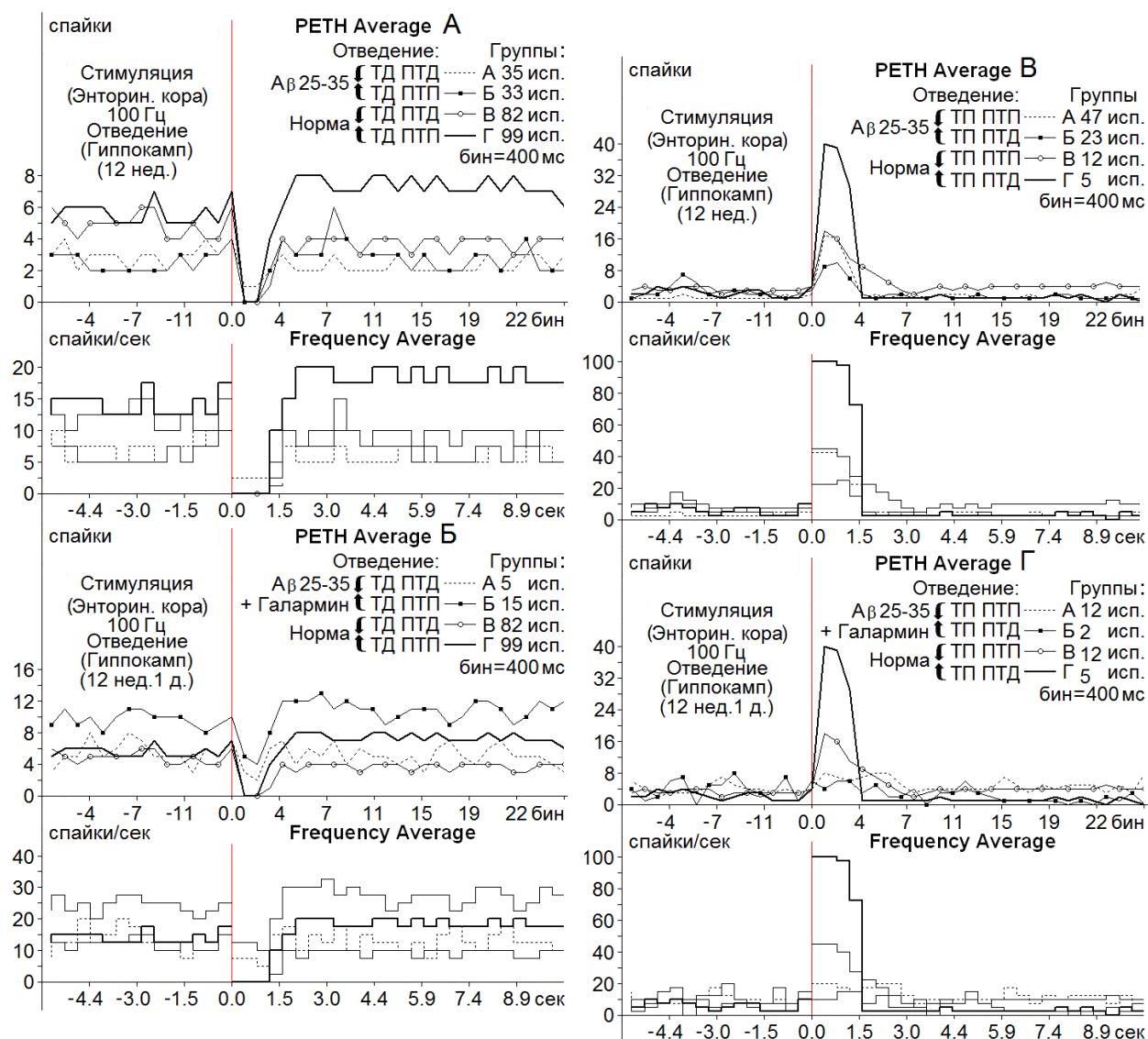


Рис. 2. А-Г – усредненные перистимульные гистограммы (PETN Average) депрессорных (Группы А, В), депрессорно-возбудительных (Группы Б, Г), возбудительных (Группа А, В) и возбудительно-депрессорных (Группа Б, Г) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности нейронов Г при ВЧС ЭК на модели БА (А, В) и в условиях протекции Галармином (Б, Г). Остальные обозначения в рисунке.

кратного, значительно ниже нормы (10-кратного) (Рис. 2 Г, Группы А-Г). Иными словами, на модели БА без протекции, лишь значения ТД в сочетании с ПТП и ТП в ТП ПТП превысили норму, в остальном не достигли ее. В условиях же протекции во всех случаях значения не достигали нормы, а ТП в ТП ПТПД – даже 5-кратно. При сравнении модели без протекции и леченной – в условиях протекции не имело места превалирования значений, в

особенности, в отношении ТД ПТП и ТП ПТП (где разница достигала 4-кратного и 5.66-кратного, соответственно).

На Рис. 3 и 4 на модели БА и в условиях протекции Галармином, соответственно,

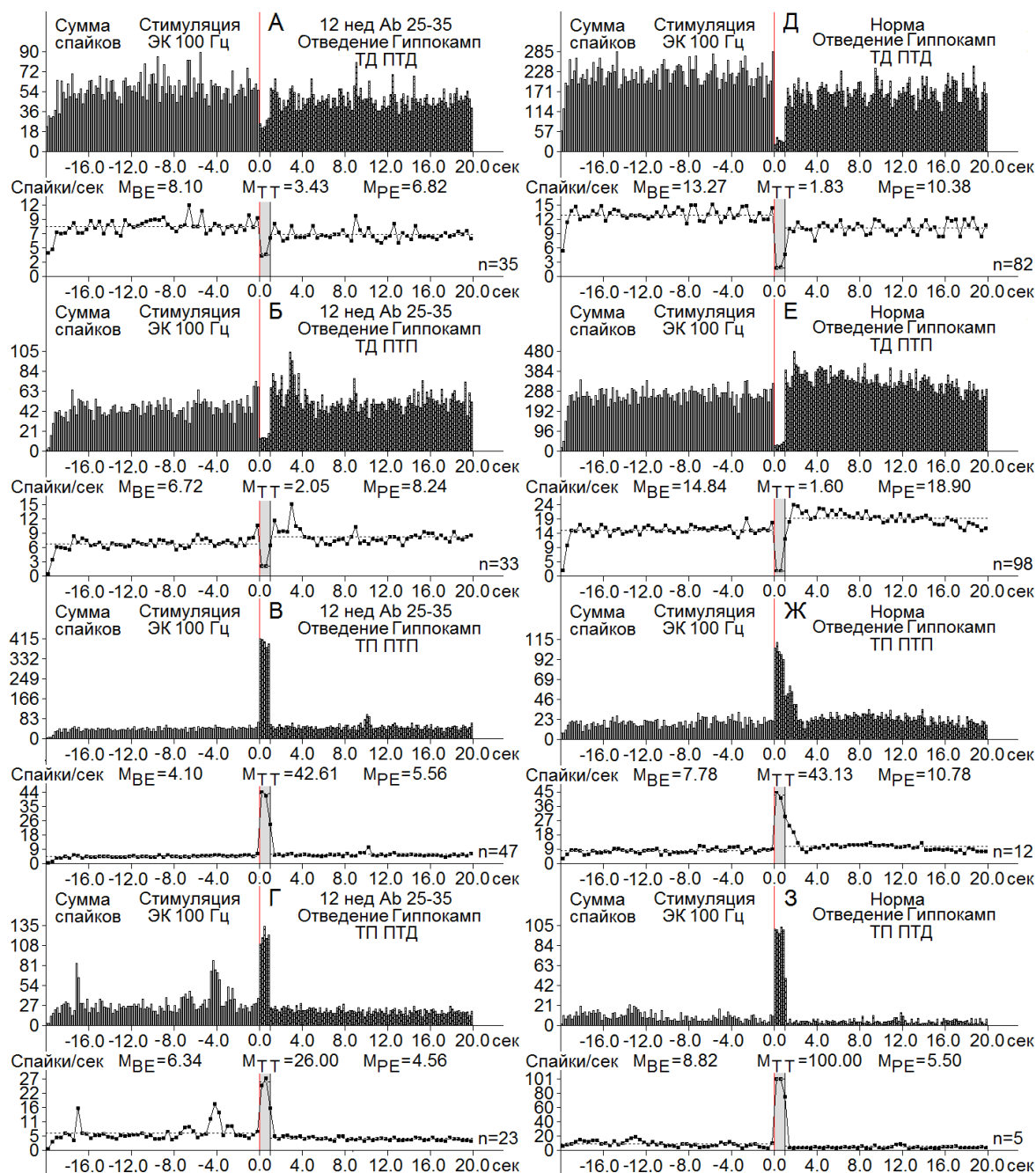


Рис. 3. А-З – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, Д), в сочетании с возбудительными - ТД ПТП (Б, Е), возбудительных – ТП ПТП (В, Ж) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Г, З) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Г, вызванных на ВЧС ЭК на модели БА без протекции (А-Г) и в норме (Д-З). Здесь и в остальных аналогичных рисунках: диаграммы частоты спайков, представленных в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до стимуляции (BE - before event), на время тетанизации (ТТ - time tetanization) и после стимуляции (PE - post event). Справа от диаграмм – количество испытаний (n). Остальные обозначения в рисунке.

представлены депрессорные (А, Б, Д, Е) и возбуждающие (В, Г, Ж, З) тетанические и посттетанические эффекты, в сравнении с нормой, построенные на основе растров

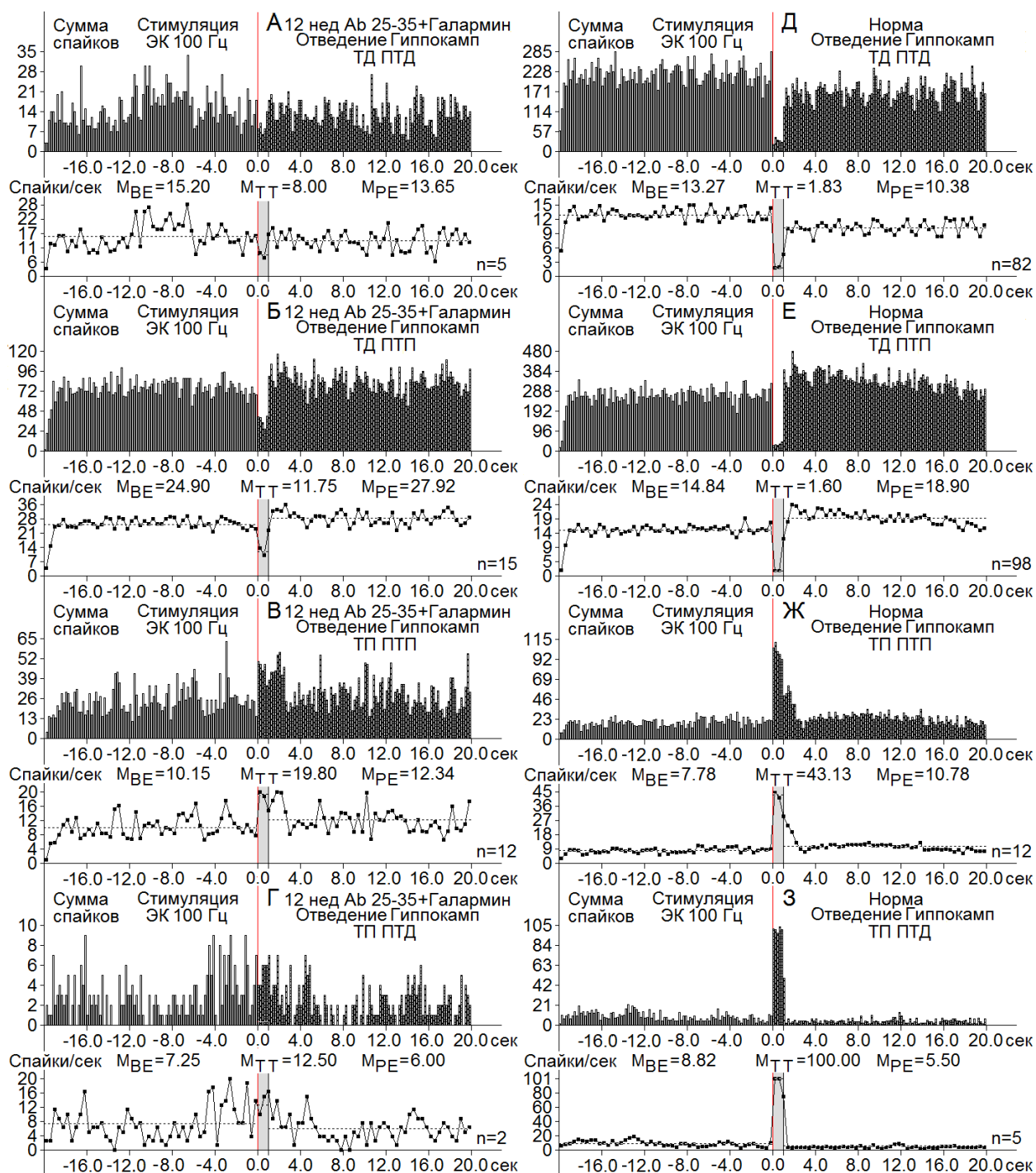


Рис.4. А-З – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, Д), в сочетании с возбуждающими - ТД ПТП (Б, Е), возбуждающих – ТП ПТП (В, Ж) и возбуждительно-депрессорных – ТП ПТД (Г, З) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Г, вызванных на ВЧС ЭК на модели БА с протекцией Галармином (А-Г) и в норме (Д-З).

соответствующих проявлений пре- и постстимульной суммы и диаграмм усредненной частоты спайковой активности Г при ВЧС ЭК.

При оценке относительной степени выраженности выше отмеченных депрессорных и возбудительных эффектов, например диаграмму усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и постстимульных депрессорных, возбудительных и разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов Г при ВЧС ЭК на модели БА после 12 нед выдерживания животных, в условиях протекции Галарминоми в норме, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая явремя ВЧС, получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для более наглядного представления степени выраженности в частотном отображении (в %) экспериментальных данных (Рис. 5).

Иными словами, по степени частотной выраженности сравнение депрессорных и возбудительных тетанических эффектов в одно- и разнонаправленных постстимульных проявлениях активности привело к следующему заключению. Норма превалировала, за исключением возбудительной последовательности. В патологии тетаническая депрессия и потенциация во всех случаях превышали таковые с протекцией, а тетаническая потенциация в возбудительной последовательности намного превысила даже норму, по-видимому из-за эксайтотоксичности.

Исследование относительной степени выраженности постстимульных проявлений активности нейронов Г при ВЧС ЭК на модели БА, в условиях более длительных сроков (15-16 и 28 нед) выдерживания животных, выведенных на основе растров пре – и постстимульных депрессорных, возбудительных и разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов Г при ВЧС ЭК на модели БА (Рис. 6), а также представленных в виде дисковых диаграмм (степени выраженности в частотном отображении), в сравнении с таковыми 12 нед. срока и с нормой (Рис. 7), привел к следующему заключению. С удлинением сроков исследования на модели БА до 15- 28 нед в нейронах Г при ВЧС резко спадает тетаническая потенциация (в обеих последовательностях), в сравнении с нормой и еще больше - с 12 нед сроком (4.63 раза), начиная уже с 15-16 нед. Однако, тетаническая депрессия в депрессорной

последовательности прогрессивно нарастает, превышая параметры 12 нед срока уже с 15-16 нед, к 28 нед и норму; в депрессорно-возбудительной последовательности, наоборот, сначала на 15-16 нед она спадает, по сравнению с 12 нед, а к 28 нед превышает уровень 12

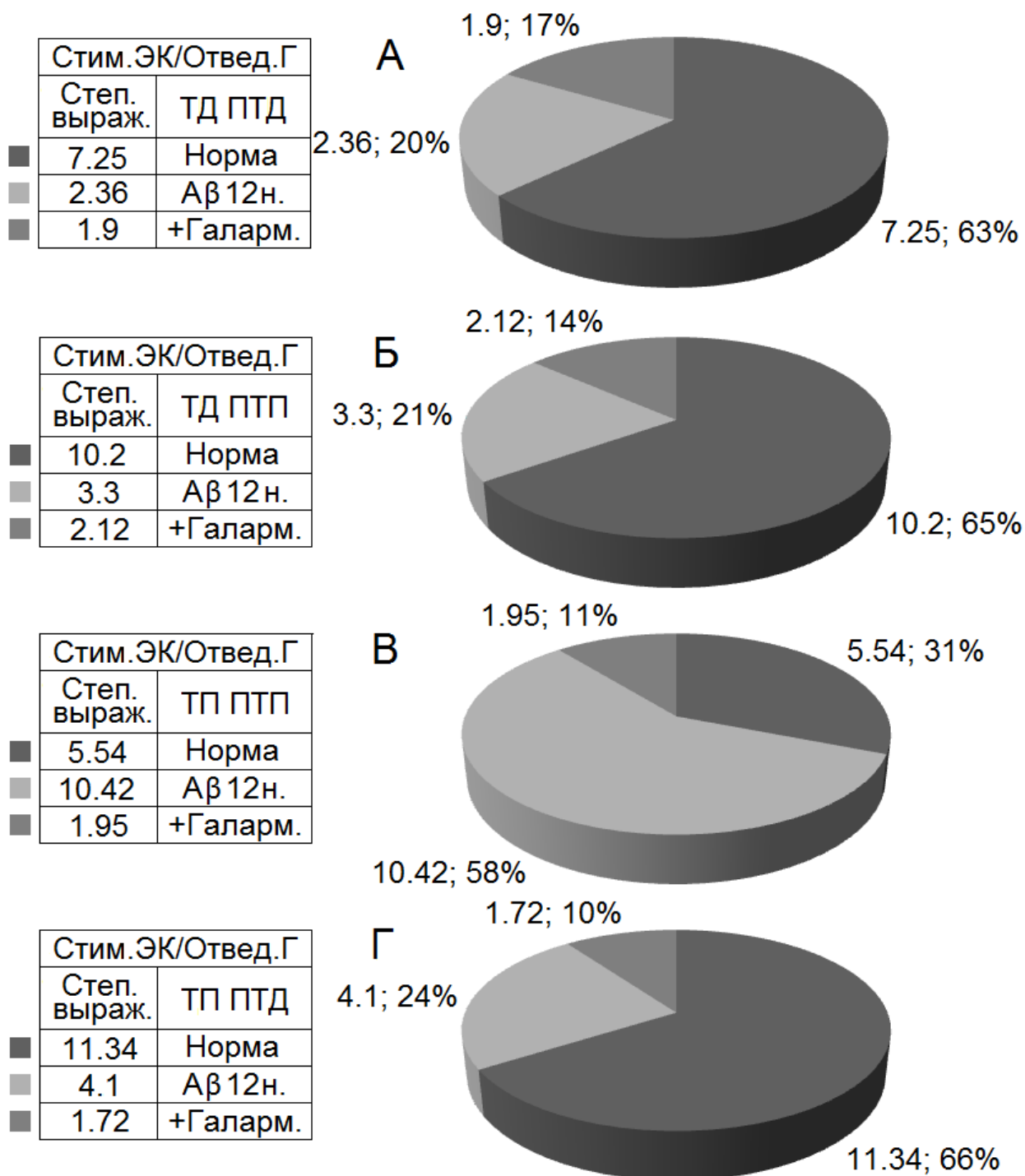


Рис. 5. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов 12 нед спустя после введения Аβ 25-35 в одиночных нейронах Г при ВЧС ЭК на модели БА, в условиях протекции Галармином, в сравнении с нормой. Обозначения здесь и в аналогичных

рисунках: стим. – стимуляция, Отвед. – отведение, степ. выраж. – степень выраженности, н. - неделя. Остальные обозначения в рисунке.

нед, но достаточно не достигает нормы (1.74 раза). Иными словами, в целом, тетаническая депрессия, в качестве протекторных компенсаторных возможностей мозга, срабатывает

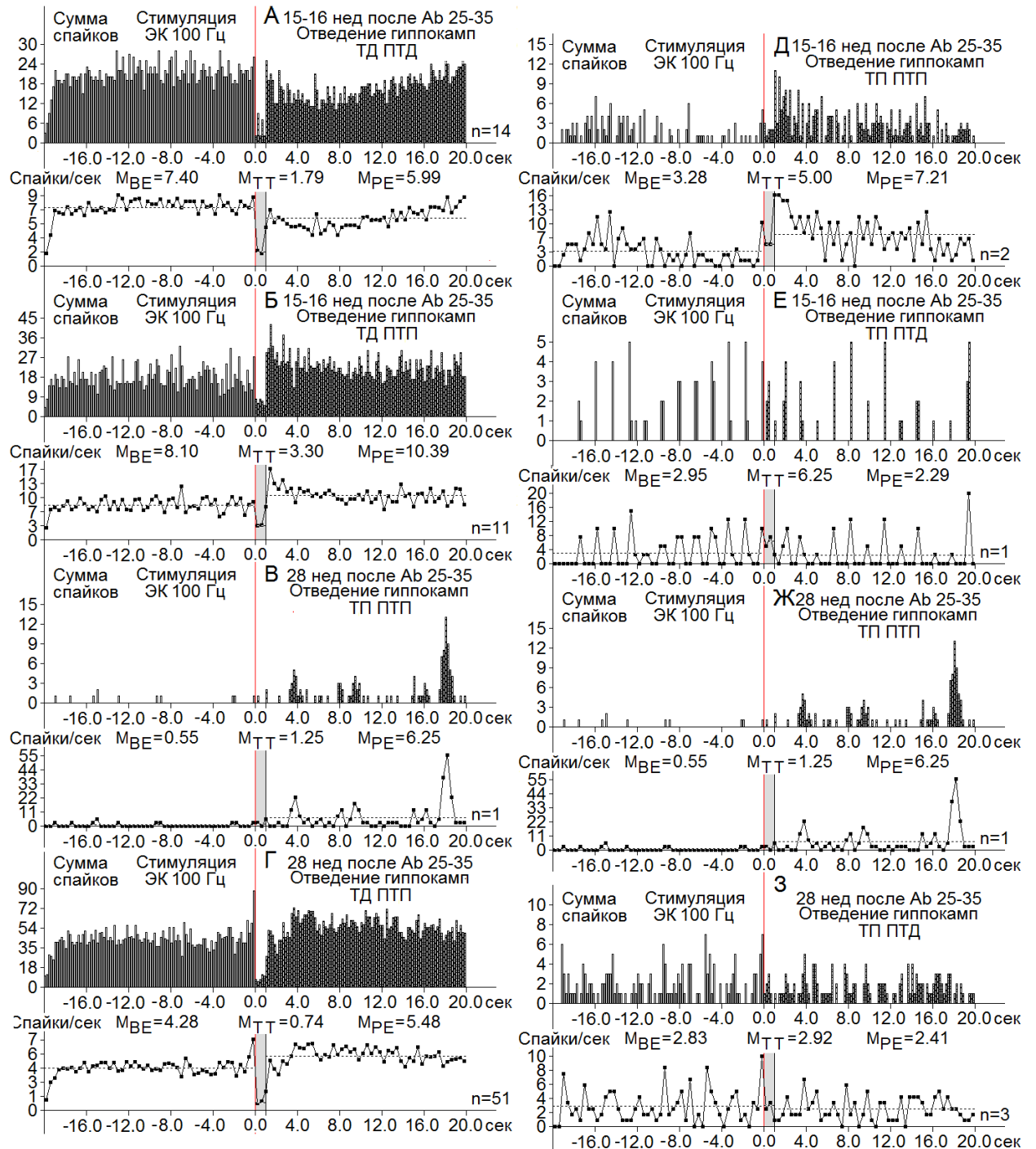


Рис. 6. А-З – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, Д), в сочетании с возбудительными - ТД ПТП (Б, Е), возбудительных – ТП ПТП (В, Ж) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Г, З) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Г, вызванных на ВЧС ЭК на

модели БА 15-16 (А, Б, Д, Е) и 28 (В, Г, Ж, З) нед спустя после введения А 25-35. Остальные обозначения в рис.

лишь в одной постстимульной депрессорной последовательности, а в депрессорно-возбудительной, не достигая уровня нормы, превышает таковой на 12 нед исследования.

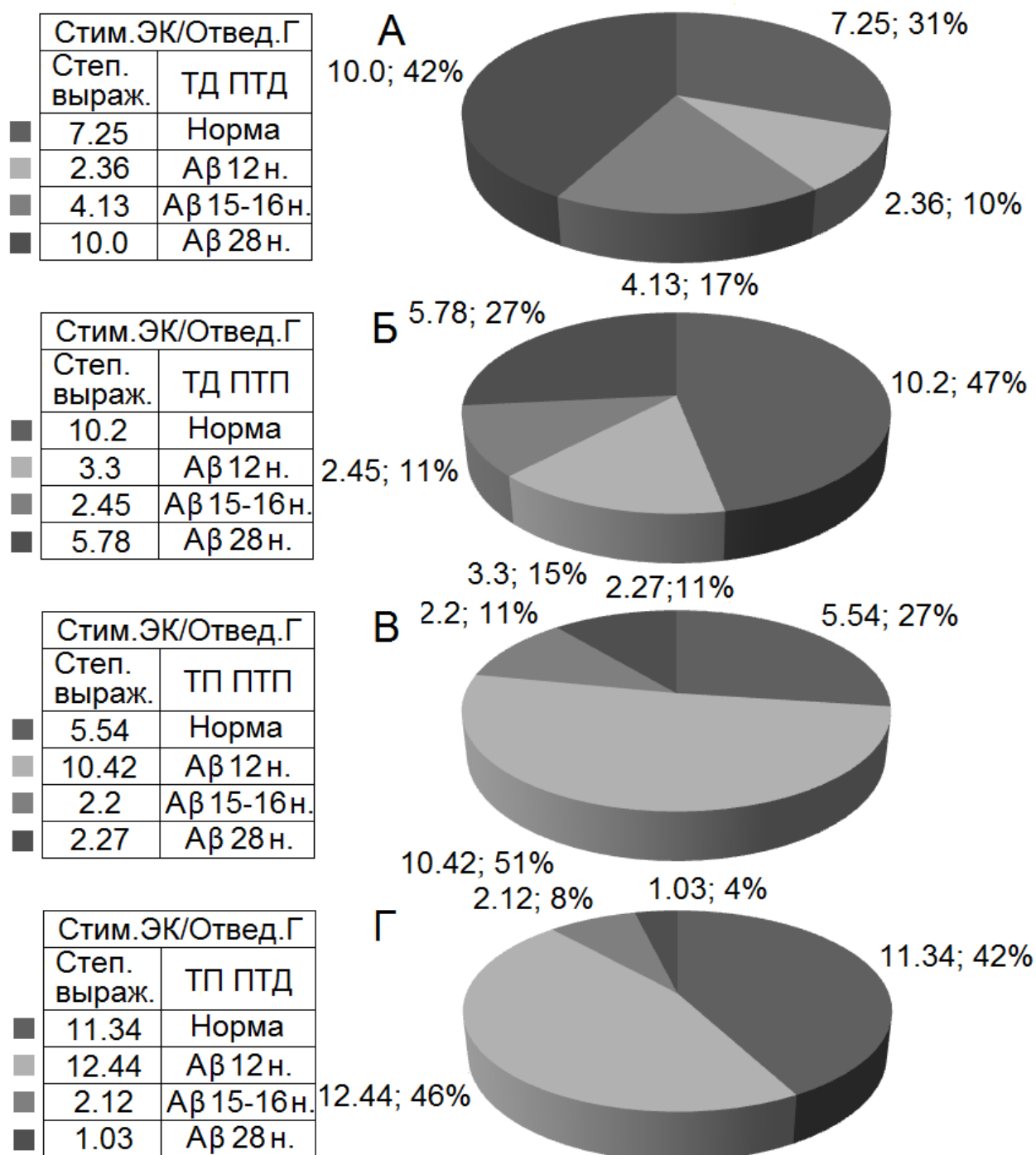


Рис. 7. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов 15-28 нед спустя после введения Аβ 25-35 в одиночных нейронах Г при ВЧС ЭК на модели БА, в сравнении с нормой.

Что же касается возбудительных постстимульных реакций, они фактически полностью и значительно спадают (Рис. 7).

3.2. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ ПОСТСТИМУЛЬНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ АМИГДАЛЫ ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА НА МОДЕЛИ БА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ.

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов Ам на ВЧС ЭК и Г (237+331 нейронов, n=5+6): в норме (35+54 нейронов, n=1+2), на модели БА (103+127 нейронов, n= 2+2) и с протекцией (99+150 нейронов, n=2+2).

По сравнению с престимульным уровнем в норме и на модели БА (в контроле без протекции), были обнаружены следующие изменения в депрессорных тетанических реакциях. Посредством анализа последних на основе усредненного количества спайков (PETH), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) в нейронах Ам на ВЧС ЭК в депрессорной последовательности после 12 нед, по сравнению с престимульным уровнем, выявлена 23.0-кратная тетаническая депрессия, в то время как в норме она достигала лишь 4.25-кратного; в депрессорно-возбудительной последовательности имело место 22.0-кратное снижение престимульной активности, а в норме – также намного меньше (4.66-кратное) (Рис. 8 А). В условиях протекции Галармином ТД в ТД ПТД исчислялась в пределах 2-кратного снижения, меньше нормы (4.25-кратного), а ТД в ТД ПТП – лишь порядка 1-кратного снижения, опять меньше нормы (4.66-кратного) (Рис. 8 Б). Возбудительные постстимульные реакции изменялись в следующих пределах. На модели БА без протекции в нейронах Ам на ВЧС ЭК ТП в ТП ПТП достигала 10.25-кратного превышения престимульной активности, больше нормы (7.83-кратного), ТП в ТП ПТД – 14-кратного превышения, намного больше нормы (2.14-кратного) (Рис. 8 В). В условиях протекции Галармином ТП в ТП ПТП исчислялась порядка 1.66-кратного, значительно меньше нормы (7.83-кратного), а ТП в ТП ПТД уже

достигала превышения в пределах 2.5-кратного, даже больше нормы (2.14-кратного) (Рис. 8 Г). Таким образом, на модели БА без протекции во всех случаях испытаний, т.е. как в депрессорной, так и возбуждательной постстимульной последовательностях, в сравнении с

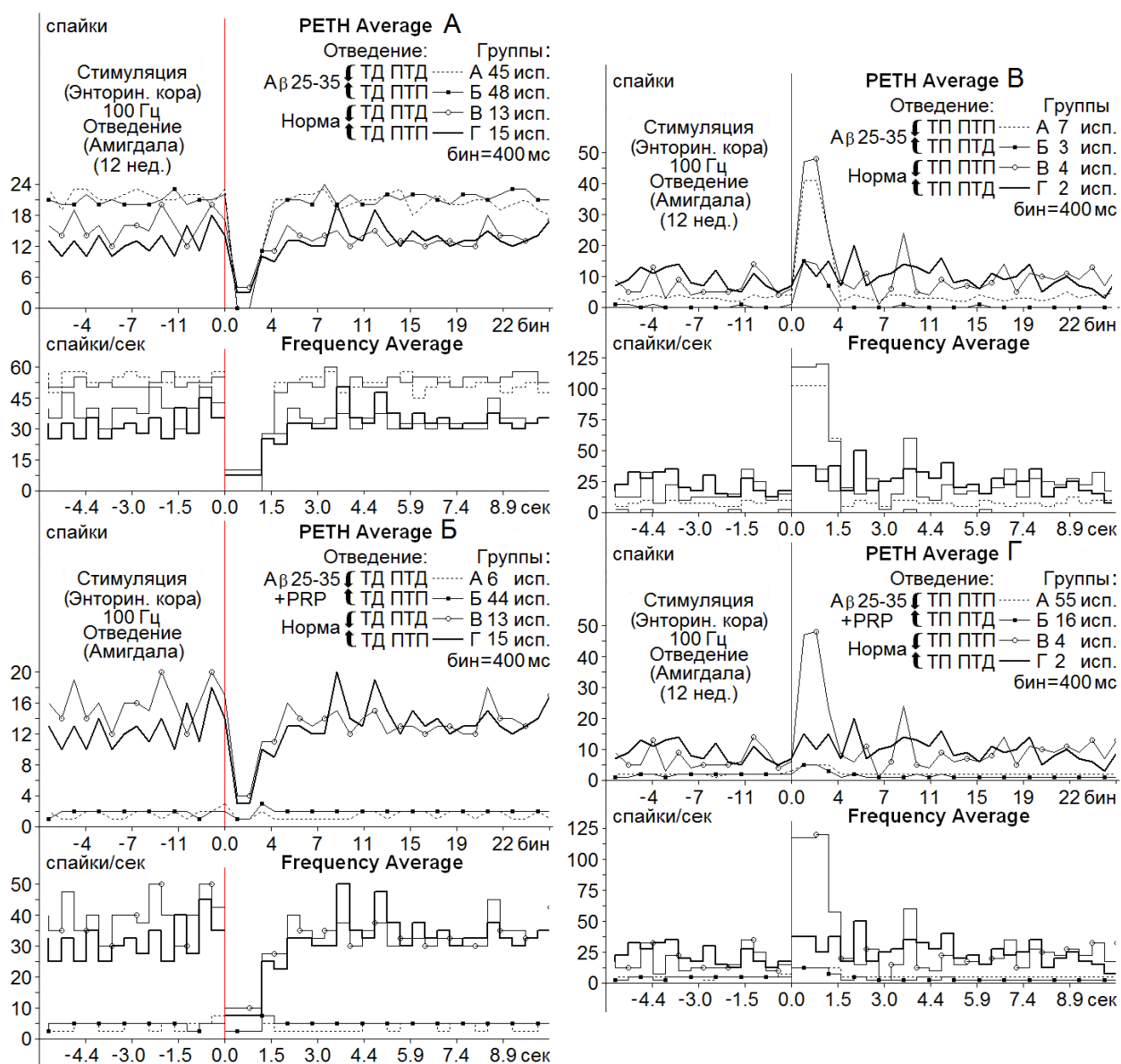


Рис. 8. А-Г - усредненные перистимульные гистограммы (PETN Average) депрессорных (Группы А, В), депрессорно-возбудительных (Группы Б, Г), возбудительных (Группа А, В) и возбудительно-депрессорных (Группа Б, Г) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности нейронов Ам при ВЧС ЭК на модели БА (А, В) и в условиях протекции Галармином (Б, Г). Остальные обозначения в рисунке.

нормой, имели место высокие значения занижения и завышения престимульного уровня активности, особенно выраженные в депрессорных проявлениях (порядка 5.41- и 4.7-кратного, соответственно) и в пределах 1.3- и 6.5-кратного – в возбудительных, что

свидетельствует о успешной мобилизации компенсаторных возможностей мозга. В условиях же протекции Галармином лишь в случае возбuditельно-депрессорной последовательности выявлялось некоторое превышение нормы, в остальных случаях

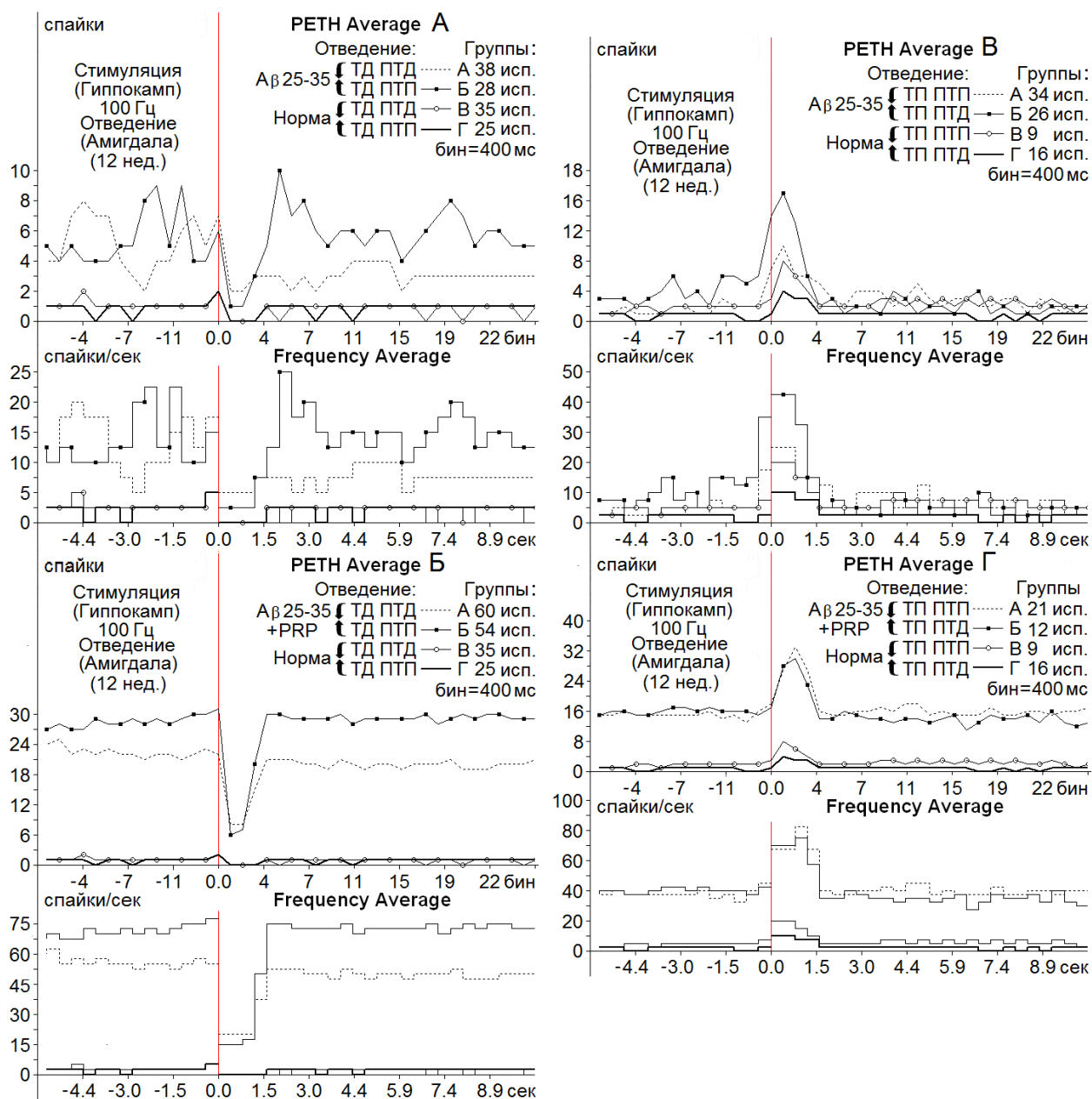


Рис. 9. А-Г - усредненные перистимульные гистограммы (PETN Average) депрессорных (Группы А, В), депрессорно-возбuditельных (Группы Б, Г), возбuditельных (Группа А, В) и возбuditельно-депрессорных (Группа Б, Г) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности нейронов Ам при ВЧС Г на модели БА (А, В) и в условиях протекции Галармином (Б, Г). Остальные обозначения в рисунке.

показатели оказались ниже нормы, особенно в возбuditельной последовательности, что можно констатировать как успешное противостояние эксайтотоксичности.

На модели БА без протекции в нейронах Ам при ВЧС Г были выявлены следующие изменения в постстимульных депрессорных проявлениях активности. ТД в ТД ПТД в депрессорной последовательности достигала 3.5-кратного снижения престимульной активности, выше нормы (2-кратного), а в ТД ПТП – порядка 5-кратного, еще выше нормы (2-кратного) (Рис. 9 А). В условиях протекции Галармином в нейронах Ам ТД в ТД ПТД исчислялась в пределах 2.75-кратного снижения престимульной активности, выше нормы (2-кратного), а ТД в ТД ПТП достигала 5.16-кратного, более чем двухкратного снижения престимульной активности, в сравнении с нормой (2-кратного) (Рис. 9 Б). Иными словами, на модели БА без- и в условиях протекции углубление тетанической депрессии в гипоталамо-амигдаллярной проекции выше нормы, полагаемой в качестве протекторной, в особенности в депрессорно-возбудительной последовательности, следует считать успешным в аспекте противостояния нейродегенерации, в том числе эксайтотоксичности. Что же касается возбудительных постстимульных проявлений активности нейронов Ам на модели БА при ВЧС Г без протекции получены следующие значения постстимульных сдвигов активности. ТП а ТП ПТП выявлялась в пределах 1.43-кратного завышения активности, ниже нормы (2.66-кратного), а ТП в ТП ПТД – 1.21-кратного завышения, несколько ниже нормы (3-кратного) (Рис. 9 В). В условиях протекции Галармином в нейронах Ам на ВЧС Г ТП в ТП ПТП достигала 1.55-кратного завышения, ниже нормы (2.66-кратного), а ТП в ТП ПТД – 1.65-кратного, также ниже нормы (3-кратного) (Рис. 9 Г). Указанные изменения в возбудительных постстимульных проявлениях активности, по-видимому, можно отнести к нейтрализации эксайтотоксичности благодаря как компенсаторным возможностям мозга, так и эффективности поддерживавшей их терапии.

При оценке относительной степени выраженности выше отмеченных депрессорных возбудительных эффектов, например диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре–и постстимульных депрессорных, возбудительных и разно направленных проявлений спайковой активности Ам на ВЧС ЭК и Г, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, получены значения (Рис. 10-13), представленные в виде дисковых диаграмм

для более наглядного представления степени выраженности в частотном отображении (в %) экспериментальных данных на модели БА, в сравнении с нормой (Рис. 14, 15).

Как видно из диаграмм, при сравнении депрессорных и возбудительных одно- и

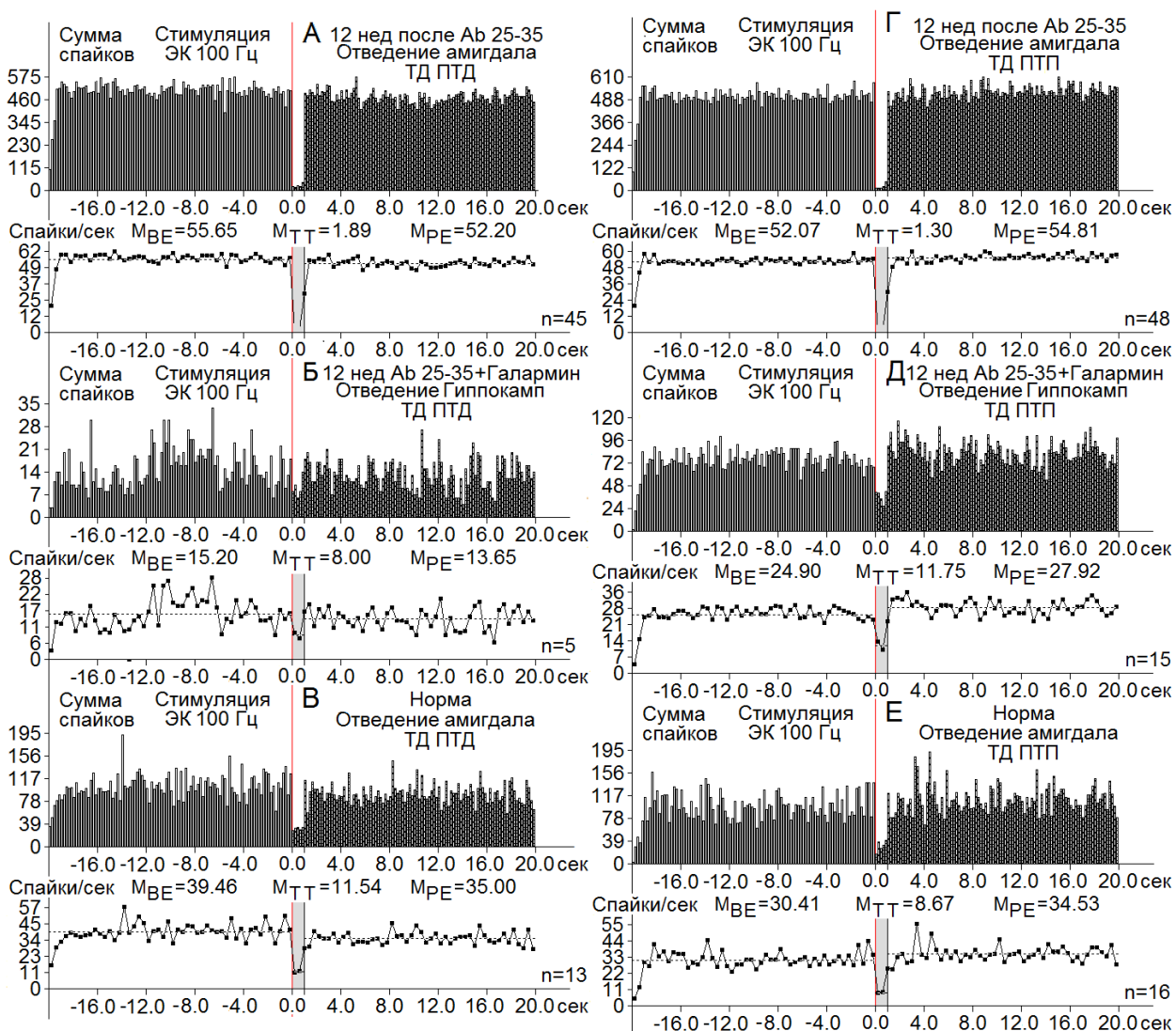


Рис. 10. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А-В), в сочетании с возбудительными - ТД ПТП (Г-Е), в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Ам, вызванных при ВЧС ЭК на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

разнонаправленных постстимульных реакций, на модели БА в нейронах Ам при ВЧС ЭК выявлено следующее. Мощное превалирование всех видов нейрональной активности при интоксикации указывает на поразительные компенсаторные возможности организма, в частности нейронов амигдаларной структуры. Данный факт может объяснить позднее поражение долговременной памяти при БА. При этом, превалирование возбудительных

эффектов над депрессорными при применении Галармина говорит о наличии высокой степени эксайтотоксичности в данной структуре. В то же время, гиппокампальные проекции Ам демонстрируют более выраженную депрессорную активность при лечении.

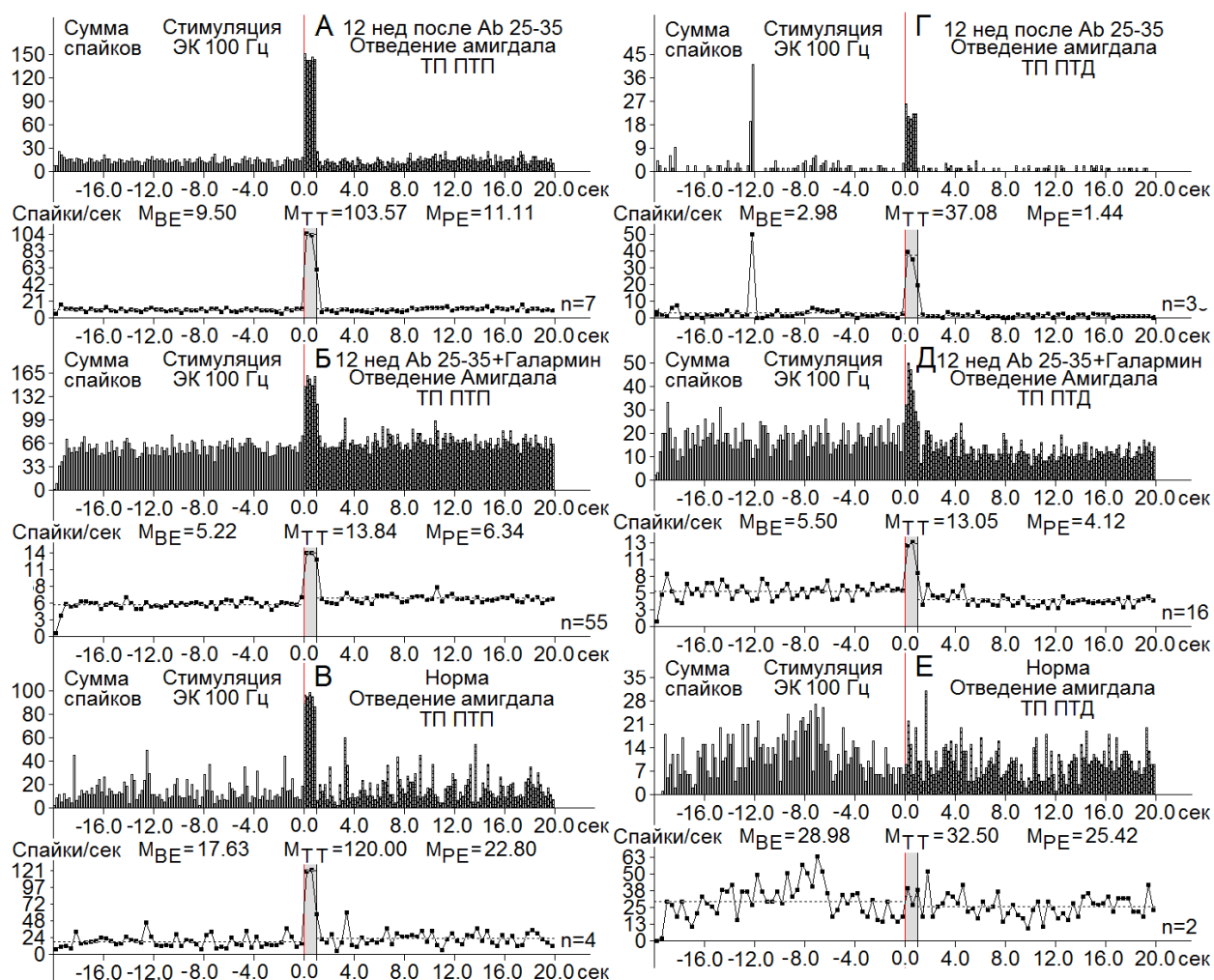


Рис. 11. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных возбудительных проявлений активности ТП ПТП (А-В), в сочетании с депрессорными – ТП ПТД (Г-Е) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Ам, вызванных при ВЧС ЭК на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

Также выявлен высокий уровень восстановления возбудительной активности по сравнению с энторинальными проекциями.

Исследование относительной степени выраженности постстимульных проявлений активности нейронов Ам при ВЧС Г на модели БА, в условиях более длительных сроков (13-18 нед) выдерживания животных, выведенных на основе растров пре – и постстимульных депрессорных, возбудительных и разнонаправленных проявлений

спайковой активности (Рис. 16), а также представленных в виде дисковых диаграмм (степени выраженности в частотном отображении), в сравнении с таковыми 12 нед. срока и с нормой (Рис. 17), привел к следующему заключению. В нейронах Ам на ВЧС Г

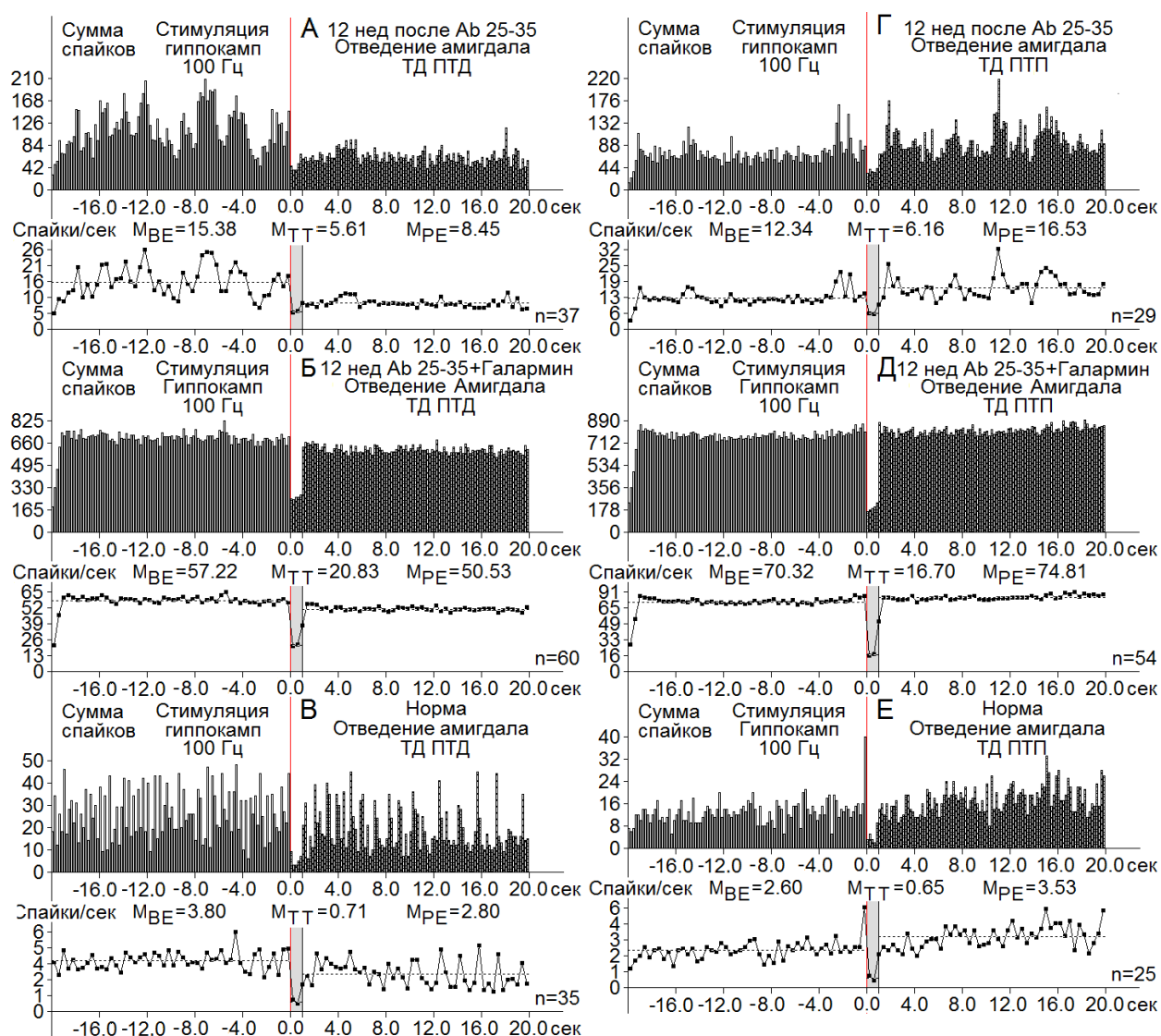


Рис. 12. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А-В), в сочетании с возбудительными - ТД ПТП (Г-Е), в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Ам, вызванных при ВЧС Г на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

постстимульная возбудительная активность с удлинением сроков выживания на модели БА, как и в случае нейронов Г на ВЧС ЭК, значительно падает к 18 нед, по сравнению с нормой и 12 нед сроком в возбудительной последовательности (почти в три раза), а в возбудительно-депрессорной, с небольшими скачками, до 16 нед – ниже нормы и еще ниже 12 нед срока. Однако, здесь также, как и в нейронах Г, в обеих последовательностях

начиная с 13 нед идет спад ниже нормы и 12 нед срока, затем к 18 нед – подъем выше 12 нед срока в депрессорной последовательности, но ниже нормы, а в депрессорно-возбудительной – даже выше нормы и намного выше 12 нед срока. Таким образом,

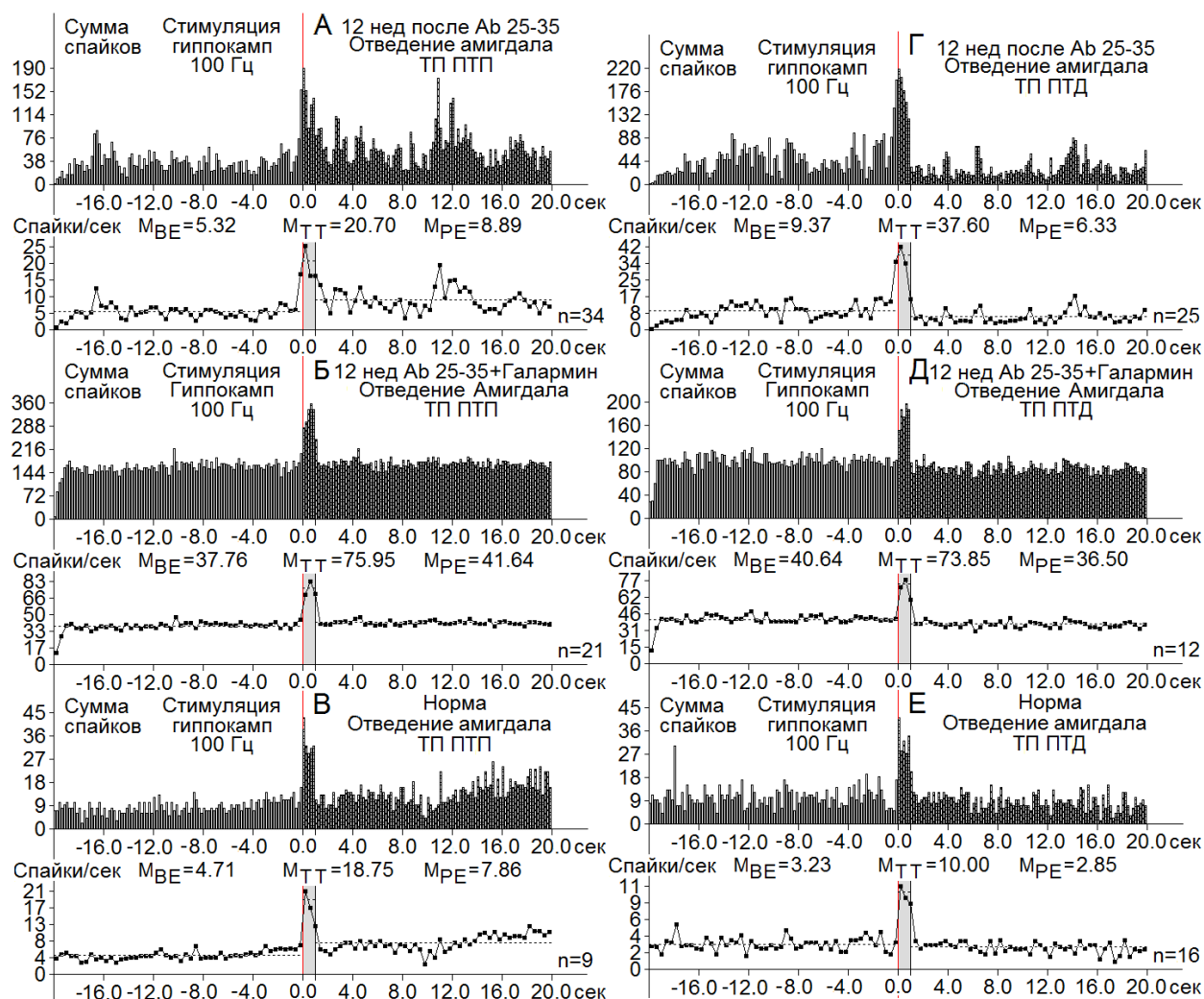
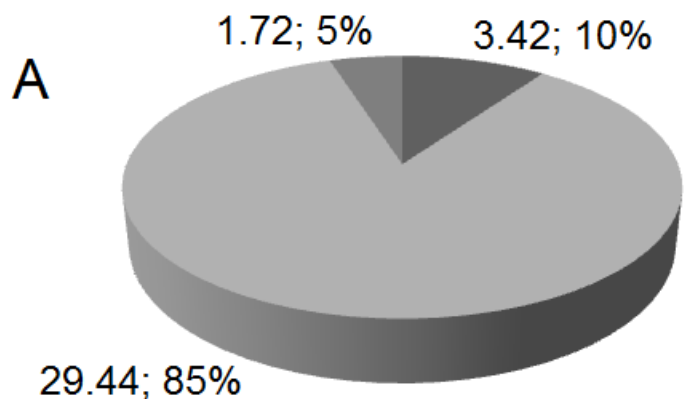


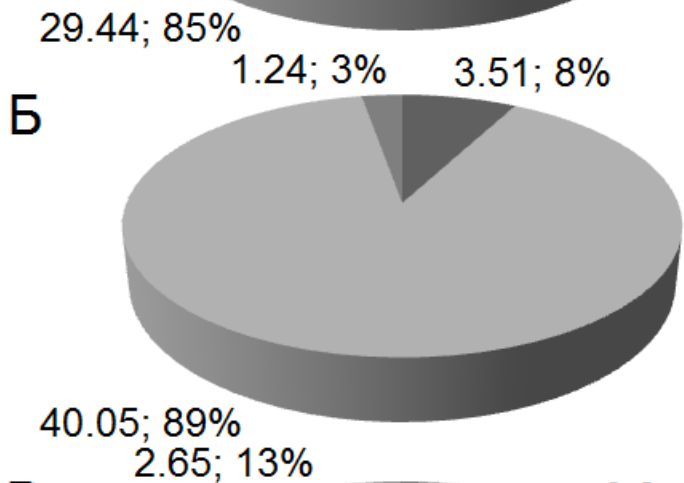
Рис. 13. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных возбудительных проявлений активности ТП ПТП (А-В), в сочетании с депрессорными – ТП ПТД (Г-Е) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Ам, вызванных при ВЧС Г на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

сравнительно небольшое удлинение сроков выживания на модели БА без фармакологической протекции, до 18 нед испытаний компенсаторные возможности организма, в виде постстимульной депрессии, продолжают проявлять себя, но возбудительные истощены, начиная с 13 нед (Рис. 17).

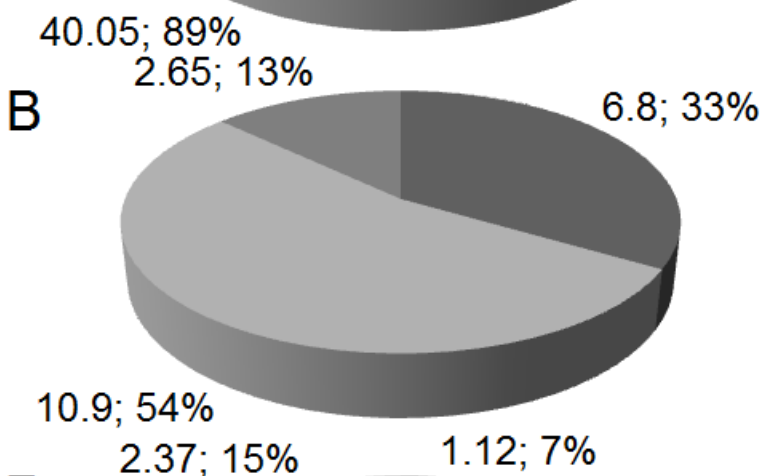
Стим.ЭК/Отвед.Ам		
Степ. выраж.	ТД ПТД	
■ 3.42	Норма	
■ 29.44	Аβ 12н.	
■ 1.72	+Галарм.	



Стим.ЭК/Отвед.Ам		
Степ. выраж.	ТД ПТП	
■ 3.51	Норма	
■ 40.05	Аβ 12н.	
■ 1.24	+Галарм.	



Стим.ЭК/Отвед.Ам		
Степ. выраж.	ТП ПТП	
■ 6.8	Норма	
■ 10.9	Аβ 12н.	
■ 2.65	+Галарм.	



Стим.ЭК/Отвед.Ам		
Степ. выраж.	ТП ПТД	
■ 1.12	Норма	
■ 12.44	Аβ 12н.	
■ 2.37	+Галарм.	

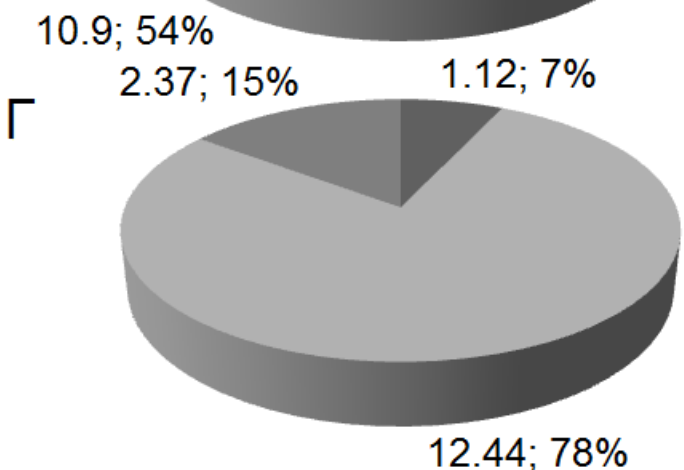
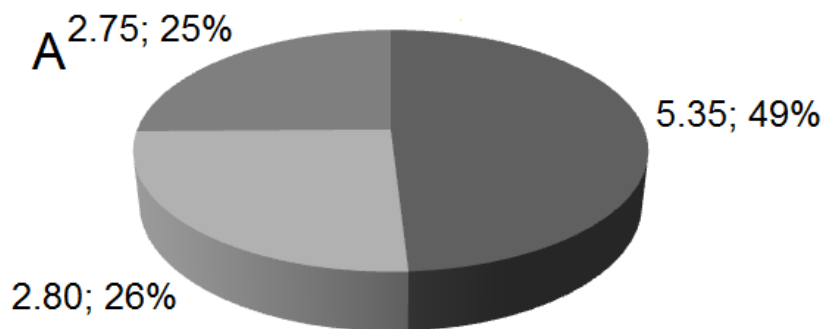
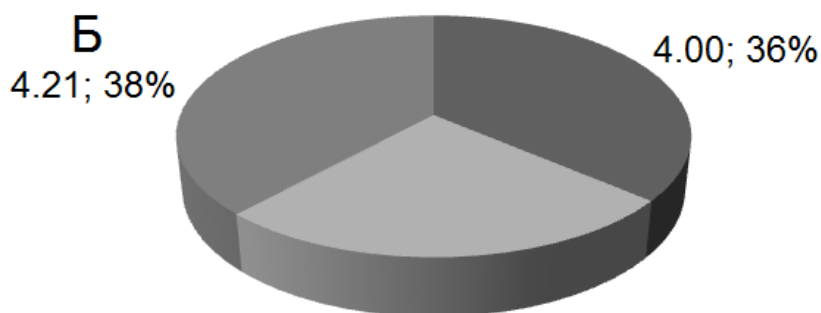


Рис. 14. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов 12 нед спустя после введения Аβ 25-35 в одиночных нейронах Ам при ВЧС ЭК на модели БА, в условиях протекции Галармином, в сравнении с нормой. Остальные обозначения в рисунке.

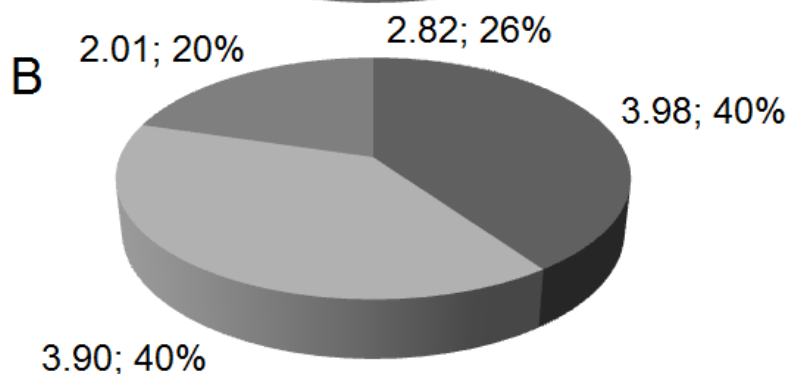
Стим.Г/Отвед.Ам	
Степ. выраж.	ТД ПТД
5.35	Норма
2.80	Аβ 12н.
2.75	+Галарм.



Стим.Г/Отвед.Ам	
Степ. выраж.	ТД ПТП
4.00	Норма
2.82	Аβ 12н.
4.21	+Галарм.



Стим.Г/Отвед.Ам	
Степ. выраж.	ТП ПТП
3.98	Норма
3.90	Аβ 12н.
2.01	+Галарм.



Стим.Г/Отвед.Ам	
Степ. выраж.	ТП ПТД
3.10	Норма
4.00	Аβ 12н.
1.82	+Галарм.

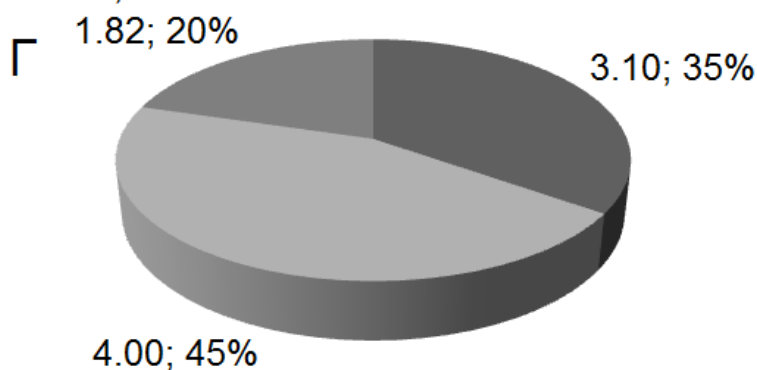
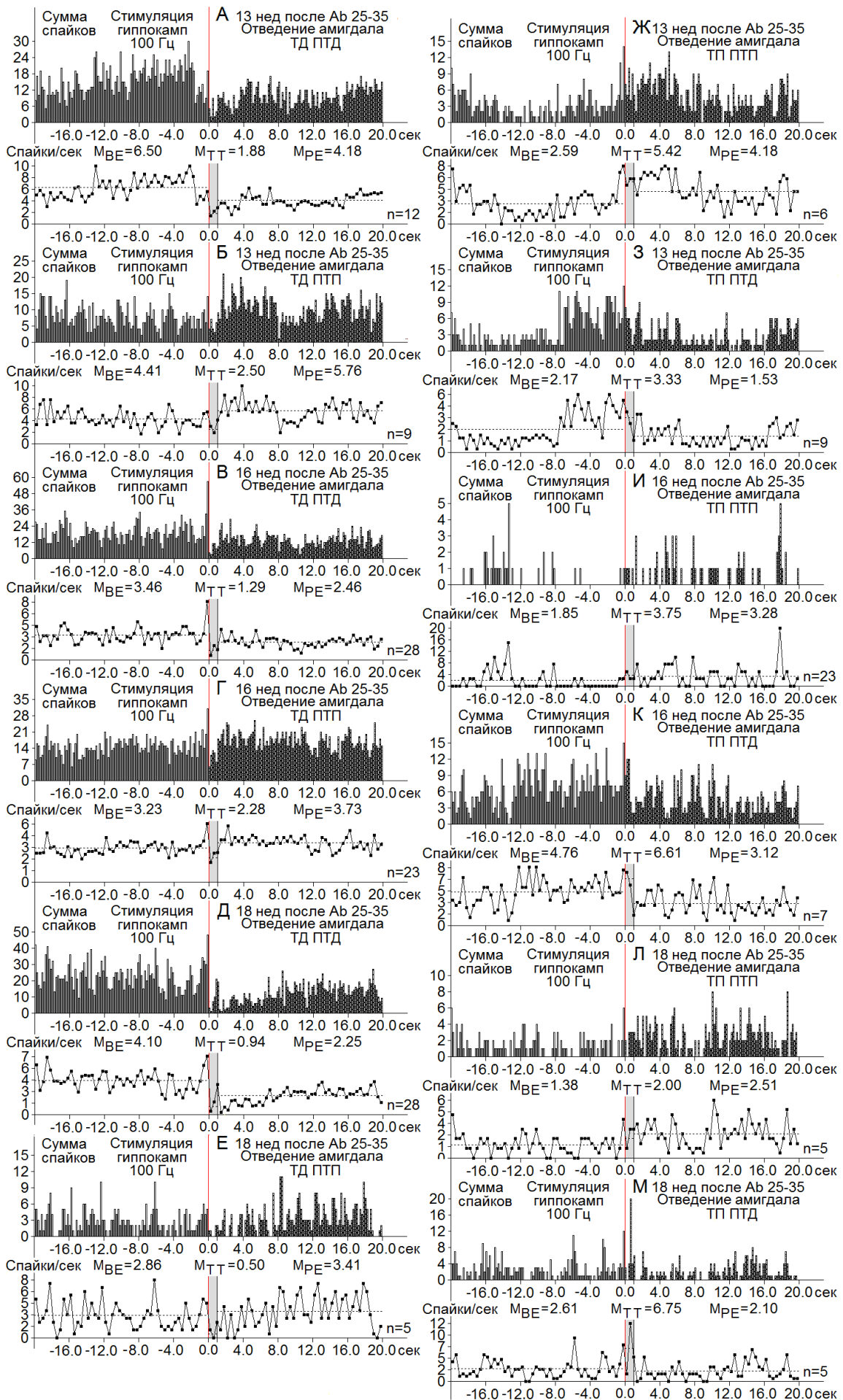


Рис. 15. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбуждающих (В, Г) постстимульных эффектов 12 нед спустя после введения Аβ 25-35 в одиночных нейронах Ам при ВЧС Г на модели БА, в условиях протекции Галармином, в сравнении с нормой. Остальные обозначения в рисунке.

Рис. 16. А-М– гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А-В), в сочетании с возбуждающими - ТД ПТП (Г-Е), возбуждающих – ТП ПТП (Ж-И) и возбуждительно-депрессорных – ТП ПТД (К-М) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов Ам, вызванных при ВЧС Г на модели БА 13 (А, Б, Ж, З), 16 (В, Г, И, К) и 18 (Д, Е, Л, М) нед спустя после Аβ 25-35.



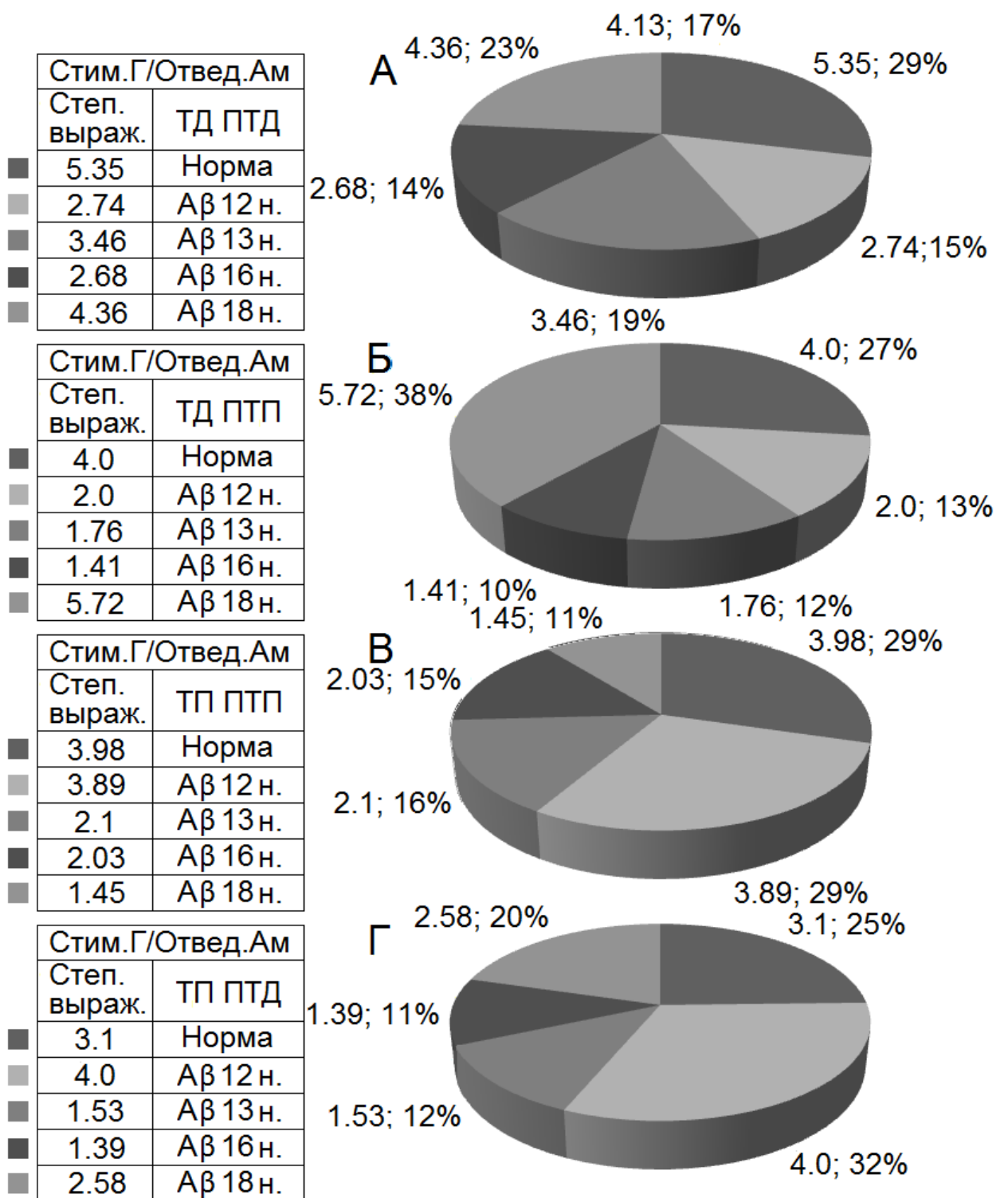


Рис. 17. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов 12, 13, 16 и 18 нед спустя после введения Аβ 25-35 в одиночных нейронах Ам при ВЧС Г на модели БА, в сравнении с нормой. Остальные обозначения в рисунке.

3.3. СООТНОШЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЬНЫХ И ДЕПРЕССОРНЫХ ПОСТСТИМУЛЬНЫХ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕЙРОНАХ БАЗАЛЬНОГО ЯДРА МЕЙНЕРТА ПРИ АКТИВАЦИИ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА НА МОДЕЛИ БА И В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ.

Проведен сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов БЯМ на ВЧС ЭК и Г (309+341нейронов, n=6+7): в норме (55+90 нейронов, n=1+4), на модели БА (149+110 нейронов, n= 2+1) и с протекцией Галармином (105+141нейронов, n=3+2).

По сравнению с престимульным уровнем в норме и на модели БА (в контроле без протекции) в нейронах БЯМ при ВЧС ЭК были обнаружены следующие изменения в депрессорных тетанических реакциях. Посредством анализа последних на основе усредненного количества спайков (PETH), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) ТД в депрессорной последовательности после 12 нед, по сравнению с престимульным уровнем, достигла 2.4-кратного занижения престимульной активности, намного ниже нормы (15-кратного), а ТД в ТД ПТП – 2.66-кратного, в тех же значительных пределах ниже нормы (15-кратного) (Рис. 18 А). ТП в ТП ПТП исчислялась в пределах 1.3-кратного завышения престимульной активности, меньше нормы (2.4-кратного), а ТП в ТП ПТД – 1.27-кратного, намного ниже нормы (13-кратного) (Рис. 18 В). В условиях протекции Галармином в нейронах БЯМ при ВЧС ЭК ТД в ТД ПТД достигала уже 8-кратного снижения престимульной активности, но опять ниже нормы (15-кратного), а ТД в ТД ПТП - 4.55-кратного занижения, ниже нормы (15-кратного) (Рис. 18 Б). В указанных условиях ТП в ТП ПТП исчислялась порядка 1.5-кратного завышения, ниже нормы (2.4-кратного), а ТП в ТП ПТД – 1.26-кратного, намного ниже нормы (13-кратного) (Рис. 18 Г).

В нейронах БЯМ на модели БА без- и с протекцией при ВЧС Г имели место следующие изменения постстимульной депрессорной и возбуждательной активности. На модели БА ТД в ТД ПТД достигала 2.5-кратного занижения, ниже нормы (4-кратного), а

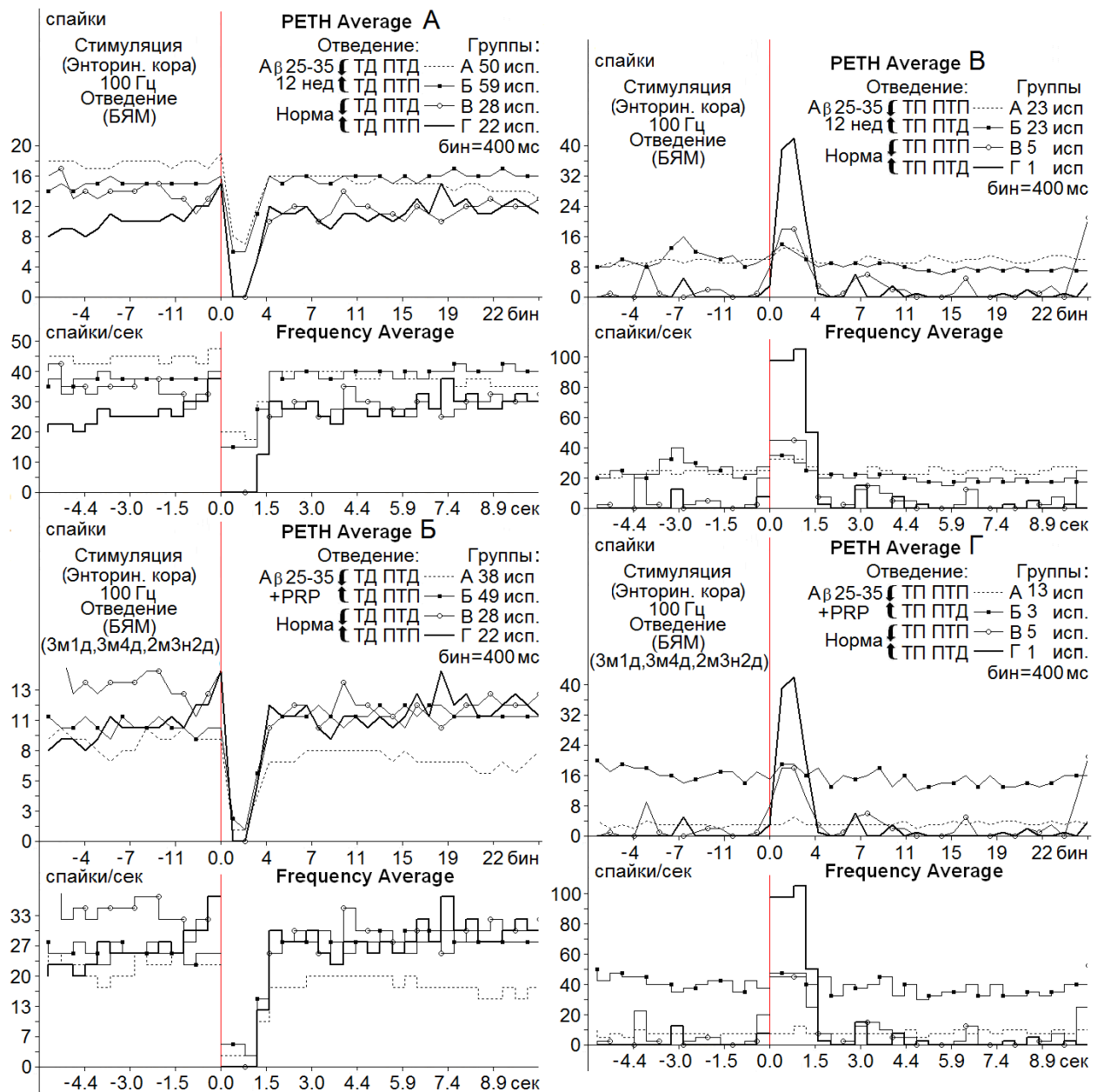


Рис. 18. А-Г - усредненные перистимульные гистограммы (PETN Average) депрессорных (Группы А, В), депрессорно-возбудительных (Группы Б, Г), возбудительных (Группа А, В) и возбудительно-депрессорных (Группа Б, Г) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности нейронов БЯМ при ВЧС ЭК на модели БА (А, В) и в условиях протекции Галармином (Б, Г). Остальные обозначения в рисунке.

ТД в ТД ПТП – 2.5-кратного, выше нормы (2-кратного) (Рис. 19 А). На модели БА ТП в ТП ПТП исчислялась в пределах 1.5-кратного завышения, ниже нормы (2-кратного), а ТП в ТП ПТД – 1.12-кратного, ниже нормы (1.5-кратного) (Рис. 19 В). В условиях протекции Галармином ТД в ТД ПТД нейронов БЯМ на ВЧС Г достигала 3-кратного занижения, ниже нормы (4-кратного), а ТД в ТД ПТП – 5-кратного, уже выше нормы (2-кратного)

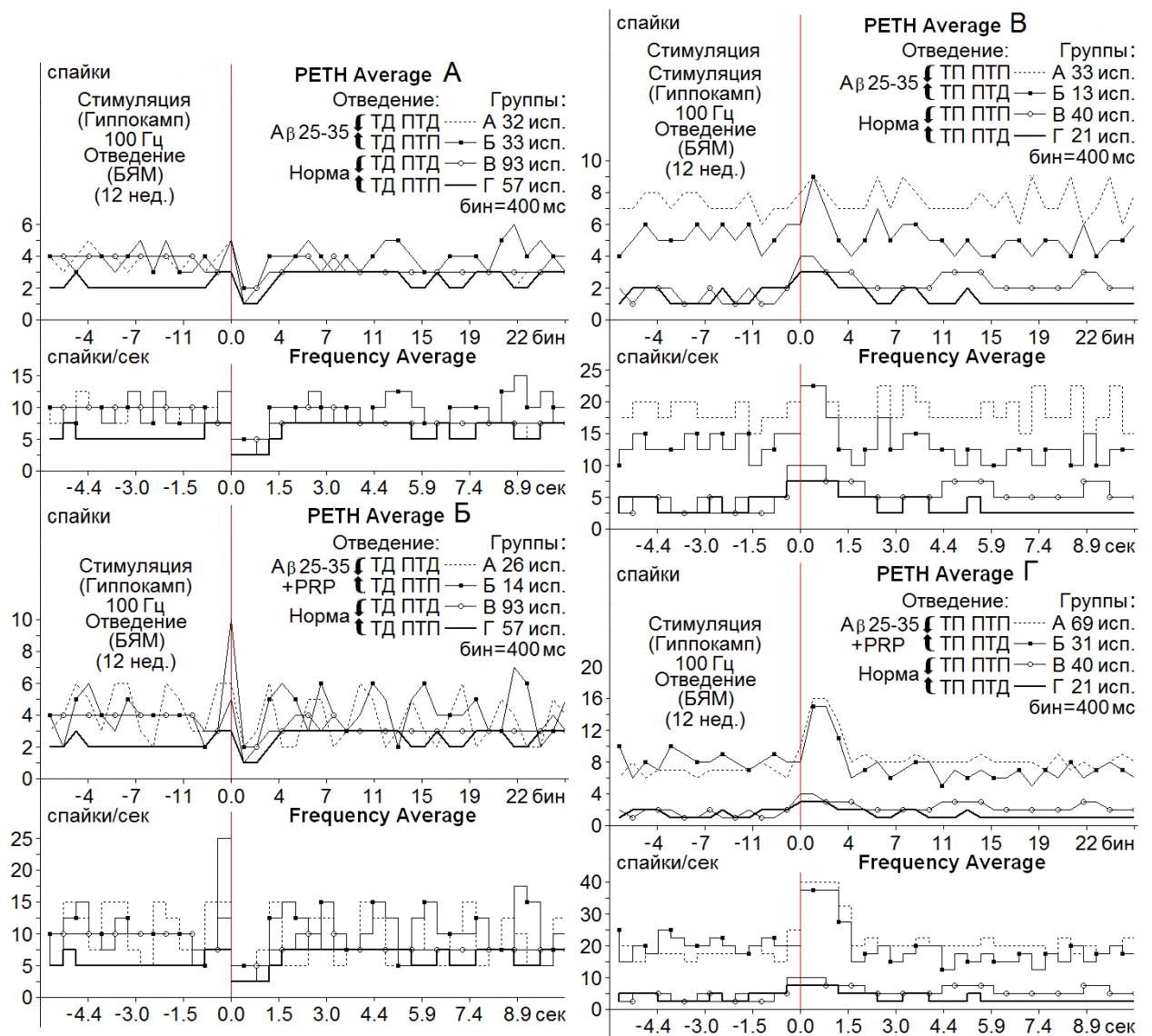


Рис. 19. 14. А-Г - усредненные перистимульные гистограммы (PETN Average) депрессорных (Группы А, В), депрессорно-возбудительных (Группы Б, Г), возбудительных (Группа А, В) и возбудительно-депрессорных (Группа Б, Г) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности нейронов БЯМ при ВЧС Г на модели БА (А, В) и в условиях протекции Галармином (Б, Г). Остальные обозначения в рисунке.

(Рис. 19 Б). В указанных условиях протекции ТП в ТП ПТП исчислялась порядка 1.6-кратного завышения, ниже нормы (2.0-кратного) а ТП в ТП ПТД – 1.87-кратного, выше нормы (1.5-кратного) (Рис. 19 Г). Таким образом, как депрессорные, так ивозбудительные постстимульные проявления активности нейронов БЯМ при ВЧС ЭК на модели БА без протекции оказались ниже нормы, фактически во всех последовательностях, за исключением чисто возбудительной, достигая значительной разницы (порядка 6.25-, 5.64- и 10.2-кратного соответственно). В условиях протекции Галармином также во всех

случаях норма значительно превалировала, в особенности в возбuditельно-депрессорной последовательности (10.3-кратно). В нейронах БЯМ на модели БА при ВЧС Г, хотя также значения постстимульных проявлений не достигали нормы, за исключением депрессорно-возбuditельной последовательности, разница была невысокой (1.6-, 1.33- и 1.34-кратно, соответственно). Наконец, в условиях протекции в одно направленных последовательностях значения эффектов не достигали нормы (1.33- и 1.25-кратно), но превалировали – в разнонаправленных (2.5- и 1.24-кратно), т.е. незначительно.

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбuditельных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растеров пре – и постстимульных депрессорных, возбuditельных и разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов БЯМ на ВЧС ЭК под протекцией Галармином, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС, получены значения (Рис. 20-23), представленные в виде дисковых диаграмм для более наглядного представления степени выраженности в частотном выражении, в сравнении с контролем и нормой (Рис. 24 и 25).

В депрессорной активности БЯМ на ВЧС ЭК выявлено улучшение после применения Галармина. При возбuditельной активности использование Галармина лишь поддерживало функциональное состояние на уровне патологии. Однако в обоих случаях протекции функциональная активность не достигала уровня нормы. При стимуляции Г на леченных животных все виды активности демонстрировали уровень выше нормы.

Исследование относительной степени выраженности постстимульных проявлений активности нейронов БЯМ при ВЧС Г на модели БА, в условиях более длительных сроков (22-28 нед) выдерживания животных, выведенных на основе растеров пре – и постстимульных депрессорных, возбuditельных и разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов Ам при ВЧС Г (Рис. 26), а также представленных в виде дисковых диаграмм (степени выраженности в частотном отображении), в сравнении с таковыми 12 нед. срока и с нормой (Рис. 27), привел к следующему заключению. В нейронах БЯМ на модели БА без протекции опять, как и в нейронах Г и Ам, с удлинением сроков постстимульные возбuditельные проявления, хотя и скачкообразно, спадают к

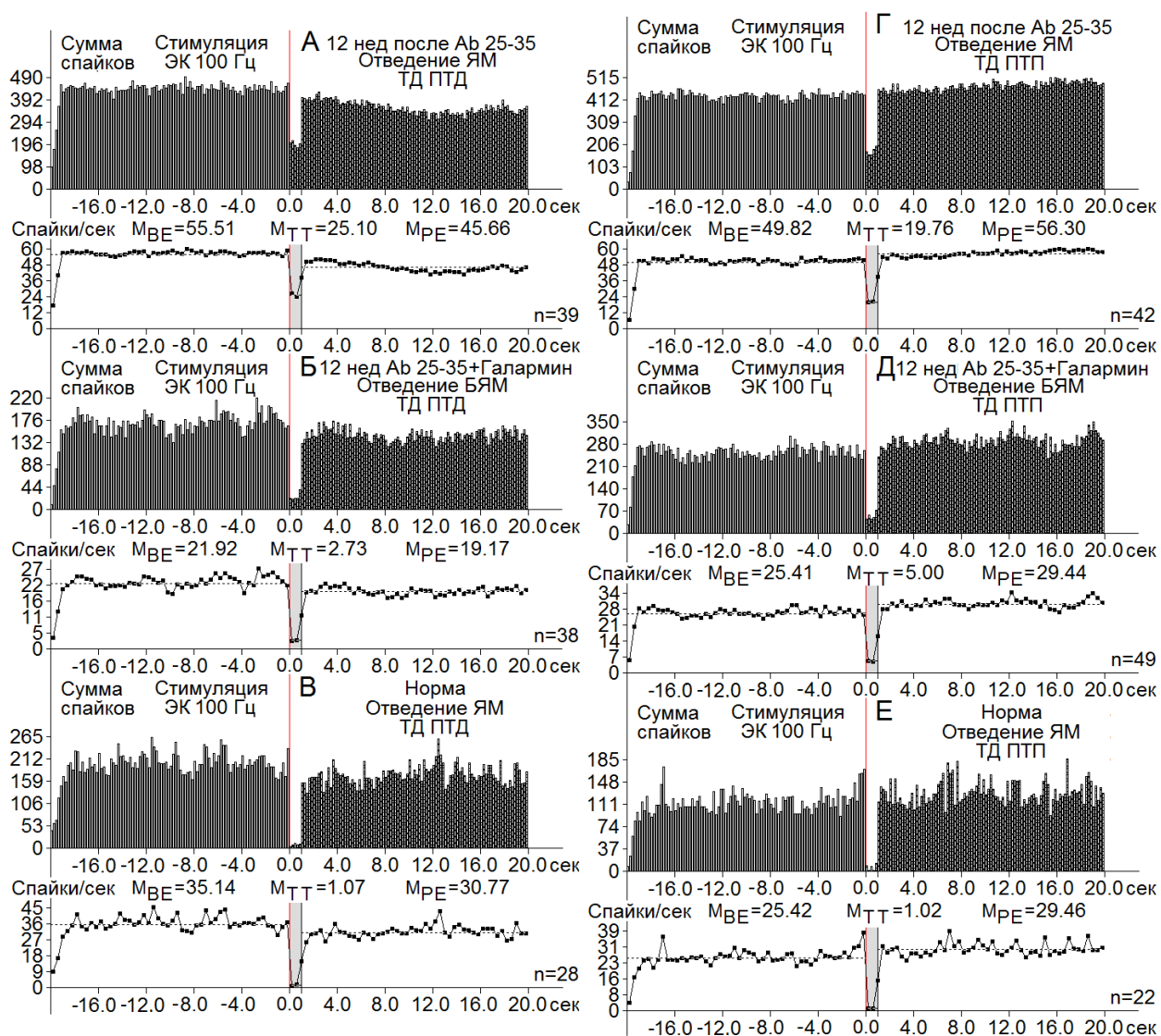


Рис. 20. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А-В), в сочетании с возбудительными - ТД ПТП (Г-Е), в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов БЯМ, вызванных при ВЧС ЭК на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

28 нед ниже и нормы и 12 нед срока. Постстимульная тетаническая депрессия в депрессорной последовательности сначала спадает на 22 нед, затем несколько превышает показатели 12 нед срока, но не нормы, а в депрессорно-возбудительной последовательности, тетаническая депрессия постепенно нарастая превышает значения 12 нед срока, но не нормы (Рис. 27).

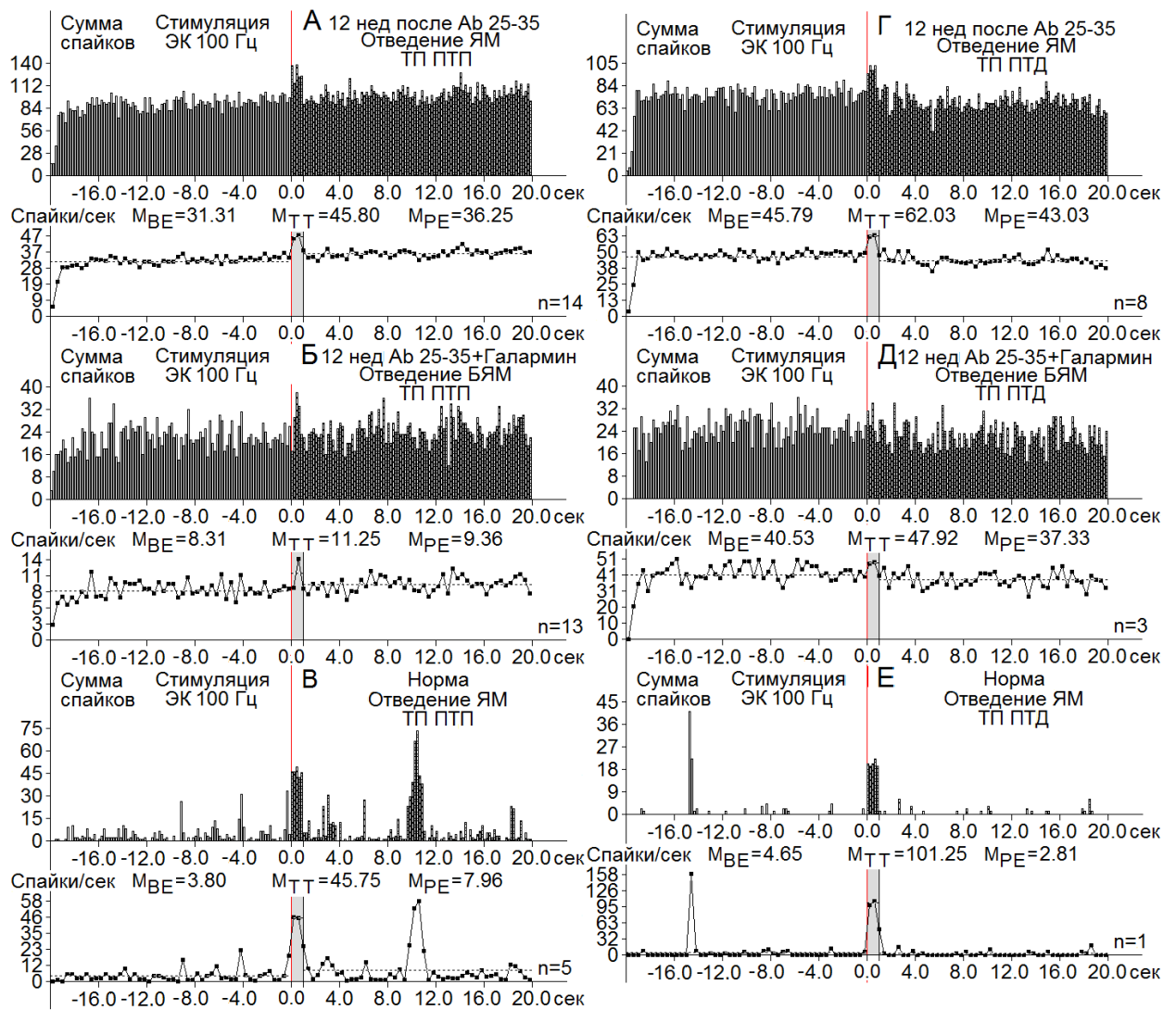


Рис. 21. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных возбудительных проявлений активности ТП ПТП (А-В), в сочетании с депрессорными – ТП ПТД (Г-Е), в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов БЯМ, вызванных при ВЧС ЭК на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

Рис. 22. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А-В), в сочетании с возбудительными - ТД ПТП (Г-Е), в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов БЯМ, вызванных при ВЧС Г на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

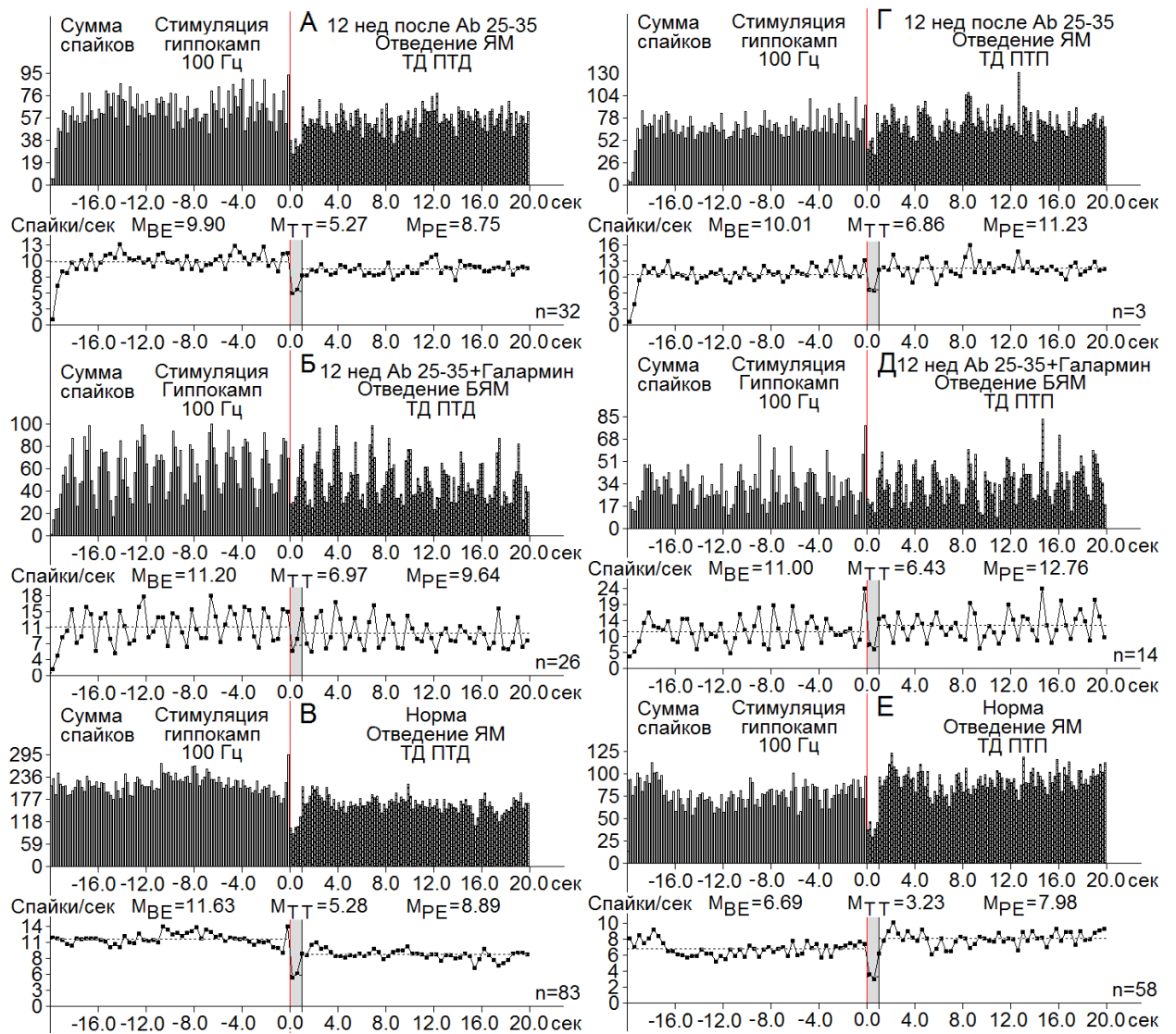


Рис. 23. А-Е – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных возбудительных проявлений активности ТП ПТП (А-В), в сочетании с депрессорными – ТП ПТД (Г-Е), в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов БЯМ, вызванных при ВЧС Г на модели БА (А, Г), с протекцией Галармином (Б, Д) и в норме (В, Е).

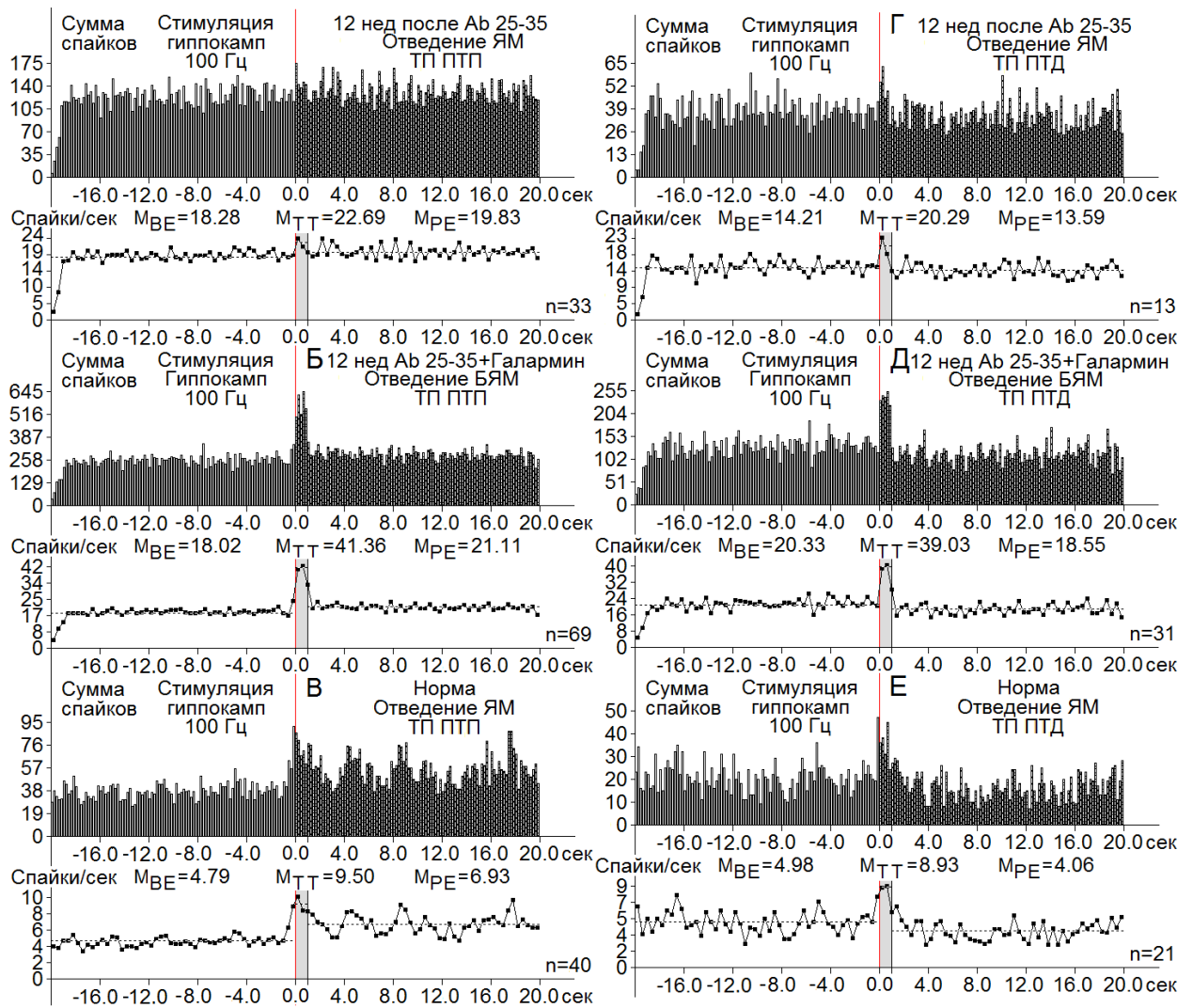


Рис. 24. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов в одиночных нейронах БЯМ при ВЧС ЭК на модели БА, в условиях протекции Галармином, в сравнении с нормой. Остальные обозначения в рисунке.

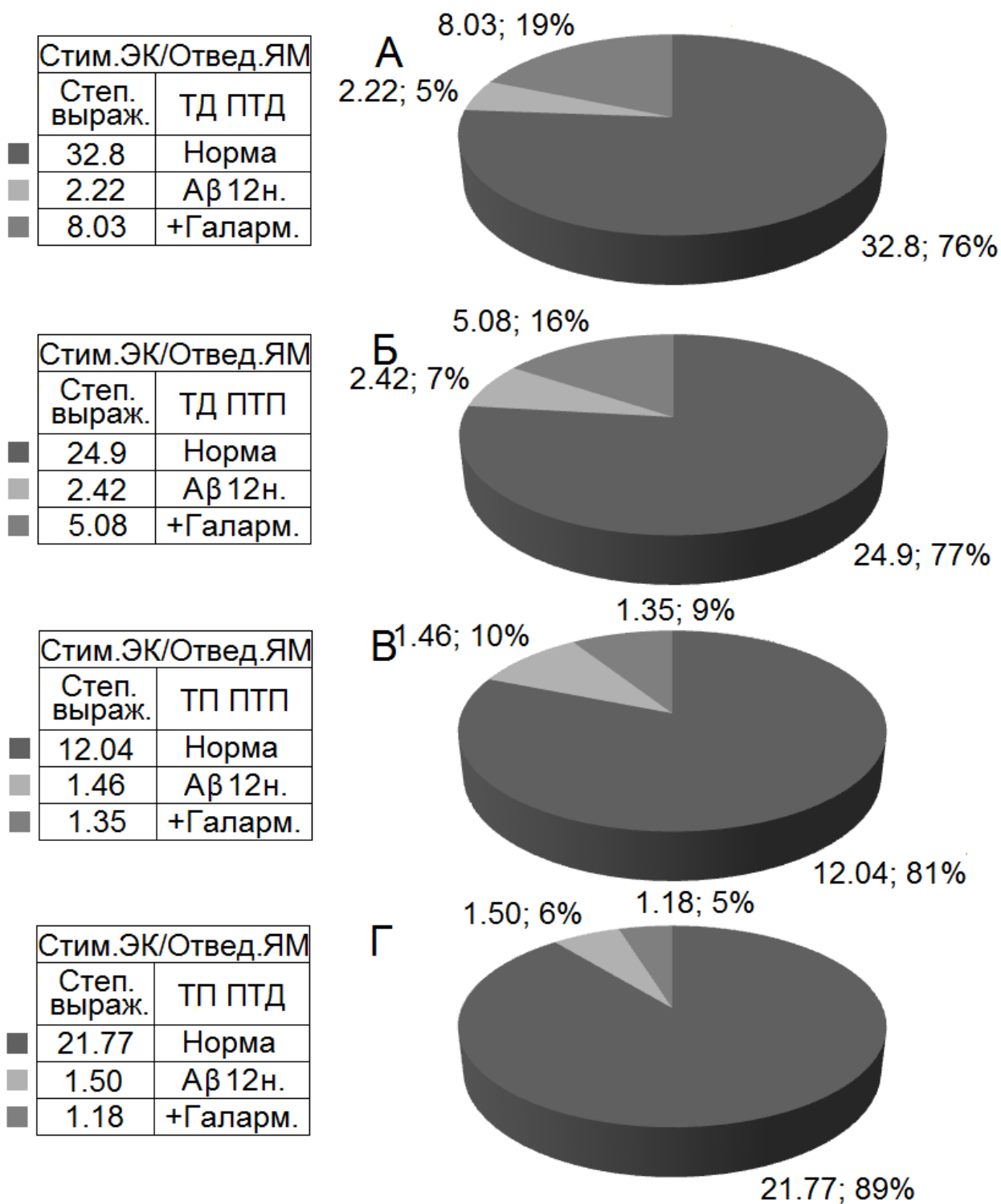
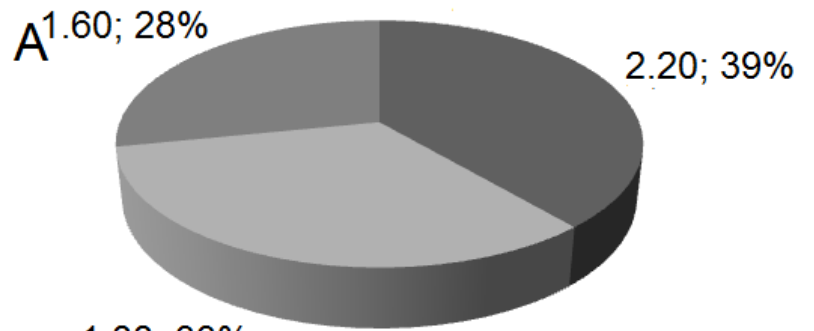
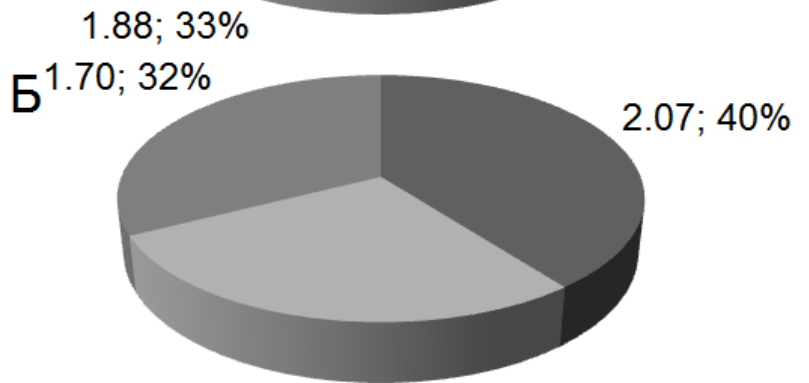


Рис. 25. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов в одиночных нейронах БЯМ при ВЧС Г на модели БА, в условиях протекции Галармином, в сравнении с нормой. Остальные обозначения в рисунке.

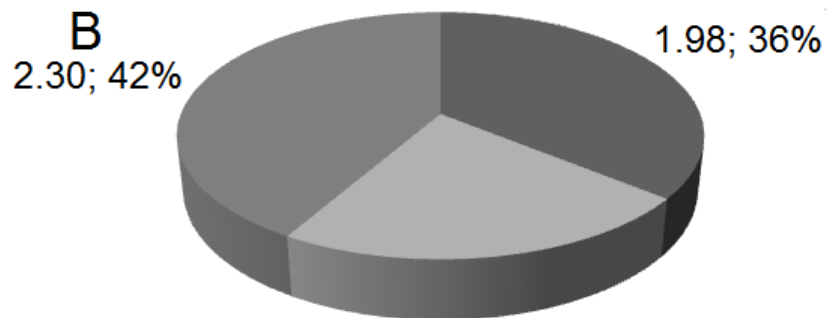
Стим.Г/Отвед.ЯМ	
Степ. выраж.	ТД ПТД
2.2	Норма
1.88	Аβ 12 н.
1.60	+Галарм.



Стим.Г/Отвед.ЯМ	
Степ. выраж.	ТД ПТП
2.07	Норма
1.46	Аβ 12 н.
1.70	+Галарм.



Стим.Г/Отвед.ЯМ	
Степ. выраж.	ТП ПТП
1.98	Норма
1.24	Аβ 12 н.
2.30	+Галарм.



Стим.Г/Отвед.ЯМ	
Степ. выраж.	ТП ПТД
1.80	Норма
1.43	Аβ 12 н.
1.92	+Галарм.

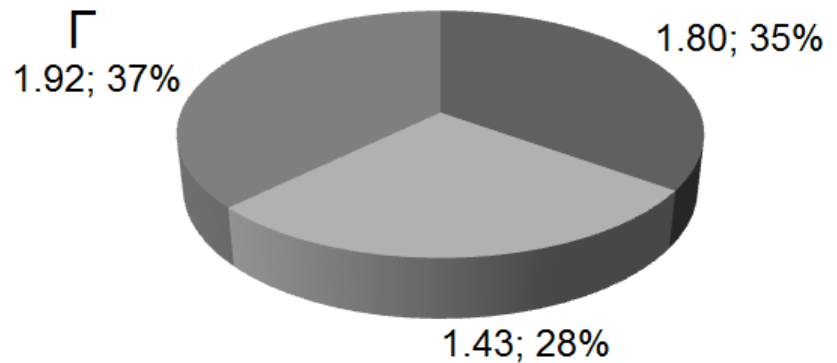


Рис. 26. А-З – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А, В), в сочетании с возбудительными - ТД ПТП (Б, Г), возбудительных – ТП ПТП (Д, Ж) и возбудительно-депрессорных – ТП ПТД (Е, З) в реальном времени 20 сек (до и после стимуляции) нейронов БЯМ, вызванных при ВЧС Г на модели БА 22 (А, Б, Д, Е) и 28 (В, Г, Ж, З) нед спустя после введения Аβ 25-35. Остальные обозначения в рис.

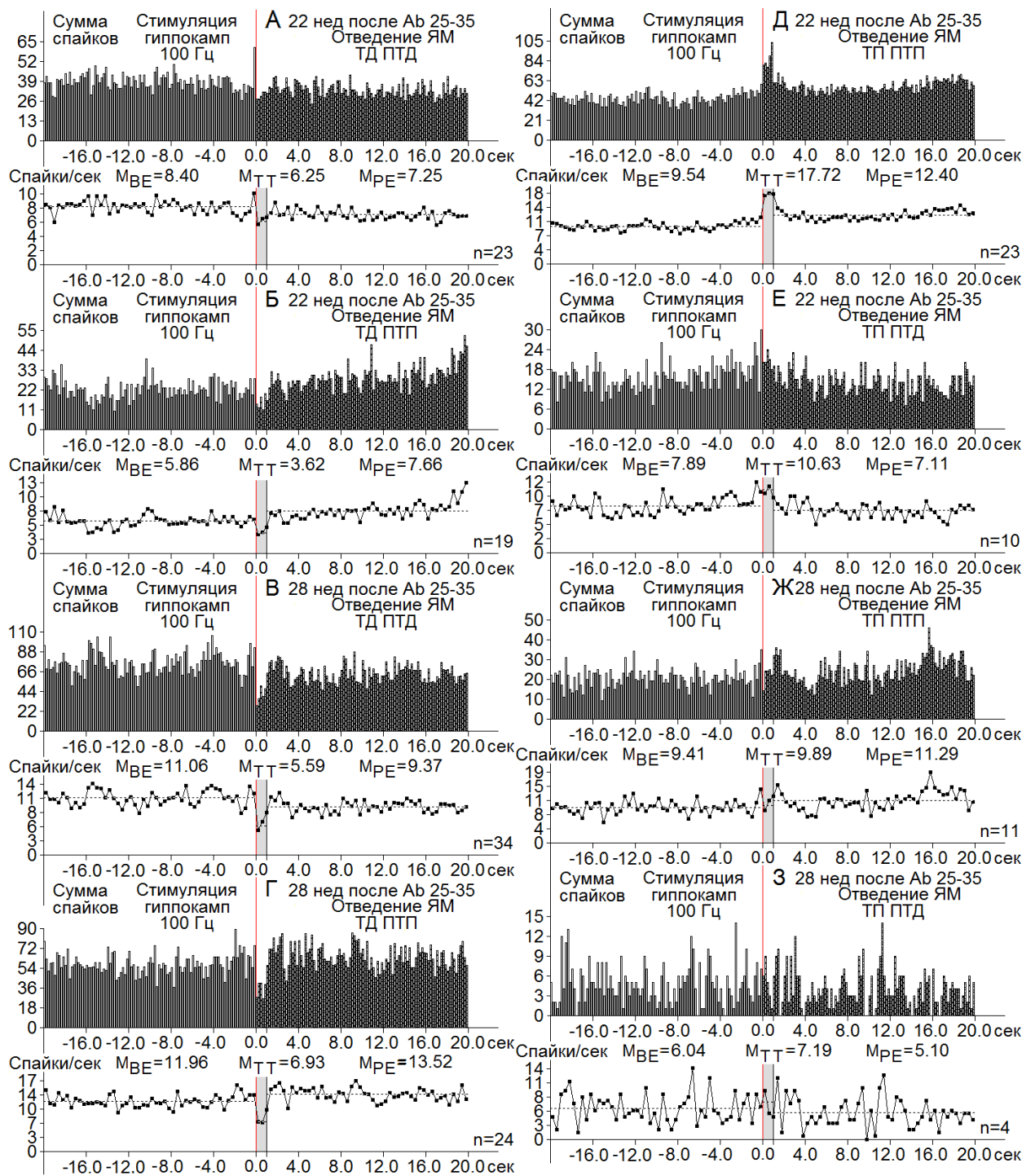
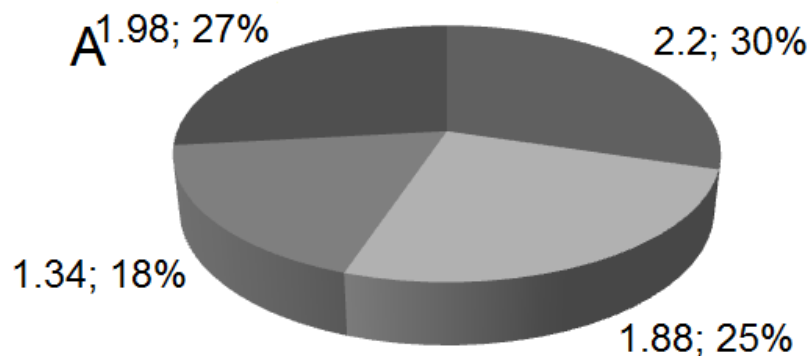
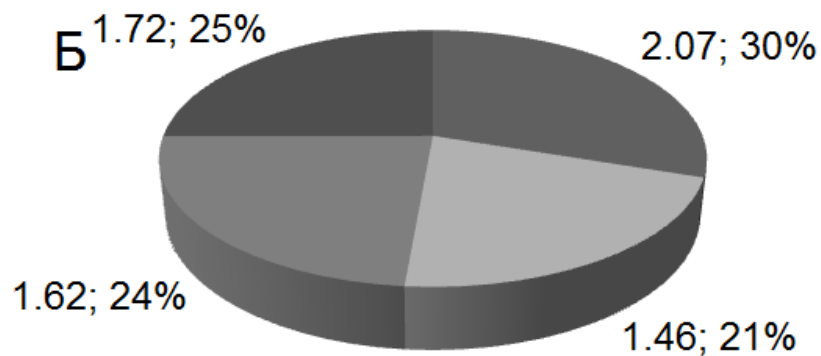


Рис. 27. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (А, Б) и возбудительных (В, Г) постстимульных эффектов 12, 22 и 28 нед спустя после введения Аβ 25-35 в одиночных нейронах БЯМ при ВЧС Г на модели БА, в сравнении с нормой. Остальные обозначения в рисунке.

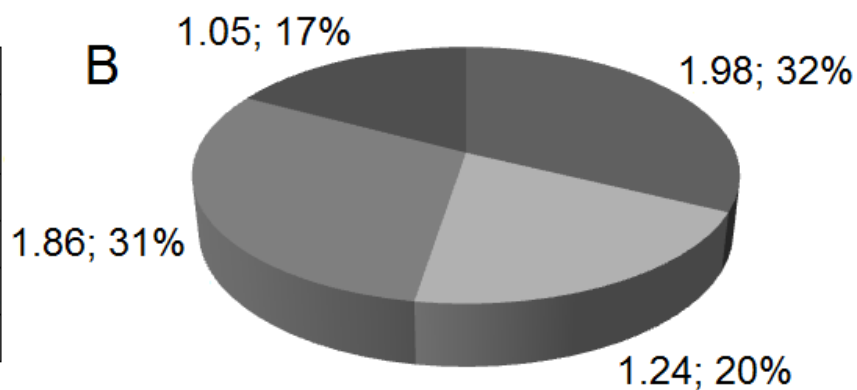
Стим.Г/Отв.БЯМ	
Степ. выраж.	ТД ПТД
2.2	Норма
1.88	Аβ 12н.
1.34	Аβ 22н.
1.98	Аβ 28н.



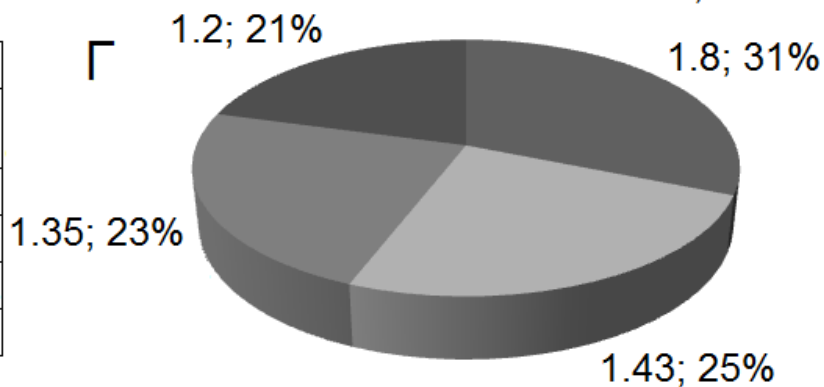
Стим.Г/Отв.БЯМ	
Степ. выраж.	ТД ПТП
2.07	Норма
1.46	Аβ 12н.
1.62	Аβ 22н.
1.72	Аβ 28н.



Стим.Г/Отв.БЯМ	
Степ. выраж.	ТП ПТП
1.98	Норма
1.24	Аβ 12н.
1.86	Аβ 22н.
1.05	Аβ 28н.



Стим.Г/Отв.БЯМ	
Степ. выраж.	ТП ПТД
1.8	Норма
1.43	Аβ 12н.
1.35	Аβ 22н.
1.2	Аβ 28н.



ГЛАВА 3.4. МОРФО-ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА, АМИГДАЛЫ И БАЗАЛЬНОГО ЯДРА МЕЙНЕРТА НА МОДЕЛИ БА, В УСЛОВИЯХ ПРОТЕКЦИИ ГАЛАРМИНОМ, В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ.

Проведено сравнительное изучение морфофункционального состояния клеточных структур Г и миндалевидного комплекса (Ам) крыс в норме, при ИЦВ введении амилоидного пептида А β 25-35 без- и в сочетании с системным введением Галармина.

У интактных крыс на фронтальных срезах Г заметен слоистый рисунок, чередование белого и серого вещества. Пирамидные клетки Г различаются размерами, формой, характером ветвления отростков. Наиболее крупные нейроны выделяются в зубчатой извилине, расположены они в разброс и характеризуются высокой активностью КФ (Рис. 28 А). Нейроны полей СА1 и СА3 расположены в ряды и очень скучены, выделяются интенсивностью окрашивания и очень густым расположением нейронов (Рис. 28 Б, В). По форме они полигональные, треугольные, овальные, у них четко выделяются базальные дендриты. Их апикальные дендриты утолщены и прослеживаются без разветвлений на некотором расстоянии от тела (Рис. 28 А, В).

Результаты морфогистохимического исследования мозга крыс при А β 25–35 выявили морфологическую картину распространенности процесса нейродегенеративных изменений в Г, которая характеризуется отсутствием непрерывности ареалов (Рис. 28 Г, Ж, З), то есть некоторые области Г поражаются более интенсивно, а некоторые остаются интактными. В начальной стадии клеточных поражений в цитоплазме наблюдается постепенное исчезновение осадка фосфата свинца. Отмечается нарушение структуральности нейронов, полное отсутствие реакции нейрофибрилл в пирамидных клетках Г. Нейроны теряют свою характерную форму и округляются, вздуваются, у большинства из них перестают реагировать отростки (Рис. 28 Г, Д, Ж, З), хотя у некоторых крупных пирамидных клеток видны еще сохранившиеся утолщенные верхушечные дендриты (Рис. 28 г, З).

В цитоплазме набухших нейронов, лишенных отростков, происходит постепенное

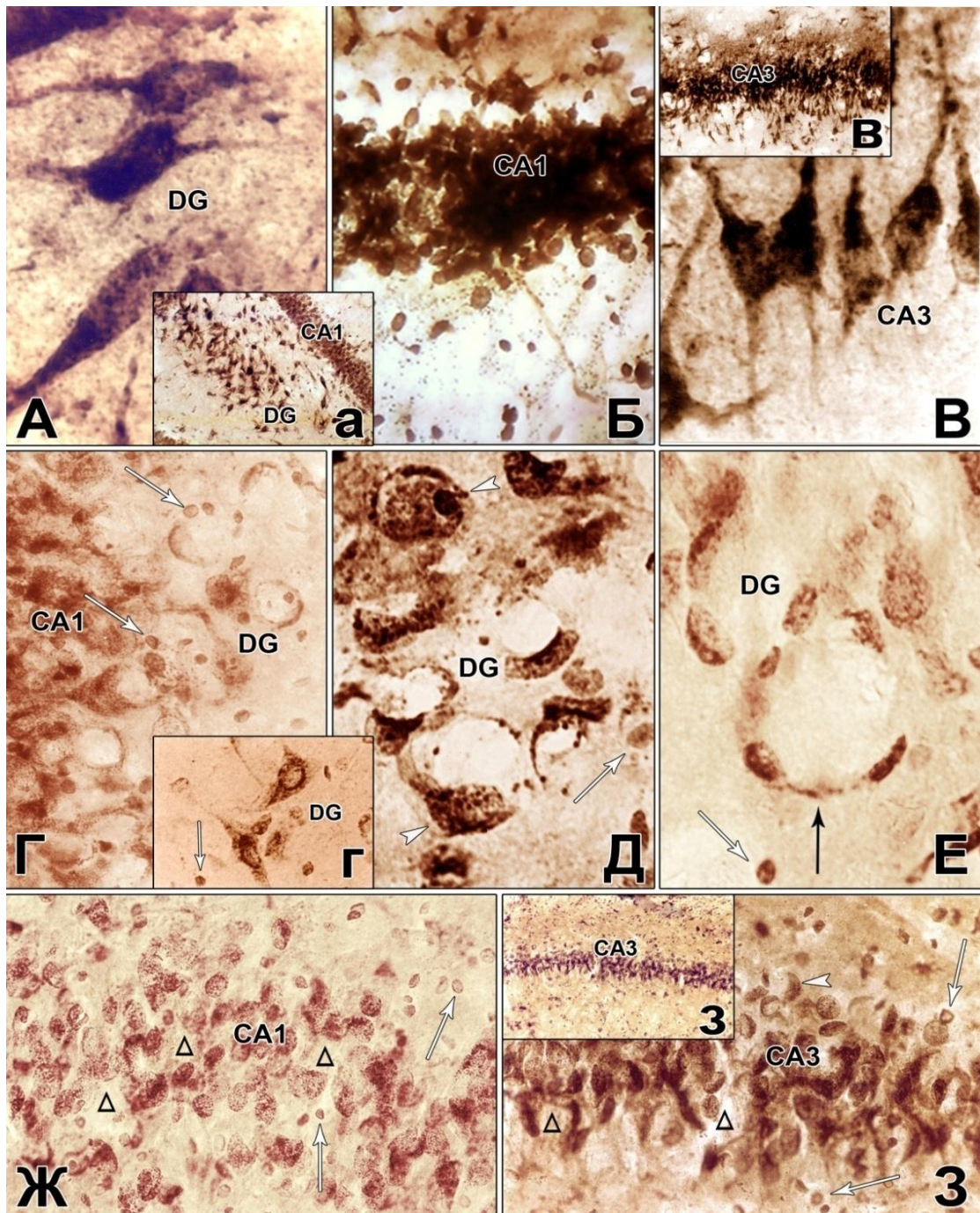


Рисунок 28. Микрофотографии нейронов Г интактных крыс (А-В) и через 12 нед после двухсторонней ИЦВ инъекции Аβ 25-35 (Г-З). Нейроны полей СА1 (Б, Ж), СА3 (В, З) и зубчатой извилины DG (А, Г-Е). Г, Д, Ж, З - центральный хроматолиз, нарушение формы и размеров нейронов; Е- старческая пластинка, стекловидная масса, окруженная ядрами нейроглии (чёрная стрелка); белая стрелка – ядра глии; треугольник - «опустошённые» от нейронов участки; головка стрелки - эктопия ядер пирамидных нейронов). Выявление активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Оптич.ув.: 100 (а,в,з); 400 (Б, Г, Ж, З); 1000 (А, В, Г, Д, Е).

исчезновение гранулярного осадка. Данный процесс начинается с центральной части клеточного тела (Рис. 28 Г, Д, Ж, З) и напоминает картину центрального хроматолиза

наблюдаемую при методе Ниссля. У некоторых нейронов он обнаруживается в виде «розетки», создавая картину расщепленного нейрона (Рис. 28 Д). В конечном итоге она дает картину клеточной тени (Рис. 28 Г) или полного исчезновения (Рис. 28 Ж, З). Процесс напоминает «исчезновение клеток», описанное Нисселем «Zellschwund», и поэтому Фюнфгелд дал ему название «заболевание клеток в форме их исчезновения» [Никулеску И., 1963].

Морфологическая картина характеризуется неодинаковой зернистостью в цитоплазме клеток, падением фосфатазной активности в полях СА1, СА3 Г (Рис. 28 Ж, З). Выраженные дегенеративные изменения отмечаются в поле СА1. Наблюдается полное отсутствие реакции отростков, нарушение формы и размеров нейронов, весьма характерным являются кругообразные «опустошенные» от нейронов участки (Рис. 28 Ж). В межклеточном пространстве зубчатой извилины и в полях СА3 и СА1 обнаруживаются ядра глиальных клеток (Рис. 28 Г-З). В поле СА3 происходит округление и вздутие тел нейронов, большинство которых подвергнуты хроматолизу, хотя справедливо отметить, что ядра нейронов занимают центральное расположение (Рис. 28 З). Крупные пирамидные клетки зубчатой извилины более устойчивы к амилоиду, однако у них также наблюдается тенденция к просветлению цитоплазмы. В таких набухших пирамидных клетках обнаруживается эктопированное, непропорционально большое вздутое ядро, окруженное в виде ободка темным слоем осадка (Гамори-позитивная грануляция) (Рис. 28 Г). Создается впечатление, что ядро ищет оптимальные условия для выживания и часто оно так сильно вдавливаются под клеточную оболочку, что клетка напоминает перстень (Рис. 28 Д). В таких случаях ядерная оболочка исчезает. Необходимо отметить еще одну форму поражения, морфологически похожую на старческую бляшку. Это довольно крупные круглые образования, внутри которых видны бесструктурные глыбки, окруженные светлой стекловидной массой, которая, в свою очередь, наподобие венца окружена утолщенными волокнами и ядрами нейроглии. Такие единичные образования встречались в зубчатой извилине Г (Рис. 28 Е).

У крыс, получивших Галармин в течение 14 дней после введения Аβ 25-35, отмечается увеличение плотности расположения клеток во всех полях Г, «пробелов»

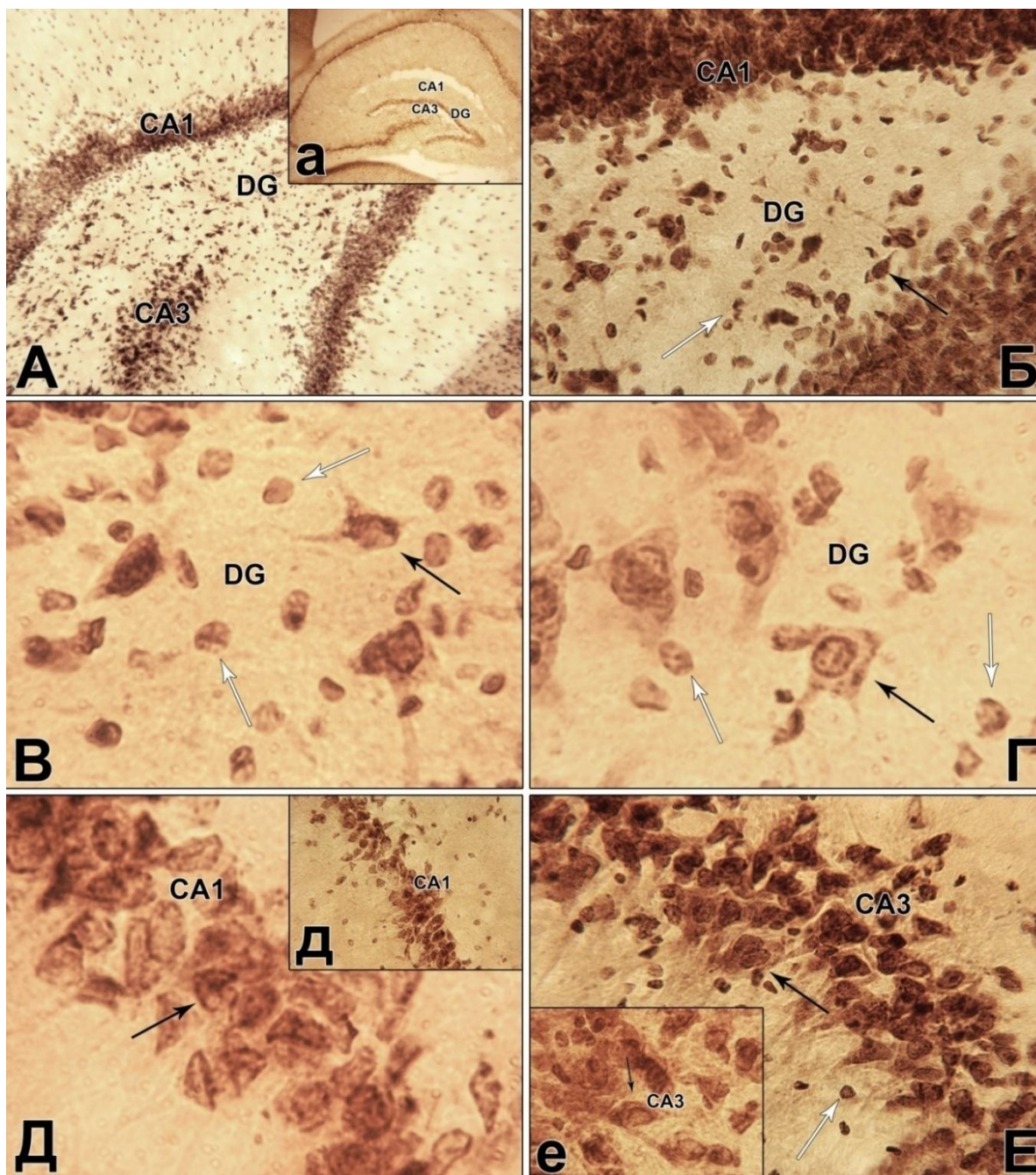


Рисунок 29. Микрофотографии нейронов Г крыс через 12 нед после двухсторонней ИЦВ Аβ 25-35, сочетанного с 7-и кратным введением Галармина. Нейроны полей CA1 (А, Б, Д), CA3 (А, Е) и зубчатой извилины DG (А-Г) Г (восстановление нормальной морфологии нейрона; увеличение плотности расположения нейронов; утолщение отростков; восстановление формы, размеров и ферментной активности нейронов всех полей гиппокампа; черная стрелка-центральное расположение ядер нейронов; белая стрелка-глиоз). Выявление активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Оптич.ув.: 25 (а); 100 (А); 400 (Б, Д, Е); 1000 (В, Г, Д, е); цифров.ув. 8 Мп.

в клеточной реакции не наблюдается (Рис. 29). На срезах Г в поле CA1 происходит заполнение опустошенных участков нервными клетками со слабой ферментной

активностью. Во всех полях восстанавливаются размеры и форма клеток, у которых реагируют отростки, ядро переходит в центр клетки и цитоплазма заполняется зернами осадка, вокруг перикарионов и отростков появляются различной формы зернышковые грануляции (Рис. 29 В-Е), что характерно для первично раздраженных нейронов, находящихся на пути к восстановлению [Быков В. и соавт., 2006]. Возможно, их присутствие можно рассматривать как адаптивный ответ, задерживающий более прогрессирующую нейрофибриллярную путаницу [Tolnay M., Clavaguera F., 2004].

У всех пирамидных нейронов Г выявляются не только апикальные дендриты, но и боковые ветвления (Рис. 29 Б-Г, Е). На срезах наблюдается разница в интенсивности окрашивания клеток, а именно, встречаются как темноокрашенные клетки, так и нейроны, в цитоплазме которых на светлом фоне выделяются Гамори - позитивные гранулы различного размера, постепенно заполняющие клеточное тело, но в отростках могут давать пылевидную картину (Рис. 29 В-Е). На срезах реагируют ядра сателлитной глии и кровеносные сосуды микроциркуляторного русла мозга, у которых на наружной стенке обнаруживаются темноокрашенные перicyты с отростками.

Анализ морфогистохимических данных показал, что нейроны Ам интактных крыс разнообразны по форме. Форма клеток круглая, овальная, полигональная, хорошо прослеживается ход отростков, видны маленькие ядра, в основном с одним ядрышком. Часть цитоплазмы заполнена гранулами осадка, другая часть окрашена гомогенно и выглядит светлее. Клеточная мембрана богато усеяна гранулами, а в отростках они расположены в один ряд. Встречаются нейроны с низкой активностью КФ. В целом, в Ам не наблюдается однотипного окрашивания нейронов (Рис. 30 А-В). Темные и светлые клетки, по мнению большинства исследователей, являются различными функциональными состояниями одной и той же клетки. По своей структурной организации они имеют черты, сходные с нейросекреторными клетками Г [Минибаева З. И соавт. 2006].

Результаты морфогистохимического исследования Ам крыс показали, что при ИЦВ введении амилоидного пептида А β 25-35 нейроны теряют свою характерную форму и

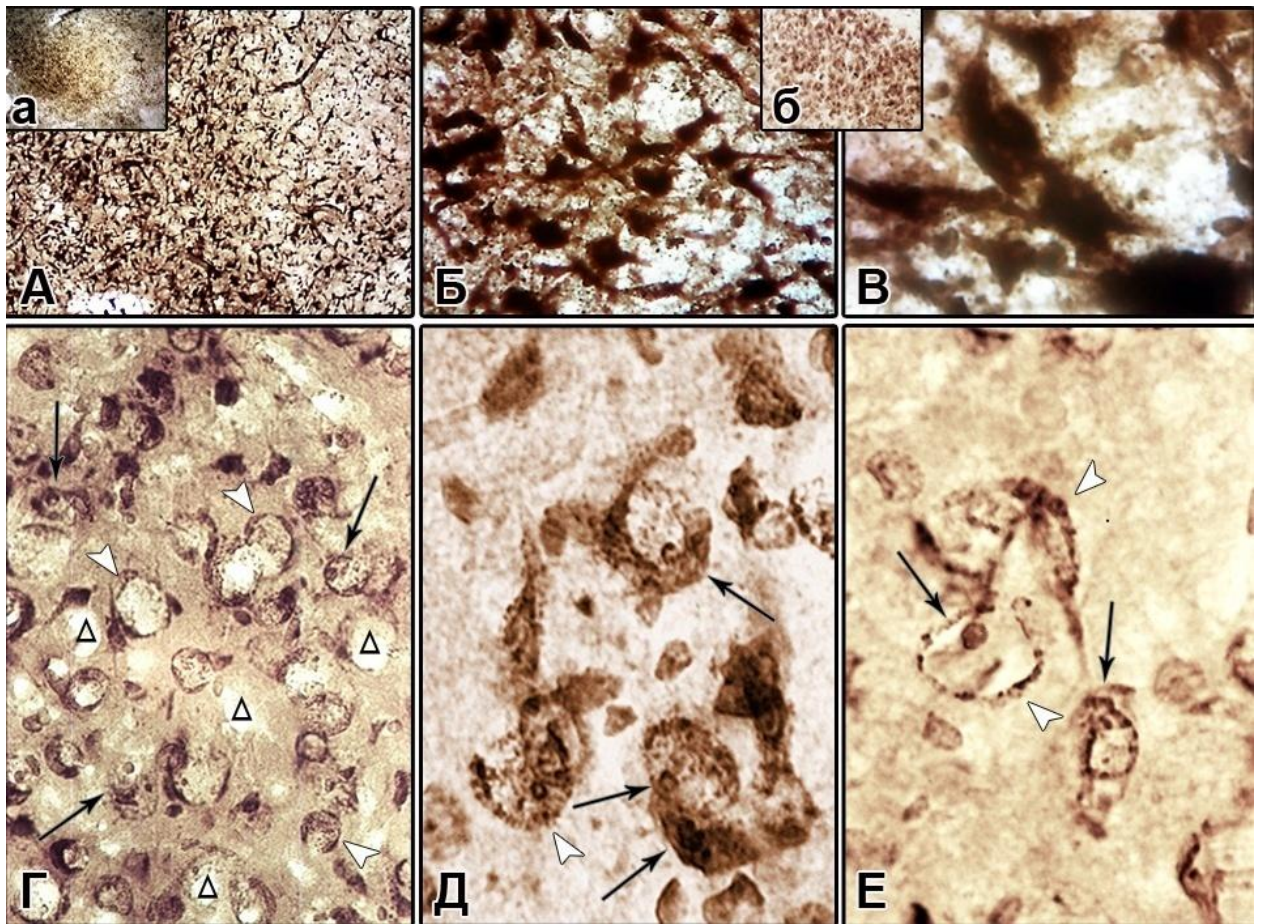


Рисунок 30. Микрофотографии нейронов Ам интактных крыс (А-В) и через 12 нед после двухсторонней ИЦВ инъекции Аβ 25-35 (Г-Е). (центральный хромотолиз-нарушение формы и размеров нейронов; чёрная стрелка - эктопия ядер с увеличенным темным ядрышком в нейронах; головка стрелки - подмембранное расположение КФ; треугольник - клетки «тени»). Выявление активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Оптич.ув.: 40 (а); 100 (А); 400 (Б, б); 1000 (В-Е).

округляются, вздуваются, гипертрофируются, у большинства из них перестают реагировать отростки (Рис. 29 Г-Е). Ядра клеток, находящихся в стадии набухания, также оказываются вздутыми и занимают эксцентричное положение. У таких нейронов четко выступает увеличенное тёмно окрашенное ядрышко (Рис. 30 Д, Е). Характерным является неравномерное распределение осадка КФ. В цитоплазме набухших нейронов, лишённых отростков, происходит постепенное исчезновение гранулярного осадка, который начинается с центральной части клеточного тела. Обнаруживаются клетки с центрально расположенными набухшими светлыми ядрами и кольцевидным подмембранным расположением КФ, клеточная оболочка таких нейронов чётко выражена, за счет

окаймления гранулами осадка (Рис. 30Г-Д). Местами наблюдается картина клеточной тени или полного исчезновения (Рис. 30 Г, Е). Среди клеток, подвергнутых хроматолизу, изредка встречаются также нейроны с активацией КФ в цитоплазме и ядре, с сохранившимся апикальным дендритом (Рис. 28 Г).

У крыс, получивших Галармин после введения Аβ 25-35, на срезах Ам отмечается увеличение плотности расположения клеток, пролиферация обеспечивает заполнение «опустошенных» территорий нейронами (Рис. 31 А, Б). В большинстве участков Ам обнаруживаются о круглой формы нейроны, в цитоплазме которых появляются зернышки осадка фосфата свинца, отростки нейронов не реагируют, четко выступают ядрышки внутри набухшего светлого ядра (Рис. 31 Д). Особенно резко усилена активность КФ в клетках сгруппированных вокруг кровеносного сосуда (Рис. 31 В, е). В некоторых участках Ам встречаются нейроны, у которых отмечается постепенное восстановление размера и формы, у них начинают реагировать отростки, ядро переходит в центр клетки и цитоплазма заполняется мелкими зернами осадка (Рис. 31 Г, Е). Повсюду выявляются кровеносные сосуды (Рис. 31 В, Г), на наружной стенке которых видны темно окрашенные перициты с отростками (ангиогенез). Как известно, рост сосудов определяет интенсивность пролиферации, дифференцировки [Banin V., 2002], аperiциты считаются происходящими из крови стромальными клетками [Bianco P. et al., 2001].

На фронтальных срезах БЯМ интактных крыс выявляются весьма интенсивно окрашенные мелкие нервные клетки треугольной и полигональной формы с выходящими из острых углов отростками с разветвлениями, которые прослеживаются на довольно длинном от тела расстоянии (Рис. 32 А-Г). У интактных крыс во всех нейронах мозга ядра занимают центральное расположение и характерным является наличие реактивных явлений со стороны глиальных элементов. Аналогичная морфологическая картина наблюдается в нейронах БЯМ (Рис. 32 Б, В).

Результаты морфо-гистохимического исследования БЯМ крыс при ИЦВ введении Аβ 25–35 выявили поражения нервной ткани, затрагивающие, прежде всего, сому и отростки нервных клеток. Отмечается разрежение в плотности расположения нервных клеток, форма нейронов нарушается, они сморщиваются, отростки не выявляются

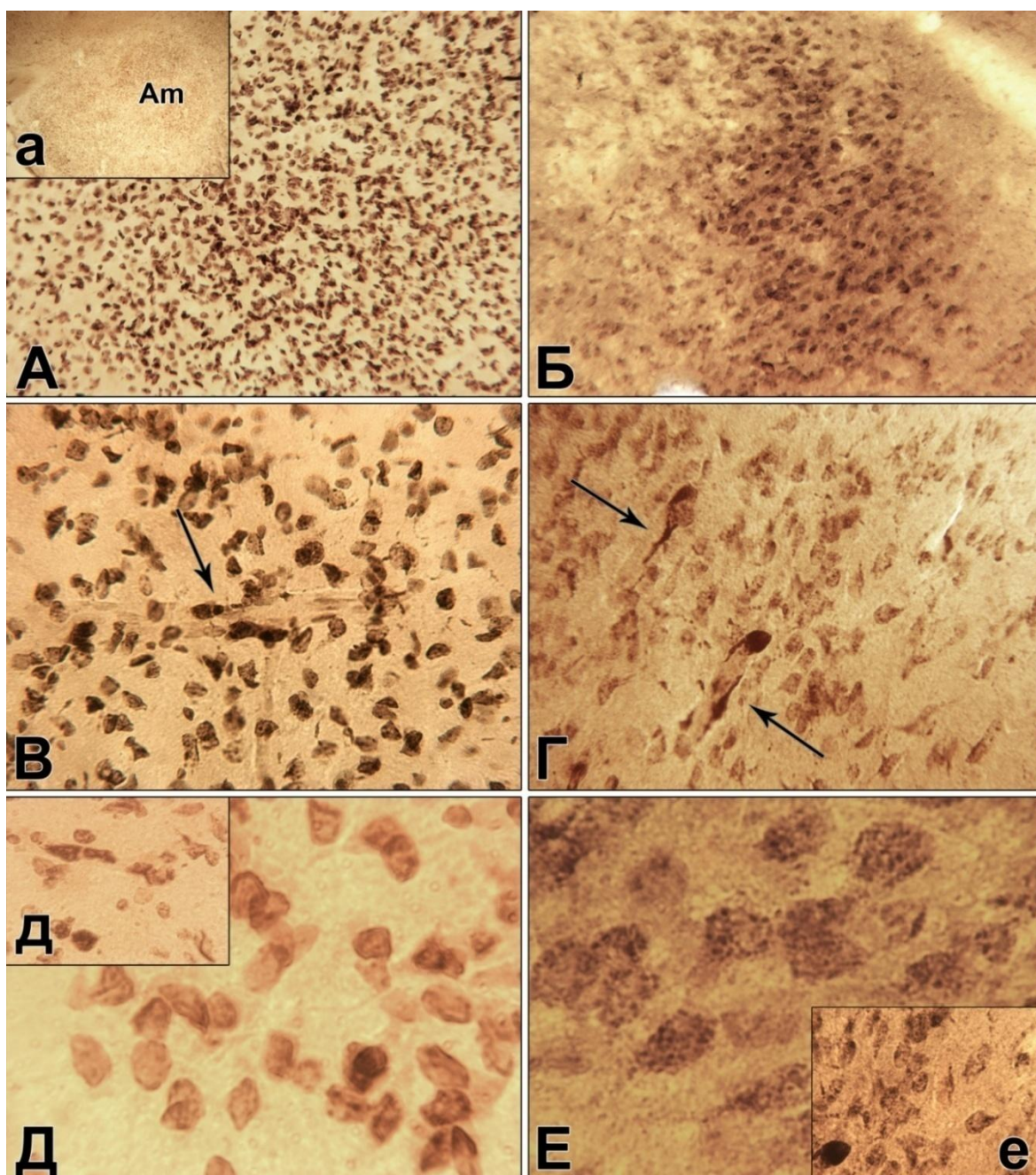


Рис. 31. Микрофотографии нейронов Ам крыс через 12 нед после двухсторонней ИЦВ инъекции Аβ 25-35, сочетанного с 7-и кратным введением Галармина (нейроны вытянутой формы с мелкой грануляцией и короткими отростками (Г, Е); заполнение «опустошенных» участков Ам округленными без отростков нейронами с разной степенью восстановления ферментной активности (В, Д); стрелками показаны кровеносные сосуды с перицитами). Выявление активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Оптич.ув.: 40 (а);160 (А, Б); 400 (В, Г); 1000 (Д, Е, е); для Б, Г, Е, е - дополн. цифров.ув. 8Мп.

(Рис. 32 Д, Е). Процесс поражения начинается с того, что клетка с самого начала уменьшается в размере, боковые и базальная ее поверхности несколько западают. Нервные клетки имеют вид черных, угловатых или палочковидных образований.

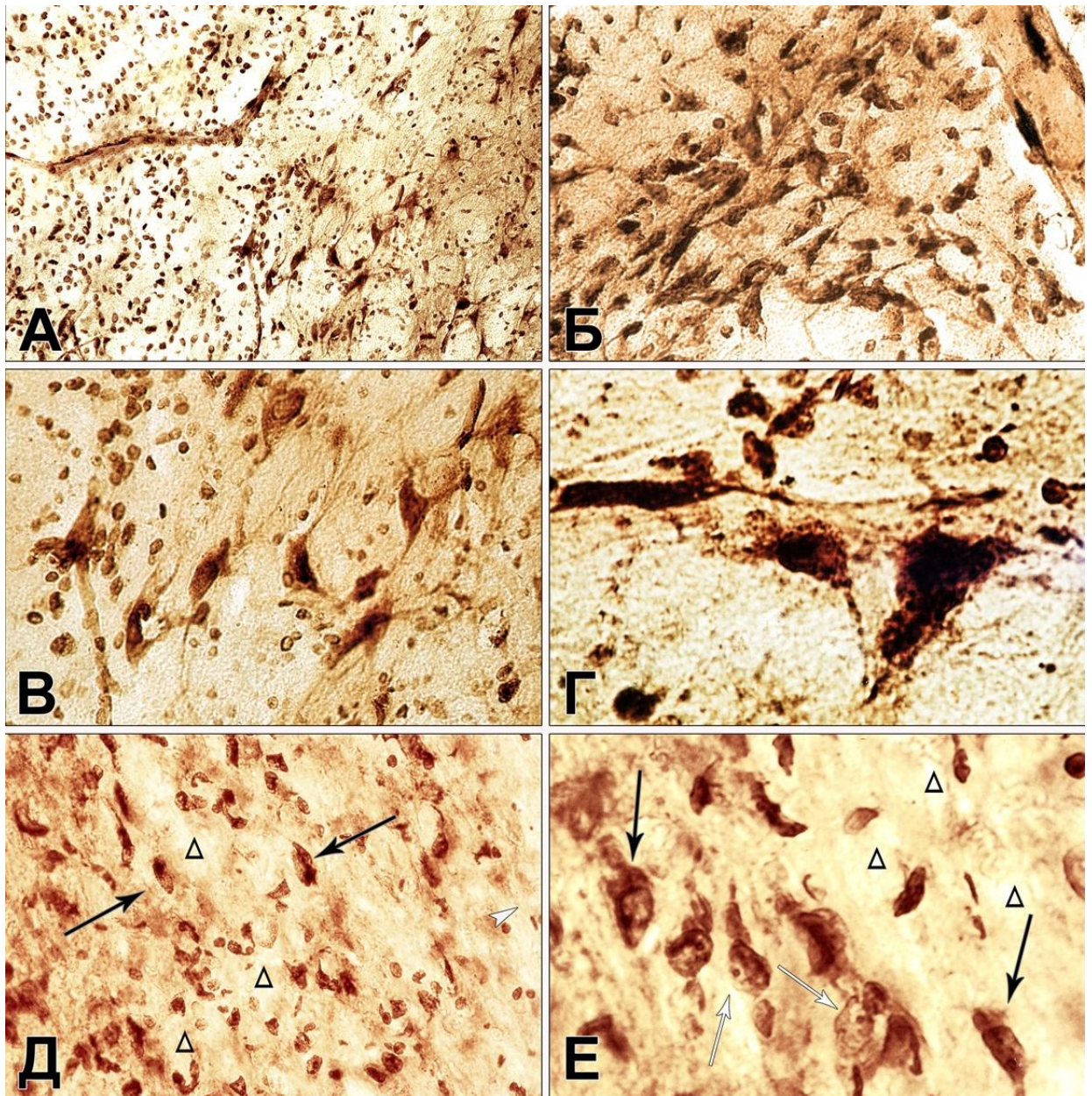


Рис. 32. Микрофотографии нейронов БЯМ интактных крыс (А-В) и через 3 месяца после двухсторонней ИЦВ инъекции Аβ 25-35 (Г-Е). (Д, Е -нарушение формы и размеров нейронов (чёрная стрелка); треугольник - «опустошённые» от нейронов участки; белая стрелка - эктопия ядер нейронов). Выявление активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Оптич.ув.: 160 (А, Д); 400 (Б, В, Е); 1000 (Г).

Отростки истончаются, укорачиваются. Верхушечные и боковые дендриты изгибаются или исчезают. Глубки тигроида сближаются, сливаются в компактную, темно окрашенную массу, ядро вытягивается (Рис. 32 Е). Однако среди таких пораженных клеток в значительном количестве обнаруживаются деформированные нейроны со светлым эктопированным ядром, в котором четко выступает увеличенное темное ядрышко (Рис. 32 Д, Е).

У крыс, получавших Галармин в течение 14 дней после введения Аβ 25-35, наблюдается восстановление формы, размеров клеток, у которых реагируют отростки. У всех нейронов БЯМ выявляются не только апикальные дендриты, но и боковые ветвления (Рис. 33 А-Г). В цитоплазме нейронов появляются зернышки осадка фосфата свинца, однако эти зерна длиннее и тоньше. Внутри цитоплазмы они образуют спиралевидные или глыбчатые образования, что характерно для первично раздраженных нейронов, находящихся на пути к восстановлению (Рис. 33 Г). Вокруг перикарионов и отростков появляются овальные, веретенообразные зернышковые грануляции (Рис. 33 Б, В).

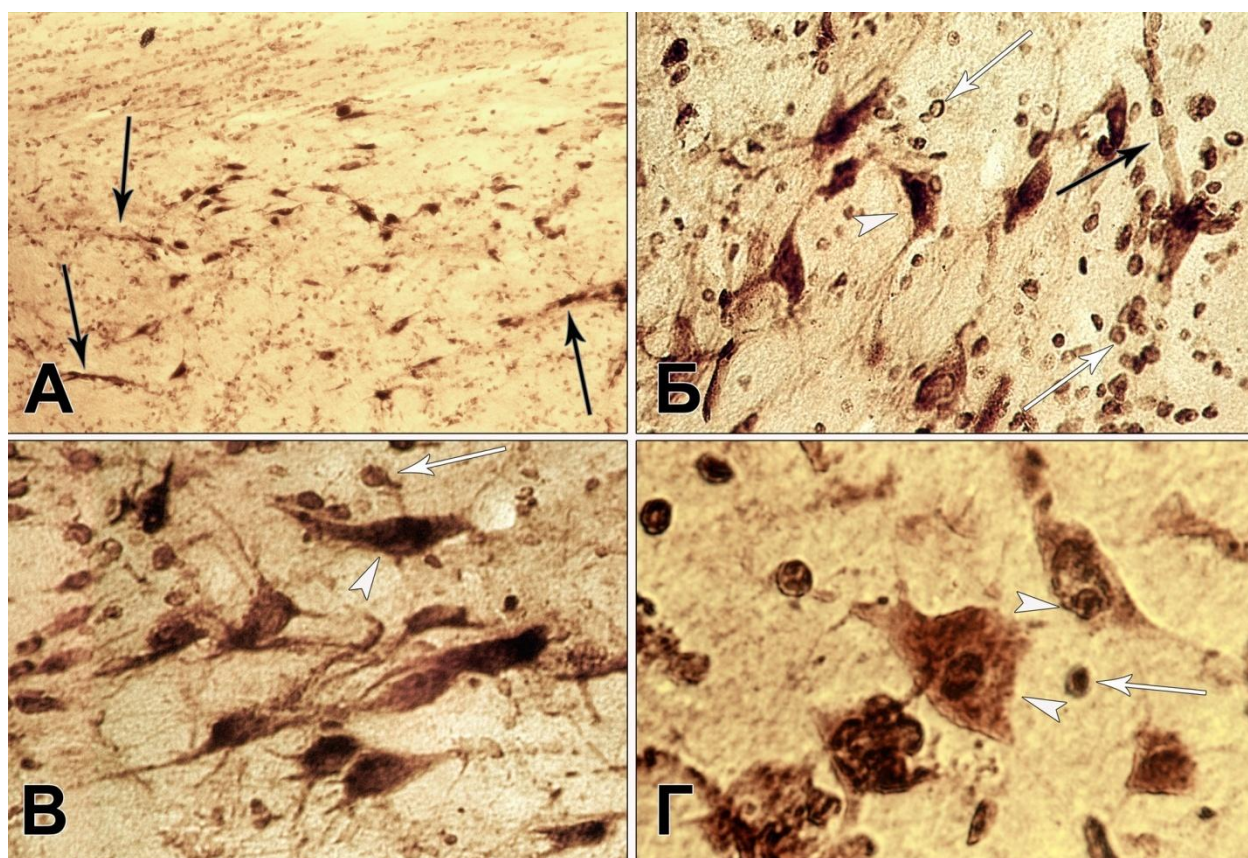


Рис. 33. Микрофотографии нейронов БЯМ крыс через 3 месяца после двухсторонней ИЦВ инъекции Аβ 25-35, сочетанного с 7-и кратным введением Галармина. (восстановление нормальной морфологии нейрона; увеличение плотности расположения нейронов; реакция отростков; восстановление формы, размеров и ферментной активности нейронов; черная стрелка- кровеносные сосуды с перицитами; головка стрелки - центральное расположение ядер нейронов; белая стрелка- глиоз). Выявление активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Оптич.ув.: 160 (А); 400 (Б); 1000 (В, Г).

Нейроны БЯМ выглядят несколько затемненными, в сравнении с таковыми интактных крыс (Рис. 33 А-В). Ядра занимают центральное положение как и у интактных крыс. Однако, в отличие от интактных животных, под воздействием Галармина ядра нейронов БЯМ увеличиваются в размере и интенсивно окрашиваются (Рис. 33 Б, В). Ядерная локализация КФ дает основание предположить, что ядро подвергается динамической реорганизации. Более того, межнейронный контакт настолько выражен, что создается впечатление слившихся клеток (Рис. 33 В, Г).

При введении Галармина на всех срезах БЯМ реагируют ядра сателлитной глиии и кровенаполненные сосуды, на наружной стенке которых видны темные перициты с отростками (Рис. 33 А-Г). Таким образом выявлена реакция кровеносных сосудов (ангиогенез).

ГЛАВА 4 . ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поскольку БА возникает задолго до клинической манифестации, полагают, что за сдерживание БА ответственны такие компенсаторные механизмы, как повышение активности и гиперперфузия пораженных структур мозга, образование аутоантител к β -амилоиду, усиление синтеза белков с нейропротекторным действием, активация систем антиоксидантной защиты и проонкогенов, тормозящих нейрональный апоптоз, индукция нейрогенеза, спраутинг терминалей нейронов, увеличение «плотности» рецепторов к нейромедиаторам. Даже процесс образования бляшек может носить компенсаторную функцию, поскольку снижает уровень наиболее токсичных протофибрилл А β . Однако к моменту появления клинических признаков заболевания компенсаторные механизмы, как правило, истощены. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация компенсаторных механизмов не только способна сдерживать развитие патологического процесса, но может быть использована для профилактики и лечения БА [Shankar G. et al., 2008].

В основе такой пластичности, ключевой в нейрональной адаптации, лежит отсутствие статичности, формируемых ими цепей, а подверженность локальных протеинов альтерациям в выраженности генов, кодирующих протеины, способна воздействовать на цитоскелетную архитектуру [Schenk G., 2011] и нейротрансмиссию [Pedotti P. et al., 2008]. В этом контексте, как глутаматэргическая и ГАМК-эргическая [Pedotti P. et al., 2008] нейрональная трансмиссия в CA1/CA3 цепях, так и регулирование цитоскелетной структуры и микротубулярного транспорта [Schenk G., 2011] подвержены воздействию DCLK (doublecortin-like kinase)– гена, связанного с пластичностью синапсов, кодирующего протеин с сходными доменами и свойствами стабилизации микротрубочек. При этом поразительно, что у δ CDCLK-short трансгенных мышей субединица $\alpha 2$ GABA_A рецепторов подвержена высокой степени даун-регуляции [Pedotti P. et al., 2008]. С другой стороны, как апоптотическая гибель в CA3, так и нейрогенез в дендритной извилине модулируются глутаматэргической нейротрансмиссией, являющейся результатом активации NMDA рецепторов, и флуктуациями уровней Ca^{2+} во

взаимодействии с кортикостероидными гормонами [Karst H., Joëls M., 2001]. Более того, новые нейроны градуально развивают свойства функциональных нейронов, включая аксоны/дендриты, способность запускать потенциал действия и обретать синаптические входы с последующим вовлечением в существующие нейрональные сети [Galvan V., Bredesen D., 2007]. В заключение, согласно модели функциональной роли зрелого нейрогенеза в процессе запоминания: 1) новые нейроны могут разорвать существующую нейрональную сеть для формирования новых синаптических кругов, с потерей предшествующей памяти; 2) содействовать интеграции новых нейронов в существующую нейрональную сеть, для замещения погибших нейронов, что может обеспечить механизм консолидации памяти; и 3) новые нейроны могут усиливать длительную потенциацию либо повышением числа синапсов, либо подавлением ГАМК-ергических входов в перфорантном пути [Lu B., Chang J., 2005].

В настоящих экспериментах на интактных, в полухронических – на модели БА (контроль) и в сочетании с протекцией Галармином спустя 12 нед отведение активности одиночных нейронов Г при ВЧС ЭК, нейронов Ам и БЯМ на ВЧС ЭК и Г *on-line* селекцией и программным математическим анализом выявило формирование возбудительных и депрессорных ответов в виде ТД и ТП, комбинируемых в одно - (ТД ПТД, ТП ПТП) и разнонаправленные (ТД ПТП, ТП ПТД) последовательности. В ряде случаев животные выдерживались на модели БА без протекции с 13 до 28 нед с целью выявления предела компенсаторных возможностей мозга в условиях нейродегенерации.

Посредством анализа пре- и постстимульных одно- (ТД ПТД и ТП ПТП) и разнонаправленных (ТП ПТП и ТП ПТД) изменений активности нейронов структур кратко- и долговременной памяти, к 12 нед сроку выживания, на основе усредненного количества спайков (РЕТН), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average) в на модели БА с протекцией Галармином, в сравнении с таковыми без протекции (контроль) и с нормой выявлено следующее.

В нейронах Г при ВЧС ЭК на модели БА в контроле, значения ТД и ТП превышали норму лишь в сочетании с ПТП. С использованием протекции их значения не достигали нормы во всех постстимульных последовательностях, а ТП в ТП ПТД – даже 5-кратно.

В сравнении с контролем также в условиях протекции не имело места превалирования значений (в особенности, в отношении ТД ПТП и ТП ПТП, где разница достигала 4-кратного и 5.66-кратного, соответственно). В нейронах Ам на ВЧС ЭК на модели БА во всех случаях испытаний, в сравнении с нормой, имели место высокие значения занижения и завышения престаимпульного уровня активности, особенно выраженные в депрессорных (порядка 5.41- и 4.7-кратного, соответственно) и – в возбуждательных (в пределах 1.3- и 6.5-кратного) проявлениях, что свидетельствует о успешной мобилизации компенсаторных возможностей мозга. В условиях же протекции Галармином лишь в случае возбуждительно-депрессорной последовательности выявлялось некоторое превышение нормы, в остальных - показатели оказались ниже нормы, особенно в возбуждательной последовательности, что можно констатировать как успешное противостояние эксайтотоксичности. На модели БА без- и в условиях протекции углубление тетанической депрессии в гипоталамо-амигдаллярной проекции выше нормы, полагаемой в качестве протекторной (в особенности в депрессорно-возбуждательной последовательности), следует считать успешным в аспекте противостояния нейродегенерации, в том числе эксайтотоксичности. Указанные изменения в возбуждательных постстимульных проявлениях активности, по-видимому, можно отнести к нейтрализации эксайтотоксичности благодаря как компенсаторным возможностям мозга, так и эффективности поддерживавшей их терапии. В нейронах БЯМ при ВЧС ЭК на модели БА как депрессорные, так и возбуждательные постстимульные проявления активности нейронов без протекции оказались ниже нормы, фактически во всех последовательностях, за исключением чисто возбуждательной, достигая значительной разницы (порядка 6.25-, 5.64- и 10.2-кратного, соответственно). В условиях протекции Галармином также во всех случаях норма значительно превалировала, в особенности в возбуждительно-депрессорной последовательности (10.3-кратно). В нейронах БЯМ на модели БА при ВЧС Г, хотя значения постстимульных проявлений также не достигали нормы, за исключением депрессорно-возбуждательной последовательности, но разница была невысокой (1.6-, 1.33- и 1.34-кратно, соответственно). Наконец, в условиях протекции в однонаправленных последовательностях значения эффектов не достигали

нормы (1.33- и 1.25-кратно), но превалировали – в разнонаправленных (2.5- и 1.24-кратно), т.е. незначительно.

По степени частотной выраженности сравнение депрессорных и возбудительных тетанических эффектов в одно- и разнонаправленных постстимульных проявлениях активности изученных структур в указанных проекциях на примере диаграмм усредненной частоты спайков (и их процентного соотношения), выведенных на основе растеров, привело к следующему заключению. В нейронах Г при ВЧС ЭК норма превалировала, за исключением возбудительной последовательности. На модели БА тетаническая депрессия и потенциация во всех случаях превышали таковые с протекцией, а тетаническая потенциация в возбудительной последовательности намного превысила даже норму, по-видимому, из-за эксайтотоксичности. На модели БА в нейронах Ам при ВЧС ЭК выявлено мощное превалирование всех видов нейрональной активности, что указывает на поразительные компенсаторные возможности организма, в частности нейронов амигдаллярной структуры. Данный факт может объяснять позднее поражение долговременной памяти при БА. При этом, превалирование возбудительных эффектов над депрессорными в условиях применения Галармина говорит о наличии высокой степени эксайтотоксичности в данной структуре. В то же время, гиппокампальные проекции Ам демонстрируют более выраженную депрессорную активность при лечении. Также выявлен высокий уровень восстановления возбудительной активности по сравнению с энторинальными проекциями. В депрессорной активности БЯМ на ВЧС ЭК выявлено улучшение после применения Галармина. При возбудительной активности лечение препаратом лишь поддерживало функциональное состояние на уровне патологии. Однако в обоих случаях лечения функциональная активность не достигала уровня нормы. При стимуляции Г на леченных животных все виды активности демонстрировали уровень выше нормы.

Исследование в более длительные сроки (выше 12 нед) относительной степени выраженности постстимульных проявлений в частотном отображении, выведенных на основе растеров пре – и постстимульных депрессорных, возбудительных и разнонаправленных проявлений спайковой активности ряда структур, а также

представленных в виде дисковых диаграмм (степени выраженности в процентном соотношении), в сравнении с таковыми 12 нед. срока и с нормой, привел к следующему заключению. На модели БА в нейронах Г при ВЧС ЭК до 15-16 и 28 нед выдерживания животных (Рис. 6 и 7), резко падает тетаническая потенция (в обеих последовательностях), в сравнении с нормой и еще больше - с 12 нед сроком (4.63 раза), начиная уже с 15-16 нед. Однако, тетаническая депрессия в депрессорной последовательности прогрессивно нарастает, превышая параметры 12 нед срока уже с 15-16 нед, к 28 нед и норму; в депрессорно-возбудительной последовательности, наоборот, сначала на 15-16 нед она падает, по сравнению с 12 нед, а к 28 нед превышает уровень 12 нед, но достаточно не достигает нормы (1.74 раза). Иными словами, в целом, тетаническая депрессия, в качестве протекторных компенсаторных возможностей мозга, срабатывает лишь в одной постстимульной депрессорной последовательности - в депрессорно-возбудительной, не достигая уровня нормы, превышает таковой на 12 нед исследования. Что же касается возбудительных постстимульных реакций, они фактически полностью и значительно спадают. В нейронах Ам на ВЧС Г, в условиях 13-18 нед выдерживания животных (Рис. 16 и 17), постстимульная возбудительная активность с удлинением сроков выживания на модели БА, как и в случае нейронов Г на ВЧС ЭК, значительно падает к 18 нед, по сравнению с нормой и 12 нед сроком в возбудительной последовательности (почти в три раза), а в возбудительно-депрессорной, с небольшими скачками, до 16 нед – ниже нормы и еще ниже 12 нед срока. Однако, здесь также, как и в нейронах Г, в обеих последовательностях, начиная с 13 нед, идет спад ниже нормы и 12 нед срока, затем к 18 нед – подъем выше 12 нед срока в депрессорной последовательности, но ниже нормы, а в депрессорно-возбудительной – даже выше нормы и намного выше 12 нед срока. Таким образом, сравнительно небольшое удлинение сроков выживания на модели БА без фармакологической протекции, до 18 нед испытаний компенсаторные возможности организма, в виде постстимульной депрессии, продолжают проявлять себя, но возбудительные истощены, начиная с 13 нед. В нейронах БЯМ при ВЧС Г, в условиях 22 и 28 нед выдерживания животных (Рис. 26 и 27), на модели БА без протекции опять, как и в нейронах Г и Ам, с удлинением сроков постстимульные

возбудительные проявления, хотя и скачкообразно, спадали к 28 нед ниже и нормы и 12 нед срока. Постстимульная тетаническая депрессия в депрессорной последовательности сначала спадала на 22 нед, затем несколько превысила показатели 12 нед срока, но не нормы, а в депрессорно-возбудительной последовательности, постепенно нарастая, превысила значения 12 нед срока, но не нормы.

В настоящих морфо-гистохимических исследованиях при Аβ-индуцированной нейродегенерации характерным морфологическим признаком явились «пробелы», характеризующиеся исчезновением реакции нейронов в Г, Ам и БЯМ. Картина нейронов, с точки зрения их структуры, являлась морфологическим доказательством расстройств их метаболизма. Морфологическая картина напоминала острое набухание нервных клеток, которое относится к довольно распространенному виду клеточной патологии. Причиной этого процесса могут быть различные патологические воздействия экзо –и эндогенного происхождения. Вероятно, в результате развертывания обменных явлений перикариона нарушается процесс дыхания клеток, происходит снижение активности ряда ферментов. В БЯМ морфологическая картина напоминает сморщивание нервных клеток, которое относится к одному из видов клеточной патологии, наблюдаемой при разнообразных, особенно хронических заболеваниях. Однако, важным критерием оценки степени поражения клетки является степень поражения ядра. Настоящие данные указывают, что в основном ядро нейронов стремилось сохранить жизнедеятельность, путем перемещения к периферии клетки, где по-видимому отмечаются более благоприятные условия. Дегенеративные процессы затрагивают в основном эктодермические элементы ЦНС. Старческие пластинки являются специальной формой перерождения эктодермальной ткани. Еще в начале прошлого века Айкеленбумом и соавт. [Eikelenboom P. et al., 2006] было установлено, что ключевым шагом в формировании пластины является экстраклеточное отложение инородного вещества, которое провоцирует воспалительную реакцию, сопровождаемую регенеративным ответом окружающих нервных волокон. Современные находки ведут к мнению, что амилоидная пластинка является очагом неиммунно опосредованного хронического воспалительного ответа, локально вызванного отложением фибриллярного Аβ [Fischer

О., 1910]. Результаты настоящих исследований по систематическому применению Галармина на модели БА позволяют предположить, что при этом наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов изученных областей мозга, тенденция к нормализации их структуры, увеличение плотности расположения нейронов в полях Г, в Ам и в БЯМ, повышение метаболизма, усиление Ca^{2+} -зависимых процессов фосфорилирования в сравнении с повреждением, что определяет клеточное выживание. В БЯМ выявлен также феномен тесного межнейронного контакта, по-видимому, в качестве выражения компенсаторно-адаптивных свойств нейрона.

В настоящее время внимание исследователей БА сфокусировано на механизмах, опосредованных в частности, холинергическими и NMDA рецепторами, что обосновывает, хотя и ограниченно, фармакотерапию ингибиторами AChE (донепезил) и антагонистами NMDA рецептора (мемантин). К тому же, доказано вовлечение холинергических механизмов в биохимические и поведенческие эффекты $A\beta$ [**Auld D. et al., 2002**]. Однако, усиление холинергической функции, опосредованное ингибированием AChE, обеспечивает временное и частичное облегчение симптомов [**Lindvall O., Kokaia Z., 2006**].

Результаты исследований по применению пролином обогащенных пептидов позволяют считать Галармин или PRP-1 иммуномодулятором-нейрогормоном и протектором широкого действия [**Априкян В.С., Галоян А., 1999 а; 1999 б; Aprikian V., Galoyan A., 2000; Galoyan A. et al., 2000; 2001**]. Известно морфо-функциональное доказательство протекторного действия Галармина на нейроны спинного мозга, подверженные острой (в результате отравления змеиными ядами) и хронической неспецифической нейродегенерации центрального (при травме СМ -латеральной гемисекции) [**Galoyan A. et al., 2001; Сулхяян Р. и соавт., 2003**] и периферического (перерезка седалищного нерва) [**Саркисян Дж. и соавт., 2005; Минасян А. и соавт., 2012**] происхождения у крыс. Протекторное действие Галармина проявлялось уже ко II-III нед. после травматических повреждений. Данные получили морфологическое (иммуно- и гистохимическое) подтверждение: Галармин противодействовал формированию рубца, способствовал сращению перерезанных нервных волокон, предотвращал дегенерацию

нейронов и способствовал пролиферации глии [Сулхян Р. и соавт., 2003]. Представляет интерес выраженное протекторное воздействие Галармина на модели БП [Налбандян А., 2014], а также на моделях БА, но с вовлечением лишь Г [Галоян А. и соавт. 2004; Galoyan A. et al., 2008; Yenkovyan K. et al., 2011]. Настоящие исследования по применению Галармина на модели БА в широком спектре с вовлечением структур как кратко (Г)-, так и долговременной (Ам и БЯМ) памяти позволяют считать, что при своем временном и энергичном лечении значительная часть клеточных морфо-функциональных изменений может быть обратимой, что позволяет считать возможным с завершением преклинических исследований по использованию Галармина предложить выдвижение использования его протекторных возможностей для клинической апробации.

Следует полагать углубление тетанической депрессии протекторного назначения и выдвигаемой в начальной стадии восстановления и содействующей в дальнейшем восстановлению исходного соотношения возбуждательных и депрессорных процессов. Согласно предварительным исследованиям, депрессорные реакции активируются в различных отделах мозга как при неспецифической (периферической, центральной) так и специфической нейродегенерации [Galoyan A. et al., 2008; 2010; Sarkissian J. et al., 2007 и др.]. В основе депрессорных постстимульных проявлений активности лежит торможение, опосредуемое тормозными моноаминами ГАМК или Глицином. Протекторное назначение ГАМК показано в исследованиях по неспецифической нейродегенерации: в условиях односторонней лабиринтэктомии в ядре Дейтерса [Galoyan A. et al., 2010; Khalaji N. et al., 2013], в СМ при латеральной гемисекции [Саркисян Дж. и соавт. 2004; Galoyan A. et al., 2005; Галоян и соавт. 2007; Galoyan et al., 2007], на поврежденном периферическом нерве [Galoyan A. et al., 2001; Саркисян и соавт. 2003; 2005; Galoyan et al., 2005; Meliksetyan I. et al., 2011; Minasyan A. et al., 2011; Минасян и соавт., 2012], при специфической нейродегенерации в Г (на амилоидных моделях БА) [Галоян А. и соавт. 2004; Galoyan A. et al., 2008; Yenkovyan K. et al., 2011], а также при специфической нейродегенерации на ротеноновой модели БП [Налбандян А., 2014]. Представляет интерес, что последнее показано преимущественно в нейронах ГАМК-ергической природы. В них рано вовлекаемые депрессорные реакции сопровождают процесс восстановления до его

завершения. В свою очередь, литературные данные подтверждают положение о универсальном протекторном назначении ГАМК-ергического торможения. В частности, в некоторых системах в течение развития нервной системы ГАМК действует в качестве фактора, влияющего на пролиферацию, миграцию, дифференциацию и созревание синапса, клеточную гибель и экспрессию рецептора ГАМК_A [Owens D., Kriegstein A., 2002]. Более того, доказано, что ГАМК и глицин играют важную роль в развивающейся и зрелой центральной вестибулярной системе [Tighilet B., Lacour M., 2001]. Далее, при восстановлении функции после односторонней лабиринтэктомии, известном в качестве вестибулярной компенсации, установлена решающая роль ГАМК рецептором опосредованных событий в нейронах вестибулярных ядер [Tighilet B., Lacour M., 2001; Giardino L. et al., 2002; Johnston A. et al., 2001; Yamanaka T. et al., 2000]. И что особенно важно, устойчивое углубление депрессии в выше отмеченных работах являлось следствием привлечения Галармина в качестве протектора. В настоящей работе, где также не исключено вовлечение истинного ГАМК-ергического торможения в течение ТД и ПТД, с целью углубления депрессии в изученных структурах естественно возникла необходимость терапевтического воздействия Галармина, успешно противостоящего нейродегенерации. В заключение, недавние изучения на клеточном и сетевом уровнях позволили утверждать, что синаптическое торможение нельзя оценивать лишь как противостоящее синаптическому возбуждению, поскольку оно обеспечивает высоко специфические функции в нервной системе млекопитающих [Birke G., Draguhn A., 2010].

ВЫВОДЫ

Проводили сравнение депрессорных и возбудительных тетанических и посттетанических эффектов по степени частотной выраженности в одно- и разнонаправленных постстимульных проявлениях активности Г, Ам и БЯМ при ВЧС ЭК и Г на примере диаграмм усредненной частоты спайков.

1. На модели БА в нейронах Г при ВЧС ЭК норма превалировала, за исключением возбудительной последовательности. ТД и ТП превышали таковые с протекцией Галармином, а в возбудительной последовательности ТП намного превысила и норму.
2. На модели БА в нейронах Ам при ВЧС ЭК выявлено мощное превалирование всех видов активности, что указывает на компенсаторные возможности организма, обеспечивающие позднее поражение долговременной памяти.
3. Г проекции Ам, в противоположность ЭК демонстрируют выраженную депрессорную активность при протекции и высокий уровень восстановления возбудительной активности.
4. В БЯМ на ВЧС ЭК выявлено улучшение депрессорной активности после применения Галармина, в то время как возбудительная активность поддерживалась лишь на уровне патологии, но в обоих случаях активность не достигала нормы, а при стимуляции Г все виды активности демонстрировали уровень выше нормы.
5. На модели БА в нейронах Г при ВЧС ЭК до 15-16 и 28 нед ТД срабатывала лишь в постстимульной депрессорной последовательности, не достигая уровня нормы - в депрессорно-возбудительной, и превышая таковой на 12 нед. Возбудительные же реакции полностью и значительно спадали.
6. В нейронах Ам при ВЧС Г на модели БА, в условиях 13-18 нед испытания, к 18 нед компенсаторные возможности организма, в качестве постстимульной депрессии, продолжали проявлять себя, но возбудительные были исчерпаны с 13 нед.
7. В нейронах БЯМ, Г и Ам при ВЧС Г, на модели БА в условиях 22 и 28 нед, возбудительные проявления скачкообразно спадали к 28 нед ниже и нормы и 12 нед срока, а ТД в обеих последовательностях сначала спадая, затем нарастая, к 22 нед превысила показатели 12 нед срока, не достигая нормы.

8. Морфо-гистохимические изменения нейронов Г, Ам и БЯМ на модели БА характеризуются общей тенденцией структурно-метаболической дисфункции, с нарушением формы, центральным хроматолизом, наличием светлого эктопированного ядра с увеличенным ядрышком, изменением реакции нейрофибрилл, отсутствием реакции отростков, накоплением гиперфосфорилированных образований, наличием пространств с отсутствием клеточной реакции и нарушением Ca^{2+} -зависимого фосфорилирования.
9. В условиях протекции Галармином на модели БА, в подтверждение данным электрофизиологии, получены положительные изменения с повышением метаболизма, характеризующим клеточное выживание, с нормализацией структуры, усилением Ca^{2+} -зависимого фосфорилирования, феноменом межнейронного сближения, повышением метаболизма и предотвращением нейродегенерации, приводящей к гибели нейронов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Априкян В.С., Галоян А.А. «Иммунопротективные свойства нового гипоталамического полипептида при бактериальных патологиях» // Медицинская наука Армении. – 1999а. – Т. 39, № 2. – С. 23-29.
2. Априкян В.С., Галоян А.А. «Иммунокорректирующие свойства нового гипоталамического полипептида при макрофаг ассоциированных бактериальных дисфункциях» // Мед. наука Армении. – 1999б. – Т. 39, № 4. – С. 29-36.
3. Быков В.Н., Бажин А.А., Чепур С.В., Алексеева И.И., Владимировича О.О. «Морфо-функциональные изменения нейронов при токсической депривации ГАМК-ергической медиации» // Морфология (Санкт-Петербург) . – 2006. – Т. 129, № 2. – С. 25.
4. Галоян А.А., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Абрамян С.С., Авакян З.Э., Ваградян А.Г., Погосян М.В., Григорян Ю.Х. «Исследование протекторного эффекта нового гипоталамического пролином богатого пептида PRP-1 на морфо-функциональные изменения в гиппокампе на модели болезни Альцгеймера, вызываемой интрацеребровентрикулярным введением β -амилоидного пептида A β 25-35 крысам» // Нейрохимия (РАН и НАН РА) . – 2004. – Т. 21, № 4. – С. 265-288.
5. Галоян А.А., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Авакян З.Э., Сулханян Р.М., Погосян М.В., Аветисян З.А. «Морфо-функциональное изучение протекторного действия нового гипоталамического пептида PRP-3 на нейроны спинного мозга в различные сроки после латеральной гемисекции» // Нейрохимия (РАН и НАН РА) . – 2007. – Т. 24, № 1. – С. 86-99.
6. Сулханян Р.М., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Геворкян А.Ж., Авакян З.Э., Аветисян З.А., Погосян М.В., Галоян А.А. «Исследование протективного эффекта нейросекреторных цитокинов на спинномозговые моно- и интернейроны после пререзки седалищного нерва» // Нейрохимия (РАН и НАН РА). – 2003. – Т. 20, № 2. – С. 146-160.
7. Минасян А.Л., Азнаурян А.В., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Саркисян Дж.С. «Динамика нейродегенеративных и регенеративных процессов в флексорном и экстензорном ответвлениях седалищного нерва после раздавливания в условиях

- воздействия пролином – обогащенного пептида (PRP-1)» // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 1. – С. 63-74.
8. Минибаева З.Р., Калимуллина Л.Б., Шарафутдинова Л.А. «Темные и светлые нейроны переднего отдела миндалевидного тела мозга крыс» // Морфология (Санкт-Петер.) . – 2006. – Т. 129, № 2. – С. 62.
9. Мнацаканян В.Р. «Электрофизиологическое исследование воздействия паратиреоидного гормона на нейроны ядра Мейнерта в условиях А β индуцированной модели болезни Альцгеймера» // Медицинская наука Армении. – 2010. –Т. L, № 2. –С. 59-70.
10. Мнацаканян В.Р., Худавердян Д.Н., Меликсетян И.Б., Чавушян В.А., Саркисян Дж.С. «Электрофизиологическое и гистохимическое изучение эффекта паратиреоидного гормона на А β 1–42 индуцированной модели болезни Альцгеймера» // Материалы Международной научной конференции «Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы» посвященной 80-летию со дня рождения акад. В. В. Фанарджяна, Ереван. – 2009. – С. 207–212.
11. Никулеску И.Т. «Патоморфология нервной системы» // Мед. Из-во., Бухарест.–1963.– 987 с.
12. Саркисян Дж.С., Чавушян Е.А., Сулханян Р.М., Погосян М.В., Григорян Ю.Х., Авакян З.Е., Геворкян А.Ж., Аветисян З.Е., Галоян А.А. «Изучение протекторного эффекта нейросекреторных цитокинов на нейроны спинного мозга в условиях гемисекции» // Нейрохимия (РАН и НАН РА) . – 2004. –Т. 21, № 1. – С. 15-26.
13. Саркисян Дж.С., Ягджян Г.В., Абраамян Д.О., Чавушян В.А., Меликсетян И.Б., Погосян М.В., Галоян А.А. «Стимуляция регенерации периферического нерва гипоталамическим пролином-богатым пептидом PRP-1 (Галармином)» // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии (Москва) . – 2005. –Т. 4. –С. 19-30.
14. Худавердян Б.Н., Мнацаканян В.Р., Чавушян В.А., Аветисян З.А., Саркисян Дж.С. «Пластичность нейронов гиппокампа в условиях А β (25–35) индуцированной модели болезни Альцгеймера и воздействия паратиреоидного гормона» // Материалы

- Всероссийской конференции с международным участием «Структурно-функциональные нейрoхимические и иммунохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга», Москва. – 2008. – С. 770–775.
15. Akiyama H. et al. «Inflammation and Alzheimer's disease» // *Neurobiol. Aging*. 2000. – V. 21. – P. 383–421.
 16. Alam Q., Z. M. Alam, Mushtaq G., Damanhour G. A., Rasool M., Kamal M. A. and Haque A. «Inflammatory Process in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Central Role of Cytokines» // *Current Pharmaceutical Design*. –2016. – 22. – P. 541-548.
 17. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde // *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie Psychisch-Gerichtlich Medizin*. – 1907. – V. 64. – P. 146–148.
 18. Alzheimer's disease facts and figures. Washington // DC: Alzheimer's association. – 2012.
 19. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al (December). «Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group» // *Neurology*. – 1999. – V. 53, № 9. – P. 1992–1997.
 20. Aprikian V.S., Galoyan A.A. «Hypothalamic polypeptides protects mice from lethal challenge with Gram-negative bacteria» // *Neurochim. (RAS & NAS RA)*. – 2000. – V. 17, № 1. – P. 60-63.
 21. Armstrong R.A. «A critical analysis of the amyloid cascade hypothesis» // *Folia Neuropathol*. 2014. – 52, № 3. – P. 211-225.
 22. Arundine M., Tymianski M. «Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity» // *Cell Calcium*. – 2003. – V. 34, № 4-5. – P. 325-37.
 23. Auld D.S., Kornecook T.J., Bastianetto S., Quirion R. «Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies» // *Prog. Neurobiol.* – 2002. – V. 68, № 3. – P. 209-245.
 24. Banin V.V. «Neoplasm of vessels: cellular and molecular mechanisms of regulation. *Morfologia*» (S-nt Petersburg) // *Materials of VI Congress of Int Ass of Morphologists, Kolos readings* . – 2002. – P. 18.
 25. Balázs P. «Astrocytic Actions on Extrasynaptic Neuronal Currents» // *Neurosci.* – V. 9, №474. – P. 1-11.

26. Bartus R.T., Dean R.L., Beer B., Lippa A.S. «The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction» // *Science*. – 1982. – V. 217. – P. 408–414.
27. Barucker C., Bittner H. J., Chang P. K.-Y., Cameron S., Hancock M.A., Liebsch F., Hossain S., Harmeier A., Shaw H., Charron F. M., Gensler M., Dembny P., Zhuang W., Schmitz D., Rabe J.P., Rao Y., Lurz R., Hildebrand P.W., McKinney R.A., Multhaup G. «A β 42-oligomer Interacting Peptid (AIP) neutralizes toxic amyloid- β 42 species and protects synaptic structure and function» // *Scientific Reports* . – 2015. – V. 13. – P. 1-15.
28. Bennett D.A., Schneider J.A., Tang Y., Arnold S.E., Wilson R.S. «The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study» // *Lancet Neurol*. – 2006. – V. 5, № 5. – P. 406–412.
29. Bermejo-Pareja F., Benito-León J., Vega S., Medrano M.J., Román G.C. «Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain» // *J. Neurol. Sci*. – 2008. – V. 264, № 1–2. – P. 63–72.
30. Bialystok E., Craik F.I.M., Freedman M. «Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia» // *Neuropsychologia*. – 2007. – 42, № 2. – P. 459–464.
31. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P.G. «Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications» // *Stem Cells*. – 2001. – V. 19. – P. 180-192.
32. Birch A.M., Katsouri L, Sastre M. «Modulation of inflammation in transgenic models of Alzheimer's disease». REVIEW // *Journal of Neuroinflammation*. – 2014. – V. 11. – P. 25.
33. Birch A.M. «The contribution of astrocytes to Alzheimer's disease» // *Biochemical Society Transactions*. – 2014. – V. 42, Part 5. – P. 1316-1320.
34. Birke G., Draguhn A. No Simple Brake – the Complex Functions of Inhibitory // *Pharmacopsychiatry*. – 2010. – V. 43, S1. – P. 21-31.
35. Bloom G. S. «Clinical Implications of Basic Neuroscience Research Amyloid- β and Tau. The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis» // *Clinical Review & Education. JAMA Neurol*. – 2014. – V. 71, № 4. – P. 505-508.
36. Bouvier D.S., Keith K.M. «Synergistic Actions of Microglia and Astrocytes in the Progression of Alzheimer's Disease. Review» // *Journal of Alzheimer's Disease*. In press.

37. Braak H., Braak E. «Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease» // *Neurobiol. Aging*. – 1997. – V. 18. –S85–S88.
38. Braak H., Braak E. «Neuropathological staging of Alzheimer related changes» // *Acta Neuropathol.* – 1991. – V. 82. – P. 239–259.
39. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi M.H. «Forecasting the global burden of Alzheimer's disease» // *Alzheimer's and Dementia*.–2007.–V. 3, № 3.–P. 186–191.
40. Busche M.A. and Konnerth A. «Neuronal hyperactivity–A key defect in Alzheimer's disease?» // *Bioessays*. – 2015. – V. 37, № 6. – P. 624-632.
41. Cai Z., Hussain M. D., Yan L.-J. «Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease». REVIEW // *International Journal of Neuroscience*. – 2014. – V. 124, № 5. – P. 307–321.
42. Calsolaro V., Edison P. «Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions» // *Alzheimer's & Dementia*. – 2016. – P. 1-14.
43. «Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia» // *Can. Med. Assoc J.* – 1994. – V. 150. – P. 899–913.
44. Capani F., Quarracino C., Caccuri R., Sica R.E.P. «Astrocytes As the Main Players in Primary Degenerative Disorders of the Human Central Nervous System» // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2016. –V. 8. –P. 1-8.
45. Cappai R., Barnham K.J. «Delineating the mechanism of Alzheimer's disease A beta peptide neurotoxicity» // *Neurochem. Res.* – 2008. – V. 33. – P. 526–532.
46. Castello M.A., Soriano S. «On the origin of Alzheimer's disease. Trials and tribulations of the amyloid hypothesis». Review // *Ageing Research Review*. –2014. –S. 13. – P. 10–12.
47. Caudle W.M., Zhang J. «Glutamate, excitotoxicity, and programmed cell death in Parkinson disease» // *Exp Neurol*. – 2009. – V. 220, № 2. – P. 230-233.
48. Cheng X., Wu J., Geng M., Xiong J. «The role of synaptic activity in the regulation of amyloid beta levels in Alzheimer's disease» // *Neurobiology of Aging*. – 2014. – V. 35. – P. 1217-1232.

49. Choi S.S., Lee S.-R., Kim S.U. and H.J. Lee. «Alzheimer's Disease and Stem Cell Therapy Review Article» // *Exp. Neurobiol.* – 2014. – V. 23, № 1. – P. 45-52.
50. Cissé M., Checler F. «Eph receptors: New players in Alzheimer's disease pathogenesis. Review» // *Neurobiology of Disease.* – 2015. – V. 73. – P. 137–149.
51. Cochran J.N., Hall A.M., Roberson E.D. «The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology» // *Brain Research Bulletin.* – 2014. – V. 103. – P. 18–28.
52. Coskunera O., and Murray I.V.J. «Adenosine Triphosphate (ATP) Reduces Amyloid- Protein Misfolding in vitro» // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2014. – V. 41, №2. – P. 561–574.
53. Coyle J.T., Price D.L., DeLong M.R. «Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervations» // *Science.* – 1983. – V. 219. – P. 1184–1190.
54. Cristian L., Kipanyula M.J., Agostini M., Pozzan T., Fasolato C. «Ab-42 oligomers selectively disrupt neuronal calcium release» // *Neurobiology of Aging.* – 2015. – V. 36. – P. 877-888.
55. Crow T.J., Grove-White I.G. «An analysis of the learning deficit following hyoscine administration to man» // *Br. J. Pharmacol.* – 1973. – V. 49. – P. 322–327.
56. Cunningham C. «Microglia and neurodegeneration: the role of systemic inflammation» // *Glia.* – 2013. – V. 61. – P. 71–90.
57. Daniel R., Lemos C., Pinheiro H., Duarte J.M., Gonçalves F.Q., Real J.I., Prediger R.D., Gonçalves N., Gomes C.A., Canas P.M., Agostinho P., Cunha R.A. «Depression as a Glial-ased Synaptic Dysfunction» // *Frontiers in Cellular Neuroscience.*–2016.–V. 9. – P. 521-531.
58. Davies P., Maloney A.J. «Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease» // *Lancet.* – 1976. – V. 2. – P. 1403.
59. Dawkins E., Small D.H. «Insights into the physiological function of the β -amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease». Review // *J. Neurochem.* – 2014. – V. 129, № 5. – P. 756-769.
60. De Strooper B., Karran E. «The Cellular Phase of Alzheimer's Disease» // *Cell.* – 2016. – V. 164. – P. 603-615.
61. Dekosky S.T., Harbaugh R.E., Schmitt F.A., Bakay R.A., Chui H.C., Knopman D.S., Reeder

- T.M., Shetter A.G., Senter H.J., Markesbery W.R. «Intraventricular Bethanecol Study Group. Cortical biopsy in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and neurochemical, neuropathological, and cognitive correlations» // *Ann. Neurol.* – 1992. – V. 32. – P. 625–632.
62. Dézsi L., Tuka B., Martos D. and Vécsei L. «Alzheimer's Disease, Astrocytes and Kynurenines» // *Current Alzheimer Research.* – 2015. – V. 12. – P. 000-000.
63. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, *et al.* «Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study» // *J. Am. Geriatr.Soc.* – 2002. – V.50, № 1. – P. 41–48.
64. Dmitry L., Ronco V., Grolla A.A., Verkhatsky A., Genazzani A.A. «Glial Calcium Signalling in Alzheimer's Disease» // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* . –2014. . – V. 167. – P. 45–66 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
65. Doens D., Fernández P. L. «Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis» // *Journal of Neuroinflammation.* – 2014. – V. 11. – P. 48.
66. Dong Xiao-xia , Wang Yan, Qin Zheng-hong «Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases». Review // *Acta Pharmacologica Sinica.* – 2009. – V. 30. – P. 379–387.
67. Drachman D.A. «The amyloid hypothesis, time to move on: Amyloid is the downstream result, not cause, of Alzheimer's disease» // *Alzheimer's & Dementia.* – 2014. – P. 1–9.
68. Eikelenboom P., Veerhuis R., Scheper W., Rozemuller A.J.M., van Gool W.A., Hoozemans J.J.M. «The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease» // *J. Neural Transmission.* – 2006. – V. 113. – P. 1685-1695.
69. Engel P.A. «Does metabolic failure at the synapse cause Alzheimer's disease?» // *Medical Hypotheses.* – 2014. – V. 83. – P. 802–808.
70. Esch F.S., Keim P.S., Beattie E.C., Blacher R.W., Culwell A.R., Oltersdorf T., Mc Clure D., Ward P.J. «Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor» // *Science.* – 1990. – V. 248. – P. 1122–1124.
71. Esposito Z., Belli L., Toniolo S., Sancesario G., Bianconi C., Martorana A. «Amyloid β , Glutamate, Excitotoxicity in Alzheimer's Disease: Are We on the Right Track?» REVIEW

- ARTICLE // Neuroscience & Therapeutics. – 2013. – V. 19. – P. 549–555.
72. Feldman H., Gracon S. «Alzheimer's disease: symptomatic drugs under development» // In: Gauthier S, editor. Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease. London: Martin Dunitz Ltd. – 1996. – P. 239–259.
73. Fengjin Z., Linlan J. «Neuroinflammation in Alzheimer's disease» // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2015. – V. 11. – P. 243–256.
74. Ferrera D., Mazzaro N., Canale C., Gasparini L. «Resting microglia react to Ab42 fibrils but do not detect oligomers or oligomer-induced neuronal damage» // Neurobiology of Aging. – 2014. – V. 35. – P. 2444-2457.
75. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. «Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study» // Lancet. – 2005. – V. 366, № 9503. – P. 2112–2117.
76. Fischer O. «Die presbyopische Demenz, deren anatomische Grundlage und klinische Abgrenzung» // Z. Ges. Neurol. u Psychiat. – 1910. – V. 3. – P. 371-471.
77. Francis R., McGrath G., Zhang J., Ruddy D.A., Sym M., Apfeld J., Nicoll M., Maxwell M., Hai B., Ellis M.C., Parks A.L., Xu W., Li J., Gurney M., Myers R.L., Himes C.S., Hiesch R., Ruble C., Nye J.S., Curtis D. «Aph-1 and pen-2 are required for Notch pathway signaling, gamma-secretase cleavage of betaAPP, and presenilin protein accumulation» // Dev. Cell. – 2002. – V. 3. – P. 85–97.
78. Fu W., Shi D., Westaway D., Jhamandas J.H. «Bioenergetic mechanisms in astrocytes may contribute to amyloid plaque deposition and toxicity» // J. Biological Chemistry. – 2015. – V. 290, № 20. – P. 12504-11253.
79. Galoyan A.A., Khalaj N., Hambardzumyan L.E, Manukyan L.P., Meliksetyan I.B., Chavushyan V.A., Sarkisian V.H., Sarkissian J.S. «Protective Effects of Hypothalamic Proline-Rich Peptide and Cobra Venom Naja Naja Oxiana on Dynamics of Vestibular Compensation Following Unilateral Labyrinthectomy» // Neurochem. Res. – 2010. – V. 35. – P. 1747-1760.
80. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Grigorian Y.Kh., Sulkhanyan R.M., Khachatryan T.S. «Protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone» // Neurochem. Research. – 2000. – V. 25, №. 12. – P. 1567-1578.

81. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan E.A., Sulkhanyan R.M., Avakyan Z.E., Avetisyan Z.A., Grigorian Y.Kh., Abrahamyan D.O. «Neuroprotective action of hypothalamic peptide PRP-1 at various time survival following spinal cord hemisection» // *Neurochem. Res. (New York)* . – 2005. – V. 30, № 4. – P. 507-525.
82. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.B., Avagyan Z.E., Poghosyan M.V., Vahradyan H.G., Mkrtchian H.H., Abrahamyan D.O. «Neuroprotection by hypothalamic peptide proline-rich peptide-1 in Abeta 25-35 model of Alzheimer's disease» // *Alzheimer's & Dement.* – 2008. – V. 4, № 5. – P. 332-344.
83. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.B., Avakyan Z.E., Sulkhanyan R.M., Poghosyan M.V., Avetisyan Z.A. «Neuroprotective action of new hypothalamic peptide PRP-3 at various time survival following spinal cord hemisection» // *Neurochemical Journal (RAS and NAS RA)* . – 2007. – V. 1, № 2. – P. 160-172.
84. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Chavushyan E.A., Meliksetyan I.B., Abrahamyan S.S., Grigorian Y.Kh., Avetisyan Z.A., Otieva N.A. «Protective Effect of a New Hypothalamic Peptide Against Cobra Venom and Trauma Induced Neuronal Injury» // *Neurochemical Research (New York)* . – 2001. – V. 26, № 8. – P. 1023-1038.
85. Galvan V., Bredesen D.E. «Neurogenesis in the Adult Brain: Implications for Alzheimer 's disease». *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 2007, V. 6, P. 303-310.
86. Gandy S. & Heppner F. L. «Microglia as dynamic and essential components of the amyloid hypothesis» // *Neuron*. – 2013. – V. 78. – P. 575–577.
87. Giardino L., Zanni M., Fernandez M., Battaglia A., Pignataro O., Calza' L. «Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention» // *Brain Res.* – 2002. – V. 929, № 1. – P. 76-86.
88. Gomez-Nicola D. and Boche D. «Post-mortem analysis of neuroinflammatory changes in human Alzheimer's disease Gomez-Nicola and Boche» // *Alzheimer's Research & Therapy*. – 2015. – V. 7. – P. 42.
89. Götz J., Chen F., van Dorpe J., Nitsch R.M. «Formation of neurofibrillary tangles in P3011 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils» // *Science*. – 2001. – V. 293. – P. 1491–1495.

90. Hake A.M. «Use of cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer disease» // *Cleve Clin. J. Med.* – 2001. – V. 68. – P. 608–616.
91. Han S.-H., Park J.-C., Mook-Jung I. «Amyloid b-interacting partners in Alzheimer’s disease: From accomplices to possible therapeutic targets»// *Progress in Neurobiology* 2016. In press.
92. Hancock S.M., Finkelstein D.I., Adlard P.A. «Glia and zinc in ageing and Alzheimer’s disease: a mechanism for cognitive decline?» // *Frontiers in Aging Neuroscience.* – 2014. – V. 6, Article 137. – P. 1.
93. Hanger D.P., Lau D.H.W., Phillips E.C., Bondulich M.K., Guo T., Woodward B.W., Pooler A.M. and Noble W. «Intracellular and Extracellular Roles for Tau in Neurodegenerative Disease» // *Journal of Alzheimer’s Disease.* In press.
94. Hardy J., Selkoe D.J. «The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease: progress and problems on the road to therapeutics» // *Science.* – 2002. – V. 297. – P. 353-356.
95. Hawkes C.A., McLaurin J.«Immunotherapy as treatment for Alzheimer's disease» // *Expert Rev. Neurother.* – 2007. – V. 7, № 11. – P. 1535–1548.
96. Heneka M.T., Carson M. J., Khoury J. El., Landreth G. E., Brosseron F., Feinstein D. L., Jacobs A. H., Wyss-Coray T., Vitorica J., Ransohoff R. M., Herrup K., Frautschy S., Finsen B., Brown G. C., Verkhratsky A., Yamanaka K., Koistinaho J., Latz E., Halle A., Petzold G.C., Town T., Morgan D., Shinohara M. L., Perry V. H., Holmes C., Bazan N. G., Brooks D. J., Hunot S., Joseph B., Deigendesch N., Garaschuk O., Boddeke E., Dinarello C. A, Breitner J. C., Cole G.M., Golenbock D. T., Kummer M. P. «Neuroinflammation in Alzheimer’s disease» // *Lancet Neurol.* –2015. – V. 14. – P. 388–405.
97. Heneka M.T., Kummer M.P., Latz E. «Innate immune activation in neurodegenerative disease» // *Nature Rev. Immunol.* – 2014. – V. 14. – P. 463–477.
98. Heppner F. L., Ransohoff R. M. and Becher B. «Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease». *NATURE REVIEWS // NEUROSCIENCE.*–2015.–V. 16.–P. 358-372.
99. Hickman S.E., El Khoury J. «TREM 2 and the neuroimmunology of Alzheimer's disease» // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – V.88. – P. 495–498.
100. Holmes C. and Butchart J. «Systemic inflammation and Alzheimer’s disease Models of

- Dementia: the Good, the Bad and the Future» // Biochemical Society Transactions. – 2011. – V. 39, part 4. – 4p.
101. Hong L., Zheng H. «Signaling pathways regulating neuron-glia interaction and their implications (последствия) in Alzheimer's disease» // Journal of Neurochemistry. – 2016. – V. 136, Issue 3. – P. 475–491.
 102. Hynd M.R., Scott H.L., Dodd P.R. «Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Review» // Neurochemistry International. – 2004. – V. 45, Issue 5. – P. 583–595.
 103. Iqbal K., Alonso A.C., Chen S., Chohan M.O., El-Akkad E., Gong C.X., Khatoon S., Li B., Liu F., Rahman A., Tanimukai H., Grundke-Iqbal I. «Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies» // Biochim. Biophys. Acta. – 2005. – V. 1739, № 2-3. – P. 198-210.
 104. Iqbal K., Alonso A.C., Gong C.X., Khatoon S., Pei J.J., Wang J.Z., Grundke-Iqbal I. «Mechanisms of neurofibrillary degeneration and the formation of neurofibrillary tangles» // J. Neural Transm. Suppl. – 1998. – V. 53. – P. 169–180.
 105. Irving M.K., Wyss-Coray T. «Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease. Review» // Biochemical Pharmacology. – 2014. In press.
 106. Johnston A.R., Him A., Dutia M.B. «Differential regulation of GABA (a) and GABA (b) receptors during vestibular compensation» // Neuroreport. – 2001. – V. 12. – P. 597-600.
 107. Jonsson T., Atwal J.K., Steinberg S., Snaedal J., Jonsson P.V., Bjornsson S., et al. «A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline» // Nature. – 2012. – V. 488. – P. 96–99.
 108. Kantarci K. «Molecular Imaging of Alzheimer Disease Pathology». REVIEW ARTICLEAJNR // Am. J. Neuroradiol. – 2014. – V. 35, Suppl. 6. – S. 12-17.
 109. Karst H., Joëls M. «Calcium currents in rat dentate granule cells are altered after adrenalectomy» // Eur. J. Neurosci. – 2001. – V. 14, №3. – P. 503-512.
 110. Kawas C.H. «Medications and diet: protective factors for AD ?» // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. – 2006. – V. 20, Suppl 2. – S89–96.

111. Khalaji N., Sargsyan V., Sarkissyan J. «The effect of Central Asian Cobra venom on the vestibular compensation and regeneration of neuron's following unilateral labyrinthectomy» // The J. of Urmia University of Medical Sciences. –2013. – Vol. 24, № 9. – P. 509-517.
112. Krstic D. & Knuesel I. «Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease» // Nature Rev. Neurol. 2013. – V. 9. – P. 25–34.
113. Lacor, P.N., Buniel, M.C., Furlow, P.W. et al. «A-beta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease». Journal of Neuroscience 2007, V. 27, P. 796–807.
114. Latta C.H., Brothers H.M., Wilcock D.M. «Neuroinflammation in Alzheimer's disease; a source of heterogeneity and target for personalized therapy» // Review Neuroscience. – 2015. – V. 302. – P. 103–111.
115. Lian H., Zheng H., «Signaling pathways regulating neuron-glia interaction and their implications in Alzheimer's disease» // Journal of Neurochemistry. –2016. – V. 136, Issue 3. –P. 475–491.
116. Liang J., Kulasiri D., Samarasinghe S. «Ca²⁺ dysregulation in the endoplasmic reticulum related to Alzheimer's disease: A review on experimental progress and computational modeling» // BioSystems. – 2015. – V. 134. – P. 1–15.
117. Liao D., Miller E. C., Teravskis P. J. «Tau acts as a mediator for Alzheimer's disease-related synaptic deficits» // European Journal of Neuroscience.–2014.–V. 39.– P. 1202–1213.
118. Lindvall O., Kokaia Z. «Stem cells for the treatment of neurological disorders» // Nature. – 2006. – V. 441. – P. 1094-1096.
119. Liu Y.H., Zeng F., Wang Y.R., Zhou H.D., Giunta B., Tan J., Wang Y.J. «Immunity and Alzheimer's disease: immunological perspectives on the development of novel therapies» // Drug Discov. Today. – 2013. – V. 18. – P. 1212–1220.
120. Lombardo S., Maskos U. «Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment» // Neuropharmacology. – 2015. – V. 96. – P. 255-262.
121. Lu B., Chang J.H. «Regulation of neurogenesis by neurotrophins: implications in hippocampus-dependent memory» // Neuron Glia Biology. – 2005. – V. 1. – P. 1–8.

122. Luchsinger JA, Mayeux R. «Dietary factors and Alzheimer's disease» // *Lancet Neurol.* – 2004. – V. 3, № 10. – P. 579–587.
123. Luchsinger J.A., Noble J.M., Scarmeas N. «Diet and Alzheimer's disease» // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2007. – V. 7, № 5. – P. 366–372.
124. Lundgren J.L., Winblad S.A.B., Gouras G.K., Tjernberg L.O., Frykman S. «Activity-independent release of the amyloid -peptide from rat brain nerve terminals» // *Neuroscience Letters.* –2014. In press.
125. Mandel R.J., Thal L.J. «Physostigmine improves water maze performance following nucleus basalis magnocellularis lesions in rats» // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1988. –96. – P. 421–425.
126. Martorana A. and Koch G. «Is dopamine involved in Alzheimer's disease?» // *AGING NEUROSCIENCE.* – 2014. – doi: 10.3389/fnagi.2014.00252.
127. Maurice T., Privat A. «Sigma1 receptor agonists and neuro-steroids attenuate beta 25–35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism» // *Neuroscience.* – 1998. – V. 83. – P. 413–428.
128. Meliksetyan I.B., Minasyan A.L., Aznauryan A.V., Danielyan M.A., Poghosyan M.V., Khudaverdyan D.N., Sarkisian V.H., Sarkissian J.S. «The comparative study of degenerative and regenerative processes in flexor and extensor branches of sciatic nerve after the crush in condition of protection by parathyroid hormone, proline-rich peptide (PRP-1) and central Asian cobra venom *Naja naja oxiana*» // *The New Armenian Med. Journ.* – 2011. – V. 5, № 4. – P. 12-25.
129. Milos P., Pekna M., Messing A., Steinhäuser C., Lee J.-M., Parpura V., Hol E.M., Sofroniew M.V., Verkhratsky A. «Astrocytes: a central element in neurological diseases» // *Acta Neuropathol D* © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015.
130. Minasyan A.L., Aznauryan A.V., Meliksetyan I.B., Chavushyan V.A., Sarkissian J.S., Galoyan A.A. «Morphological–Histochemical Study of Neurodegenerative and Regenerative Processes in Flexor and Extensor Collaterals of the Sciatic Nerve after Crushing in the Presence of PRP-1» // *Neurochemical Journal.* – 2011. –Vol. 5, № 4. – P. 278-284.

131. Minter M.R., Taylor J.M., Crack P.J. «The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease. International Society for Neurochemistry» // *J. Neurochem.* – 2016. – V. 136. – P. 457-474.
132. Morris J.K., Honea R.A., Vidoni E.D., Swerdlow R.H., Is J.M. «Alzheimer's disease a systemic disease?» Review // *Burns Biochimica et Biophysica Acta.* – 2014. – V. 1842. – P. 1340–1349.
133. Muirhead K.E., Borger E., Aitken L., Conway S.J., Gunn-Moore F.J. «The consequences of mitochondrial amyloid betapeptide in Alzheimer's disease» // *Biochem. J.* – 2010. – V. 426. – P. 255–270.
134. Muñoz G., Urrutia J.C., Burgos C. F., Silva V., Aguilar F., Sama M., Yeh H. H., Opazo C., Aguayo L. G. «Low concentrations of ethanol protect against synaptotoxicity induced by Ab in hippocampal neurons» // *Neurobiology of Aging.* – 2015. – V. 36. – P. 845-856.
135. Neuman K. M., Molina-Campos E., Musial T F., Price A L., Oh K.-J., Wolke M L., Buss E.W., Scheff S.W., Mufson E. J., Nicholson D.A. «Evidence for Alzheimer's disease-linked synapse loss and compensation in mouse and human hippocampal CA1 pyramidal neurons» // *Brain Struct Funct.* – 2015. – V. 220, № 6. – P. 3143-3165.
136. Nieznanski K., Surewicz K., Chen S., Nieznanska H. and Surewicz W.K. «Interaction between Prion Protein and A β Amyloid Fibrils Revisited» // *ACS Chem. Neurosci.* – 2014. – V. 5, № 5. – P. 340-345.
137. Nyakas C., Granic I., Halmy L.G., Banerjee P., Luiten P.G. «The Basal Forebrain Cholinergic System in Ageing and Dementia. Rescuing cholinergic neurons from Neurotoxic Amyloid-beta42 with Memantine» // *Behav. Brain Res.* – 2011. – V. 221. – P. 594–603.
138. Ondrejcek T., Klyubin I., Hu N-W, Barry A. E., Cullen W. K., Rowan M. J. «Alzheimer's Disease Amyloid b-Protein and Synaptic Function» // *Neuromolecular Med.* – 2010. – V. 12, № 1. – P. 13-26.
139. Ong W.-Y., Tanaka K., Dawe G.S., Ittner L.M., Farooqui A.A. «Slow Excitotoxicity in Alzheimer's Disease. Review» // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2013. – V. 35. – P. 643–668.
140. Owens D.F., Kriegstein A.R. «Is there more to GABA than synaptic inhibition» // *Nat. Rev. Neuroscience.* – 2002. – V. 3, № 9. – P. 715–727.

141. Paula-Lima A.C., Brito-Moreira J., Ferreira S.T. «Deregulation of excitatory neurotransmission underlying synapse failure in Alzheimer's disease» // *Journal of Neurochemistry*. –2013. – V. 126, Issue 2. – P. 191–202.
142. Paxinos G., Watson C. «The rat brain in stereotaxic coordinates» // Elsevier, Academic Press, 5th ed. – 2005, 367 p.
143. Pedotti P., Hoen. – P.A., Vreugdenhil E., Schenk G.J., Vossen R.H., Ariyurek Y., de Hollander M., Kuiper R., van Ommen G.J., den Dunnen J.T., Boer J.M., de Menezes R.X. «Can subtle changes in gene expression be consistently detected with different microarray platforms?» // *BMC Genomics*. – 2008. – V. 9. – P. 124.
144. Perry E.K., Perry R.H., Gibson P.H., Blessed G., Tomlinson B.E. «A cholinergic connection between normal aging and senile dementia in the human hippocampus» // *Neurosci. Lett*. – 1977. – V. 6. – P. 85–89.
145. Perry V. H. & Holmes C. «Microglial priming in neurodegenerative disease» // *Nature Rev. Neurol*. – 2014. – V. 10. – P. 217–224.
146. Phillips E. C., Croft C. L., Kurbatskaya K., O'Neill M. J., Hutton M. L., Hanger D. P., Garwood C. J. and Noble W. «Astrocytes and neuroinflammation in Alzheimer's disease» // *Biochem. Soc. Trans*. – 2014. – V. 42. – P. 1321–1325.
147. Poduslo J.F., Hultman K.L., Curran G.L., Preboske G.M., Chamberlain R., Marjańska M., Garwood M., Jack C.R., Jr, Wengenack T.M. «Targeting vascular amyloid in arterioles of Alzheimer disease transgenic mice with amyloid β protein antibody-coated nanoparticles» // *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. – 2011. – V. 70. – P. 653–661.
148. Prakash A., Kalra J., Mani V., Ramasamy K., Bakar A., Majeed A. «Pharmacological approaches for Alzheimer's disease: neurotransmitter as drug targets» // *Expert Rev. Neurother*. – 2014. – P. 1–19.
149. Priti J., Wadhwa P.K., Jadhav H.R. Reactive Astrogliosis: «Role in Alzheimer's Disease CNS & Neurological Disorders» // *Drug Targets*. – 2015. – V. 14. – P. 872-879.
150. Prokop S., Miller K. R. & Heppner F. L. «Microglia actions in Alzheimer's disease» // *Acta Neuropathol*. – 2013. – V. 126. – P. 461–477.

151. Puzzo D., Gulisano W., Arancio O. and Palmeri A. «The keystone of Alzheimer pathogenesis might be sought in Ab physiology» // *Neuroscience*. – 2015. – V. 307. – P. 26–36.
152. Querfurth H.W., LaFerla F.M. «Alzheimer's disease» // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – V. 362. – P. 329–344.
153. Rebeck G.W., Kindy M., LaDu M.J. «Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: The protective effects of ApoE2 and E3» // *J. Alzheimers Dis.* – 2002. – V. 4. – P. 145–154.
154. Ridley R.M., Barratt N.G., Baker H.F. «Cholinergic learning deficits in the marmoset produced by scopolamine and ICV hemicholinium» // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 1984. – V. 83. – P. 340–345.
155. Ridley R.M., Murray T.K, Johnson J.A, Baker H.F. «Learning impairment following lesion of the basal nucleus of Meynert in the marmoset: modification by cholinergic drugs» // *Brain Res.* – 1986. – V. 376. – P. 108–116.
156. Rinne J.O., Kaasinen V., Jarvenpaa T., Nagren K., Roivainen A., Yu M., Oikonen V., Kurki T. «Brain acetylcholinesterase activity in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease» // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2003. – V. 74. – P. 113–115.
157. Rush T., Buisson A. «Reciprocal disruption of neuronal signaling and A β production mediated by extrasynaptic NMDA receptors: a downward spiral». REVIEW // *Cell Tissue Res.* – 2014. – V. 356, № 2. – P. 279–286.
158. Saha P., Biswas S.C. «Amyloid- β induced astrocytosis and astrocyte death: Implication of FoxO3a–Bim–caspase3 death signaling» // *Molecular and Cellular Neuroscience*. – 2015. – V. 68. – P. 203–211.
159. Sarkissian J.S, Chavushyan V.A., Meliksetyan I., Poghosyan M., Avakyan Z., Voskanyan A., Mkrtchian H., Kamenetsky V., Abrahamyan D. «Protective effect of Naja naja oxiana cobra venom in rotenone-induced model of Parkinson's disease: electrophysiological and histochemical analysis» // *New Armenian Medical Journal*. – 2007. – Vol. 1. – P. 43–56.
160. Sarter M., Bruno J.P. «Developmental origins of the age-related decline in cortical cholinergic function and associated cognitive abilities» // *Neurobiol. Aging*. – 2004. – V. 25. – P. 1127–1139.

161. Schenk G.J., Engels B., Zhang Y.P., Fitzsimons C.P., Schouten T., Kruidering M., de Kloet E.R., Vreugdenhil E. «A potential role for calcium / calmodulin-dependent protein kinase-related peptide in neuronal apoptosis: in vivo and in vitro evidence» // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – V. 26, № 12. – P. 3411-3420.
162. Schliebs R., Arendt T. «The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease» // *Journal of Neural Transmission.* – 2006. – V. 113. – P. 1625-1644.
163. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. «Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory» // *Nature Medicine.* – 2008. – V. 14. – P. 837– 842.
164. Sims N.R., Bowen D.M., Allen S.J., Smith C.C., Neary D., Thomas D.J., Davison A.N. «Presynaptic cholinergic dysfunction in patients with dementia» // *J. Neurochem.* – 1983. – V. 40. – P. 503–509.
165. Small D. H. «Network dysfunction in Alzheimer's disease: Does synaptic scaling drive disease progression?» // *Trends in Molecular Medicine.* – 2008. – V. 14. – P. 103–108.
166. Solomon B. «Clinical immunologic approaches for the treatment of Alzheimer's disease» // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2007. . – V. 16, №6. – P. 819–28.
167. Sorrentino P., Iuliano A., Polverino A., Jacini F., Sorrentino G. «The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis». Review // *FEBS Letters.* – 2014. – V. 588. – P. 641–652.
168. Spires-Jones T.L., Hyman B.T. «The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease». Review // *Neuron.* – 2014. – V. 82, № 4. –P. 756-771.
169. Su B., Wang X., Nunomura A., Moreira P.I., Lee H.G., Perry G., Smith M.A., Zhu X. «Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease» // *Curr. Alzheimer Res.* – 2008. – V. 5. – P. 525–532.
170. Sudduth T.L., Schmitt F.A., Nelson P.T. & Wilcock D.M. «Neuroinflammatory phenotype in early Alzheimer's disease» // *Neurobiol. Aging.*–2013.– V. 34. – P. 1051–1059.
171. Szekely C.A., Breitner J.C., Zandi P.P. «Prevention of Alzheimer's disease» // *Int. Rev. Psychiatry.* – 2007. – V. 19, № 6. – P. 693–706.

172. Tighilet B., Lacour M. «Gamma amino-butyric acid (GABA) immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats» // *Eur. J. Neurosci.* – 2001 . – V. 13. – P. 2255-2267.
173. Tillement J.-P. and Papadopoulos V. «Subcellular Injuries in Alzheimer's Disease CNS & Neurological Disorders» // *Drug Targets.* – 2014. – V. 13. – P. 593-605.
174. Tiwari S. S., d'Orange M., Troakes C., Shurovi B. N., Engmann O., Noble W., Hortobágyi T., Giese K. P. «Evidence that the presynaptic vesicle protein CSP alpha is a key player in synaptic degeneration and protection in Alzheimer's disease» // *Molecular Brain.* – 2015. – V.8. – P. 6.
175. Tolnay M., Clavaguera F. «Argyrophilic grain disease a late-onset de-mentia with distinctive features among tauopathies» // *Neuropathology.* – 2004. – V. 24. – P. 269-283.
176. Vassar R., Bennett B.D., Babu-Khan S., Kahn S., Mendiaz E.A., Denis P., Teplow D.B., Ross S., Amarante P., Loeloff R., Luo Y., Fisher S., Fuller J., Edenson S., Lile J., Jarosinski M.A., Biere A.L., Curran E., Burgess T., Louis J.C., Collins F., Treanor J., Rogers G., Citron M. «Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE» // *Science.* – 1999. – V. 286. – P. 735–741.
177. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, *et al.* «Leisure activities and the risk of dementia in the elderly» // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – V. 348, № 25. – P. 2508-2516.
178. Verkhatsky A., Steardo L., Parpura V., Montana V. «Translational potential of astrocytes in brain disorders» // *Progress in Neurobiology.* – 2015. In press.
179. Verkhatsky A., Zorec R., Rodri´guez J.J., and Parpura V. «Astroglia dynamics in ageing and Alzheimer's disease ageing of the brain is the major risk factor for current opinion in Pharmacology». // – 2016. – V. 26. – P. 74–79.
180. Viola K. L., Klein W.L. «Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis» // *Acta Neuropathol.* – 2015. – V. 129. – P. 183–206.
181. Whitehouse P.J., Price D.L., Clark A.W., Coyle J.T., DeLong M.R. «Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis» // *Ann. Neurol.* – 1981. – V. 10. – P. 122–126.

182. Wilcock G.K., Esiri M.M. «Plaques, tangles and dementia. A quantitative study» // J. Neurol. Sci. – 1982. – V. 56. – P. 343–356.
183. Williams S., Chalmers K., Wilcock G.K., Love S. «Relationship of neurofibrillary pathology to cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease» // Neuropathol. Appl. Neurobiol. – 2005. – V. 31. – P. 414–421.
184. Wimo A., Prince M. World Alzheimer Report // The Global Economic Impact of Dementia (Alzheimer's Disease International (ADI) . – 2010).
185. Wolfe M.S., Xia W., Ostaszewski B.L., Diehl T.S., Kimberly W.T., Selkoe D.J. «Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma secretase activity» // Nature. – 1999. – V. 398. – P. 513–517.
186. Woodhouse A., Dickson T.C., Vickers J.C. «Vaccination strategies for Alzheimer's disease: A new hope?» // Drugs Aging. – 2007. – V. 24, № 2. – P. 107–119.
187. World Health Organization. Neurological Disorders: // Public Health Challenges. – Switzerland: World Health Organization. – 2006. – P. 204–207.
188. Yamanaka T., Him A., Cameron S.A., Dutia M.B. «Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurons after unilateral labyrinthectomy» // J. Physiol. – 2000. – P. 413-424.
189. Yenkovyan K., Safaryan K., Chavushyan V., Meliksetyan I., Navasardyan G., Sarkissian J., Galoyan A., Aghajanov M. «Neuroprotective action of proline-rich polypeptide-1 in β -amyloid induced neurodegeneration in rats » // Brain Research Bulletin. - 2011. – V. 86. – P. 262-271.
190. Yu Y., Ye R.D. «Microglial Ab Receptors in Alzheimer's Disease». REVIEW PAPER // Cell Mol. Neurobiol. Springer Science+Business Media, New York. – 2014.
191. Zamolodchikov D., Strickland S. «A possible new role for A β in vascular and inflammatory dysfunction in Alzheimer's disease» // Thrombosis Research. – 2016. – V. 141, S2. – S59–S61.
192. Zou J., Pei-shan, Xiong C.-m., Ruan J.-l. «Neuroprotective Effect of Peptides Extracted from Walnut (*Juglans Sigilata Dode*) Proteins on A β 25-35-induced Memory Impairment in Mice» // J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. – 2016. – V. 36, № 1. – P. 21-30.