

Особенности применения *in vitro*, *in silico* и трансгенных моделей болезни Альцгеймера

В.В. Колобов, З.И. Сторожева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ (Москва)

В обзоре рассматриваются современные *in vitro*, *in silico* и трансгенные экспериментальные модели болезни Альцгеймера, широко применяемые для всесторонних исследований патогенеза хронического нейродегенеративного процесса. Экспериментальная модель должна обладать конструктивной, наличной и предсказательной валидностью, т.е. она должна быть создана с учетом известных механизмов патогенеза заболевания и обеспечивать развитие симптомов, характерных для заболевания; выраженность последних должна уменьшаться под действием уже опробованных фармакологических препаратов. Отмечено, что трансгенные модели обладают высокой наличной валидностью и доказанной конструктивной валидностью.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, экспериментальные модели, трансгенные животные.

Введение

В настоящий момент в связи со старением населения в большинстве развитых стран мира наблюдается неуклонный рост хронических нейродегенеративных заболеваний: болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона и болезни Гентингтона. Хронические нейродегенеративные заболевания, несмотря на нейрохимические особенности (табл. 1), имеют некоторые и общие признаки: обширная гибель нейронов, потеря синапсов и присутствие церебральных отложений, состоящих из белков с неправильной конформацией [44, 49].

При патологических условиях в головном мозге наблюдается дисбаланс адаптационных механизмов, в результате чего нейротрофические факторы, шапероны, антиапоптотические белки не справляются с динамическим контролем взаимодействия глиальных клеток с ансамблями пролиферирующих и терминально дифференцированных постмитотических нейронов [7, 12, 32, 38]. Именно нейродегенерация является ведущим комплексным прогрессирующим мультифакториальным процессом, приводящим к дисфункции и гибели клеток центральной нервной системы (ЦНС). Хроническая нейродегенерация характеризуется сайт-специфической преждевременной медленной гибелью определенных нейрональных популяций в центральной и/или периферической нервной системах [24]. При БА нейродегенерация преимущественно развивается в базальных ядрах Мейнерта, гиппокампе и фронтальной коре [14, 26, 44, 51]. Дегенерирующие популяции нейронов модулируют двигательные акты, обучение, память, обработку сенсорной информации и процессы принятия решений [42].

При БА в местах дегенерации обнаруживаются отложения. Внеклеточными отложениями при БА являются сенильные бляшки из аномального β -амилоидного белка. Образование β -амилоида происходит вследствие двух последовательных актов эндопротеолиза β - и γ -секретазами предшественника

β -амилоидного белка (APP) [1, 21]. Внутриклеточные же отложения представлены нейрофибриллярными сплетениями из гиперфосфорилированного τ -белка. Агрегация τ -белка преимущественно наблюдается в соматодендритической части нейронов [33]. Указанные отложения способствуют снижению числа синапсов и развитию когнитивного дефицита при БА [18, 19].

таблица 1: Сравнительная характеристика нейрохимических особенностей заболеваний ЦНС, сопровождающихся нейродегенерацией [19].

Параметр	Группы заболеваний		
	Острая нейродегенерация (ишемия, острая травма головы)	Хроническая нейродегенерация (БА, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона)	Нейропсихиатрические заболевания (шизофрения, депрессия, биполярные расстройства)
Уровень глутамата	↑	↓	↓
Уровень внутриклеточного Ca^{2+}	↑	↓	↓
Выработка цитокинов	↑	↑	↑
Нейровоспаление	+	+	+
Проницаемость гематоэнцефалического барьера	↑	↑	↑
Окислительный стресс	↑	↑	↑
Накопление агрегированных белков	-	+	-
Митохондриальная дисфункция	+	+	+
Апоптоз	+	+	+
Уровень изопростанов	↑	↑	-
Уровень 4-гидроксинонена	↑	↑	-

Примечание: расшифровка обозначений символов: ↑ повышение, ↓ разнонаправленное изменение, + присутствует, - отсутствует.

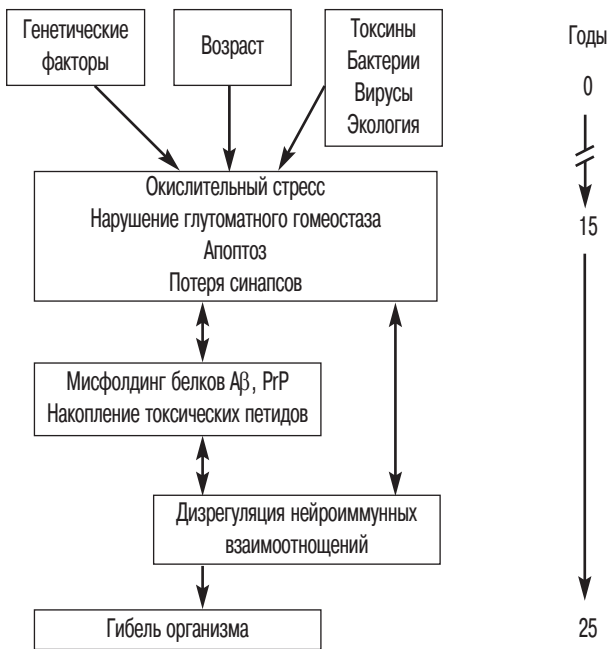


рис. 1: Временная шкала нейробиохимических событий при БА у человека [18, 50].

БА является наиболее частой причиной деменции в пожилом возрасте [47]. Не менее 65% случаев всех деменций приходится на БА, которой страдают 10–15% населения в возрасте 65–85 лет и 50% в возрасте свыше 85 лет [13, 41, 48, 54].

Среди пациентов с БА встречаются как спорадические случаи, которые не носят наследственного характера, так и семейные случаи, характеризующиеся аутосомно-доминантным типом наследования мутантных аллелей генов амилоидного предшественника (*APP*), пресенилина-1 (*PSEN1*), пресенилина-2 (*PSEN2*) и/или аполипопротеина ε (*APOE*) и ранним началом в возрасте 40–55 лет [27, 31, 40, 53]. Проявление мутаций в гене *PSEN1* характеризуется высокой пенетрантностью и не зависит от других генотипических факторов или факторов среды. Экспериментально показано, что мутации в гене пресенилина-1 приводят к нарушению клеточной адгезии [6]. Патологический эффект гена *APOE* зависит от эпигенетических факторов. Мутации в генах *PSEN2* и *APP* встречаются значительно реже при БА [5].

Генетическая предрасположенность, воздействие химических и биологических факторов окружающей среды обуславливают специфическое для БА комплексное взаимодействие между медиаторами воспаления, нейротрансмиттерами и их рецепторами, которое приводит к дисбалансу нейроиммунных контактов, нарушению гематоэнцефалического барьера с последующим запуском окислительного стресса и программируемой гибели нейронов и глии (рис. 1).

Изучение БА у человека базируется, в основном, на клинических критериях (поведенческие тесты и неврологические шкалы, а также оценка биохимических показателей крови и ликвора) и посмертном морфологическом исследовании отделов головного мозга. Это в сумме позволяет идентифи-

цировать только отдельные стороны патологического процесса и не позволяет установить у индивидуума временную причинно-следственную динамическую связь между различными когнитивными, биохимическими и морфологическими показателями. В итоге это приводит исследователей к разработке адекватных экспериментальных моделей неврологических и психиатрических заболеваний на животных.

Прогресс в изучении этиологии и патогенеза БА тесно связан с использованием *in vivo* и *in vitro* моделей (на культурах гиппокампальных, корковых или мозжечковых нейронов), в которых удалось экспериментально воспроизвести основные звенья патологического процесса [2, 3, 15, 23, 55].

Все экспериментальные модели БА в соответствии с методологическим подходом можно разделить на два класса: 1) фармакологические модели, в которых применяют разнообразные фармакологически активные вещества, и 2) трансгенные модели, в арсенал которых входит нокаутирование/выключение определенных генов (или введение мутаций в них; табл. 2), а также РНК-интерференция для точечного снижения экспрессии генов-мишеней. Экспериментальные модели БА в зависимости от оцениваемого уровня организации делятся на три класса: 1) модели *in vivo* (органный и организменный уровень); 2) модели *in vitro* (клеточный и тканевый уровень); 3) модели *in silico* (компьютерное моделирование различных патобиохимических процессов).

Экспериментальные модели болезни Альцгеймера *in vitro* и *in silico*

В 2006 г. К. Такахаши продемонстрировал революционную технологию, с помощью которой фибробласты могут быть перепрограммированы в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки после обработки их транскрипционными факторами Oct4, Klf4, Sox2 и с-Мус. За счет направленной дифференцировки имеется возможность из этих клеток генерировать большое число функционально активных нейронов *in vitro* (дофаминергические, глутаматергические кортикальные, стриарные ГАМКергические или моторные холинергические нейроны), которые затем могут быть использованы в качестве моделей нейродегенеративных заболеваний [28, 52].

Совсем недавно стало известно, что глиальные клетки (NG2-клетки), являющиеся предшественниками олигодендроцитов, могут стать новой мишенью для воздействия лекарственных агентов при БА, поскольку Aβ₁₋₄₂ сильно изменяют морфологию именно этих глиальных клеток в условиях *in vitro* [39].

Доступно значительное число данных относительно патогенеза этого расстройства, но сложность взаимодействий между факторами затрудняет рассуждения о вкладе каждого из них. Условно все *in silico* подходы, применяемые в отношении БА, можно разделить на три направления: 1) анализ влияния конформационных изменений белков на динамические показатели взаимодействия с другими белками-мишенями или Aβ (например, нарушенных вследствие мутаций); 2) анализ и построение функциональных нейронных сетей и 3) истинно математические модели. Если первый подход является несколько механистическим и раскрывающим лишь отдельные звенья патогенеза БА [11], то ценность

двух других подходов заключается в системном подходе к решению проблемы, поэтому остановимся на них подробнее. Так, неинвазивный метод диффузной спектральной магнитно-резонансной томографии представил перспективный экспериментальный маршрут к выявлению в головном мозге структурных шаблонов активации нейронов в естественных условиях у здоровых лиц и пациентов с БА [29]. Изучение особенностей структурно-функциональных сетей при БА имеет важные последствия для понимания того, как мозг реагирует на появление у пациентов структурных аномалий (сенильные бляшки, нейрофибрилярные клубки), лежащих в основе функциональных дефицитов мозга. Известна также кортикально-субкортикальная компьютерная модель, включающая информацию по рецепторам фармацевтических агентов в полосатом теле, бледном шаре полосатого тела и таламусе [22]. Таким образом, если биологам доступны *in silico* биоинформационные базы разрозненных данных, то математики стараются создать вычислительную модель, которая включает известные факты, касающиеся патофизиологии БА, и демонстрирует последствия этих фактов в совокупности [10, 16]. Так, расчетная модель, написанная на математическом языке, известном как Maude, может быть использована не только для имитации, но и для логического анализа системных данных, поскольку учитывает нарушения в результате взаимодействия таких патологических процессов, как сосудисто-мозговой недостаточности, воспаления и окислительного стресса. Практическая ценность разработанного подхода заключается в том, что он является мощным дополнением к эксперименту, позволяя быстрее и эффективнее прогнозировать новые точки приложения при разработке терапевтических средств [10].

таблица 2: Трансгенные модели БА на грызунах [20, 23, 30, 55].

Ген	Название линий	Мутации	β-амилоидные агрегаты	τ-белок		Потеря нейронов	Нарушения памяти	Воспалительные реакции
				Фосфорилирование	Нейрофибрилярные клубки			
Ген предшественника β-амилоида	Мыши NSEAPP	APP ₇₅₁	ДО	–	–	–	+	редко
	Мыши PDAPP	APP _{V717F}	АО	+	–	–	+	+
	Мыши Tg2576	APP _{695(K670N,M671L)}	АО	+	–	–	+	+
	Мыши APP23	APP _{751(K670N,M671L)}	АО, ЦАА	+	–	+	+	+
	Мыши TgCRND8	APP _{695(K670N,M671L,V717F)}	АО	нд	–	нд	+	+
	Мыши TgCRND8/PS-1	APP _{695(K670N,M671L,V717F)} , PS-1	АО	+	нд	нд	+	+
	Мыши J20	APP _{K670N,M671L,V717F}	АО	нд	–	нд	+	+
	Мыши PSAPP	APP _{695(K670N,M671L)} , PS-1 _{M146L}	АО	+	нд	–	+	+
	Мыши APP _{SWE} /PS-1 _{dE9}	APP _{695(K595N,M596L)} , PS-1 _{dE9}	АО, ЦАА	нд	–	+	+	+
	Мыши APP _{SL} /PS-1	APP _{751(K670N,M671L,V717I)} , PS-1 _{M146L}	АО	+	–	+	+	+
	Мыши APP/PS-1 KI	APP _{751(K670N,M671L,V717I)} , PS-1 _{M233T,L235P}	АО	+	нд	+	+	+
	Крысы APP	APP _{695(K670N,M671L)}	–	–	–	–	+	–
Крысы PSAPP	APP _{695(K670N,M671L)} , PS-1 _{M146V}	АО, ЦАА	+	–	–	+	+	
Ген τ-белка	Мыши ALZ7, ALZ17	4R tau	–	+	–	–	–	нд
	Мыши 7TauTg	3R tau	–	+	+	нд	нд	нд
	Мыши JNPL3	4R tau _{P301L}	–	+	+	+	+	+
	Мыши pR5	4R tau _{P301L}	–	+	+	+	нд	нд
	Мыши TAPP	APP _{695(K670N,M671L)} , 4R tau _{P301L}	АО	+	+	+	+	+
	Мыши 3xTg-AD	APP _{SWE} , PS-1 _{M146V} KI, tau _{P301L}	АО	+	+	нд	+	+

Примечание: ДО – диффузные (преамилоидные) отложения, АО – амилоидные отложения, ЦАА – церебральная амилоидная ангиопатия, нд – нет данных. Остальные обозначения такие же, что указаны в примечании к табл. 1.

Трансгенные экспериментальные модели болезни Альцгеймера

В экспериментальных условиях на позвоночных осуществимо изучение особенностей сложной архитектуры нейронных сетей и структурно-функциональной организации глиальных клеток головного мозга, что является обязательным этапом исследований, направленных на выявление и понимание развития и течения нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся когнитивным дефицитом. Он в свою очередь связан с расстройствами памяти – развитием антероградной амнезии, характеризующейся забыванием событий после начала заболевания, и/или ретроградной амнезии, отличающейся потерей памяти на произошедшие до развития заболевания события. При БА у пациентов сначала развивается антероградная амнезия, сменяющаяся при нарастании тяжести дефицита ретроградной амнезией [8, 9, 25, 36].

Модели болезни Альцгеймера *in vivo*, как и других заболеваний, являются инструментами как для исследования механизмов патогенеза, так и для поиска новых терапевтических средств. Модель должна обладать конструктивной, наличной и предсказательной валидностью, т.е. она должна быть создана с учетом известных механизмов патогенеза заболевания и обеспечивать развитие симптомов, характерных для заболевания; выраженность последних должна уменьшаться под действием уже опробованных фармакологических препаратов.

В зависимости от конкретных целей исследования модельными объектами для экспериментальной БА являются как позвоночные – грызуны (мыши, крысы), приматы, так и беспозвоночные – плодовая мушка *Drosophila melanogaster*, нематода *Caenorhabditis elegans*. Беспозвоночные животные, исторически являющиеся классическими объектами молекулярной генетики, обладают, с патофизиологической точки зрения, одним большим недостатком – результаты поведенческих реакций невозможно экстраполировать на человека ввиду иного устройства нервной системы. Однако при работе с *D. melanogaster* исследователи не сталкиваются с генетической гетерогенностью популяций и длительным сбором образцов. Использование *D. melanogaster*, в геноме которой имеются гомологи 77% генов наследственных болезней человека, в т.ч. и гена *APP*, позволяет, с одной стороны, прямое исследование мутантных белков-мишеней и, с другой стороны, применяя генетические конструкции с нокаутом генов, определять неизвестные клеточные функции белков, вовлеченных в развитие патологического процесса [4, 43].

Из табл. 2 видно, что сейчас разработано и внедрено много генетических линий грызунов (преимущественно мышей) с мутациями в генах предшественника Аβ, τ белка и пресенилинов. Для мышей с мутированным геном *App* характерно сначала развитие нейродегенерации с отложениями Аβ в гиппокампе и позднее во фронтальной коре головного мозга, что сопровождается нарушением формирования памятного следа. Поскольку τ-белок провоцирует формирование интранейрональных отложений, то для группы линий с генетическими манипуляциями над геном τ-белка характерны аксонопатии – двигательные нарушения, а нарушения памяти не являются ведущим симптомом. Для комбинированных Аβ-τ моделей характерно сочетание описанных выше признаков трансгенных групп. Трансгенные мыши с полным выключением экспрессии

генов *Psen1* и *Psen2* в переднем мозге (“conditional double knockout”) в постнатальный период характеризовались нарушением памяти, потерей синапсов и развитием нейродегенерации, т.е. классической картины раннего нейропатологического процесса БА, но в отсутствии генерации Аβ [45]. Важно отметить, что как и у пациентов с БА [34, 35, 37], так и на генетических моделях БА отмечаются локальные участки микровоспалений [23, 55].

Таким образом, трансгенные модели БА обладают высокой наличной валидностью. Конструктивную валидность моделей подтверждают данные об эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы [17] и мемантина [46], уменьшающих когнитивный дефицит и отложения Аβ. Однако конструктивная валидность трансгенных моделей ограничена, поскольку большую часть составляют и невроденные, а спорадические случаи, механизмы которых не до конца изучены. Для моделирования спорадических форм БА *in vivo* используют фармакологические модели, в которых для индукции патологического процесса применяют внутримозговые инъекции нейротоксинов.

Заключение

Для оценки влияния нейротоксичных агентов в нейронных популяциях следует применять *in vitro* модели БА, основанные на применении плюрипотентных стволовых клеток, а успехи в области математических наук способствуют появлению прогностических *in silico* моделей БА, направляющих и концентрирующих тем самым внимание специалистов из области биомедицины в сторону эффективного поиска новых терапевтических агентов и мишеней для лечения БА. Комплексные исследования, включающие *in vitro*, *in silico* и трансгенные модели являются перспективным подходом к исследованию патогенетических механизмов БА и выработке адекватных терапевтических подходов.

Список литературы

1. Григоренко А.П., Рогаев Е.И. Молекулярные основы болезни Альцгеймера. Молекуляр. биология. 2007. 41 (2): 331–345.
2. Колобов В.В., Давыдова Т.В., Захарова И.А. и др. Репрессирующее влияние антител к глутамату на экспрессию гена *Dffβ* в мозге крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера. Молекуляр. биология. 2012; 46 (5): 757–765.
3. Костянян И.А., Жохов С.С., Сторожева З.И. и др. Нейропротекторное действие гексапептида HLDF-6 на нейроны гиппокампа крыс на модели болезни Альцгеймера *in vivo* и *in vitro*. Биоорган. химия. 2006; 32 (4): 399–407.
4. Саранцева С.В., Шварцман А.Л. Болезнь Альцгеймера – амилоидоз или дисфункция синапсов? Уроки моделирования на *Drosophila melanogaster*. Экол. генетика. 2005; 3 (4): 19–25.
5. Рогаев Е.И. Генетическая природа болезни Альцгеймера и других деменций и перспективы молекулярной диагностики. Вестник РАМН. 1999; 1: 33–39.
6. Шварцман А.Л., Саранцева С.В., Рунова О.Л. и др. Мутации в гене пресенилина 1, наблюдаемые при семейных формах болезни Альцгеймера, подавляют межклеточные взаимодействия в трансфицированных фибробластах. Биофизика. 2010; 55 (5): 862–867.
7. Шерстнёв В.В., Голубева О.Н., Грудень М.А. и др. Нейрогенез и нейроапоптоз в различных отделах зрелого мозга крыс *Wistar*. Нейрохимия. 2012; 29 (3): 206–212.
8. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010: 272.
9. Aggleton J.P. Understanding retrosplenial amnesia: insights from animal studies. Neuropsychologia. 2010; 48 (8): 2328–2338.
10. Anastasio T.J. Data-driven modeling of Alzheimer disease pathogenesis. J. Theor. Biol. 2011; 290: 60–72.
11. Autiero I., Saviano M., Langella E. *In silico* investigation and targeting of amyloid β oligomers of different size. Mol. Biosyst. 2013; 9 (8): 2118–2124.
12. Becker E.B., Bonni A. Beyond proliferation-cell cycle control of neuronal survival and differentiation in the developing mammalian brain. Semin. Cell. Dev. Biol. 2005; 16 (3): 439–448.
13. Beier M. Alzheimer’s disease: epidemiology and risk factors. Adv. Stud. Pharm. 2005; 2 (4): 116–125.
14. Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S.A. Molecular pathways to neurodegeneration. Nat. Med. 2004; 10 (Suppl.): S2–S9.
15. Bugos O., Bhide M., Zilka N. Beyond the rat models of human neurodegenerative disorders. Cell. Mol. Neurobiol. 2009; 29 (6–7): 859–869.
16. Cressoni J.C., Viswanathan G.M., Ferreira A.S., da Silva M.A. Alzheimer random walk model: two previously overlooked diffusion regimes. Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter Phys. 2012; 86 (4, Pt 1): 042101.

17. Easton A., Sankaranarayanan S., Tanghe A. et al. Effects of sub-chronic donepezil on brain Abeta and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013; 230 (2): 279–289.
18. Farooque A.A. Neurodegeneration in neuronal trauma, neurodegenerative diseases, and neuropsychiatric disorders. *Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases*. Ed. Farooque A.A. New York: Springer, 2010a: 1–25.
19. Farooque A.A. Neurochemical aspects of neurodegenerative disease. *Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases*. Ed. Farooque A.A. New York: Springer, 2010b: 249–324.
20. Ferretti M.T., Partridge V., Leon W.C. et al. Transgenic mice as a model of pre-clinical Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer. Res.* 2011; 8 (1): 4–23.
21. Fluhrer R., Haass Ch. Intramembrane proteolysis by γ -secretase and signal peptide peptidases. *Intracellular traffic and neurodegenerative disorders*. Eds. George-Hyslop P.H.St., Mobley W.C., Christen Y. Berlin: Springer, 2009: 11–26.
22. Geerts H., Roberts P., Spiros A., Carr R. A strategy for developing new treatment paradigms for neuropsychiatric and neurocognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2013; 4:44, doi: 10.3389/fphar.2013.00047.
23. Ghorayeb I., Page G., Gaillard A., Jaber M. Animal models of neurodegenerative diseases. *Neurochemical mechanisms in disease*. Ed. Blass J.P. New York: Springer Science+Business Media, 2011: 49–101.
24. Graeber M.B., Moran L.B. Mechanisms of cell death in neurodegenerative disease: fashion, fiction, and facts. *Brain Pathol.* 2002; 12 (3): 385–390.
25. Greene J.D., Hodges J.R. Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease. Relationship to anterograde episodic and general semantic memory. *Brain.* 1996; 119 (Pt 1): 111–128.
26. Grothe M., Heisensen H., Teipel S.J. Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* 2012; 71 (9): 805–813.
27. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. An updated summary of the amyloid hypothesis. *Science.* 2002; 297 (5580): 353–356.
28. Hargus G., Ehrlich M., Hallmann A.-L., Kuhlmann T. Human stem cell models of neurodegeneration: a novel approach to study mechanisms of disease development. *Acta Neuropathol.* 2013; Dec 5: Epub ahead of print.
29. He Y., Chen Z., Gong G., Evans A. Neuronal networks in Alzheimer's disease. *Neuroscientist.* 2009; 15 (4): 333–350.
30. Hutton M., Tolnay M., Jucker M. Induction of tau pathology by intracerebral infusion of amyloid beta-containing brain extract and by amyloid-beta deposition in APP x Tau transgenic mice. *Am. J. Pathol.* 2007; 171: 2012–2020.
31. Jin S.C., Pastor P., Cooper B. et al. Pooled-DNA sequencing identifies novel causative variants in *PSEN1*, *GRN* and *MAPT* in a clinical early-onset and familial Alzheimer's disease Ibero-Americo cohort. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2012; 4: doi:10.1186/alzrt137.
32. Krantic S., Mechawar N., Reix S., Quirion R. Molecular basis of programmed cell death involved in neurodegeneration. *Trends Neurosci.* 2005; 28 (12): 670–676.
33. Mandelkow E.-M., Thies E., Konzack S., Mandelkow E. Tau and intracellular transport in neurons. *Intracellular traffic and neurodegenerative disorders*. Eds. George-Hyslop P.H.St., Mobley W.C., Christen Y. Berlin: Springer, 2009: 59–70.
34. McGeer P.L., McGeer E.G. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res. Rev.* 1995; 21 (2): 195–218.
35. McGeer P.L., Rogers J., McGeer E.G. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J. Alzheimers Dis.* 2006; 9 (3, Suppl.): 271–276.
36. Meeter M., Eijssackers E.V., Mulder J.L. Retrograde amnesia for autobiographical memories and public events in mild and moderate Alzheimer's disease. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2006; 28 (6): 914–927.
37. Mrak R.E. Neuropathology and the neuroinflammation idea. *J. Alzheimers's Dis.* 2009; 18 (3): 473–481.
38. Nguyen M.D., Mushynski W.E., Julien J.P. Cycling at the interface between neurodevelopment and neurodegeneration. *Cell. Death. Differ.* 2002; 9 (12): 1294–1306.
39. Nielsen H.M., Ek D., Avdic U. et al. NG2 cells, a new trial for Alzheimer's disease mechanisms? *Acta Neuropathol. Commun.* 2013; 1 (1): 7, doi: 10.1186/2051-5960-1-7.
40. Piaceri I., Nacmias B., Sorbi S. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Front. Biosci. (Elite Ed.)*. 2013; 5: 167–177.
41. Popova J., Ambroz P., Bar M. et al. Epidemiology of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* 2012; 156 (2): 108–114.
42. Rao A.V., Balachandran B. Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutr. Neurosci.* 2002; 5 (5): 291–309.
43. Reiter L.T., Potocki L., Chien S. et al. A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome Res.* 2001; 11 (6): 1114–1125.
44. Ross C.A., Poirier M.A. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat. Med.* 2004; 10 (Suppl.): S10–S17.
45. Saura C.A., Choi S.-Y., Beglopoulos V. et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron.* 2004; 42 (1): 23–36.
46. Scholtzova H., Wadghiri Y.Z., Douadi M. et al. Memantine leads to behavioral improvement and amyloid reduction in Alzheimer's-disease-model transgenic mice shown as by micromagnetic resonance imaging. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86 (12): 2784–2791.
47. Sikström S. Computational perspectives on neuromodulation of aging. *Acta Neurochir. Suppl.* 2007; 97 (Pt. 2): 513–518.
48. Small G.W., Rabins P.V., Barry P.P. et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA.* 1997; 278 (16): 1363–1371.
49. Soto C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev.* 2003; 4 (1): 49–60.
50. Summers W.K. Clinical relevance: cytokines in Alzheimer's disease. *Cytokines and the brain*. Eds Phelps C., Korneva E. Amsterdam: Elsevier, 2008: 507–526.
51. Terry R.D., Peck A., DeTeresa R. et al. Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann. Neurol.* 1981; 10 (2): 184–192.
52. Vazin T., Ball K.A., Lu H. et al. Efficient derivation of cortical glutamatergic neurons from human pluripotent stem cells: A model system to study neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 2013; 62C: 62–72.
53. Verdile G., Martins R.N. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Molecular biology of neuropsychiatric disorders*. Ed. Wildenauer D.B. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009: 229–276.
54. Wadman M. US government sets out Alzheimer's plan. *Nature.* 2012; 485 (7399): 426–427.
55. Woodruff-Pak D.S. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *J. Alzheimer's Dis.* 2008; 15 (4): 507–521.

Features of *in vitro*, *in silico* and transgenic models of Alzheimer's disease

V.V. Kolobov, Z.I. Storozheva

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;
Serbsky National Research Centre for Social and Forensic Psychiatry (Moscow)*

Keywords: Alzheimer's disease, experimental models, transgenic animals.

The review examines the current *in vitro*, *in silico* and transgenic experimental models of Alzheimer's disease, is widely used for comprehensive studies of the pathogenesis of chronic neurodegenerative process. The experimental model should have a constructive, face and predictive validity, i.e. it must be established based on the known mechanisms of the

pathogenesis of the disease and to ensure the development of symptoms characteristic of the disease, the severity of the past shall be reduced by the action of pharmacological agents already tested. Noted that transgenic models have high face and proven constructive validity.

Контактный адрес: Колобов Виталий Викторович – асп. ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (499) 740-80-79; e-mail: f.neurochemistry@gmail.com;

Сторожева З.И. – вед. науч. сотр. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.