Научные обзоры

© ИПТЫШЕВ А. М., ГОРИНА Я. В., ЛОПАТИНА О. Л., КОМЛЕВА Ю. К., САЛМИНА А. Б.

УДК 616.894-053.8:57.084

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

А. М. Иптышев, Я. В. Горина, О. Л. Лопатина, Ю. К. Комлева, А. Б. Салмина

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра биологической химии с курсами
медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина, НИИ молекулярной
медицины и патобиохимии, рук. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина.

Резюме. Болезнь Альцгеймера (БА) — это хроническое нейродегенеративное заболевание, изначальные симптомы которого проявляются, как правило, за 8-10 лет до постановки диагноза деменции, и характеризующееся прогрессирующим снижением памяти и нарушением когнитивных функций. Патологические признаки БА включают в себя накопление внеклеточных старческих бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков. На сегодняшний день БА является неизлечимым заболеванием с огромными социально-экономическими последствиями и недостаточно изученными молекулярными событиями, лежащими в основе развития данной патологии. Экспериментальные модели БА, используемые в научных исследованиях, направлены на решение широкого спектра задач, таких как, поиск молекул — мишеней, выявление факторов риска развития заболевания, доклиническое и клиническое исследование фармакологических препаратов и др., тем самым способствуя расшифровке сложных взаимодействий, которые происходят на молекулярном и клеточном уровнях, и, как следствие, лучшего понимания этиопатогенеза БА, а также эффективного терапевтического скрининга. В данном научном обзоре рассматриваются различные экспериментальные модели БА, выявляются и анализируются их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, модели на клеточных культурах, модели на животных, трансгенные модели.

EXPERIMENTAL MODELS OF ALZHEIMER'S DISEASE: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

A. M. Iptyshev, Ya. V. Gorina, O. L. Lopatina, Yu. K. Komleva, A. B. Salmina
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disorder, initial symptoms of which are manifested typically in 8-10 years before the diagnosis of dementia, and is characterized by progressive memory loss and cognitive impairment. Pathological signs of AD include the accumulation of extracellular senile plaques and intracellular neurofibrillar tangles. Today, AD is an incurable disease with enormous social and economic consequences, and insufficient study of molecular events that underlie in the base of

the development of this pathology. The experimental AD model, used in scientific research, aimed at solving a wide variety of tasks, such as searching for molecules - targets, identifying risk factors for disease development, preclinical and clinical studies of pharmaceutical products, etc., thus contributing to the explanation of the complex interactions that occur on molecular and cellular levels and, consequently, a better understanding of AD etiopathogenesis, as well as a therapeutic effective screening. This scientific review of literature are discussed various experimental AD models are identified and analyzed their advantages and disadvantages.

Key words: *Alzheimer's disease, models on cell culture, animal models, transgenic models*

В связи с ростом средней продолжительности жизни в развитых странах [58], наблюдается увеличение числа пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера (БА) — наиболее распространенного нейродегенеративного заболевания (от 60 до 80% от общего числа случаев)[1]. Каждые 3,2 секунды в мире регистрируется новый пациент, страдающий деменцией [44]. На данный момент не существует лечения, способного повернуть вспять или хотя бы остановить прогрессирование БА, а существующая фармакотерапия является симптоматической [38]. Причиной является отсутствие необходимых знаний о патогенезе БА, наличие большого количества факторов риска деменции, таких как возраст [39], наследственность [18], заболевания сердечно-сосудистой системы [27], депрессия [43], черепно-мозговые травмы [21], синдром Дауна [35], курение [9] и, возможно, низкий уровень образования [50]. Также существенные трудности в изучении БА создает то обстоятельство, что для порядка 75% случаев деменции [5] невозможно выделить конкретную причину в связи со сложным мультифакториальным [3] характером заболевания, включающим в себя неизвестные взаимодействия наследственных факторов и внешней среды.

На данный момент основными направлениями исследования, использующими экспериментальные модели, являются выявление факторов

риска развития БА [32], поиск молекул-мишеней для фармакотерапии [59], доклинические и клинические исследования фармакологических препаратов [37], исследование молекулярных механизмов развития заболевания [15]. Одной из важных проблем, стоящих на пути к лечению БА, является сложность трансляции результатов лабораторных исследований в клиническую практику [14]. Поэтому создание адекватных моделей БА — обязательное условие развития трансляционных исследований. Первые модели появились в 1970-х годах [49] и их применение позволило достичь значительных результатов в понимании патогенеза данного заболевания.

В связи с этим, при проведении исследования с применением экспериментальных моделей БА, представление об их преимуществах и недостатках позволит выбрать модель, наиболее полно соответствующую целям исследования.

При определении преимуществ и недостатков экспериментальных моделей БА, для проведения более наглядного сравнения, можно выделить следующие условные критерии «идеальной» модели, на соответствие которым проверялась каждая из рассматриваемых ниже моделей:

Высокая доступность (низкая стоимость и простота исполнения): является важным пре-

имуществом при проведении исследования в условиях сильной ограниченности в финансовых ресурсах.

Низкие затраты времени на исполнение модели: экономия времени может быть использована, например, для скорейшего получения результатов, или для расширения выборки исследования.

Способность в полном объеме отражать патогенез заболевания на молекулярном и/или клеточном уровне: является чрезвычайно важным критерием, так как ключ к пониманию причин развития болезни должен быть найден именно на молекулярно-клеточном уровне.

Способность отражать патогенез заболевания на уровне организма: позволит сравнить проявление болезни в модели с симптомами заболевания у человека, что может быть использовано при проведении финальных стадий доклинических исследований препаратов, направленных на лечение заболевания.

Возможность исследования наследственных факторов, влияющих на развитие болезни: как известно, наследственные факторы оказывают существенное влияние на развитие заболевания, однако механизм их влияния до сих пор недостаточно ясен.

Основные виды экспериментальных моделей БА, и варианты их исполнения представлены на схеме (рис. 1).

Экспериментальные модели БА делятся на 2 основные категории: модели на клеточных культурах и модели на животных [31]. Принципиальное отличие заключается в том, что в моделях с использованием животных можно исследовать развитие заболевания и/или наблюдать влияние экспериментального лечения на весь организм, его системы и функции [30], тогда как в моделях на клеточных культурах — возможно только на группах клеток [53].

Экспериментальные модели болезни Альцгеймера, использующие культуры клеток

Рис. 1. Схема основных видов экспериментальных моделей болезни Альцгеймера.

Модели с использованием клеточных культур можно назвать достаточно молодыми, так как возможность создания и длительного поддержания жизнеспособности культур клеток тканей организмов появилась сравнительно недавно [34]. На сегодняшний день существуют 2-х и 3-х мерные клеточные культуры, из которых последние более точно отражают структуру исследуемой ткани [17]. Кроме того, данные модели являются весьма многообещающими в силу большой вариабельности исполнения и возможности непрерывного наблюдения за процессами, протекающими на клеточном уровне.

Следует отметить, что создание культуры нейронов занимает несколько дней, однако сама культура может сохранять свою жизнеспособность только в течение нескольких недель [20], что значительно уступает продолжительности жизни животного. К тому же, процедура создания клеточной культуры достаточно сложна, а сама культура нуждается в постоянном контроле, что делает рассматриваемые модели малодоступными и ресурсозатратными [7].

Однако важным преимуществом является уникальная возможность проведения исследований на живых клетках. Кроме того, использование модели на культуре клеток дает возможность изучить влияние наследственных факторов на развитие заболевания, поскольку культура может быть создана на основе клеток генетически модифицированных животных [36]. Вместе с тем, источником клеток для создания модели может являться как человек, так и животное [2]. При этом, работая в области биотехнологии, необходимо тщательно следовать правилам биоэтики, поскольку исследователь несет прямую ответственность за последствия

эксперимента для испытуемых [42], что особенно актуально в контексте развития технологий с применением индуцированных плюрипотентных клеток человека. Так, одной из последних из созданных моделей БА является 3D-культура нервных стволовых клеток, полученная путем эпигенетического программирования и генетической модификации стволовых клеток кожи (фибробластов) [10]. Именно благодаря этой модели группе ученых удалось замедлить появление амилоидных бляшек и ослабить таупатию введением ингибиторов β - или γ -секретазы. Кроме того, с применением этой модели впервые установлено, что киназа гликогенсинтазы-3 (GSK3) участвует в регулировании бета-амилоид опосредованного фосфорилирования таупротейна. Таким образом, созданная модель позволила ученым получить новые данные о ключевых событиях патогенеза БА, таких как экстраклеточная агрегация β -амиоида и аккумуляция гиперфосфорилированного таупротейна [12].

Кроме того, была разработана микрофлюидная (микротоковая) клеточная модель БА, в которой происходит диффузионный процесс доставки олигомерных агрегатов бета-амиоида в нервные клетки, что позволяет оценить его нейротоксичность. Данная модель занимает промежуточное положение между традиционным методом культивирования *in vitro* и инъекционными моделями на животных, что в перспективе позволит не только *in vitro* отслеживать начальные стадии развития болезни Альцгеймера, дегенерацию нейронов, но и, возможно, решить проблему разработки новых методов лечения болезни Альцгеймера [13]. Не менее интересной и многообещающей моделью БА является ячеистая микрофлюидная

система, предназначенная для проектирования пористой среды для клеточных культур, где одна клеточная популяция с выраженными специфическими признаками болезни находится в непосредственном контакте со второй или третьей, не затронутой развитием патологического процесса, популяцией клеток. Данная система позволит имитировать основные патологические признаки развития БА, и тем самым, дает возможность изучить закономерности прогрессирования заболевания от «больной» к «здоровой» клеточной популяции, а также наблюдать изменения морфологии и электрофизиологических свойств клеток при прогрессировании заболевания [46]. Помимо этого, Т. Kondo et al. удалось сгенерировать индуцированные плюрипотентные стволовые клетки от пациентов с семейной и спорадических формой БА и дифференцировать их в

нейроны. При этом бета-амилоид и олигомеры, накопленные в плюрипотентных стволовых клетках, приводят к повреждению эндоплазматической сети и окислительному стрессу, что дает возможность использовать данную модель для анализа патогенеза БА и оценки эффективности лекарственных средств [29].

Проанализировав указанные выше данные, можно выделить преимущества и недостатки экспериментальных моделей БА на культуре клеток, представленные в таблице 1.

Становится ясно, что модели с использованием культур клеток сыграли огромную роль в исследовании БА, дополнив и приумножив данные, полученные с помощью моделей *in vivo*.

Экспериментальные модели болезни Альцгеймера на животных

Экспериментальные модели с использованием животных были первыми, применявшимися

Таблица 1

Соответствие экспериментальных моделей болезни Альцгеймера, использующих культуры клеток, критериям «идеальной» модели

Критерии «идеальной» модели	Соответствие\несоответствие
Доступность	-
Низкие затраты времени на создание модели	+
Отражение патогенеза заболевания на молекулярном и клеточном уровне	+
Отражение патогенеза заболевания на уровне организма	-
Возможность исследования наследственных факторов, связанных с развитием болезни Альцгеймера	+

Примечание: знак «+» – соответствие критериям «идеальной» модели, знак «-» – несоответствие критериям «идеальной» модели.

для исследования БА [57]. Несмотря на значительное количество прошедшего времени, они не утратили своей актуальности благодаря созданию и применению все новых вариантов их исполнения. Модели на животных делятся на 2 основные категории: модели, осуществляемые стереотаксическим (инъекционным) методом и трансгенные модели — путем редактирования генома подопытных животных [11].

Стереотаксические модели БА — это экспериментальные модели, осуществляемые путем стереотаксического введения вещества в мозг животного. Так, модель может быть создана путем введения пептидов семейства β -амилоида, а именно используется β -амилоид 1-42, поскольку именно его экстраклеточная агрегация считается одним из основных патогенных факторов развития БА [26]. Согласно главенствующей теории патогенеза БА, именно появление сенильных бляшек в межклеточном пространстве нервной ткани является триггером, вызывающим гиперфосфорилирование Тау-протеина, что в свою очередь запускает цепь событий, ведущих к гибели значительного количества нейронов [22]. При создании стереотаксических моделей исследуемое вещество вводится в различные участки мозга, в частности, при моделировании БА мишенью становится гиппокамп — центр консолидации памяти, уменьшение размеров которого служит одним из ранних диагностических признаков деменции [40].

Кроме β -амилоида, являющегося результатом протеолиза APP — трансмембранного белка с малоизученной функцией [41], ключевую роль в развитии патологии у пациентов с БА играет тау-протеин [45] — низкомолекулярный белок, присутствующий в дистальном участке аксона и существующий в 6 изоформах, три из которых

имеют три связывающих домена, другие три имеют четыре связывающих домена и образуют более прочные связи с тубулином [8]. Основные функции тау-протеина заключаются в стабилизации микротрубочек в аксоне, обеспечении их подвижности и содействии сборке белка-тубулина в микротрубочки. Гиперфосфорилирование тау-протеина за счет активации серин-треонин протеинкиназы, способствует переходу белка в нерастворимую форму с последующим образованием нейрофибриллярных клубков, и как следствие, вызывает дестабилизацию микротрубочек, нарушение транспорта веществ по аксону моторными белками, в конечном итоге, приводя к гибели нейронов [16]. Так, согласно тау-теории, являющейся альтернативной β -амилоидной теории, именно гиперфосфорилирование тау-протеина является ключевым событием патогенеза БА [51].

В настоящее время тау-протеин не используется для непосредственного создания экспериментальных моделей БА, тем не менее, проводятся активные исследования по изучению способности данного белка проявлять прионные свойства [25]. В одном из исследований ученым удалось сформировать несколько разновидностей тау-протеина, обладающих уникальными признаками, а именно, способностью распределять агрегированный белок в клетке (количество агрегатов, их размер). Созданные варианты вводили животным первой группы и наблюдали развитие специфичных для данного штамма патологий, после этого получали гомогенат мозга, который вводили животным второй группы, а гомогенат мозга последней вводили третьей группе животных. Исследовав мозги третьей группы животных, ученые выявили все те же характерные для каждой из версий белка изменения в клет-

ках [48]. Вопрос о том, является ли тау-протеин действительно прионом в том смысле, который сейчас вкладывается в это понятие, остается открытым, однако важно отметить, что на данный момент нет ни одного подтвержденного случая передачи БА от одного человека к другому, кроме как через наследование мутантных генов детьми от родителей.

Способность данных моделей отражать патогенез заболевания на молекулярном и клеточном уровне является весьма условной, поскольку не предполагают воссоздания процесса развития болезни, а скорее воссоздают конечный результат, то есть являются малопригодными для изучения причин заболевания и механизмов его возникновения.

В настоящее время в силу вышеназванных причин стереотаксические модели БА можно

назвать морально устаревшими в сравнении с более современными трансгенными моделями и моделями на клеточных культурах, позволяющими более точно воссоздать патогенез заболевания, исследовать наследственные факторы. Тем не менее, стереотаксические модели находят широкое применение и, в некоторых случаях, позволяют получить важные данные об исследуемом заболевании за счет относительной простоты в осуществлении и возможности последовательного проведения нейробиологического исследования.

Исходя из выше сказанного, можно выделить преимущества и недостатки стереотаксической модели БА на животных, представленные в таблице 2.

Появление трансгенных моделей БА, связанное с созданием технологий выборочного

Таблица 2

Соответствие стереотаксической модели болезни Альцгеймера на животных критериям «идеальной» модели

Критерии «идеальной» модели	Соответствие\несоответствие
Доступность	+
Низкие затраты времени на создание модели	-
Отражение патогенеза заболевания на молекулярном и клеточном уровне	+/-
Отражение патогенеза заболевания на уровне организма	+
Возможность исследования наследственных факторов, связанных с развитием болезни Альцгеймера	-

Примечание: знак «+» — соответствие критериям «идеальной» модели, знак «-» — несоответствие критериям «идеальной» модели.

редактирования генома живых организмов, открыло перед учеными новые горизонты в исследовании причин заболевания, связанных с наследственностью [24].

Данные модели создаются путем введения вектора с нужными генами, в основном создаваемого на основе модифицированных вирусов, в зиготу животного. Вектор содержит кодирующий участок и промотор, инициирующий процесс транскрипции [55].

На данный момент существует 2 основных подхода к созданию трансгенных моделей БА. В первом случае, генетическая модификация осуществляется «поверх» собственного генома организма, а именно, новые гены встраиваются в геном животного, и экспрессируются одновременно с собственными генами организма, являющимися гомологами введенных генов. Во втором случае нужный ген животного выборочно модифицируется, находясь в своем обычном локусе. Данные стратегии в разной степени применяются на различных экспериментальных животных. В частности, на мышах широко применяются обе стратегии [19]. Для создания моделей с целью изучения патогенеза или фармакологического исследования наиболее часто используется внедрение уже установленных генов, ответственных за развитие заболевания, это ген прекурсора амилоида, гены пресенилина 1 и 2 и ген, отвечающий за синтез аполипопротеина Е [28].

Так, созданная трансгенная модель БА с внедрением трех патологических генов — белка-предшественника бета-амилоида (APP), пресенилин-1 и тау, была использована для исследования влияния повреждений ДНК на прогрессировании когнитивных нарушений, гибели нейронов и синаптической дисфункции [54]. В

другом исследовании, направленном на оценку защитного эффекта пептида, выделенного из яда скорпиона, на токсическое действие бета-амилоида, была создана трансгенная модель БА на карликовых свиньях, несущих в своем геноме одну копию человеческого гена пресенилина 2 (PSEN1 cDNA) с Met146Ile (PSEN1M146I) и три копии человеческого гена белка-предшественника бета-амилоида (A β PP695 cDNA) с Lys670Asn / Met671Leu [60].

Поскольку тау-белок является отличительным признаком нейродегенеративных заболеваний, в частности БА, были созданы четыре индуцируемые тау-трансгенные модели на мышах (hTau40 / Δ K280, hTau40 / Δ K280 / PP, Tau (RD) / Δ K280 и Tau (RD) / Δ K280 / PP) с целью изучить взаимосвязь тау-патологии с возникновением нарушений синаптической пластичности и когнитивной дисфункции, и, как следствие, использовать данные модели для проверки терапевтических стратегий и лекарств-кандидатов, направленных на восстановление когнитивной и синаптической функции [23].

Кроме того, активные исследования с использованием трансгенных моделей БА, ведутся в области изучения влияния инсулинорезистентности на развитие заболевания. Так, на трансгенной модели БА на мышах с внедрением двух патологических генов — белка-предшественника бета-амилоида (APP) и пресенилина-1 показано, что амилоидоз в ЦНС приводит к дисрегуляции обмена веществ, в частности, углеводного, жирового и аминокислотного обмена, посредством нарушения передачи сигналов инсулина в гипоталамусе, тем самым повышая восприимчивости к диабету [47]. К тому же, на тау-трансгенной модели на мышах, созданной за счет внедрения человеческого гена

P301S, показано, что противодиабетический лекарственный препарат метформин проявляет низкую эффективность в отношении таупатии, развитие которой усугубляется метаболически сопутствующими заболеваниями, такими как резистентность к инсулину и диабет [4]. В рамках другого исследования с использованием двух моделей диабета на мышах, а именно, в первой — животных кормили пищей с высоким содержанием жиров, во второй — животные несут гомозиготную мутацию рецептора лептина с сопутствующим нарушением толерантности к глюкозе, ожирением и гиперинсулинемией, установлено, что нарушение передачи сигналов инсулина, лежащего в основе патогенеза сахарного диабета типа 2, способствует генерации бета-амилоида в головном мозге животных за счет активации гамма-секретазы и накопления аутофагасом [52].

Помимо этого, методы генной инженерии активно используются в поиске и других генов, которые могут быть связаны с развитием БА [6]. На данный момент учеными уже проверено более четырехсот генов и исследования продолжают [19].

Данная группа моделей более сложна в исполнении по сравнению со стереотаксическими моделями, но ее бесспорным преимуществом является возможность исследования наследственных факторов риска, возможность наблюдения за патогенезом заболевания с ранних этапов [33,56].

На основании выше изложенного, можно выделить преимущества и недостатки трансгенной модели БА на животных, представленные в таблице 3.

Несмотря на существующее разнообразие экспериментальных моделей болезни Альцгей-

Таблица 3

Соответствие трансгенной модели болезни Альцгеймера на животных критериям «идеальной» модели

Критерии «идеальной» модели	Соответствие\несоответствие
Доступность	-
Низкие затраты времени на создание модели	-
Отражение патогенеза заболевания на молекулярном и клеточном уровне	+
Отражение патогенеза заболевания на уровне организма	+/-
Возможность исследования наследственных факторов, связанных с развитием болезни Альцгеймера	+

Примечание: знак «+» — соответствие критериям «идеальной» модели, знак «-» — несоответствие критериям «идеальной» модели.

мера, практически невозможно среди них выделить какую-то одну и назвать ее идеальной, соответствующей всем упомянутым критериям. Каждая модель имеет как свои бесспорные преимущества, так и очевидные недостатки. В связи с этим, планирование экспериментального исследования должно базироваться на следующих важных позициях: 1) адекватность модели поставленным задачам; 2) возможность корректного воспроизведения модели; 3) доминирующие механизмы патогенеза, лежащие в основе модели, и те процессы, которые в рамках исследования могут быть игнорированы; 4) экономическая целесообразность применения модели.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-10241.2016.7).

Литература

1. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. — М., 2002. — 85 с.
2. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition. — New York: Garland Science, 2002. — 1616 p.
3. Alkadhi K., Eriksen J. The Complex and Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease // Curr. Neuropharmacol. — 2011. — Vol. 9. — P. 586.
4. Barini E., Antico O., Zhao Y., Asta F., Tucci V., Catelani T., Marotta R., Xu H., Gasparini L. Metformin promotes tau aggregation and exacerbates abnormal behavior in a mouse model of tauopathy // Mol. Neurodegener. — 2016. — Vol. 11. DOI: 10.1186/s13024-016-0082-7.
5. Bird T.D. Alzheimer Disease Overview [Electronic resource]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>.
6. Bird T.D. Genetic Aspects of Alzheimer Disease // Genet. Med. — 2008. — Vol. 10. — P. 231-239.
7. Brewer G.J., Torricelli J.R. Isolation and culture of adult neurons and neurospheres // Nat. Protoc. — 2007. — Vol. 2. — P. 1490-1498.
8. Buée L., Bussière T., Buée-Scherrer V., Delacourte A., Hof P.R. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders // Brain Res. Brain Res Rev. — 2000. — Vol. 33. — P. 95-130.
9. Cataldo J.K., Prochaska J.J. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation // J. Alzheimers Dis. — 2010. — Vol. 19. — P. 465-480.
10. Chen W.W., Blurton-Jones M. Concise review: Can stem cells be used to treat or model Alzheimer's disease? // Stem Cells. — 2012. — Vol. 30. — P. 2612-2618.
11. Chin J. Selecting a mouse model of Alzheimer's disease // Methods Mol. Biol. — 2011. — Vol. 670. — P. 169-189.
12. Choi S.H., Kim Y.H., Hebisch M., Sliwinski C., Lee S., D'Avanzo C., Chen H., Hooli B., Asselin C., Muffat J., Klee J.B., Zhang C., Wainger B.J., Peitz M., Kovacs D.M., Woolf C.J., Wagner S.L., Tanzi R.E., Kim D.Y. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease // Nature. — 2014. — Vol. 515. — P. 274-278.
13. Choi Y.J., Chae S., Kim J.H., Barald K.F., Park J.Y., Lee S.H. Neurotoxic amyloid beta oligomeric assemblies recreated in microfluidic platform with interstitial level of slow flow // Sci Rep. — 2013. — Vol. 3. DOI: 10.1038/srep01921.
14. Cook C., Rockwood K. Knowledge translation: an overview and recommendations in relation to

the Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia // *Alzheimers Res. Ther.* — 2013. — Vol. 5. DOI: 10.1186/alzrt202.

15. Cuadrado-Tejedor M., García-Osta A. Current Animal Models of Alzheimer's Disease: Challenges in Translational Research // *Front Neurol.* — 2014. — Vol. 5. DOI: 10.3389/fneur.2014.00182.

16. Dolan P.J., Johnson G.V. The role of tau kinases in Alzheimer's disease // *Curr. Opin. Drug Discov Devel.* — 2010. — Vol. 13. — P. 595-603.

17. Edmondson R., Broglie J.J., Adcock A.F., Yang L. Three-Dimensional Cell Culture Systems and Their Applications in Drug Discovery and Cell-Based Biosensors // *Assay Drug Dev. Technol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 207-218.

18. Eisenstein M. Genetics: Finding risk factors // *Nature.* — 2011. — Vol. 475. DOI:10.1038/475S20a.

19. Elder G.A., Gama Sosa M.A., De Gasperi R. Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease // *PMC.* — 2010. — Vol. 77. — P. 69-81.

20. Gordon J., Amini S., White M.K. General overview of neuronal cell culture // *Methods Mol. Biol.* — 2013. — Vol. 1078. — P. 1-8.

21. Gottlieb S. Head injury doubles the risk of Alzheimer's disease // *BMJ.* — 2000. — Vol. 321. — P. 1100.

22. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science.* — 2002. — Vol. 297. — P. 353-356.

23. Hochgräfe K., Sydow A., Mandelkow E.M. Regulatable transgenic mouse models of Alzheimer disease: onset, reversibility and spreading of Tau pathology // *FEBS J.* — 2013. — Vol. 280. — P. 4371-4381.

24. Houdebine L.M. Transgenic animal models in biomedical research // *Methods Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 360. — P. 163-202.

25. Hyman B.T. Tau propagation, different tau phenotypes, and prion-like properties of tau // *Neuron.* — 2014. — Vol. 82. — P. 1189-1190.

26. Jean Y.Y., Baleriola J., Fà M., Hengst U., Troy C.M. Stereotaxic Infusion of Oligomeric Amyloid-beta into the Mouse Hippocampus // *J. Vis Exp.* — 2015. — Vol. 100. — e52805.

27. Justin B.N., Turek M., Hakim A.M. Heart disease as a risk factor for dementia // *Clin. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 5. — P. 135-145.

28. Kokjohn T.A., Roher A.E. Amyloid precursor protein transgenic mouse models and Alzheimer's disease: Understanding the paradigms, limitations and contributions // *Alzheimers Dement.* — 2009. — Vol. 5. — P. 340-347.

29. Kondo T., Asai M., Tsukita K., Kutoku Y., Ohsawa Y., Sunada Y., Imamura K., Egawa N., Yahata N., Okita K., Takahashi K., Asaka I., Aoi T., Watanabe A., Watanabe K., Kadoya C., Nakano R., Watanabe D., Maruyama K., Hori O., Hibino S., Choshi T., Nakahata T., Hioki H., Kaneko T., Naitoh M., Yoshikawa K., Yamawaki S., Suzuki S., Hata R., Ueno S., Seki T., Kobayashi K., Toda T., Murakami K., Irie K., Klein W.L., Mori H., Asada T., Takahashi R., Iwata N., Yamanaka S., Inoue H. Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness // *Cell Stem Cell.* — 2013. — Vol. 12. — P. 487-496.

30. LaFerla F.M., Green K.N. Animal Models of Alzheimer Disease // *Cold Spring Harb Perspect Med.* — 2012. — Vol. 2. — a006320.

31. Li Y. Establishment of experimental models for Alzheimer's disease research // *Int. J. Neurosci.* — 2013. — Vol. 123. — P. 823-831.

32. Lindsay J., Laurin D., Verreault R., Hébert R., Helliwell B., Hill G.B., McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from

the Canadian Study of Health and Aging // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 156. — P. 445-453.

33. Lithner C.U., Hedberg M.M., Nordberg A. Transgenic mice as a model for Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.* — 2011. — Vol. 8. — P. 818-831.

34. Lodish H., Berk A., Zipursky L., Matsudaira P., Baltimore D., Darnell J. *Molecular Cell Biology*, 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2000. — 1184 p.

35. Lott I.T., Head E. Down syndrome and Alzheimer's disease: a link between development and aging // *Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev.* — 2001. — Vol. 7. — P. 172-178.

36. Maksimenko O.G., Deykin A.V., Khodarovich Y.M., Georgiev P.G. Use of Transgenic Animals in Biotechnology: Prospects and Problems // *Acta Naturae.* — 2013. — Vol. 5. — P. 33-46.

37. Mancuso C., Gaetani S. Preclinical and clinical issues in Alzheimer's disease drug research and development // *Front. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 5. DOI: 10.3389/fphar.2014.00234.

38. Massoud F., Léger G.C. Pharmacological treatment of Alzheimer disease // *Can. J. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 56. — P. 579-588.

39. National Institute on Aging [Electronic resource]. Available from: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/topics/alzheimers-basics>.

40. Nestor P.J., Graham K.S., Bozeat S., Simons J.S., Hodges J.R. Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia // *Neuropsychologia.* — 2002. — Vol. 40. — P. 633-654.

41. O'Brien R.J., Wong P.C. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease // *Annu Rev. Neurosci.* — 2011. — Vol. 34. — P. 185–204.

42. O'Mathúna D.P. Bioethics and biotechnology // *Cytotechnology.* — 2007. — Vol. 53. — P. 113-119.

43. Ownby R.L., Crocco E., Acevedo A., John V., Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 63. — P. 530-538.

44. Prince M., Wimo A., Guerchet M., Ali G-C., Wu Y-T., Prina M. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia [Electronic resource]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.

45. Rademakers R., Cruts M., van Broeckhoven C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies // *Hum. Mutat.* — 2004. — Vol. 24. — P. 277-295.

46. Ren Y., Kunze A., Renaud P. Compartmentalized Microfluidics for In Vitro Alzheimer's Disease Studies // *Neuromethods.* — 2015. — Vol. 103. — P. 197-215.

47. Ruiz H.H., Chi T., Shin A.C., Lindtner C., Hsieh W., Ehrlich M., Gandy S., Buettner C. Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels // *Alzheimers Dement.* — 2016. — Vol. 12. — P. 851-861.

48. Sanders D.W., Kaufman S.K., DeVos S.L., Sharma A.M., Mirbaha H., Li A., Barker S.J., Foley A.C., Thorpe J.R., Serpell L.C., Miller T.M., Grinberg L.T., Seeley W.W., Diamond M.I. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies // *Neuron.* — 2014. — Vol. 82. — P. 1271-1288.

49. Saraceno C., Musardo S., Marcello E., Pelucchi S., Di Luca M. Modeling Alzheimer's disease: from past to future // *Front. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 4. DOI: 10.3389/fphar.2013.00077.

50. Sharp E.S., Gatz M. The Relationship between Education and Dementia An Updated Systematic Review // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 2011. — Vol. 25. — P. 289-304.

51. Šimić G., Babić Leko M., Wray S., Harrington C., Delalle I., Jovanov-Milošević N., Bažadona D., Buée L., de Silva R., Di Giovanni G., Wischik C., Hof P.R. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies // *Biomolecules.* — 2016. — Vol. 6. DOI: 10.3390/biom6010006.

52. Son S.M., Song H., Byun J., Park K.S., Jang H.C., Park Y.J., Mook-Jung I. Accumulation of autophagosomes contributes to enhanced amyloidogenic APP processing under insulin-resistant conditions // *Autophagy.* — 2012. — Vol. 8. — P. 1842-1844.

53. Stoppelkamp S., Bell H.S., Palacios-Filardo J., Shewan D.A., Riedel G., Platt B. In vitro modelling of Alzheimer's disease: degeneration and cell death induced by viral delivery of amyloid and tau // *Exp. Neurol.* — 2011. — Vol. 229. — P. 226-237.

54. Sykora P., Misiak M., Wang Y., Ghosh S., Leandro G.S., Liu D., Tian J., Baptiste B.A., Cong W.N., Brennerman B.M., Fang E., Becker K.G., Hamilton R.J., Chigurupati S., Zhang Y., Egan J.M., Croteau D.L., Wilson D.M. 3rd, Mattson M.P., Bohr V.A. DNA polymerase β deficiency leads to neurodegeneration and exacerbates Alzheimer disease phenotypes // *Nucleic Acids Res.* — 2015. — Vol. 43. — P. 943-959.

55. Tolmachov O. Designing plasmid vectors // *Methods Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 542. — P. 117-129.

56. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-Wide Association Studies in Alzheimer Disease // *Arch. Neurol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 329-334.

57. Wisniewski H.M. Milestones in the history of Alzheimer disease research // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1989. — Vol. 317. — P. 1-11.

58. World Population Prospects: The 2010 Revision. New York: United Nations, 2011. — 503 p.

59. Yiannopoulou K.G., Papageorgiou S.G. Current and future treatments for Alzheimer's disease // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* — 2013. — Vol. 6. — P. 19-33.

60. Zhang X.G., Wang X., Zhou T.T., Wu X.F., Peng Y., Zhang W.Q., Li S., Zhao J. Scorpion Venom Heat-Resistant Peptide Protects Transgenic *Caenorhabditis elegans* from β -Amyloid Toxicity // *Front Pharmacol.* — 2016. — Vol. 7. DOI: 10.3389/fphar.2016.00227.

References

1. Damulin I.V. Alzheimer's disease and vascular dementia / Ed. NN. Yahno. — M., 2002. — 85 p.

2. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition. — New York: Garland Science, 2002. — 1616 p.

3. Alkadhi K., Eriksen J. The Complex and Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease // *Curr. Neuropharmacol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 586.

4. Barini E., Antico O., Zhao Y., Asta F., Tucci V., Catelani T., Marotta R., Xu H., Gasparini L. Metformin promotes tau aggregation and exacerbates abnormal behavior in a mouse model of tauopathy // *Mol. Neurodegener.* — 2016. — Vol. 11. DOI: 10.1186/s13024-016-0082-7.

5. Bird T.D. Alzheimer Disease Overview [Electronic resource]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>.

6. Bird T.D. Genetic Aspects of Alzheimer Disease // *Genet. Med.* — 2008. — Vol. 10. — P. 231-239.

7. Brewer G.J, Torricelli J.R. Isolation and culture of adult neurons and neurospheres // *Nat. Protoc.* – 2007. – Vol. 2. – P. 1490-1498.
8. Buée L., Bussiére T., Buée-Scherrer V., Delacourte A., Hof P.R. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders // *Brain Res. Brain Res. Rev.* – 2000. – Vol. 33. – P. 95-130.
9. Cataldo J.K., Prochaska J.J. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation // *J. Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 19. – P. 465-480.
10. Chen W.W., Blurton-Jones M. Concise review: Can stem cells be used to treat or model Alzheimer's disease? // *Stem Cells.* – 2012. – Vol. 30. – P. 2612-2618.
11. Chin J. Selecting a mouse model of Alzheimer's disease // *Methods Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 670. – P. 169-189.
12. Choi S.H., Kim Y.H., Hebisch M., Sliwinski C., Lee S., D'Avanzo C., Chen H., Hooli B., Asselin C., Muffat J., Klee J.B., Zhang C., Wainger B.J., Peitz M., Kovacs D.M., Woolf C.J., Wagner S.L., Tanzi R.E., Kim D.Y. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease // *Nature.* – 2014. – Vol. 515. – P. 274-278.
13. Choi Y.J., Chae S., Kim J.H., Barald K.F., Park J.Y., Lee S.H. Neurotoxic amyloid beta oligomeric assemblies recreated in microfluidic platform with interstitial level of slow flow // *Sci Rep.* – 2013. – Vol. 3. DOI: 10.1038/srep01921.
14. Cook C., Rockwood K. Knowledge translation: an overview and recommendations in relation to the Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia // *Alzheimers Res Ther.* – 2013. – Vol. 5. DOI: 10.1186/alzrt202.
15. Cuadrado-Tejedor M., García-Osta A. Current Animal Models of Alzheimer's Disease: Challenges in Translational Research // *Front Neurol.* – 2014. – Vol. 5. DOI: 10.3389/fneur.2014.00182.
16. Dolan P.J., Johnson G.V. The role of tau kinases in Alzheimer's disease // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* – 2010. – Vol. 13. – P. 595-603.
17. Edmondson R., Broglie J.J., Adcock A.F., Yang L. Three-Dimensional Cell Culture Systems and Their Applications in Drug Discovery and Cell-Based Biosensors // *Assay Drug Dev. Technol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 207-218.
18. Eisenstein M. Genetics: Finding risk factors // *Nature.* – 2011. – Vol. 475. DOI:10.1038/475S20a.
19. Elder G.A., Gama Sosa M.A., De Gasperi R. Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease // *PMC.* – 2010. – Vol. 77. – P. 69-81.
20. Gordon J., Amini S., White M.K. General overview of neuronal cell culture // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 1078. – P. 1-8.
21. Gottlieb S. Head injury doubles the risk of Alzheimer's disease // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 1100.
22. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science.* – 2002. – Vol. 297. – P. 353-356.
23. Hochgräfe K., Sydow A., Mandelkow E.M. Regulatable transgenic mouse models of Alzheimer disease: onset, reversibility and spreading of Tau pathology // *FEBS J.* – 2013. – Vol. 280. – P. 4371-4381.
24. Houdebine L.M. Transgenic animal models in biomedical research // *Methods Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 360. – P. 163-202.
25. Hyman B.T. Tau propagation, different tau phenotypes, and prion-like properties of tau // *Neuron.* – 2014. – Vol. 82. – P. 1189-1190.
26. Jean Y.Y., Baleriola J., Fà M., Hengst U., Troy C.M. Stereotaxic Infusion of Oligomeric Amyloid-

- beta into the Mouse Hippocampus // J. Vis. Exp. – 2015. – Vol. 100. – e52805.
27. Justin B.N., Turek M., Hakim A.M. Heart disease as a risk factor for dementia // Clin. Epidemiol. – 2013. – Vol. 5. – P. 135-145.
28. Kokjohn T.A., Roher A.E. Amyloid precursor protein transgenic mouse models and Alzheimer's disease: Understanding the paradigms, limitations and contributions // *Alzheimers Dement.* – 2009. – Vol. 5. – P. 340-347.
29. Kondo T., Asai M., Tsukita K., Kutoku Y., Ohsawa Y., Sunada Y., Imamura K., Egawa N., Yahata N., Okita K., Takahashi K., Asaka I., Aoi T., Watanabe A., Watanabe K., Kadoya C., Nakano R., Watanabe D., Maruyama K., Hori O., Hibino S., Choshi T., Nakahata T., Hioki H., Kaneko T., Naitoh M., Yoshikawa K., Yamawaki S., Suzuki S., Hata R., Ueno S., Seki T., Kobayashi K., Toda T., Murakami K., Irie K., Klein W.L., Mori H., Asada T., Takahashi R., Iwata N., Yamanaka S., Inoue H. Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness // *Cell Stem Cell.* – 2013. – Vol. 12. – P. 487-496.
30. LaFerla F.M., Green K.N. Animal Models of Alzheimer Disease // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2012. – Vol. 2. – a006320.
31. Li Y. Establishment of experimental models for Alzheimer's disease research // *Int. J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 123. – P. 823-831.
32. Lindsay J., Laurin D., Verreault R., Hébert R., Helliwell B., Hill G.B., McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 156. – P. 445-453.
33. Lithner C.U., Hedberg M.M., Nordberg A. Transgenic mice as a model for Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.* – 2011. – Vol. 8. – P. 818-831.
34. Lodish H., Berk A., Zipursky L., Matsudaira P., Baltimore D., Darnell J. *Molecular Cell Biology*, 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2000. – 1184 p.
35. Lott I.T., Head E. Down syndrome and Alzheimer's disease: a link between development and aging // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2001. – Vol. 7. – P. 172-178.
36. Maksimenko O.G., Deykin A.V., Khodarovich Y.M., Georgiev P.G. Use of Transgenic Animals in Biotechnology: Prospects and Problems // *Acta Naturae.* – 2013. – Vol. 5. – P. 33-46.
37. Mancuso C., Gaetani S. Preclinical and clinical issues in Alzheimer's disease drug research and development // *Front. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 5. DOI: 10.3389/fphar.2014.00234.
38. Massoud F., Léger G.C. Pharmacological treatment of Alzheimer disease // *Can. J. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 56. – P. 579-588.
39. National Institute on Aging [Electronic resource]. Available from: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/topics/alzheimers-basics>.
40. Nestor P.J., Graham K.S., Bozeat S., Simons J.S., Hodges J.R. Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia // *Neuropsychologia.* – 2002. – Vol. 40. – P. 633-654.
41. O'Brien R.J., Wong P.C. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease // *Annu Rev. Neurosci.* – 2011. – Vol. 34. – P. 185–204.
42. O'Mathúna D.P. Bioethics and biotechnology // *Cytotechnology.* – 2007. – Vol. 53. – P. 113-119.

43. Ownby R.L., Crocco E., Acevedo A., John V., Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – P. 530-538.
44. Prince M., Wimo A., Guerchet M., Ali G.-C., Wu Y.-T., Prina M. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia [Electronic resource]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
45. Rademakers R., Cruts M., van Broeckhoven C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies // *Hum. Mutat.* – 2004. – Vol. 24. – P. 277-295.
46. Ren Y., Kunze A., Renaud P. Compartmentalized Microfluidics for In Vitro Alzheimer's Disease Studies // *Neuromethods*. – 2015. – Vol. 103. – P. 197-215.
47. Ruiz H.H., Chi T., Shin A.C., Lindtner C., Hsieh W., Ehrlich M., Gandy S., Buettner C. Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels // *Alzheimers Dement.* – 2016. – Vol. 12. – P. 851-861.
48. Sanders D.W., Kaufman S.K., DeVos S.L., Sharma A.M., Mirbaha H., Li A., Barker S.J., Foley A.C., Thorpe J.R., Serpell L.C., Miller T.M., Grinberg L.T., Seeley W.W., Diamond M.I. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies // *Neuron*. – 2014. – Vol. 82. – P. 1271-1288.
49. Saraceno C., Musardo S., Marcello E., Pelucchi S., Di Luca M. Modeling Alzheimer's disease: from past to future // *Front. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 4. DOI: 10.3389/fphar.2013.00077.
50. Sharp E.S., Gatz M. The Relationship between Education and Dementia An Updated Systematic Review // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* – 2011. – Vol. 25. – P. 289-304.
51. Šimić G., Babić Leko M., Wray S., Harrington C., Delalle I., Jovanov-Milošević N., Bažadona D., Buée L., de Silva R., Di Giovanni G., Wischik C., Hof P.R. Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies // *Biomolecules*. – 2016. – Vol. 6. DOI: 10.3390/biom6010006.
52. Son S.M., Song H., Byun J., Park K.S., Jang H.C., Park Y.J., Mook-Jung I. Accumulation of autophagosomes contributes to enhanced amyloidogenic APP processing under insulin-resistant conditions // *Autophagy*. – 2012. – Vol. 8. – P. 1842-1844.
53. Stoppelkamp S., Bell H.S., Palacios-Filardo J., Shewan D.A., Riedel G., Platt B. In vitro modelling of Alzheimer's disease: degeneration and cell death induced by viral delivery of amyloid and tau // *Exp. Neurol.* – 2011. – Vol. 229. – P. 226-237.
54. Sykora P., Misiak M., Wang Y., Ghosh S., Leandro G.S., Liu D., Tian J., Baptiste B.A., Cong W.N., Brennerman B.M., Fang E., Becker K.G., Hamilton R.J., Chigurupati S., Zhang Y., Egan J.M., Croteau D.L., Wilson D.M. 3rd, Mattson M.P., Bohr V.A. DNA polymerase β deficiency leads to neurodegeneration and exacerbates Alzheimer disease phenotypes // *Nucleic. Acids Res.* – 2015. – Vol. 43. – P. 943-959.
55. Tolmachov O. Designing plasmid vectors // *Methods Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 542. – P. 117-129.
56. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-Wide Association Studies in Alzheimer Disease // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 329-334.
57. Wisniewski H.M. Milestones in the history of Alzheimer disease research // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1989. – Vol. 317. – P. 1-11.

58. World Population Prospects: The 2010 Revision. New York: United Nations, 2011. — 503 p.

59. Yiannopoulou K.G., Papageorgiou S.G. Current and future treatments for Alzheimer's disease // Ther. Adv. Neurol. Disord. — 2013. — Vol. 6. — P. 19-33.

60. Zhang X.G., Wang X., Zhou T.T., Wu X.F., Peng Y., Zhang W.Q., Li S., Zhao J. Scorpion Venom Heat-Resistant Peptide Protects Transgenic *Caenorhabditis elegans* from β -Amyloid Toxicity // Front. Pharmacol. — 2016. — Vol. 7. DOI: 10.3389/fphar.2016.00227.

Сведения об авторах

Иптышев Александр Максимович — студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: alexandriptishev@gmail.com.

Горина Яна Валерьевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yana_20@bk.ru.

Лопатина Ольга Леонидовна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: ol.lopatina@gmail.com.

Комлева Юлия Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru.

Салмина Алла Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицин-

ской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

Authors

Iptyshev Aleksandr Maksimovich — Student of medical faculty of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russia Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391) 2280769; Phone 8(923) 3698824; e-mail: alexandriptishev@gmail.com.

Gorina Yana Valer'evna — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russia Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391) 2280769; Phone 8(983) 6115151; yana_20@bk.ru.

Lopatina Ol'ga Leonidovna — PhD, Assistant professor of Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russia Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391) 2280769; ol.lopatina@gmail.com.

Komleva Yuliya Konstantinovna — Candidate of Medical Sciences, Assistant professor of Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russia Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391) 2280769; yuliakomleva@mail.ru.

Salmina Alla Borisovna — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry of Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russia Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone 8(391) 2280769; allasalmina@mail.ru.