
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ПОИСК ЛУЧШИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
МОДЕЛЕЙ ДЛЯ РАСШИФРОВКИ КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ
МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

© 2023 г. Я. В. Горина^{1, 2, *}, О. Л. Власова¹, А. В. Большакова¹, А. Б. Салмина^{1, 2, 3}

¹Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

³Лаборатория нейробиологии и тканевой инженерии, Институт мозга, Научный центр неврологии, Москва, Россия

*E-mail: yana_20@bk.ru

Поступила в редакцию 30.11.2022 г.

После доработки 02.12.2022 г.

Принята к публикации 02.12.2022 г.

Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенным типом деменции, связанным со снижением когнитивных способностей, таких как память и зрительно-пространственные навыки. Недостаточно эффективные методы лечения побудили к созданию экспериментальных моделей на животных, способных воспроизвести патологию болезни Альцгеймера, особенно на предсимптоматической стадии, с целью разработки и изучения превентивных и терапевтических стратегий. На сегодняшний день ни одна из разработанных моделей на животных полностью не отражает весь спектр нейропатологических и когнитивных нарушений, наблюдаемых при развитии болезни Альцгеймера у человека. Тем не менее, каждая созданная модель позволяет в той или иной степени изучить различные аспекты патогенеза заболевания, обеспечивая важное понимание ключевых патологических изменений, которые могут происходить при его развитии. В этом обзоре мы представляем обобщенные данные о нейропатологических признаках развития болезни Альцгеймера и их взаимосвязи с когнитивными нарушениями в рамках тех экспериментальных моделей на животных, которые используются в настоящее время. Также мы приводим в сравнительном аспекте особенности развития нейродегенерации альцгеймеровского типа на примере 2 моделей – генетической и инъекционной, что даст возможность определить оптимальный подход при выборе модели для реализации исследовательских задач.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, генетическая модель, инъекционная модель, когнитивные функции

DOI: 10.31857/S0869813923010065, **EDN:** IZNWLB

За последние несколько десятилетий знания ученых о клеточно-молекулярных механизмах, лежащих в основе патогенеза болезни Альцгеймера, в значительной мере расширились. Однако несмотря на довольно внушительное количество разноплановых доклинических и клинических исследований, болезнь Альцгеймера по-прежнему является ведущей причиной деменции у взрослых, и в настоящее время не существует эффективных и безопасных методов лечения данного заболе-

вания. Это может быть связано с наличием специфических патологических особенностей, которые включают в себя обширную локализацию внеклеточных амилоидных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, что обуславливает последующую потерю нейронов и синапсов. Столь критический нейроэффект начинает проявляться за несколько лет до появления первых клинических симптомов – потери памяти, а повреждение носит уже необратимый характер на этапе постановки клинического диагноза. Для разработки эффективных методов лечения необходимо более подробное и глубокое исследование ключевых механизмов, которые лежат в основе как психических, так и когнитивных нарушений, с применением современных экспериментальных моделей болезни Альцгеймера на животных, которые позволяют более четко отразить патогенез заболевания, а также изучить возможное влияние наследственных факторов. Наиболее часто используемыми экспериментальными моделями на животных являются трансгенные мыши, у которых сверхэкспрессируются гены человека, связанные с развитием семейной формы болезни Альцгеймера (наследственная, с ранним началом), что приводит к образованию амилоидных бляшек как ключевого нейрпатологического признака заболевания.

Однако имеющиеся в настоящее время экспериментальные модели животных не лишены недостатков, и ни одна из существующих моделей не воспроизводит все аспекты патогенеза заболевания. Кроме того, необходимо учитывать, в какой степени успешные результаты, полученные на животных моделях, могут быть применены в клинических испытаниях.

Таким образом, важно иметь четкое представление о конкретных нейрпатологических особенностях, присущих каждой животной модели, особенно в отношении того, насколько тесно это коррелирует с патогенетическими особенностями развития нейродегенерации альцгеймеровского типа у человека с целью более точной интерпретации полученных результатов, а также их последующей трансляции в контексте клинических исследований. Кроме того, лучшее понимание сильных и слабых сторон каждой из животных моделей и использование более чем одной модели (например, модель с интрагиппокампальным введением бета-амилоида A β 1-42) в рамках конкретного исследования, даст возможность расширить наши знания о фундаментальных механизмах, лежащих в основе патогенеза заболевания.

В этом обзоре мы кратко обобщаем данные о нейрпатологических признаках развития заболевания в рамках экспериментальных моделей болезни Альцгеймера, которые используются в настоящее время, уделяя особое внимание их взаимосвязи с когнитивными нарушениями, а также представляем особенности развития нейродегенерации альцгеймеровского типа в 2 моделях – генетической и инъекционной – в сравнительном аспекте с целью определения оптимального подхода при выборе модели(ей) для реализации исследовательских задач.

ТРАНСГЕННЫЕ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

С момента открытия генов, определяющих развитие болезни Альцгеймера, был создан ряд моделей трансгенных животных путем введения мутантных генов в существующую генетическую структуру или модификации представляющих интерес генов с использованием технологии нацеливания на определенные гены, чтобы смоделировать некоторые особенности болезни Альцгеймера человека [1].

Грызуны являются наиболее широко используемыми животными для всестороннего изучения болезни Альцгеймера за счет сходства их генома с геномом человека, короткого жизненного цикла и существующих на сегодняшний момент инструментов для индукции мутаций. Важным преимуществом моделирования болезни Альцгеймера на животных является возможность варьирования мутацией

генов – от точечной мутации для изучения конкретных патологических особенностей до комбинированных мутаций с целью создания модели, наиболее приближенной к патологии у человека [2, 3].

Для исследования патогенеза нейродегенерации альцгеймеровского типа и выявления когнитивных нарушений на всех этапах развития заболевания, были разработаны различные модели на животных (в частности грызунах).

Так, открытие мутаций гена белка-предшественника A β 1-42 (APP), пресенилина 1 (PSEN1) и пресенилина 2 (PSEN2), обуславливающих развитие семейной формы болезни Альцгеймера [4, 5], дало исключительную возможность для создания значительного количества моделей с бета-амилоидной патологией на трансгенных мышах, что сделало их ценным инструментом как для изучения патогенеза заболевания, так и поиска специфических биомаркеров для ранней диагностики развития заболевания [6, 7]. Представляет интерес то, что мутации тау-белка как второго ключевого фактора развития дегенерации были использованы в качестве триггера для развития таупатии у грызунов [8]. Несмотря на полученные Adams и соавт. доказательства того, что повышенная экспрессия тау-белка у грызунов способствует активации гиперфосфорилирования тау-белка в зависимости от возраста [9], при создании генетических моделей предпочтительно использование человеческих генетических конструкций. При этом сочетание мутаций нескольких генов при разработке трансгенной модели дает возможность создания модели с ускоренным развитием болезни Альцгеймера [10].

В наибольшей степени используемый способ создания генетических моделей мышей с патологиями альцгеймеровского типа основан на гиперэкспрессии человеческого APP, тем самым воспроизводя развитие семейной формы болезни (табл. 1).

На сегодняшний день в различных экспериментальных исследованиях находят широкое использование около 50 генетических мышинных моделей, значительная часть которых характеризуется гиперэкспрессией APP человеческого дикого типа, являющегося родственным белку семейной формы нейродегенерации альцгеймеровского типа [34].

Ценным преимуществом данной генетической модели является активное церебральное отложение A β 1-42 и наличие специфических симптомов заболевания. Например, у подавляющего большинства генетических моделей мышей, которые экспрессируют мутантный человеческий тип APP, наблюдается возраст-зависимое выраженное развитие когнитивной дисфункции, аналогичное пациентам с болезнью Альцгеймера [35]. В дополнение к этому, отмечается наличие дистрофических отростков нейронов, активации микроглии, реактивного астроглиоза и развития нейровоспаления, а также синаптической дисфункции и деструктивных изменений межклеточной коммуникации [36]. При этом только у незначительной части трансгенных животных выявлено образование нейрофибриллярных клубков, тем самым давая возможность выдвинуть гипотезу, согласно которой гиперэкспрессии APP у мышей недостаточно для более полного и точного воссоздания молекулярного патогенеза болезни Альцгеймера, как у человека [37].

Важно подчеркнуть еще и то, что активное отложение бляшек A β 1-42 у данных трансгенных мышей в большей степени находится в зависимости не только от экспрессии одного или другого трансгена, но и от церебрального образования определенных вариантов A β 1-42. Вследствие этого появляется необходимость использования иной стратегии, которая нацелена на повышение накопления бляшек A β 1-42, которое заключается в объединении ряда мутаций, обуславливающих развитие семейной формы болезни Альцгеймера [38].

Кроме мутаций APP, ряд экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что мутации PSEN, из которых на данный момент определено около двух сотен, несомненно вносят существенный вклад в развитие семейной формы хрониче-

Таблица 1. Трансгенные мышинные модели амилоидной патологии болезни Альцгеймера

Модель животных	Трансген	Амилоидоз	Другие патологические характеристики	Нарушение поведения в поведенческих тестах
Tg2576	Человеческий APP695 (тип мутации – шведский)	Бляшки A β 1-42 в возрасте 10–12 мес, образование олигомеров A β 1-42	Синаптическая дисфункция в возрасте 15–18 мес.	Нарушение поведения в тестах “Распознавание новых объектов” в возрасте 12–15 мес., “Водном лабиринте Морриса” в возрасте 6 мес. и “У-лабиринте” в возрасте 10 мес. [11–13]
TgAPP23	Человеческий APP751 (тип мутации – шведский)	Бляшки A β 1-42 в возрасте 6 мес.	Повышенный уровень гиперфосфорилированного таубелка в возрасте 6 мес., отложение нейрофибрилярных клубков вокруг бляшек A β 1-42 в возрасте 12 мес., потеря нейронов в CA1 области гиппокампа в возрасте 14–18 мес.	Нарушение поведения при распознавании новых объектов в возрасте 3–4 мес., в тесте “Водный лабиринт Морриса” в возрасте 3 мес. [14–16]
PDAPP	Человеческий APP (тип мутации – Индиана)	Бляшки A β 1-42 в возрасте 6–9 мес.	Синаптическая дисфункция	Нарушение поведения при распознавании новых объектов в возрасте 6 мес., в тесте “Водный лабиринт Морриса” в возрасте 3 мес. [17, 18]
J20	Человеческий APP (тип мутации – шведский и штат Индиана)	Диффузные отложения A β 1-42 в возрасте 5–6 мес. и более крупные нейритные бляшки A β 1-42 в возрасте 9 мес.	Фосфонейрофиламенты	Нарушение поведения при распознавании новых объектов в возрасте 4 мес., в тесте “Водный лабиринт Морриса” в возрасте 6–9 мес. [19–22]
TgCRND8	Человеческий APP695 (тип мутации – шведский и Индиана)	Бляшки A β 1-42 в возрасте 3 мес., плотные ядра бляшек A β 1-42 в возрасте 5 мес., формируются в мозжечке и стволе мозга к 8–9 мес.	Астроцитарный глиоз и активация микроглии в областях головного мозга вокруг бляшек	Нарушение поведения при распознавании новых объектов в возрасте 3–5 мес., в тесте “Водный лабиринт Морриса” в возрасте 3 мес. [23–25]
5XFAD (Tg6799)	Человеческий APP (тип мутации – шведский, Флорида, Лондон); человеческий PSEN1 (M146L, L286V)	Нейрональное накопление A β 1-42 в возрасте 1.5 мес., отложение бляшек A β 1-42, глиоз в возрасте 2 мес.	Значительная нейродегенерация, и потеря нейронов	Нарушение поведения в У-лабиринте в возрасте 4–5 мес., в тесте “Водный лабиринт Морриса” в возрасте 4 мес., снижение интереса к социальному взаимодействию в возрасте 3–12 мес. [26–28]

Таблица 1. Окончание

Модель животных	Трансген	Амилоидоз	Другие патологические характеристики	Нарушение поведения в поведенческих тестах
APP23 x PS1-R278I	Человеческий APP23 (тип мутации – шведский K651N, M652L); человеческий PSEN1 (R278I)	Бляшки A β 1-42 в возрасте 6 мес.	Астроцитоз	Нарушение поведения в Y-лабиринте в возрасте 3–4 мес.; отсутствие значимых нарушений в тесте “Водный лабиринт Морриса” [29]
TREM2-BAC x 5XFAD	Человеческий APP (тип мутации – шведский, Флорида, Лондон); человеческий PSEN1 (M146L, L286V)	Образуется меньше кортикальных бляшек в возрасте 7 мес. по сравнению с линией 5XFAD	Повышенное разветвление отростков и экспрессия фагоцитарных маркеров в микроглии, ассоциированной с амилоидными бляшками; снижение дистрофических изменений нейритов	Отсутствие когнитивных нарушений в контекстном тесте “Fear conditioning” на оценку эмоционального обучения и памяти [30]
3xTg-AD	Человеческий APP (тип мутации – шведский); человеческий PSEN1 (M146V); человеческий тау (P301L)	Бляшки A β 1-42 в возрасте 6 мес.	Синаптическая дисфункция и повышенная активация микроглии в возрасте 6 мес; деструкция тау-белка в возрасте 12/315 мес.	Нарушение поведения в тесте “Водный лабиринт Морриса” и эмоциональной памяти в тесте “Fear conditioning” [31–33]

ческой нейродегенерации альцгеймеровского типа [39]. Так, установлено, что мутации PSEN способствуют развитию деструктивных изменений протеолиза APP с участием γ -секретазы, тем самым провоцируя образования большого количества амилоидогенных пептидов A β 1-42. Примечательно, что у генетической мышинной модели с мутацией PSEN1 или PSEN2 на фоне ярко выраженной когнитивной дисфункции и нарушения поведения не обнаружено агрегации бляшек A β 1-42 в головном мозге. Это может быть связано с отличием в строении A β 1-42 у грызунов и человека [40]. Однако у нескольких мышинных моделей с мутацией PSEN1 была выявлена возрастная хроническая нейродегенерация, а также заметная дисфункция синапсов в гиппокампе [41, 42].

Также важно обозначить, что так широко используемые для исследования амилоидной патологии и оценки эффективности лечения двойные трансгенные модели на мышах были разработаны с помощью скрещивания PSEN человека и трансгенных линий APP. Ценным качеством данной модели является наличие высокого уровня A β 1-42 и интенсивное образование амилоидных бляшек уже на ранней стадии развития заболевания [43].

Другим важным примером двойной трансгенной модели на мышах APP/PSEN1 являются мыши линии 5xFAD (Tg6799), которые коэкспрессируют пять генных мутаций – три мутации APP и две мутации PSEN1 (APP K670N/M671L (Swedish) I716V + (Florida) + V717I (London) and PS1 M146L + L286V), связанных с ранним началом семейной формы болезни Альцгеймера [27]. Такая комбинация мутаций дает линии 5xFAD существенные преимущества по сравнению с другими мышин-

ными моделями, такими как Tg2576, TgAPP23, PDAPP, 3xTg-AD и т.д., а именно, возможность практически исключительно образовывать A β 1-42 и ярко выраженное активное церебральное накопление A β 1-42 [27].

Интересно и то, что у мышей линии 5xFAD также выявлены дистрофические изменения в миелинизации аксонов в ряде структур головного мозга (гиппокампе, энторинальной коре). При этом накопление A β 1-42 в нейронах наблюдается уже в возрасте 1.5 мес., а дальнейшее отложение амилоидных бляшек и глиоз в неокортексе и гиппокампе фиксируется в возрасте 2 мес. [44].

Более того, у данной линии мышей в возрасте 3 мес. был выявлен выраженный церебральный дисметаболизм глюкозы, особенно в обонятельной луковице, а в возрасте 4 мес. снижение экспрессии синаптофизина, причем в большинстве отделов головного мозга, тем самым приводя к гибели нейронов и прогрессированию нейродегенерации [45].

Интересно, что линия 5xFAD явилась фундаментом для создания таких генетических моделей болезни Альцгеймера, как линия 5xFAD/Tg30 и 5xFAD/PS19, которые несут в себе довольно широкий набор мутаций, связанных с гиперэкспрессией мутантного тау-белка (APPK670N/M671L,I716V,V717I, PS1M146L, L286V, Tau(1N4R)P301S,G272V; APPK670N/M671L,I716V,V717I, PS1M146L, L286V, MAPTP301S соответственно) [46].

Использование данных более сложных генетических моделей позволяет в значительной мере повысить степень проявления нейродегенеративных изменений, в частности, потери пирамидальных нейронов гиппокампа в отличие от базовой мышиной линии 5xFAD [46, 47].

Принципиально подчеркнуть, что использование генетических моделей на мышах позволяет как получить важные и ценные данные о новых методах терапии [48, 49], так и дает возможность более детально исследовать нейропатологические и когнитивные деструктивные изменения, присущие хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа [50].

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ У ЖИВОТНЫХ С ИНТРАГИППОКАМПАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ A β 1-42 И ЖИВОТНЫХ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ЛИНИЯ 5xFAD (TG6799))

Болезнь Альцгеймера клинически характеризуется развитием когнитивных нарушений, в частности дисфункцией памяти [51], а также необратимым снижением количества холинергических нейронов в переднем мозге и потерей синапсов, главным образом в гиппокампе и коре головного мозга [52].

Многочисленные исследования болезни Альцгеймера в основном сосредоточены на гипотезе амилоидного каскада, которая постулирует, что характерное повреждение нейронов при прогрессировании заболевания частично объясняется изменениями метаболизма A β 1-42 [53]. Исследования показали, что A β 1-42 становится токсичным за счет образования олигомеров, что в конечном итоге приводит к отложению амилоидных бляшек, нейродегенерации и, как следствие, когнитивным нарушениям [54].

Однако по результатам исследований, проведенных за последнее десятилетие, было сформулировано предположение, согласно которому высокая продукция и интенсивное отложение A β 1-42 не является магистральным событием, запускающим каскад патологических реакций, приводящих к развитию болезни Альцгеймера, тогда как на первый план выходят нарушение “синаптической устойчивости”, агрегация тау-клубков, нейровоспаление, активация микроглии и дисрегуляция Ca²⁺ в нейронах. При этом каждая из представленных “неамилоидных гипотез”

может вносить весомый вклад в развитие и прогрессирование нейрональной и когнитивной дисфункции [55].

Мутации в генах, связанных с процессингом APP, приводят к развитию генетической формы болезни Альцгеймера (с ранним началом) [56], которая составляет лишь небольшую часть случаев заболевания. При этом спорадическая форма (с поздним началом) имеет место в 99% случаев [57], являясь многофакторной и сложной нейродегенеративной патологией, возникающей в результате взаимодействия генетических и экологических факторов риска.

Существует несколько экспериментальных моделей болезни Альцгеймера, которые включают генетические модели с использованием трансгенных мышей, а также моделирование посредством интрагиппокампальной инъекции A β 1-42 [58].

Важно понимать, что ни одна из существующих генетических моделей полностью не воспроизводит полный спектр симптомов заболевания, однако конкретные критические аспекты патологии могут быть экспериментально воссозданы на экспериментальных моделях грызунов [59]. Стоит отметить, что в результате генетической модификации APP трансгенные мыши имеют ряд общих нейрпатологических признаков, наблюдаемых и у человека, но, тем не менее, существуют и важные различия [60]. В подавляющем большинстве у трансгенных мышей развиваются диффузные и фибриллярные отложения A β 1-42, которые можно выявить путем окрашивания тиофлавином-S. При этом фибриллярные амилоидные бляшки часто окружены реактивными астроцитами и микроглией, а также дистрофическими нейритами. Более того, снижение синаптической плотности может наблюдаться в области, непосредственно примыкающей к фибриллярным отложениям. В некоторых случаях у трансгенных мышей с возрастом наблюдается умеренная гибель нейронов, но в то же время не развивается тяжелая атрофия, которая присутствует у человека. Кроме того, у трансгенных мышей при прогрессировании заболевания имеет место повышение уровня гиперфосфорилированного тау-белка, однако не происходит формирование нейрофибриллярных клубков, что, в свою очередь, наблюдается у человека [60].

Более того, наиболее очевидным отличием трансгенных моделей на животных от болезни Альцгеймера у человека является искусственный характер трансгенной технологии. У грызунов болезнь Альцгеймера не развивается. Это обусловлено тем, что концентрация A β 1-42 *in vivo*, как правило, находится в пикомолярном диапазоне, тогда как в мозге человека с болезнью Альцгеймера его концентрация выражена в наномолях. Кроме того, A β 1-42 грызунов отличается от человеческого наличием трех других аминокислот (R5G, Y10F и H13R), что, в свою очередь, может предотвращать агрегацию амилоида. Поэтому введение одного из основных человеческих генов, обуславливающих развитие болезни Альцгеймера – APP, PSEN1, PSEN2 и ApoE является обязательным для моделирования патологии у грызунов [61].

Одной из последних и, возможно, наиболее широко используемых моделей на основе модификации APP является трансгенная линия 5xFAD, у которой выявлено формирование амилоидных бляшек уже в возрасте 2 мес. [27]. Гибель нейронов в гиппокампе выражено наблюдается к 9-месячному возрасту, тогда как в неокортексе данный показатель варьирует в пределах 25–40% в возрасте от 9 до 12 мес. [44, 62], что согласуется с отсутствием явной атрофии головной мозга.

Интересно, что у данной линии мышей накопление интранейронального A β 1-42 наблюдается еще до образования амилоидных бляшек, что, по-видимому, оказывает прямое влияние на последующее формирование амилоидных бляшек.

Кроме того, выраженные нарушения пространственного обучения и памяти наблюдаются уже в возрасте 2 мес. в Y-лабиринте [27].

Интрагиппокампальная инфузия Аβ1-42 представляет собой метод, включающий прямую инфузию олигомерных форм Аβ1-42 в паренхиму головного мозга с использованием стереотаксической установки [63].

Выделяют ряд критериев, которые отражают обоснованность использования модели животных с инъекцией Аβ1-42. Во-первых, Аβ1-42 следует вводить в относительно низких концентрациях (низкий диапазон нМ), чтобы максимально приблизиться к концентрации его в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. При этом тип Аβ1-42 также имеет значение, поскольку растворимые виды пептида, применяемые *in vivo*, могут быть менее эффективными по сравнению с агрегированным пептидом [64, 65]. Во-вторых, инъекцию пептида следует производить в четко определенную область головного мозга, отдельную от области анализа жизнеспособности нейронов, для того чтобы минимизировать возможное прямое повреждение нейронов от воздействия введенного пептида. В-третьих, степень астроглиоза в ответ на инъекцию Аβ1-42 должна быть определена в непосредственной близости от нейрональной экспрессии, чтобы установить возможную корреляцию между астроглиальной и нейрональной активностью в условиях нейротоксического действия Аβ1-42.

Как правило, областью введения является СА1 субрегион гиппокампа [66], поскольку данная область головного мозга наиболее подвержена нейродегенеративным изменениям при развитии болезни Альцгеймера [67]. При этом стоит отметить, что фокус внимания также сосредоточен и на зубчатой извилине гиппокампа, которая, как считается, играет решающую роль в формировании ассоциативной памяти [68] и особенно уязвима для повреждений на ранних стадиях развития нейродегенерации альцгеймеровского типа [69]. Инфузия олигомерного Аβ1-42 в головной мозг животного является моделью *in vivo*, которая воспроизводит амилоидопатию и, как следствие, гибель нейрональных клеток [70–72].

Данный метод позволяет реплицировать увеличение пептида Аβ1-42 в пространстве и во времени, предотвращая любые компенсаторные или побочные эффекты, которые могут возникнуть у трансгенных животных [63]. Однако несмотря на выше указанные преимущества, метод инъекции Аβ1-42 имеет свои ограничения, а именно, модель может воспроизвести эффекты Аβ1-42 только в определенной области мозга, и более того, во время процедуры сама игла, используемая для введения Аβ1-42, вызывает повреждение в месте инъекции, приводя к дополнительной гибели клеток и глиозу [63].

В ряде исследований продемонстрировано развитие дефицита пространственного обучения и памяти, вызванного интрагиппокампальным введением агрегированного Аβ1-40 или Аβ1-42 у грызунов уже после нескольких дней или одной недели оперативного вмешательства [73–77], что обусловлено снижением синаптической плотности и гибелью нервных клеток в гиппокампе и префронтальной коре [74, 78–80], а также увеличением концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина-1β [81] и активацией микроглии в гиппокампе [82].

Другой подход к моделированию нейродегенерации — это интрагиппокампальная инъекция растворимых олигомеров Аβ1-42, являющихся мощными нейротоксинами, которые, как было продемонстрировано, вызывают у мышей снижение синаптической плотности, активацию микроглии и астроцитов, увеличение уровня TNF-α, интерлейкина-1β и интерлейкина-6 в гиппокампе, что сопровождается ухудшением памяти [82, 83].

В целом, это указывает на то, что инъекционная модель на грызунах может не только демонстрировать нарушения в поведении, которые фиксируются и у пациентов с болезнью Альцгеймера, но также в некоторой степени воспроизводить бета-амилоид-индуцированные патологические особенности заболевания (рис. 1).

Важно отметить и то, что в отличие от моделирования болезни Альцгеймера путем инъекции Аβ1-42, трансгенная модель подразумевает большие затраты на ее

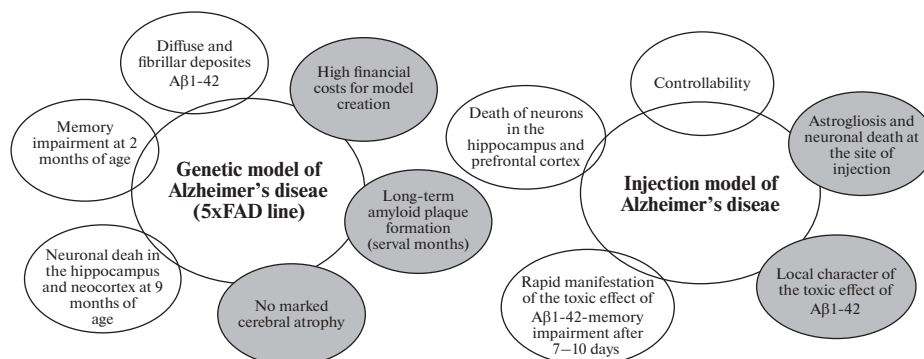


Рис. 1. Преимущества и недостатки инъекционной и генетической модели болезни Альцгеймера.

создание, более длительное формирование амилоидных бляшек (до нескольких месяцев), и, как следствие, более позднее выявление бета-амилоид-индуцированных синаптических и поведенческих нарушений [84].

Напротив, при моделировании нейродегенерации путем интрагиппокампально-го введения $A\beta 1-42$ у мышей выявлено не только скопление амилоидных бляшек — общего признака, присущего семейной и спорадической форме, но и связанное с этим развитие когнитивных нарушений. Более того, важным преимуществом данной модели является ее управляемость, что позволяет исследователям контролировать концентрацию $A\beta 1-42$, одновременное развитие нейродегенерации у подавляющего большинства экспериментальных животных, проявляющееся, в частности, в нарушении поведения, что, в свою очередь, обеспечивает свободу в отношении экспериментального дизайна и широкий спектр возможностей для исследователей (рис. 1) [85].

Основная проблема, связанная с моделированием болезни Альцгеймера, заключается в том, что имеющиеся на сегодняшний день трансгенные модели имитируют только редкую генетическую форму с ранним началом развития заболевания, тогда как мышьяная модель спорадической формы болезни Альцгеймера пока отсутствует. При этом у трансгенных мышей помимо развития только бета-амилоидной патологии, либо только тау-патологии, не проявляются в полной мере в сочетании другие патологические особенности нейродегенерации альцгеймеровского типа, в частности церебральные сосудистые нарушения, воспаление, гибель холинергических нейронов, сахарный диабет 2-го типа, реактивный астроглиоз. Наличие только одного патогенетического фактора не может отражать всю сложность и многогранность патогенеза спорадической формы болезни Альцгеймера, характеризующейся поздним началом, и как следствие, имеет место отсутствие полной информации об инициации и прогрессировании заболевания.

Таким образом, для реализации задач исследования необходимо использовать несколько моделей, а именно инъекционную, воспроизводящую острое токсическое действие $A\beta 1-42$, и трансгенную модель, которая учитывает, что патогенез болезни Альцгеймера более тесно связан с хроническим воздействием, а не с внезапным возрастанием концентрации $A\beta 1-42$ в головном мозге, что в совокупности позволит более детально изучить потенциальные основные механизмы развития нейродегенерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько десятилетий был достигнут существенный прогресс в понимании патофизиологии болезни Альцгеймера и лежащих в ее основе генетических и биохимических нарушений. Это сопровождалось разработкой различных экспериментальных моделей болезни Альцгеймера на животных, которые позволяют изучить патологические и поведенческие изменения, происходящие при развитии заболевания, что необходимо для расшифровки патогенеза, последующего проведения доклинических испытаний новых лекарственных средств, а также оценки потенциальных методов лечения. Важно понимать, что каждая модель имеет как неоспоримые преимущества, так и определенные ограничения. Выбор той или иной экспериментальной модели зависит от целей и основных задач исследования. В целом обсуждаемые в этом обзоре экспериментальные модели болезни Альцгеймера внесли весомый вклад в понимание фундаментальных механизмов развития заболевания. Тем не менее, ни одна из представленных моделей не способна воспроизвести все аспекты прогрессирования заболевания и учесть существующие факторы риска – сахарный диабет 2-го типа, гипергликемию, нейровоспаление и нарушение церебральной микроциркуляции. Таким образом, современные модели болезни Альцгеймера требуют дополнительных модификаций, чтобы максимально полно проиллюстрировать уникальные аспекты патогенеза заболевания. Несомненно, экспериментальные модели болезни Альцгеймера на животных будут продолжать играть первостепенную роль в будущих исследованиях нейродегенерации альцгеймеровского типа.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) (проект № 20-65-46004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция (А.Б.С., О.Л.В.), написание текста (Я.В.Г.), оформление рисунков (А.В.Б.), редактирование рукописи (Я.В.Г.), критический пересмотр на предмет интеллектуального содержания (А.Б.С., О.Л.В.), утверждение окончательного варианта статьи для публикации (А.Б.С., О.Л.В.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanchez-Varo R, Mejias-Ortega M, Fernandez-Valenzuela JJ, Nuñez-Díaz C, Caceres-Palomo L, Vegas-Gomez L, Sanchez-Mejias E, Trujillo-Estrada L, Garcia-Leon JA, Moreno-Gonzalez I, Vizuite M, Vitorica J, Baglietto-Vargas D, Gutierrez A (2022) Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease: An Integrative Analysis. *Int J Mol Sci* 23: 5404. <https://doi.org/10.3390/ijms23105404>:45-54
2. Lithner CU, Hedberg MM, Nordberg A (2011) Transgenic mice as a model for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 8: 818–831. <https://doi.org/10.2174/156720511798192736>
3. Иптышев АМ, Горина ЯВ, Лопатина ОЛ, Комлева ЮК, Салмина АБ (2016) Экспериментальные модели болезни Альцгеймера: преимущества и недостатки. *Сибирск мед обозр* 4: 5–21. [Iptyshhev AM, Gorina YAV, Lopatina OL, Komleva YUK, Salmina AB (2016) Experimental models of Alzheimer's disease: advantages and disadvantages. *Siber Med Rev* 4: 5–21. (In Russ)].
4. Cruchaga C, Del-Aguila JL, Saef B, Black K, Fernandez MV, Budde J, Ibanez L, Deming Y, Kapoor M, Tosto G, Mayeux RP, Holtzman DM, Fagan AM, Morris JC, Bateman RJ, Goate AM, Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), NIA-LOAD family study, Harari O (2018) Polygenic risk score of sporadic late-onset Alzheimer's

- disease reveals a shared architecture with the familial and early-onset forms. *Alzheimer's & Dementia* 14: 205–214.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.08.013>
5. *Giau VV, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim SY* (2019) APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci* 20: 4757.
<https://doi.org/10.3390/ijms20194757>
 6. *Geijselaers SLC, Aalten P, Ramakers IHGB, De Deyn PP, Heijboer AC, Koek HL, OldeRikkert MGM, Pappa JM, Reesink FE, Smits LL, Stehouwer CDA, Teunissen CE, Verhey FRJ, van der Flier WM, Biessels GJ, Parelinoer Institute Neurodegenerative Diseases study group* (2017) Association of Cerebrospinal Fluid (CSF) Insulin with Cognitive Performance and CSF Biomarkers of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Disease* 61: 309–320.
<https://doi.org/10.3233/JAD-170522>
 7. *Zhang F, Wei J, Li X, Ma C, Gao Y* (2018) Early Candidate Urine Biomarkers for Detecting Alzheimer's Disease Before Amyloid- β Plaque Deposition in an APP (swe)/PSEN1dE9 Transgenic Mouse Model. *J Alzheimer's Disease* 66: 613–637.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180412>
 8. *Forrest SL, Kril JJ, Stevens CH, Kwok JB, Hallupp M, Kim WS, Huang Y, McGinley CV, Werka H, Kiernan MC, Götz J, Spillantini MG, Hodges JR, Itner LM, Halliday GM* (2018) Retiring the term FTDP-17 as MAPT mutations are genetic forms of sporadic frontotemporal tauopathies. *Brain* 141: 521–534.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx328>
 9. *Adams SJ, Crook RJP, Deture M, Randle SJ, Innes AE, Yu XZ, Lin WL, Dugger BN, McBride M, Hutton M, Dickson DW, McGowan E* (2009) Overexpression of Wild-Type Murine Tau Results in Progressive Tauopathy and Neurodegeneration. *Am J Pathol* 175: 1598–1609.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090462>
 10. *Johnson ECB, Ho K, Yu GQ, Das M, Sanchez PE, Djukic B, Lopez I, Yu X, Gill M, Zhang W, Paz JT, Palop JJ, Mucke L* (2020) Behavioral and neural network abnormalities in human APP transgenic mice resemble those of App knock-in mice and are modulated by familial Alzheimer's disease mutations but not by inhibition of BACE1. *Mol Neurodegenerat* 15: 53.
<https://doi.org/10.1186/s13024-020-00393-5>
 11. *Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G* (1996) Correlative Memory Deficits, A Elevation, and Amyloid Plaques in Transgenic Mice. *Science* 274: 99–103.
<https://doi.org/10.1126/science.274.5284.99>
 12. *Oulès B, Del Prete D, Greco B, Zhang X, Lauritzen I, Sevalle J, Moreno S, Paterlini-Bréchet P, Trebak M, Checler F, Benfenati F, Chami M* (2012) Ryanodine Receptor Blockade Reduces Amyloid- Load and Memory Impairments in Tg2576 Mouse Model of Alzheimer Disease. *J Neurosci* 32: 11820–11834.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0875-12.2012>
 13. *Westerman MA, Cooper-Blacketer D, Mariash A, Kotilinek L, Kawarabayashi T, Younkin LH, Carlson GA, Younkin SG, Ashe KH* (2002) The Relationship between A β and Memory in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 22: 1858–1867.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-05-01858.2002>
 14. *Lefterov I, Fitz NF, Cronican A, Lefterov P, Staufienbiel M, Koldamova R* (2009) Memory deficits in APP23/Abca1 $^{+/-}$ mice correlate with the level of A β oligomers. *ASN Neuro* 1: e00006.
<https://doi.org/10.1042/AN20090015>
 15. *Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, Wiederhold KH, Mistl C, Rothacher S, Ledermann B, Bürki K, Frey P, Paganetti PA, Waridel C, Calhoun ME, Jucker M, Probst A, Staufienbiel M, Sommer B* (1997) Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 13287–13292.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.24.13287>
 16. *Van Dam D, D'Hooge R, Staufienbiel M, Van Ginneken C, Van Meir F, De Deyn PP* (2003) Age-dependent cognitive decline in the APP23 model precedes amyloid deposition: Behavioral testing of the APP23 model. *Eur J Neurosci* 17: 388–396.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02444.x>
 17. *Chen G, Chen KS, Knox J, Inglis J, Bernard A, Martin SJ, Justice A, McConlogue L, Games D, Freedman SB, Morris RG* (2000) A learning deficit related to age and β -amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 975–979.
<https://doi.org/10.1038/35050103>
 18. *Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Borthellette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F, Guido T, Hagopian S, Johnson-Wood K, Khan K, Lee M, Leibowitz P, Lieberburg I, Little S, Masliah E, McConlogue L, Montoya-Zavala M, Mucke L, Paganini L, Pennington E, Power M, Schenk D, Seubert P, Snyder B, Soriano F, Tan H, Vitale J, Wadsworth S, Wolozin B, Zhao J* (1995) Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature* 373: 523–527.
<https://doi.org/10.1038/373523a0>

19. Ameen-Ali KE, Wharton SB, Simpson JE, Heath PR, Sharp P, Berwick J (2017) Review: Neuro-pathology and behavioural features of transgenic murine models of Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 43: 553–570.
<https://doi.org/10.1111/nan.12440>
20. Escribano L, Simón AM, Pérez-Mediavilla A, Salazar-Colocho P, Del Río J, Frechilla D (2009) Rosiglitazone reverses memory decline and hippocampal glucocorticoid receptor down-regulation in an Alzheimer's disease mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 379: 406–410.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.071>
21. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L (2000) High-Level Neuronal Expression of A β 1-42 in Wild-Type Human Amyloid Protein Precursor Transgenic Mice: Synaptotoxicity without Plaque Formation. *J Neurosci* 20: 4050–4058.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-11-04050.2000>
22. Palop JJ, Jones B, Kekoni L, Chin J, Yu GQ, Raber J, Masliah E, Mucke L (2003) Neuronal depletion of calcium-dependent proteins in the dentate gyrus is tightly linked to Alzheimer's disease-related cognitive deficits. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 9572–9577.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1133381100>
23. Ambrée O, Richter H, Sachser N, Lewejohann L, Dere E, de Souza Silva MA, Herring A, Keyvani K, Paulus W, Schäbitz WR (2009) Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 30: 1192–1204.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.010>
24. Chishti MA, Yang DS, Janus C, Phinney AL, Horne P, Pearson J, Strome R, Zuker N, Loukides J, French J, Turner S, Lozza G, Grilli M, Kunicki S, Morissette C, Paquette J, Gervais F, Bergeron C, Fraser PE, Carlson GA, George-Hyslop PS, Westaway D (2001) Early-onset Amyloid Deposition and Cognitive Deficits in Transgenic Mice Expressing a Double Mutant Form of Amyloid Precursor Protein 695. *J Biol Chem* 276: 21562–21570.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M100710200>
25. Kobayashi DT, Chen KS (2005) Behavioral phenotypes of amyloid-based genetically modified mouse models of Alzheimer's disease. *Genes, Brain and Behav* 4: 173–196.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00124>
26. Kosel F, Torres Munoz P, Yang JR, Wong AA, Franklin TB (2019) Age-related changes in social behaviours in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 362: 160–172.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.01.029>
27. Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, Guillozet-Bongaarts A, Ohno M, Disterhoft J, Van Eldik L, Berry R, Vassar R (2006) Intraneuronal beta-Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation. *J Neurosci* 26: 10129–10140.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006>
28. Ohno M, Chang L, Tseng W, Oakley H, Citron M, Klein WL, Vassar R, Disterhoft JF (2006) Temporal memory deficits in Alzheimer's mouse models: rescue by genetic deletion of BACE1. *Eur J Neurosci* 23: 251–260.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04551.x>
29. Saito T, Suemoto T, Brouwers N, Sleegers K, Funamoto S, Mihira N, Matsuba Y, Yamada K, Nilsson P, Takano J, Nishimura M, Iwata N, Van Broeckhoven C, Ihara Y, Saido TC (2011) Potent amyloidogenicity and pathogenicity of A β 43. *Nature Neurosci* 14: 1023–1032.
<https://doi.org/10.1038/nn.2858>
30. Lee CYD, Daggett A, Gu X, Jiang LL, Langfelder P, Li X, Wang N, Zhao Y, Park CS, Cooper Y, Ferando I, Mody I, Coppola G, Xu H, Yang XW (2018) Elevated TREM2 Gene Dosage Reprograms Microglia Responsivity and Ameliorates Pathological Phenotypes in Alzheimer's Disease Models. *Neuron* 97: 1032–1048.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.002>
31. Belfiore R, Rodin A, Ferreira E, Velazquez R, Branca C, Caccamo A, Oddo S (2019) Temporal and regional progression of Alzheimer's disease-like pathology in 3xTg-AD mice. *Aging Cell* 18: e12873.
<https://doi.org/10.1111/acel.12873>
32. Billings LM, Oddo S, Green KN, McGaugh JL, LaFerla FM (2005) Affiliations expand Intraneuronal A β Causes the Onset of Early Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits in Transgenic Mice. *Neuron* 45: 675–688.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.01.040>
33. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM (2003) Triple-Transgenic Model of Alzheimer's Disease with Plaques and Tangles. *Neuron* 39: 409–421.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00434-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00434-3)
34. Volloch V, Olsen B, Rits S (2019) Alzheimer's Disease is Driven by Intraneuronally Retained Beta-Amyloid Produced in the AD-Specific, β APP-Independent Pathway: Current Perspective and Experimental Models for Tomorrow. *Ann Integrat Mol Med* 2: 90–114.
<https://doi.org/10.33597/aimm.02-1007>

35. Creighton SD, Mendell AL, Palmer D, Kalisch BE, MacLusky NJ, Prado VF, Prado MAM, Winters BD (2019) Dissociable cognitive impairments in two strains of transgenic Alzheimer's disease mice revealed by a battery of object-based tests. *Sci Rep* 9: 57. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37312-0>
36. Kitazawa M, Medeiros R, LaFerla FM (2012) Transgenic Mouse Models of Alzheimer Disease: Developing a Better Model as a Tool for Therapeutic Interventions. *Current Pharmac Design* 18: 1131–1147. <https://doi.org/10.2174/138161212799315786>
37. Poon CH, Wang Y, Fung ML, Zhang C, Lim LW (2020) Rodent Models of Amyloid-Beta Feature of Alzheimer's Disease: Development and Potential Treatment Implications. *Aging and Disease* 11: 1235–1259. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.1026>
38. Chishti MA, Yang DS, Janus C, Phinney AL, Horne P, Pearson J, Strome R, Zuker N, Loukides J, French J, Turner S, Lozza G, Grilli M, Kunicki S, Morissette C, Paquette J, Gervais F, Bergeron C, Fraser PE, Carlson GA, George-Hyslop PS, Westaway D (2001) Early-onset Amyloid Deposition and Cognitive Deficits in Transgenic Mice Expressing a Double Mutant Form of Amyloid Precursor Protein 695. *J Biol Chem* 276: 21562–21570. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100710200>
39. Bagyinszky E, Park SA, Kim HJ, Choi SH, An SS, Kim SY (2016) PSEN1 L226F mutation in a patient with early-onset Alzheimer's disease in Korea. *Clin Intervent Aging* 11: 1433–1440. <https://doi.org/10.2147/CIA.S111821>
40. Ottvos LJ, Szendrei GI, Lee VM, Mantsch HH (1993) Human and rodent Alzheimer beta-amyloid peptides acquire distinct conformations in membrane-mimicking solvents. *Eur J Biochem* 211: 249–257. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb19893.x>
41. Jaffar S, Counts SE, Ma SY, Dadko E, Gordon MN, Morgan D, Mufson EJ (2001) Neuropathology of Mice Carrying Mutant APP^{swe} and/or PS1^{M146L} Transgenes: Alterations in the p75^{NTR} Cholinergic Basal Forebrain Septohippocampal Pathway. *Exp Neurol* 170: 227–243. <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7710>
42. Li XY, Men WW, Zhu H, Lei JF, Zuo FX, Wang ZJ, Zhu ZH, Bao XJ, Wang RZ (2016) Age- and Brain Region-Specific Changes of Glucose Metabolic Disorder, Learning, and Memory Dysfunction in Early Alzheimer's Disease Assessed in APP/PS1 Transgenic Mice Using 18F-FDG-PET. *Int J Mol Sci* 17: 1707. <https://doi.org/10.3390/ijms17101707>
43. Holcomb L, Gordon MN, McGowan E, Yu X, Benkovic S, Jantzen P, Wright K, Saad I, Mueller R, Morgan D, Sanders S, Zehr C, O'Campo K, Hardy J, Prada CM, Eckman C, Younkin S, Hsiao K, Duff K (1998) Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nature Med* 4: 97–100. <https://doi.org/10.1038/nm0198-097>
44. Eimer WA., Vassar R (2013) Neuron loss in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease correlates with intraneuronal A β 42 accumulation and Caspase-3 activation. *Mol Neurodegen* 8: 2. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-2>
45. Xiao NA, Zhang J, Zhou M, Wei Z, Wu XL, Dai XM, Zhu YG, Chen XC (2015) Reduction of Glucose Metabolism in Olfactory Bulb is an Earlier Alzheimer's Disease-related Biomarker in 5XFAD Mice. *Chin Med J* 128: 2220–2227. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.162507>
46. Wirths O, Zampar S (2020) Neuron Loss in Alzheimer's Disease: Translation in Transgenic Mouse Models. *Int J Mol Sci* 21: 8144. <https://doi.org/10.3390/ijms21218144>
47. Héraud C, Goufak D, Ando K, Leroy K, Suain V, Yilmaz Z, De Decker R, Authélet M, Laporte V, Octave JN, Brion JP (2014) Increased misfolding and truncation of tau in APP/PS1/tau transgenic mice compared to mutant tau mice. *Neurobiol Disease* 62: 100–112. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.09.010>
48. DeBay DR, Reid GA, Macdonald IR, Mawko G, Burrell S, Martin E, Bowen CV, Darvesh S (2017) Butyrylcholinesterase-knockout reduces fibrillar β -amyloid and conserves 18FDG retention in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1671: 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.07.009>
49. Hüttenrauch M, Baches S, Gerth J, Bayer TA, Weggen S, Wirths O (2015) Neprilysin Deficiency Alters the Neuropathological and Behavioral Phenotype in the 5XFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Disease* 44: 1291–1302. <https://doi.org/10.3233/JAD-142463>
50. Jafari Z, Okuma M, Karem H, Mehla J, Kolb BE, Mohajerani MH (2019) Prenatal noise stress aggravates cognitive decline and the onset and progression of beta amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 77: 66–86. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.019>

51. Kelley BJ, Petersen RC (2007) Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neurol Clin* 25: 577–609.
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.03.008>
52. Schliebs R, Arendt T (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res* 221: 555–563.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.058>
53. Selkoe DJ, Hardy J (2016) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 8: 595–608.
<https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
54. Chen Z, Zhong C (2013) Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Progr Neurobiol* 108: 21–43.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>
55. Bezprozvanny I (2022) Alzheimer's disease – Where do we go from here? *Biochem Biophys Res Commun* 633:72–76.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.08.075>
56. Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, Bots GT, Luyendijk W, Frangione B (1990) Mutation of the Alzheimer's Disease Amyloid Gene in Hereditary Cerebral Hemorrhage, Dutch Type. *Science* 248: 1124–1126.
<https://doi.org/10.1126/science.2111584>
57. Zhang X, Fu Z, Meng L, He M, Zhang Z (2018) The Early Events That Initiate β -Amyloid Aggregation in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* 10: 359.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00359>
58. Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, Arancio O (2015) Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 10: 703–711.
<https://doi.org/10.1517/17460441.2015.1041913>
59. LaFerla FM, Green KN (2012) Animal Models of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2: a006320.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006320>
60. Drummond E, Wisniewski T (2017) Alzheimer's disease: experimental models and reality. *Acta Neuropathol* 133: 155–175.
<https://doi.org/10.1007/s00401-016-1662-x>
61. Esquerda-Canals G, Montoliu-Gaya L, Güell-Bosch J, Villegas S (2017) Mouse Models of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Disease* 57: 1171–1183.
<https://doi.org/10.3233/JAD-170045>
62. Jawhar S, Trawicka A, Jenneckens C, Bayer TA, Wirths O (2012) Motor deficits, neuron loss, and reduced anxiety coinciding with axonal degeneration and intraneuronal A β aggregation in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33: 196.e29.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.027>
63. Jean YY, Baleriola J, Fà M, Hengst U, Troy CM (2015) Stereotaxic Infusion of Oligomeric Amyloid-beta into the Mouse Hippocampus. *J Visual Experim* 100: e52805.
<https://doi.org/10.3791/52805>
64. Frautschy SA., Yang F, Calderón L, Cole GM (1996) Rodent models of Alzheimer's disease: Rat a β infusion approaches to amyloid deposits. *Neurobiol Aging* 17: 311–332.
[https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)02073-X](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02073-X)
65. O'Hare E, Weldon DT, Mantyh PW, Ghilardi JR, Finke MP, Kuskowski MA, Maggio JE, Shephard RA, Cleary J (1999) Delayed behavioral effects following intrahippocampal injection of aggregated A β (1–42). *Brain Res* 815: 1–10.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)01002-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)01002-6)
66. Scuderi C, Stecca C, Valenza M, Ratano P, Bronzuoli MR, Bartoli S, Steardo L, Pompili E, Fumagalli L, Campolongo P, Steardo L (2014) Palmitoylethanolamide controls reactive gliosis and exerts neuroprotective functions in a rat model of Alzheimer's disease. *Cell Death & Disease* 5: e1419.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2014.376>
67. Bolmont T, Clavaguera F, Meyer-Luehmann M, Herzig MC, Radde R, Staufenbiel M, Lewis J, Hutton M, Tolnay M, Jucker M (2007) Induction of Tau Pathology by Intracerebral Infusion of Amyloid- β -Containing Brain Extract and by Amyloid- β Deposition in APP \times Tau Transgenic Mice. *Am J Pathol* 171: 2012–2020.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070403>
68. Denny CA, Burghardt NS, Schachter DM, Hen R, Drew MR (2012) 4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning. *Hippocampus* 22: 1188–1201.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20964>
69. Ohm TG (2007) The dentate gyrus in Alzheimer's disease. *Progr Brain Res* 163: 723–740.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63039-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63039-8)

70. *Baleriola J, Walker CA, Jean YY, Crary JF, Troy CM, Nagy PL, Hengst U* (2014) Axonally Synthesized ATF4 Transmits a Neurodegenerative Signal across Brain Regions. *Cell* 158: 1159–1172. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.001>
71. *Jean YY, Ribe EM, Pero ME, Moskalenko M, Iqbal Z, Marks LJ, Greene LA, Troy CM* (2013) Caspase-2 is essential for c-Jun transcriptional activation and Bim induction in neuron death. *Biochem J* 455: 15–25. <https://doi.org/10.1042/BJ20130556>
72. *Sotthibundhu A, Sykes AM, Fox B, Underwood CK, Thangnipon W, Coulson EJ* (2008) Beta-amyloid(1-42) Induces Neuronal Death through the p75 Neurotrophin Receptor. *J Neurosci* 28: 3941–3946. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0350-08.2008>
73. *Jhoo JH, Kim HC, Nabeshima T, Yamada K, Shin EJ, Jhoo WK, Kim W, Kang KS, Jo SA, Woo JI* (2004) β -Amyloid (1-42)-induced learning and memory deficits in mice: involvement of oxidative burdens in the hippocampus and cerebral cortex. *Behav Brain Res* 155: 185–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.04.012>
74. *Prediger RD, Franco JL, Pandolfo P, Medeiros R, Duarte FS, Di Giunta G, Figueiredo CP, Farina M, Calixto JB, Takahashi RN, Dafre AL* (2007) Differential susceptibility following β -amyloid peptide-(1–40) administration in C57BL/6 and Swiss albino mice: Evidence for a dissociation between cognitive deficits and the glutathione system response. *Behav Brain Res* 177: 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.032>
75. *Yamada K, Tanaka T, Mamiya T, Shiotani T, Kameyama T, Nabeshima T* (1999) Improvement by nefiracetam of β -amyloid-(1-42)-induced learning and memory impairments in rats: Nefiracetam and β -amyloid-induced memory deficits. *Br J Pharmacol* 126: 235–244. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702309>
76. *Yamaguchi Y, Miyashita H, Tsunekawa H, Mouri A, Kim HC, Saito K, Matsuno T, Kawashima S, Nabeshima T* (2006) Effects of a Novel Cognitive Enhancer, Spiro[imidazo-[1,2-a]pyridine-3,2-indan]-2(3 H) -one (ZSET1446), on Learning Impairments Induced by Amyloid- β 1–40 in the Rat. *J Pharmacol Exp Ther* 317: 1079–1087. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.098640>
77. *Yan JJ, Cho JY, Kim HS, Kim KL, Jung JS, Huh SO, Suh HW, Kim YH, Song DK* (2001) Protection against β -amyloid peptide toxicity in vivo with long-term administration of ferulic acid: In vivo protection against b-amyloid toxicity with ferulic acid. *Br J Pharmacol* 133: 89–96. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704047>
78. *Figueiredo CP, Bicca MA, Latini A, Prediger RD, Medeiros R, Calixto JB* (2011) Folic Acid Plus α -Tocopherol Mitigates Amyloid- β -Induced Neurotoxicity through Modulation of Mitochondrial Complexes Activity. *J Alzheimer's Disease* 24: 61–75. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101320>
79. *Piermartiri TCB, Figueiredo CP, Rial D, Duarte FS, Bezerra SC, Mancini G, de Bem AF, Prediger RDS, Tasca CI* (2010) Atorvastatin prevents hippocampal cell death, neuroinflammation and oxidative stress following amyloid- β 1-40 administration in mice: Evidence for dissociation between cognitive deficits and neuronal damage. *Exp Neurol* 226: 274–284. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113840>
80. *Santos DB, Peres KC, Ribeiro RP, Colle D, dos Santos AA, Moreira EL, Souza DO, Figueiredo CP, Farina M* (2012) Probucol, a lipid-lowering drug, prevents cognitive and hippocampal synaptic impairments induced by amyloid β peptide in mice. *Exp Neurol* 233: 767–775. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.11.036>
81. *Minogue AM, Schmid AW, Fogarty MP, Moore AC, Campbell VA, Herron CE, Lynch MA* (2003) Activation of the c-Jun N-terminal Kinase Signaling Cascade Mediates the Effect of Amyloid- β on Long Term Potentiation and Cell Death in Hippocampus. *J Biol Chem* 278: 27971–27980. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302530200>
82. *Figueiredo CP, Clarke JR, Ledo JH, Ribeiro FC, Costa CV, Melo HM, Mota-Sales AP, Saraiva LM, Klein WL, Sebollela A, De Felice FG, Ferreira ST* (2013) Memantine Rescues Transient Cognitive Impairment Caused by High-Molecular-Weight A Oligomers But Not the Persistent Impairment Induced by Low-Molecular-Weight Oligomers. *J Neurosci* 33: 9626–9634. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0482-13.2013>
83. *Ledo JH, Azevedo EP, Clarke JR, Ribeiro FC, Figueiredo CP, Foguel D, De Felice FG, Ferreira ST* (2013) Amyloid- β oligomers link depressive-like behavior and cognitive deficits in mice. *Mol Psychiatry* 18: 1053–1054. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.168>
84. *Elder GA, Gama Sosa MA, De Gasperi R* (2010) Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Mount Sinai J Med* 77(1): 69–81. <https://doi.org/10.1002/msj.20159>
85. *Kim HY, Lee DK, Chung BR, Kim HV, Kim Y* (2016) Intracerebroventricular Injection of Amyloid- β Peptides in Normal Mice to Acutely Induce Alzheimer-like Cognitive Deficits. *J Visual Experim* 109: 53308. <https://doi.org/10.3791/53308>

Alzheimer's Disease: A Search for the Best Experimental Models for the Decoding of the Cellular and Molecular Mechanisms of the Development of the Disease**Y. V. Gorina^{a, b, *}, O. L. Vlasova^a, A. V. Bolshakova^a, and A. B. Salmina^{a, b, c}**^a *Laboratory of Molecular Neurodegeneration, the St. Petersburg Polytechnic University of Peter the Great, St. Petersburg, Russia*^b *Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Professor Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia*^c *Laboratory of Neurobiology and Tissue Engineering, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

*e-mail: yana_20@bk.ru

Alzheimer's disease is the most common type of dementia associated with cognitive decline, such as memory and visuospatial skills. Insufficiently effective treatments have prompted the creation of experimental animal models capable of reproducing the pathology of Alzheimer's disease, especially at the presymptomatic stage, in order to develop and study preventive and therapeutic strategies. To date, none of the developed animal models fully reflects the entire spectrum of neuropathological and cognitive impairments observed in the development of Alzheimer's disease in humans. However, each model created allows, to one degree or another, to study various aspects of the pathogenesis of the disease, providing an important understanding of the key pathological changes that may occur during its development. In this review, we present a summary of the neuropathological features of Alzheimer's disease and their relationship to cognitive impairment in the animal models currently in use. We also present in a comparative aspect the features of the development of Alzheimer's type neurodegeneration using the example of 2 models – genetic and injection, which will make it possible to determine optimal approach when choosing a model for implementing research tasks.

Keywords: Alzheimer's disease, genetic model, injection model, cognitive functions