

УДК 577.2, 577.29

# Перспективные молекулярные мишени для фармакологической коррекции нейродегенеративных патологий

М. Е. Неганова, Ю. Р. Александрова, В. О. Небогатилов, С. Г. Клочков, А. А. Устюгов\*

Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Московская обл., 142432  
Россия

\*E-mail: alexey@ipac.ac.ru

Поступила в редакцию 25.03.2020

Принята к печати 20.04.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.10925

**РЕФЕРАТ** Создание лекарственных средств, эффективных при нейродегенеративных заболеваниях, сопряжено со множеством проблем, возникающих, в частности, при попытках воздействовать лишь на одну из причин патогенеза нейропатологий. С каждым годом все большие обороты набирает мультитаргетная терапия, основной принцип которой заключается в использовании препаратов, одновременно воздействующих на разные патологические звенья процесса нейродегенерации. Применение такой терапевтической стратегии предполагает не просто воздействие на симптомы, но и предотвращение развития патологических процессов, приводящих к нейродегенеративным заболеваниям и снижению когнитивных способностей. Наиболее общими и значимыми процессами в развитии нейродегенеративных заболеваний являются нейровоспаление и окислительный стресс, нарушение функционирования митохондрий, дисрегуляция экспрессии гистондеацетилаз и агрегация патогенных форм белка. В данном обзоре мы попытались сконцентрироваться на молекулярных механизмах перечисленных процессов и выделить основные мишени в каждом из них: активные формы кислорода, компоненты эндогенной системы антиоксидантной защиты клетки, триггеры нейровоспаления, металлопротеазы, гистондеацетилазы,  $\alpha$ -синуклеин, тау-белки, нейромеланин, пресенилины и др. Рассмотренные процессы и молекулярные мишени могут служить отправной точкой при отборе соединений-лидеров, нацеленных на предотвращение или замедление развития нейродегенеративных заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** нейродегенерация, нейровоспаление, окислительный стресс, гистондеацетилазы, протеинопатия, агрегация патогенных белков.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** АФК – активные формы кислорода; НДЗ – нейродегенеративные заболевания; А $\beta$  – бета-амилоид (Amyloid beta); DAM – микроглия, связанная с болезнью (disease-associated microglia); НАТ – гистон-ацетилтрансфераза (histone acetyltransferase); HDACi – ингибиторы гистондеацетилаз (histone deacetylase inhibitors); HDAC – гистондеацетилазы (histone deacetylases); MMP-3, MMP-9 – матриксные металлопротеиназы 3, 9 (matrix metalloproteinase 3, 9); NMDA – N-метил-D-аспартат; mGluR5 – метаботропный глутаматный рецептор 5 (metabotropic glutamate receptor 5); PSEN1, PSEN2 – пресенилины 1, 2 (presenilin 1, 2); SIRT – сиртуины (sirtuins); TIM – транслоказа внутренней мембраны (translocase of the inner membrane); TOM – транслоказа внешней мембраны (translocase of the outer membrane); TREM2 – триггерный рецептор 2, экспрессируемый на миелоидных клетках (triggering receptor expressed on myeloid cells 2).

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка эффективных подходов к лечению нейропатологий – одна из наиболее востребованных задач современной биомедицины, учитывая отсутствие препаратов, влияющих на патогенез заболеваний. При этом количество больных с наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием (НДЗ) – болезнью Альцгеймера – и близкими формами деменции оценивается примерно в 30–35 млн и удваивается каждые 10 лет [1]. Ожидается, что через 10 лет это число достигнет 70 млн человек [2].

Общемировые затраты на лечение больных с нейропатологиями в 2015 г. составили 818 миллиардов долларов США и могут возрасти до 2 триллионов к 2030 г. [2]. Около 100 препаратов против болезни Альцгеймера ежегодно проходят клинические испытания, включая вакцины [3], однако с 2003 г., несмотря на огромные затраты, ни один новый препарат не вышел на рынок. Проведенный анализ современных тенденций в поиске и создании новых средств для терапии НДЗ дает основание заключить, что главные направления связаны с поиском мультитаргетных препаратов.

титargetных соединений, действующих на ключевые звенья патогенеза [4]. В качестве таких звеньев рассматривают патологическую агрегацию специфических белков в мозге (протеинопатии), нейровоспалительные процессы, нарушение функционирования митохондрий и гистондеацетилаз (HDAC), которые действуют как регуляторные элементы при экспрессии генов, связанных с нейропатологиями.

### ПРОБЛЕМЫ И МИШЕНИ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время во всем мире около миллиарда человек страдают от нейродегенеративных заболеваний. Наиболее распространены болезни Альцгеймера, Паркинсона, боковой амиотрофической склероз. Эти заболевания могут возникнуть в результате сочетания геномных, эпигеномных, метаболических факторов и факторов окружающей среды. Риск развития большинства нейродегенеративных заболеваний увеличивается с возрастом. При этом развивается прогрессирующий нейродегенеративный процесс (в одних случаях гибель нервных клеток разных отделов головного мозга, в других – гибель мотонейронов), а также нейровоспалительные процессы.

Существующие на сегодняшний день методы не могут предотвратить или остановить прогрессирование нейродегенеративных заболеваний. Отсутствует и основная терапия, способная принести значительную пользу пациентам. Современные методы лечения могут лишь на некоторое время улучшить состояние больного, действуя на симптоматические проявления

– нарушение когнитивных и моторных функций. Однако с повышением уровня жизни стремительно увеличивается и средний возраст людей, а вместе с ним и количество возрастзависимых заболеваний. В связи с этим первостепенное значение как в современной медицинской химии, так и в системе здравоохранения в целом имеют обнаружение новых мишеней лекарственных средств, усовершенствование методов синтеза и мишень-ориентированного отбора потенциальных нейропротекторов.

При нейродегенеративных заболеваниях прогрессирование патологии начинается за много лет до появления первых детектируемых симптомов. Многочисленные исследования в этой области привели к заключению, что среди патологических событий, наблюдаемых при этих расстройствах, существуют и схожие явления, которые могут объяснить, почему стареющий мозг настолько уязвим для нейродегенерации. При нейродегенеративных заболеваниях из-под системного контроля выходят такие физиологические процессы в нейронах, как эндосомально-лизосомальная аутофагия, нейровоспалительные реакции, митохондриальный гомеостаз, протеостаз. Изменения в окислительно-восстановительном балансе клетки, функционировании митохондрий, нарушения в экспрессии и активности работы эпигенетических ферментов и увеличение пула агрегированных белков с нарушенной третичной структурой (A $\beta$ ,  $\alpha$ -синуклеина и т.д.) являются основными факторами развития нейродегенеративных заболеваний (рис. 1).

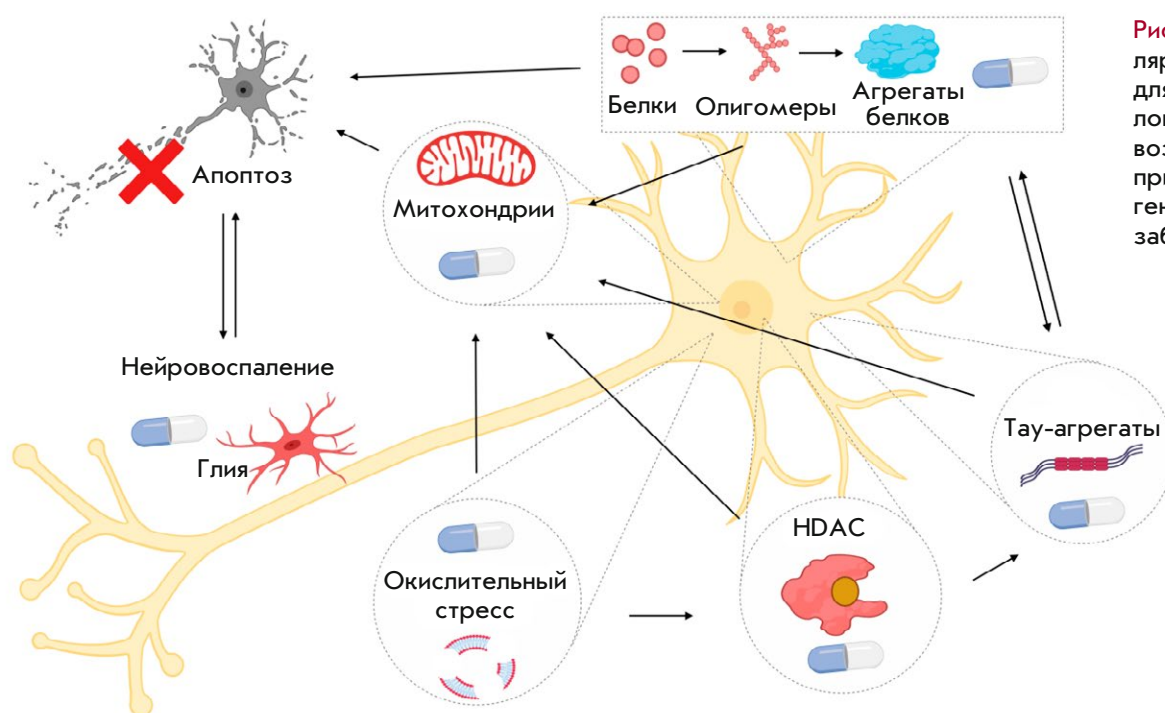


Рис. 1. Молекулярные мишени для фармакологического воздействия при нейродегенеративных заболеваниях

Окислительный стресс и, в частности, процесс перекисного окисления липидов, нарушение работы эндогенных антиоксидантных механизмов (в первую очередь, глутатионовой системы), дисфункция митохондрий (подавление активности комплекса I дыхательной цепи и комплекса IV – цитохром-с-оксидазы) взаимосвязаны и взаимно порождают друг друга, приводя к нейродегенеративным процессам [5–7]. Кроме того, остатки мертвых клеток и агрегированные белки, высвобождаемые во внеклеточную среду из нейрона, провоцируют глиальную активацию, высвобождение цитокинов и свободных радикалов, приводя к гибели нейронов, что создает еще один патологический процесс – нейровоспаление. Фармакологическое воздействие на вышеуказанные элементы ранних стадий развития нейродегенерации (рис. 1) может приостановить прогрессирование заболевания и имеет большое значение в терапии нейродегенерации.

### **Роль окислительного стресса в развитии нейродегенеративного процесса**

Окислительному стрессу – нарушению прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу окислительных видов, который приводит к потенциальному повреждению клеток [8, 9] и обусловлен избыточным накоплением активных форм кислорода (АФК), а также сниженной активностью антиоксидантной системы защиты клеток, всегда отводилась решающая роль в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.) и старения [10–13].

Как известно, в физиологических условиях уровень активных форм кислорода поддерживается на относительно низком уровне за счет работы эндогенных антиоксидантных механизмов, таких, как глутатионовая система, супероксиддисмутаза, каталаза и др. [14]. Однако с возрастом, под действием генетических и экологических факторов риска, окислительно-восстановительная система становится несбалансированной, в результате чего усиливается продукция активных форм кислорода [15, 16].

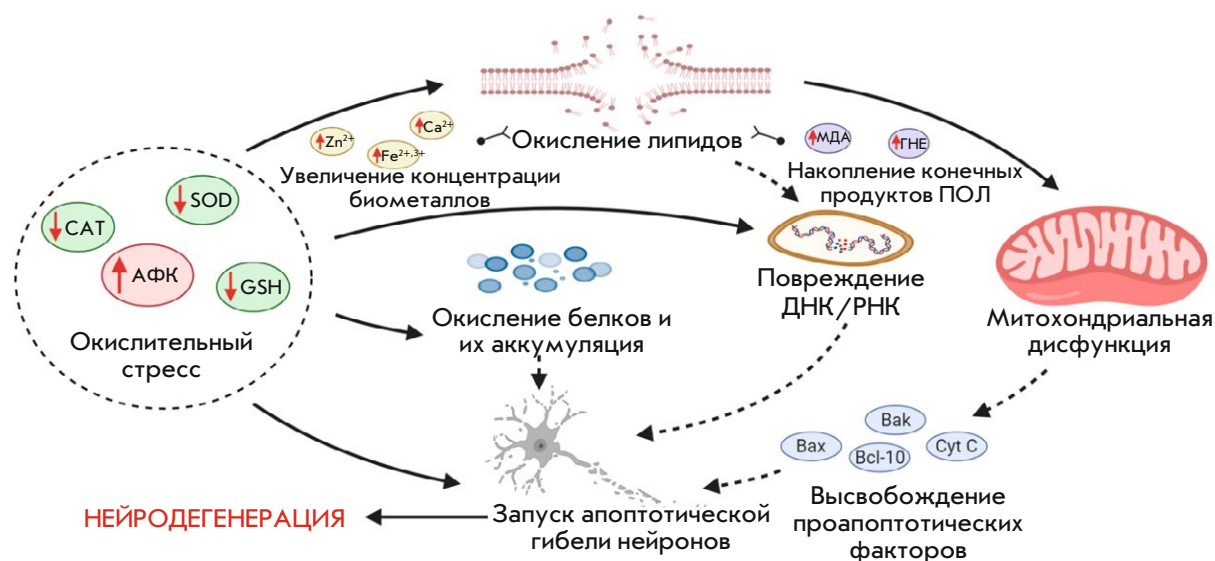
И хотя АФК в умеренных концентрациях играют важную роль в физиологических процессах (например, в регуляции сигнальных путей и индукции митогенного ответа), перепроизводство и нарушение баланса эффектов эндогенной антиоксидантной защиты приводят к окислительным повреждениям, таким, как посттрансляционные модификации, окисление белков, липидов и ДНК/РНК, что является общими чертами многих НДЗ [17, 18]. Так, у пациентов с различными нейропатологиями (в частности, болезнями Альцгеймера и Паркинсона) наблюдается сверхпродукция АФК в головном мозге

[19, 20], приводящая к интенсификации перекисного окисления липидов в биологических мембранах под действием свободных радикалов, увеличению содержания малонового диальдегида в системе, избыточному накоплению металлов переменной валентности, нарушению функционирования митохондрий и, как следствие, высвобождению из них апоптогенных факторов с последующим апоптозом нейронов (рис. 2) [21, 22].

Следует отметить, что такая уязвимость нервных клеток к окислительному повреждению обусловлена рядом причин [16, 23]. Так, мембранные липиды в мозге содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот, которые склонны к атаке свободными радикалами и перекисному окислению липидов. В дополнение к наличию таких легко окисляемых жирных кислот нервные клетки также имеют высокий уровень потребления кислорода, что и способствует в дальнейшем образованию АФК [24]. Кроме того, показано также, что мозг содержит достаточно небольшие количества ферментов собственной антиоксидантной защиты клеток, играющих важную роль в метаболизме свободных радикалов [25].

Малоновый диальдегид, 4-гидрокси-*транс*-2,3-ноненаль, акролеин, F<sub>2</sub>-изопростаны – известные маркеры окислительного стресса – регистрируются в мозге и спинномозговой жидкости пациентов с болезнью Альцгеймера. Так, Greilberger и соавт., исследуя кровь здоровых доноров и лиц с нейродегенеративными патологиями (с умеренными когнитивными нарушениями и с болезнью Альцгеймера), обнаружили значительное повышение уровней малонового диальдегида, карбонилированных белков и окисленного альбумина при НДЗ по сравнению с контрольной группой, что указывает на связь между процессом перекисного окисления липидов, индуцированным окислительным стрессом и развитием нейродегенеративных патологий [26]. 4-Гидрокси-*транс*-2,3-ноненаль обладает наиболее повышенной реакционной способностью, гиппокампальной цитотоксичностью и способен накапливаться в значительных количествах в мозге и спинномозговой жидкости при болезнях Альцгеймера и Паркинсона [27, 28].

Окислительный стресс считается одной из основных причин обеих форм болезни Паркинсона: как наследственной, так и спорадической [17]. В биологическом материале пациентов с данной патологией выявлен высокий уровень окисленных липидов, белков и ДНК, а также сниженный уровень восстановленного глутатиона [29–31], что приводит к генерации более реакционноспособных видов АФК, образование которых опосредовано реакциями Фентона и Хабера–Вайса, способствующих окислительному



**Рис. 2.** Окислительный стресс в развитии нейродегенеративных заболеваний. Интенсификация окислительных процессов, связанных с гиперпродукцией активных форм кислорода и снижением активности эндогенной антиоксидантной системы защиты клеток, приводит к окислительному повреждению липидов, белков и ДНК/РНК, что, в свою очередь, запускает каскад апоптотической гибели нервных клеток и способствует развитию нейродегенерации

стрессу. Сверхпродукция активных форм кислорода приводит к дегенерации дофаминергических нейронов и, как следствие, к развитию ключевых симптомов болезни Паркинсона, в частности мышечной ригидности, брадикинезии, тремора покоя и постуральной неустойчивости. Так, при болезни Паркинсона регистрируется потеря 80–90% дофаминергических нейронов в черной субстанции головного мозга и 40–50% – в вентральной области покрышки среднего мозга [32].

Потенциал использования антиоксидантов при нейродегенеративных заболеваниях был подтвержден еще в конце прошлого века, при этом в настоящее время активно продолжается поиск новых нейропротекторов в ряду соединений, ингибирующих окислительные процессы. Так, прием витамина Е при болезни Альцгеймера (2000 МЕ в день в течение двух лет) замедляет снижение когнитивных функций [33], тогда как прием данного антиоксиданта в раннем возрасте потенциально снижает риск развития болезни Паркинсона [34]. Эффективным акцептором свободных радикалов в головном мозге является и витамин С, защищающий мембранные фосфолипиды от перекисного окисления и, что немаловажно, принимающий участие в биосинтезе катехоламинов [35]. Хотя аскорбиновая кислота и не является прямым поглотителем липофильных радикалов, но в сочетании с витамином Е она проявляет синергический эффект [36, 37]. Способностью захватывать активные формы кислорода, действуя

как хелатор металлов и модулятор ферментативной активности, обладает природный фитоалексин – ресвератрол [38, 39]. Его антиоксидантные свойства, такие, как эффективное ингибирование перекисного окисления липидов в гиппокампе головного мозга, подтверждены повышенной активностью каталазы [38]. Показано также, что экстракт листьев гинкго (*Ginkgo biloba* L.), обладающий мощнейшими антиокислительными свойствами, способен улучшать когнитивные функции головного мозга при болезни Альцгеймера путем снижения токсичности Аβ-бляшек [40].

Положительный эффект использования антиоксидантных соединений в качестве нейропротекторов подтвержден и результатами изучения производного природного соединения – аддукта алкалоида секуринина и триптамина – алломаргаритарина. Исследование нейропротекторных свойств данного конъюгата на различных моделях нейротоксичности с использованием первичной культуры нейронов коры головного мозга крысы показало, что алломаргаритарин обладает выраженной цитопротекторной активностью, что выражалось в увеличении числа выживших клеток после воздействия глутамата, Fe<sup>3+</sup> и Аβ. Способность алломаргаритарина защищать нейроны от гибели коррелировала с его антиоксидантным потенциалом, а именно, наблюдалась концентрационная зависимость подавления процессов перекисного окисления липидов, вызванного ионами трехвалентного

железа и трет-бутилгидроксипероксидом [41, 42]. Алломаргаритарин обладает также противосудорожной активностью [43], что может быть обусловлено его антиоксидантным потенциалом, поскольку, как известно, окислительный стресс вовлечен в патогенез эпилепсии [44, 45]. Также антиоксидантные свойства рассматриваются в качестве одного из механизмов нейропротекторного действия и одного из биоизостерных аналогов коричной кислоты. Данное соединение умеренно ингибировало перекисное окисление гомогената мозга крыс и, что немало важно, прослеживалась тенденция к увеличению количества выживших клеток нейробластомы человека SH-SY5Y при моделировании иономицин-индуцированной нейротоксичности [46]. При оценке влияния структурных аналогов димебона, производных тетрагидро-гамма-карболинов, на соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона показано, что соединение DF-407, эффективно снижающее скорость накопления активных форм кислорода, также увеличивает соотношение GSH/GSSG, что свидетельствует о возможном влиянии DF-407 на работу эндогенной системы защиты клетки и коррелирует со снижением индуцированной глутаматом гибели нейронов коры головного мозга новорожденных крыс [47].

Таким образом, ключевая роль, которая отводится окислительному стрессу в развитии нейродегенеративных заболеваний, а также положительные результаты применения антиоксидантов в качестве потенциальных нейропротекторов позволяют предположить, что манипуляции уровнями активных форм кислорода можно рассматривать как перспективный вариант лечения нейропатологий и облегчения сопутствующих им симптомов.

### Нейровоспалительные реакции при нейродегенеративном процессе

Нейровоспаление – патологический процесс, характерный для ряда нейродегенеративных заболеваний, таких, как болезни Паркинсона, Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз и хорея Гентингтона. Многие из этих патологий относятся к протеинопатиям и характеризуются отложением специфических белков, в частности Аβ (при болезни Альцгеймера) [48], в результате чего происходит активация иммунокомпетентных клеток мозга и развиваются воспалительные реакции [49, 50]. При этом показано, что активированные клетки могут как способствовать уменьшению количества Аβ, так и приводить к усилению его токсического эффекта [48, 51, 52].

Основными резидентами иммунной системы в мозге являются клетки микроглии и астроциты, именно эти типы клеток принимают непосредственное уча-

стие в процессе воспаления. Так, нейропротекторные функции микроглии показаны на трансгенных мышцах, экспрессирующих ген *APP* человека под промотором *Thy-1* (линия APP23) [53]. Кроме того, важную роль во взаимодействиях клеток глии и нейронов играет пара рецепторов CX3CR1-CX3CL1. Хемокиновый рецептор CX3CR1 позволяет микроглии участвовать в формировании синапсов и снижать уровень Аβ [54, 55]. Экспрессия Toll-подобных рецепторов TLR-2 и TLR-4 клетками микроглии также способствует поглощению агрегированного Аβ [56]. S. Nickman и соавт., изучая на животных моделях роль хемокинового рецептора CX3CR1, рекрутирующего клетки глии, в патогенезе нейровоспаления отметили, что у гетерозиготных по гену этого рецептора мышей линии APP/PS1 (PS1-APP-CX3CR1<sup>+/-</sup>) снижены концентрация агрегированного Аβ и количество сенильных бляшек в сером веществе мозга. Кроме того, уровни ферментов, лизирующих Аβ, у гетерозиготных животных были значительно выше, чем у мышей линии APP/PS1 [57].

Говоря о нейропротекторной роли астроцитов, стоит отметить, что высвобождаемые ими на ранней стадии провоспалительные цитокины TNF-α, TGF-β, IL-1β активируют близлежащие микроглиальные клетки, а также разлагают растворимую форму Аβ с помощью аполипопротеинов, в большей мере ApoE2. Поэтому считается, что астроциты могут выступать в качестве терапевтической мишени при болезни Альцгеймера [51].

Однако, поскольку при нейровоспалении в первую очередь нарушается баланс цитокинов и меняется микроокружение, часть глиальных клеток может выполнять провоспалительную функцию. Это обусловлено синтезом провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α), токсическим действием самого Аβ и угнетением фагоцитарной функции микроглии при болезни Альцгеймера [58–60]. Показано также, что глия, окруженная агрегированным амилоидом, мигрирует в свободные от амилоида участки, при этом клетки не активируются и, как следствие, снижается их способность к деградации амилоида [61, 60].

Патологические эффекты астроцитов в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера обусловлены нарушением кальциевого обмена [62], усиленной секрецией глутамата [63], что приводит к эксайтотоксичности, а также секрецией токсичных изоформ аполипопротеина (ApoE3, ApoE4) [64]. В целом при развитии амилоидоза активированные астроциты могут как стимулировать нейропротекторные функции микроглии на ранних стадиях болезни Альцгеймера, так и подавлять активность клеток глии при хроническом течении заболевания.

Данные об участии клеток глии в нейровоспалении укладываются в полярную модель, отражающую дифференцировку активированных макрофагов M1 и M2 при развитии тканевого воспаления. Однако многочисленные исследования показывают, что такая аналогия не описывает сложные взаимодействия в микроглии и нейрональном окружении [65]. Так, фенотипы клеток микроглии более разнообразны, чем предполагалось, что подтверждают результаты ультраструктурных анализов [66], а также анализ активности глии в зависимости от пола, возраста и генотипа [67]. В настоящее время выделяют пять кластеров клеток данного типа, участвующих в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [68]. Сформулирована также гипотеза о транскрипционном механизме сдвига фенотипов клеток микроглии, в которой выделяют транскрипционные факторы, опосредующие нейровоспаление (NF- $\kappa$ B, активаторный белок-1, факторы IFR, опухолевый супрессор p53, STAT), поддерживающие здоровое состояние микроглии (PU-1, SALL1, MAFB) и основные факторы, необходимые для выживания и дифференцировки клеток [69].

Последний выделенный кластер кажется более значимым, он обозначен как DAM – disease-associated microglia (микроглия, связанная с болезнью). Клетки этого кластера обладают характерным профилем экспрессии генов и располагаются вблизи отложений амилоида и способствуют развитию патологических процессов, особенно на ранней стадии болезни [70]. Критическую роль в активации клеток кластера DAM играет продукция микроглией рецептора TREM2 (Triggering Receptors Expressed on Myeloid cells) [71], который может использоваться в качестве биомаркера ранней стадии болезни Альцгеймера [72]. Так, блокада TREM2, снижение вариативности или нокаут рецептора в животных моделях снижают вероятность развития данной патологии, фагоцитарную активность микроглии, общую активацию и секрецию эксайтотоксичных изоформ ApoE [70, 73–75].

Нейровоспаление – это сложный и многофакторный процесс, активация глиальных клеток при котором представляет только часть нарушений, протекающих при развитии протеинопатий. На воспалительные процессы в головном мозге оказывает воздействие не только микроокружение. В процесс вовлекаются Т-хелперные клетки периферической крови, что показано на мышцах линии App-Tg и пациентах с болезнью Альцгеймера [76–78], а также микробиоте кишечника [79–81]. При остром и хроническом воспалении нарушаются функции гематоэнцефалического барьера. Критическую роль в молекулярных механизмах развития патогенеза

нейровоспаления играют матриксные металлопротеиназы (ММП-3, ММП-9), вовлеченные в развитие провоспалительных реакций [82–84].

Нейровоспаление связано и с потерей нейронов при болезни Паркинсона, что обычно контролируется микроглией. Так, микроглиальная активация в черной субстанции обнаружена как при спорадической [85], так и при семейной форме болезни Паркинсона [86], а также в черной субстанции и полосатом теле трансгенных животных, моделирующих данную патологию, вызванную ингибитором комплекса I дыхательной цепи 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МРТР) [87]. Хронически активированное или сверхактивированное состояние микроглии вызывает чрезмерные и неконтролируемые нейровоспалительные реакции за счет избыточного высвобождения свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к самоподдерживающемуся циклу нейродегенерации [88]. К молекулам, высвобождаемым из поврежденных дофаминергических нейронов вследствие нарушения метаболической активности дофамина и запускающим реактивный микроглиоз, относятся нейромеланин,  $\alpha$ -синуклеин и активная форма ММП-3 [17]. Нерастворимые экстранейрональные гранулы нейромеланина обнаружены у пациентов с ювенильной идиопатической формой болезни Паркинсона [89], а также с МРТР-индуцированным паркинсонизмом [90]. Внутримозговая инъекция нейромеланина вызывает сильную активацию микроглии и потерю дофаминергических нейронов в черной субстанции [91]. Поскольку нейромеланин очень долго остается во внеклеточном пространстве [90], он считается одной из молекул, ответственных за индукцию хронического нейровоспаления при болезни Паркинсона [17]. Добавление агрегированного  $\alpha$ -синуклеина человека к первичной культуре мезэнцефальных нейронов вызывало активацию микроглии и нейродегенерацию, причем подобная цитотоксичность не наблюдалась при отсутствии микроглии [92]. Кроме того, полученный из этих нейронов  $\alpha$ -синуклеин стимулировал выработку модуляторов воспаления астроцитами, что усиливало активацию микроглии, хемотаксис и пролиферацию нервных клеток [93]. Gao и соавт. показано, что у трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный  $\alpha$ -синуклеин, развивается стойкое нейровоспаление и хроническая прогрессирующая дегенерация нигростриального пути дофамина при инициации низкими уровнями липополисахаридов [94]. Более того, в ответ на окислительный стресс в дофаминергических нейронах активная форма ММП-3 вызывает активацию клеток микроглии, что, в свою очередь, приводит к образованию активных форм кислоро-

да и азота [95–99]. ММР-3 также влияет на рецепторы, активируемые протеазами, а именно, на их расщепление, удаление N-концевого домена и превращение оставшегося C-концевого домена в связывающий лиганд, который, в свою очередь, генерирует внутриклеточные сигналы и активирует микроглию [100–102]. ММР-3 также участвует в образовании интерлейкина-1бета (IL-1 $\beta$ ) и в экспрессии воспалительных цитокинов в активированной микроглии [84, 103, 104].

Таким образом, показана перспективность модуляции различных звеньев, связанных с нейровоспалением, воздействие на которые может вносить весомый вклад в нейропротекторное действие мультифункциональных лекарственных препаратов.

### **Роль митохондриального стресса при нейропатологиях**

Несмотря на то что этиология многих нейродегенеративных заболеваний до сих пор остается в значительной степени неясной, в течение последних 30 лет активно обсуждается вклад митохондрий в развитие нейропатологий, и накапливаются данные, свидетельствующие о том, что важную роль в патогенезе ряда НДЗ играет именно дисфункция данных органелл. Как известно, митохондрии – важнейшие компоненты эукариотических клеток – обеспечивают их высокоэнергетическими фосфатами и продуктами промежуточного метаболизма, поддерживают гомеостаз, участвуя в регуляции баланса электролитов и поддерживая концентрацию ионов кальция. Митохондрии, регулирующие продукцию активных форм кислорода, играют ключевую роль в инициации апоптотической гибели клеток, поэтому их дисфункция может способствовать развитию ряда нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера [105–107]. Доказательства, подтверждающие правильность этой гипотезы, получены в исследованиях, описывающих митохондриальную дисфункцию (изменение морфологии и подавление метаболической активности), коррелирующую со снижением продукции АТФ и повышением уровня активных форм кислорода в мозге [107–111], фибробластах и клетках крови [112, 113] пациентов с данной нейропатологией, а также у трансгенных мышей, моделирующих болезнь Альцгеймера [106, 111, 114, 115], и в клеточных линиях, экспрессирующих мутантный белок-предшественник амилоида [116]. Известно, что при нейродегенеративных заболеваниях нарушение митохондриальных функций происходит по разным направлениям [117]. Митохондрии проходят через несколько процессов деления и слияния (укорочения и удлинения), называемые циклом

деления/слияния или «митохондриальной динамикой» [118, 119]. Возникающие дефекты в динамике данных органелл связаны с изменениями в экспрессии белков деления и слияния, что определяет их морфологию [120, 121], целостность и функциональное состояние [120, 122]. В связи с этим тонкая регуляция пяти основных белков Drp1, Fis1, Opa1, Mfn1 и Mfn2, контролирующих динамику митохондрий [123], необходима для поддержания нормальной функции органелл в клетках головного мозга. Так, анализ посмертных образцов головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера выявляет нарушение экспрессии указанных генов и, как следствие, изменение морфологии митохондрий по сравнению с митохондриями здорового человека [124]. Эти результаты находят подтверждение и в исследованиях на клеточной линии нейробластомы M17, сверхэкспрессирующей мутантную форму белка APP, где также наблюдаются изменения структуры митохондрий [113], тогда как изменения в морфологии митохондрий коры головного мозга у пожилых обезьян коррелируют с увеличением активных форм кислорода и нарушением памяти [125].

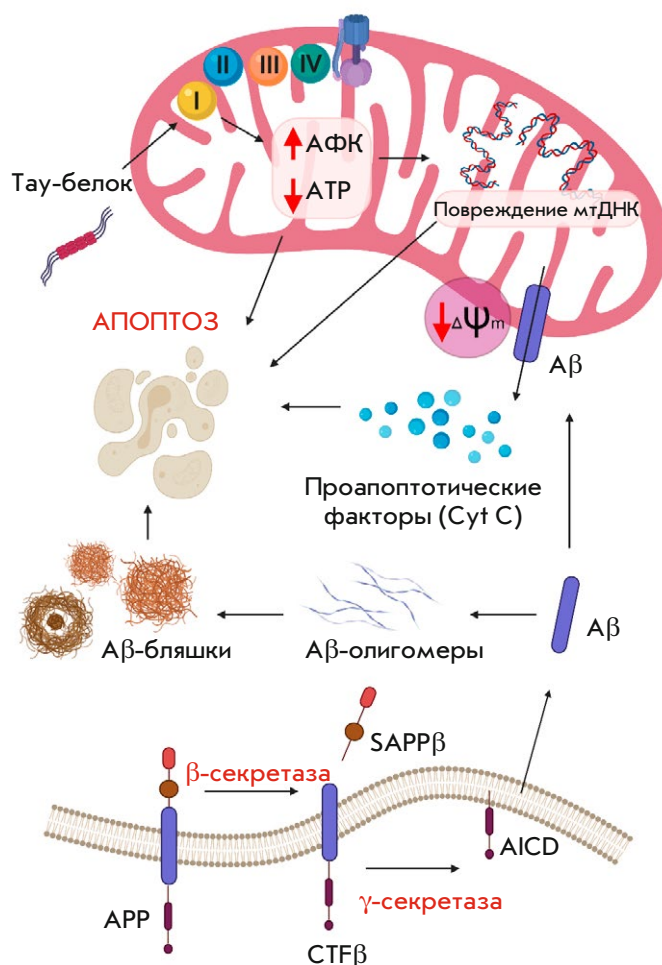
Дефекты биоэнергетики митохондрий проявляются в нарушении функционирования цепи переноса электронов, деполаризации митохондрий, увеличении продукции активных форм кислорода и снижении выработки АТФ. Локализованная во внутренней мембране митохондрий дыхательная цепь является одной из основных функциональных и структурных частей данных органелл [126], которая посредством переноса электронов между ее субъединицами катализирует образование АТФ из ADP и неорганического фосфата [127] и тем самым рассматривается как важнейший и незаменимый источник энергии в клетках млекопитающих. Известно, что в процессе преобразования энергии также происходит образование свободных радикалов [128], в результате чего в нормальных физиологических условиях образуется от 1 до 5% АФК [129], которые хоть и являются побочными продуктами митохондриального дыхания [130], служат важными окислительно-восстановительными мессенджерами в регуляции различных сигнальных путей [17]. Однако нарушения в активности даже одного из комплексов электрон-транспортной цепи митохондрий (главным образом I и IV комплекса) могут привести к сверхпродукции супероксидных радикалов и других активных форм кислорода за счет интенсивного восстановления молекул кислорода [131–133], что, в свою очередь, способствует развитию окислительного стресса, необратимому повреждению компонентов клетки и, как следствие, ее гибели по митохондриальному пути апоптоза

[134, 135]. Все это усиливает дисфункцию нейронов и приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний [136].

Нарушения функций митохондрий могут быть обусловлены действием как патологического пептида Аβ, который способен дестабилизировать мембраны и проникает в митохондрии с помощью транслоказ внешней (ТОМ) и внутренней мембран (ТИМ), приводя к высвобождению апоптогенных факторов, в частности, цитохрома с, активации каспаз и апоптотической гибели клеток [137], так и тау-белка [138, 139]. В результате исследования влияния тау-белка на функции и динамику митохондрий клеток нейробластомы было установлено, что патологическая форма тау-белка (Р301L) приводит к дефициту комплекса I дыхательной цепи переноса электронов – NADH-убихинон-оксидоредуктазы, что сопровождается снижением концентрации АТФ и повышением восприимчивости к окислительному стрессу. Кроме того, усиленная экспрессия Р301L в клетках нейробластомы приводит также к снижению подвижности митохондрий и их перинуклеарной кластеризации, в результате чего происходит активация белков Вах, увеличивающих проницаемость наружной мембраны митохондрий и вызывающих апоптоз [140]. Однако нельзя оставить без внимания и тот факт, что митохондриальная дисфункция также может предшествовать образованию патологического Аβ, после чего последний в агрегированном состоянии проникает через мембраны органелл и способствует дальнейшему нарушению их функционирования [141].

На рис. 3 схематически показана роль митохондрий и окислительного стресса в развитии болезни Альцгеймера.

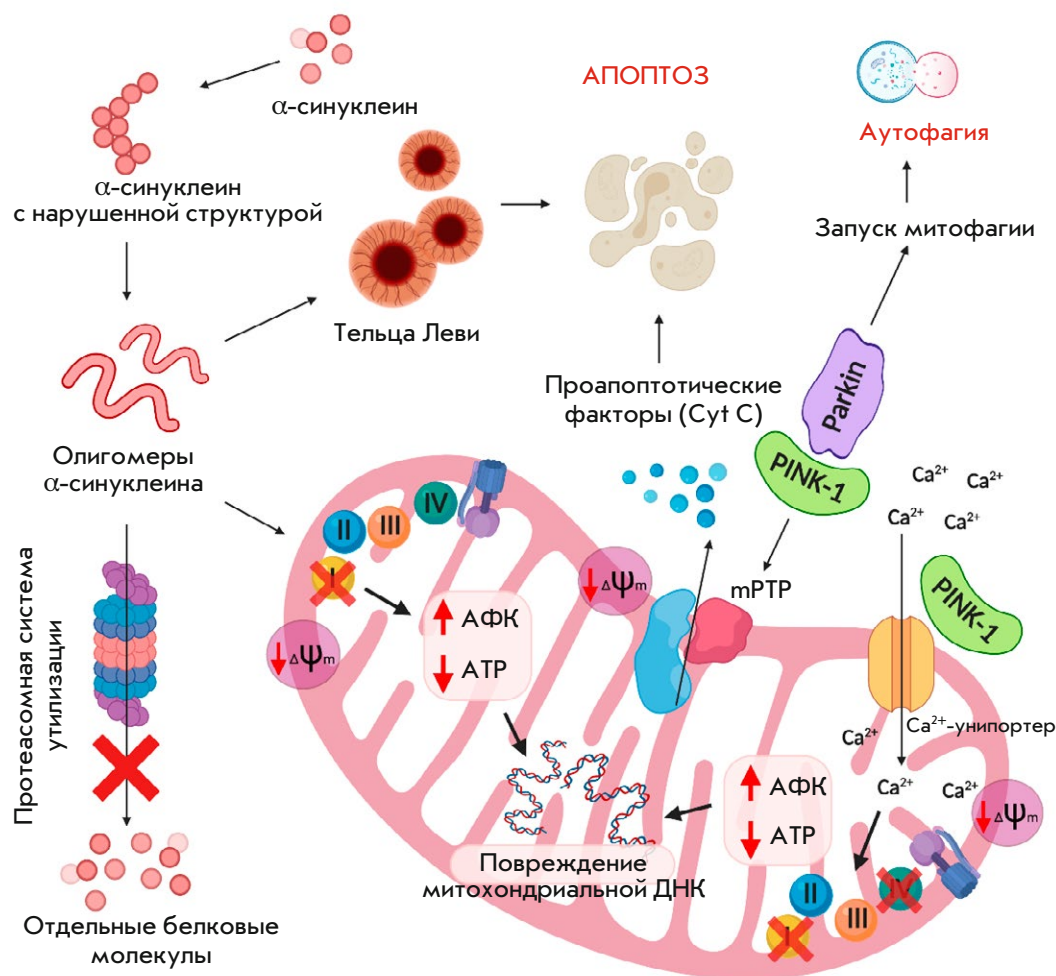
Митохондриальная дисфункция играет роль и в патогенезе болезни Паркинсона (рис. 4). Дофаминергические нейроны в черной субстанции головного мозга, которые первыми подвергаются прогрессирующему разрушению и гибели при данном заболевании, метаболически очень активны и во многом зависят от производства АТФ митохондриями. Любая патологическая ситуация, которая приводит к дисфункции митохондрий, может вызвать значительное увеличение АФК. Сверхпродукция свободных радикалов запускает перекисное окисление митохондриальных липидов, в частности кардиолипина, и приводит к высвобождению цитохрома с в цитозоль, что, в свою очередь, приводит к апоптозу. Как уже говорилось, утечка электронов после повреждения комплекса I дыхательной цепи митохондрий вызывает генерацию АФК. При внутрибрюшинном введении ингибиторов комплекса I, таких, как ротенон и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин, трансгенным животным,



**Рис. 3.** Роль митохондрий и окислительного стресса в развитии болезни Альцгеймера. Митохондриальная дисфункция, вызванная действием патологических форм тау-белка и бета-амилоида (Аβ), приводящих к нарушениям в работе дыхательной цепи, повреждению мтДНК, гиперпродукции активных форм кислорода и снижению образования АТФ, запускает каскад апоптотической гибели нервных клеток

моделирующим болезнь Паркинсона, наблюдалась преимущественная гибель дофаминергических нейронов [142]. Установлено, что уровень дофаминергических нейронов, в митохондриях которых нарушена работа электрон-транспортной дыхательной цепи, у пациентов с болезнью Паркинсона выше, чем у людей такого же возраста, но без признаков заболевания [143]. Изучение мутаций в генах митохондриальных белков DJ-1, Parkin и PINK, связанных с наследственными и спорадическими формами болезни Паркинсона, позволило получить множество доказательств участия митохондриальной дисфункции и повреждения дофаминергических нейронов





**Рис. 4.** Роль митохондриальной дисфункции в развитии болезни Паркинсона. Нарушения в функционировании митохондрий, вызванные сверхэкспрессией патологического  $\alpha$ -синуклеина, мутациями в митохондриальных генах и кальциевой дисрегуляцией, приводят к изменению в работе комплексов электрон-транспортной цепи, сверхпродукции АФК, снижению содержания АТФ и, как следствие, повреждению мтДНК и запуску апоптотической гибели нейронов

в патогенезе этого заболевания. В клетках пациентов с мутацией гена *Parkin* снижена активность комплекса I [144]. У мышей с дефицитом гена *Parkin* обнаружены снижение активности дыхательной цепи в полосатом теле и различные окислительные повреждения [145]. Мутации в гене *PINK1* вызывают митохондриальную дисфункцию, включая избыточное образование свободных радикалов [146]. Со спорадической формой болезни Паркинсона связан белок DJ-1 – редокс-чувствительная атипичная пероксиредоксин-подобная пероксидаза, элиминирующая перекисные соединения путем самоокисления. Мыши с нокаутом гена *DJ-1* накапливают в клетках мозга больше АФК и имеют фрагментированный митохондриальный фенотип [147]. Choi и соавт. обнаружили, что в мозге пациентов с болезнью Паркинсона белок DJ-1 подвергается окислительному повреждению [148]. Используя двумерный гель-электрофорез и масс-спектрометрию, они идентифицировали 10 различных подтипов DJ-1 и обнаружили, что мономеры DJ-1, содержащие кислотные фрагменты, подвергаются избирательной агрегации в лобной коре

головного мозга пациентов. По-видимому, окислительное повреждение белка DJ-1 может быть связано с патогенезом спорадической формы болезни Паркинсона и может рассматриваться в качестве биомаркеров ее ранней стадии. Важную роль в развитии патологии при болезни Паркинсона отводят  $\alpha$ -синуклеину – цитозольному белку, который способен взаимодействовать с митохондриальными мембранами и ингибировать комплекс I митохондриальной дыхательной цепи, как показано на рис. 4 [149]. Так, у мышей с избыточной экспрессией мутантного  $\alpha$ -синуклеина обнаруживаются нарушения в структуре и функциях митохондрий [150]. Предполагается также, что развитию окислительного стресса и дисфункции митохондрий при болезни Паркинсона может способствовать кальциевая дисрегуляция [151, 152]. Это связано с тем, что компактный слой черной субстанции дофаминергических нейронов включает ионные каналы L-типа, нарушение работы которых позволяет внеклеточному кальцию бесконтрольно проникать в цитоплазму [153] и тем самым усиливать метаболизм дофамина, смещая цитозольную

концентрацию нейромедиатора в токсический диапазон L-ДОФА [154]. В частности, Surmeier и соавт. показали, что постоянное открытие кальциевых каналов L-типа в дофаминергических нейронах черной субстанции вызывает окислительный стресс, а также приводит к колебаниям митохондриального потенциала, который связан с нарушением продукции АТФ, что в конечном итоге запускает процессы, связанные с клеточной гибелью [155]. Исрадипин – антагонист кальциевых каналов L-типа, может ослаблять индуцированную ротеноном потерю дендритов (показано на срезах среднего мозга взрослого человека), а также ослаблять вызванную МРТР нейродегенерацию дофаминергических нейронов у мышей [156].

Нарушение функционирования митохондрий приводит и к снижению способности данных органелл регулировать внутриклеточный гомеостаз кальция и запускать процесс скачка митохондриальной проницаемости [157]. Иными словами, увеличение уровня кальция в клетке может провоцировать появление дегенеративных изменений, приводить к значительно большей вероятности запуска процесса скачка митохондриальной проницаемости с последующим каскадом гибели клеток по пути апоптоза и некроза [158]. Что немаловажно, повышенный уровень кальция способен приводить к сверхпродукции активных форм кислорода и окислительному стрессу [159]. Увеличение количества кальция в нейронах трансгенных мышей 3xTg-AD показано в работе Lopez и соавт. [160]. Кроме того, митохондриальная дисфункция, связанная с нарушением кальциевого гомеостаза, описана при нейродегенеративных патологиях, в частности при болезни Хантингтона [161]. В митохондриях из мозга трансгенных мышей, моделирующих болезнь Хантингтона, и лимфобластов пациентов с болезнью Хантингтона выявлены ярко выраженные дефекты кальциевой регуляции [162]. Кроме того, нарушение митохондриальных функций наблюдали и в клеточных моделях этого заболевания [161, 163–165], и, что немаловажно, применение ингибиторов проницаемости митохондриальной мембраны, препятствующих нейрональной гибели, таких, как бонгкрековая кислота, нортриптилин, дезипрамин, трифлуоперазин и мапротилин, оказывает нейропротекторный эффект на животных, моделирующих данную патологию [163]. Поражение митохондрий наблюдается и в нейронах пациентов с болезнью Альцгеймера, что сопровождается деполаризацией их мембраны, снижением способности связывать ионы  $Ca^{2+}$ , сверхпродукцией активных форм кислорода и окислительным повреждением митохондриальной ДНК [166].

Перспективность использования митопротекторов при нейродегенеративных заболеваниях подтверж-

дена и результатами изучения биоизостерных аналогов коричной кислоты и полиметоксибензолов в качестве потенциальных нейропротекторов. Обнаружена высокая способность нескольких соединений ингибировать кальций-индуцированное открытие поры скачка митохондриальной проницаемости (более 50%). Такая митопротекторная активность рассматривается в качестве механизма нейропротекторного эффекта данных соединений и коррелирует с наличием цитопротекторного потенциала на клеточной модели нейродегенерации, связанной с кальциевым стрессом – иономицин-индуцированной нейротоксичности [46]. Подобной способностью обладают и тетрагидро-гамма-карболины – структурные аналоги отечественного препарата Димебон. Эти вещества в большей степени ингибировали кальций-индуцированный скачок митохондриальной проницаемости, чем исходный Димебон. Так, ранее установили, что Димебон снижает скорость набухания митохондрий в среднем на 20% [167], в то время как соединение DF-407 уменьшало данный показатель практически в 2 раза. В первых исследованиях влияния тетрагидро-гамма-карболинов на выживаемость нейронов коры головного мозга новорожденных крыс в условиях глутамат-индуцированной токсичности показано значимое снижение гибели клеток, обработанных этими соединениями, что может быть обусловлено их митопротекторными свойствами [47]. Преинкубация митохондрий мозга крыс с алломаргаритарином – аддуктом, полученным из секуринина и триптамина, дозозависимо ингибирует  $Ca^{2+}$ -индуцированный скачок митохондриальной проницаемости, а также эффективно подавляет его при использовании в качестве индуктора  $A\beta_{35-25}$ , и, как следствие, обладает цито(нейро)протекторной активностью в моделях эксайтотоксичности и токсичностей, опосредованных ионами трехвалентного железа и амилоидом [41, 42, 168]. Кроме того, алломаргаритарин обладает способностью снижать агрегацию  $A\beta$  [169].

Таким образом, митохондрии являются перспективной мишенью при поиске потенциальных нейропротекторных агентов, нацеленных на предотвращение или замедление развития нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера.

### **Гистондеацетилазы (HDAC) как потенциальная молекулярная мишень действия нейропротекторных агентов**

В последнее время помимо основных признаков болезни Альцгеймера – образования токсических  $\beta$ -амилоидных агрегатов и нейрофибриллярных клубков – все большее значение приобретают механизмы эпигенетической регуляции [170, 171].

Эпигенетические изменения обратимы, не затрагивают модификаций нуклеотидной последовательности ДНК и могут поддаваться фармакологической коррекции. Хромосомная ДНК упакована в компактную структуру с помощью гистонов, относительно небольших белков с очень большой долей положительно заряженных аминокислотных остатков (лизина и аргинина). Положительный заряд помогает гистонам связываться с ДНК (которая заряжена отрицательно) независимо от ее нуклеотидной последовательности. В клетке гистоны выполняют две основные функции: участвуют в упаковке ДНК в ядре и в эпигенетической регуляции таких процессов, как транскрипция, репликация и репарация [172]. Гистоны подвергаются посттрансляционным модификациям – ацетилированию, деацетилированию, фосфорилированию, метилированию. Ацетилирование и деацетилирование гистонов регулируются активностью гистондеацетилаз (HDAC) и гистон-ацетилтрансфераз (HAT) [173, 174]. Эти процессы играют решающую роль в изменении структуры хроматина и, как следствие, регулируют экспрессию генов, процессы выживания клеток и их дифференцировки [175].

Существует два основных подсемейства HDAC: «цинкзависимые» классические гистондеацетилазы и «никотинамидадениндинуклеотид (NAD<sup>+</sup>)-зависимые» белки сиртуины (SIRT), которые иногда называют HDAC класса III. В зависимости от сходства цинкзависимые HDAC разделяют на четыре различных класса (I, II (IIa и IIb), III и IV), которые отличаются структурой, ферментативными функциями, субклеточной локализацией и местами экспрессии (таблица) [176]. На сегодняшний день у млекопитающих выявлено 18 деацетилаз. Биологические функции отдельных изоформ HDAC трудно определить из-за отсутствия специфических ингибиторов.

Известно, что при нейродегенеративных патологиях нарушается соотношение уровней гистондеацетилаз и гистон-ацетилтрансфераз, строго регулируемое в здоровых нейронах [177]. При болезни Альцгеймера наблюдается чрезмерная экспрессия HDAC6, что сопровождается образованием аномального белка-предшественника APP, аккумуляцией Aβ, Aβ-опосредованным гиперфосфорилированием тау-белка, дегенерацией холинергических нейронов и, как следствие, тяжелыми когнитивными расстройствами (рис. 5) [178]. Известно, что нейродегенеративные заболевания сопровождаются нарушениями регуляции транскрипции, приводящими к гибели нервных клеток, поэтому HDAC считаются весьма перспективными мишенями для фармакологической коррекции нейропатологий [179], в том числе и за счет потенциальной обратимости таких эпигенетических модификаций [180].

### Классификация гистондеацетилаз

Семейство HDAC		
Тип	Кофактор	Локализация
<i>Класс I</i>		
HDAC1	Zn <sup>2+</sup>	Ядро
HDAC2		Ядро
HDAC3		Ядро/цитоплазма
HDAC8		Ядро
<i>Класс II</i>		
<i>Подкласс IIa</i>		
HDAC4	Zn <sup>2+</sup>	Ядро/цитоплазма
HDAC5		Ядро/цитоплазма
HDAC7		Ядро/цитоплазма
HDAC9		Ядро/цитоплазма
<i>Подкласс IIb</i>		
HDAC6	Zn <sup>2+</sup>	Цитоплазма
HDAC10		Цитоплазма
<i>Класс III Сиртуины</i>		
Sir1	NAD <sup>+</sup>	Ядро
Sir2		Ядро
Sir3		Ядро/цитоплазма
Sir4		Митохондрии
Sir5		Митохондрии
Sir6		Митохондрии
Sir7		Ядро
Sir8		Ядрышко
<i>Класс IV</i>		
HDAC11	Zn <sup>2+</sup>	Ядро

Nahnen и соавт. рассматривают участие ингибиторов гистондеацетилаз (HDACi) в регуляции эпигенетических моментов развития целого ряда нейродегенеративных процессов. Считается, что ингибиторы гистондеацетилаз, которые исходно использовали в качестве противоопухолевых средств, могут быть эффективны при нейродегенеративных расстройствах, в частности при болезни Альцгеймера [181]. Результаты многочисленных работ, в которых изучали влияние различных соединений на HDAC, показывают, что нейропротекторный эффект ингибиторов гистондеацетилаз реализуется путем подавления продукции Aβ [182, 183] и, как следствие, Aβ-индуцированного гиперфосфорилирования тау-белка [184, 185]. Использование ингибитора гистондеацетилаз энтиноста (entinostat) для лечения трансгенных мышей APP/PS1, моделирующих болезнь Альцгеймера, приводит к усилению активации микроглии и уменьшению отложений Aβ [186]. Применение препарата субероиланилида гидроксамовой кислоты (SANA) в экспериментах на 20-месячных мышках с возрастными нарушениями памяти

показывает, что SAHA улучшает пространственную память. При этом у пожилых мышей обнаруживается снижение уровня гистона H4K12ac в гиппокампальной области CA1, в то время как SAHA приводит одновременно к экспрессии ацетилированных гистонов, а также стимулирует активность NMDA-рецепторов в гиппокампе [187].

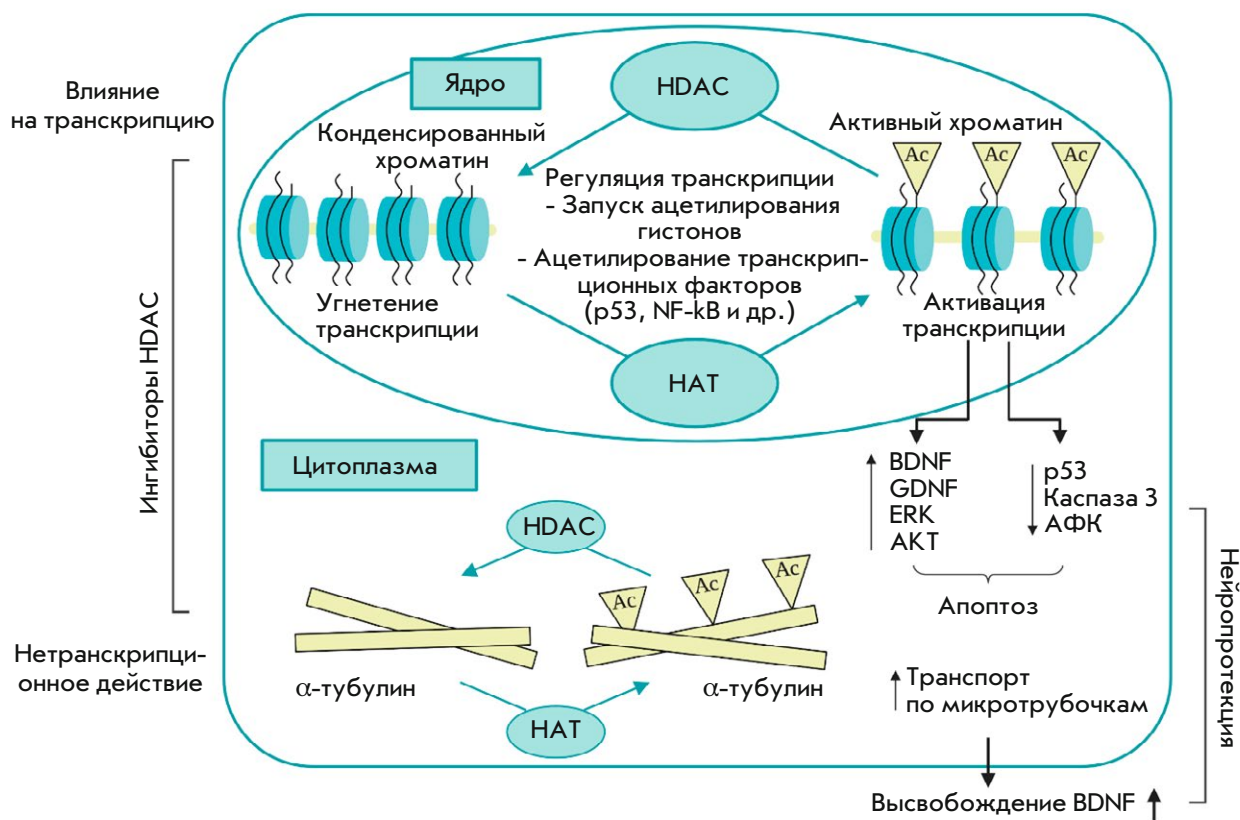
У мышей со сверхэкспрессией HDAC2, но не HDAC1, наблюдаются снижение синаптической пластичности, количества образующихся синапсов и нарушения формирования памяти, в то время как Вориностат (ингибитор HDAC) может восстанавливать синаптическую пластичность и улучшать обучаемость и память [188]. Akhtar и соавт. показали, что повышенный уровень HDAC2 в зрелых нейронах влияет на основную возбуждающую нейротрансмиссию, подразумевая участие HDAC2 в синаптической пластичности [189]. McQuown и соавт. обнаружили, что у HDAC3-Флох-модифицированных мышей (делеция HDAC3 в гиппокампальной области CA1) или у мышей, обработанных селективным ингибитором HDAC3 RGFP136, усиливается процесс ацетилирования гистонов и значительно улучшается долговременная память [190]. Кроме того, Bardai и соавт. предположили, что HDAC3 является белком с собственной сильной нейротоксической активностью, а его токсический эффект – клеточно-селективным. HDAC3 напрямую фосфорилируется GSK-3 $\beta$ , а ингибирование GSK-3 $\beta$  защищает от HDAC3-индуцированной нейротоксичности [191]. HDAC6, локализованный главным образом в цитоплазме, катализирует некоторые негистоновые белки, такие, как тубулин и деацетилаза HSP90 [192, 193].

Уровень белка HDAC6 в коре и гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера значительно выше, чем в мозге здоровых людей. Тубацин (селективный ингибитор HDAC6) ослабляет сайт-специфическое фосфорилирование тау-белка [194] и усиливает движение митохондрий в нейронах гиппокампа, а GSK-3 $\beta$  участвует в регуляции активности HDAC6 путем его фосфорилирования [195]. Селективное ингибирование HDAC6 защищает от нейродегенерации, вызванной окислительным стрессом, и способствует разрастанию нейритов в корковых нейронах [196]. HDAC4 также может играть важную роль в функционировании нервных клеток. Этот фермент в основном локализуется в цитоплазме клеток головного мозга, а аномальная экспрессия локализованного в ядре HDAC4 способствует апоптозу нейронов, в то время как его инактивация подавляет гибель клеток [197].

В последнее время появляются данные о роли сиртуинов в развитии нейродегенеративных забо-

леваний. Обнаружено значительное снижение Sir1 в теменной коре пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контролем, в связи с чем накопление A $\beta$  и тау-белков может быть связано с потерей функции Sir1 [198]. Кроме того, нарушения памяти и синаптической пластичности обнаруживаются и у мутантных мышей с отсутствием Sir1 [199]. Избыточная экспрессия NAD<sup>+</sup>-зависимой деацетилазы Sir1 в мышечной модели болезни Альцгеймера также снижает продукцию A $\beta$  и образование бляшек посредством активации транскрипции гена *ADAM10*, кодирующего  $\alpha$ -секретазу [200]. Нокдаун Sir3 увеличивает генерацию митохондриальных активных форм кислорода в оплодотворенных яйцеклетках мышей, а образование митохондриальных АФК сопровождается повышением уровня белка p53 [201]. Кроме того, обработка первичных культур нейронов коры мозга мышей глутаматом индуцирует чрезмерную выработку АФК, а также увеличение уровня митохондриального Sir3, в то время как сверхэкспрессия Sir3 значительно снижает образование митохондриальных АФК. По-видимому, Sir3 участвует в защите нервных клеток от окислительного стресса и эксайтотоксичности [202].

Накопленные данные подтверждают мнение, что белки HDAC вовлечены в развитие нейродегенеративных заболеваний. HDAC регулируют уровень ацетилирования гистонов и, как следствие, влияют на экспрессию некоторых генов, участвующих в формировании памяти, синаптической пластичности и в других процессах, необходимых для нормального функционирования клеток головного мозга. Ингибиторы HDAC могут уменьшать когнитивный дефицит в моделях животных с нейродегенеративными расстройствами. Потенциальные пути действия ингибиторов HDAC заключаются в подавлении A $\beta$ -индуцированного гиперфосфорилирования тау-белка, а также в регуляции экспрессии генов, которые участвуют в обучении и памяти (рис. 5). Рассматривается возможность фармакологической коррекции нейродегенеративных заболеваний с использованием ингибиторов HDAC, однако остается ряд нерешенных проблем. Большинство известных в настоящее время ингибиторов гистондеацетилаз относятся к пан-селективным, т.е. действующим против всех типов HDAC, что вызывает массовые изменения в экспрессии генов и приводит к многочисленным побочным эффектам [203], поскольку HDAC участвуют как в процессах выживания, так и гибели клеток. Поэтому для разработки селективных ингибиторов HDAC, обладающих низкой токсичностью по отношению к нормальным клеткам, необходимо выяснить точную роль отдельных представителей семейства HDAC при различных нейропатологиях.



**Рис. 5.** Действие ингибиторов HDAC в клетке при нейродегенеративных заболеваниях. Нарушение гомеостаза ацетилирования приводит к гипоацетилированию гистонов и, как следствие, к aberrантной транскрипционной активности. Ингибирование активности HDAC вызывает транскрипционные и нетранскрипционные эффекты. Ацетилирование гистоновых белков в промоторах генов, а также транскрипционных факторов может увеличивать экспрессию множества генов, которые способствуют нейропротекции, пластичности и обучению/памяти. Нетранскрипционное действие ингибиторов HDAC приводит к гиперацетилированию и стабилизации белков микротрубочек, увеличению везикулярного транспорта и высвобождению BDNF

**Агрегация патогенных форм белка как ключевая мишень при поиске лекарственных средств, эффективных при нейропатологиях**

Привлечение в биомедицину новейших клеточных технологий, биоинформатических подходов и методов направленной манипуляции с геномом лабораторных животных привело к бурному прогрессу в этой области и позволило по-новому классифицировать фундаментальные процессы, лежащие в основе нейродегенерации. В результате был пересмотрен ряд концепций и предложены изменения в классификацию нейродегенеративных заболеваний. Установлено, что целый ряд различных по клинической картине нейродегенеративных заболеваний имеет сходный молекулярный механизм патогенеза, в основе которого лежит патологическая агрегация белков, приводящая к развитию протеинопатии [204, 205]. При многих нейродегенеративных заболеваниях

в тканях нервной системы находят патологические включения различного типа [206]. Выявлен каскадный характер сложного механизма формирования обнаруживаемых включений, идентифицированы молекулярно-клеточные события, происходящие на основных этапах этого патологического процесса [207, 208]. Например, при болезни Паркинсона одним из первых выявлен ген *SNCA*, кодирующий  $\alpha$ -синуклеин – короткий цитоплазматический белок (140 аминокислот – у человека), который синтезируется преимущественно в нервной системе и локализуется в пресинаптических окончаниях [209–211]. Наиболее характерными гистопатологическими признаками болезни Паркинсона являются тельца Леви в дофаминергических нейронах черной субстанции и дистрофические нейриты в тракте, ведущем от черной субстанции к полосатому телу, в состав которых входят агрегаты различных белков [212, 213].

При этом ключевую роль в формировании этих отложений играет фибриллярная форма  $\alpha$ -синуклеина, обладающая уникальными физико-химическими свойствами [214, 215]. Стоит отметить, что формирование телец Леви в нейронах коры головного мозга также приводит к заболеваниям, которые вынесены в отдельную группу деменций. Например, при множественной системной атрофии образуются цитоплазматические и ядерные отложения в нейронах и олигодендрокитах [216–218].

Мутации в трех генах – *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* (пресенилины 1 и 2), приводят к развитию наследственных форм болезни Альцгеймера с ранней манифестацией (клинические симптомы появляются до достижения возраста 65 лет) [219, 220]. При этом семейные и спорадические формы болезни Альцгеймера сходны: в нервных тканях больных содержатся белковые агрегаты двух типов – амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки, основными компонентами которых являются  $A\beta$  и гиперфосфорилированные формы белка тау соответственно. Так, гипотеза превращения нетоксичных мономеров  $A\beta$  в его токсичные олигомеры [221], которые могут взаимодействовать с несколькими постсинаптическими компонентами, включая глутаматергические рецепторы (N-methyl-D-aspartate (NMDA) и метаботропный глутаматный рецептор 5 (mGluR5)), прионный белок, рецептор нейротрофина и A7-никотиновый холинорецептор A7 [222] и способствуя синаптическому повреждению, является одной из преобладающих при объяснении порядка патогенных событий, приводящих к нейродегенерации. Известно, что олигомеры  $A\beta$  могут образовывать каналы, приводящие к нарушению мембранной проницаемости и, как следствие, кальциевого гомеостаза, что в свою очередь индуцирует гибель нейронов [223, 224]. Точно так же токсичные олигомеры  $A\beta$  могут модулировать активность глутаматных NMDA-рецепторов [225], ослаблять mGluR-зависимые механизмы [226], вызывая нарушения в рециркуляции синаптического глутамата, способствуя депрессии синапса и негативно влияя на синаптическую пластичность [227].

Показано также, что олигомерная форма  $A\beta$  активирует extrasинаптические NMDA-рецепторы на нейронах, что, в свою очередь, приводит к гиперфосфорилированию тау-белка, активации каспазы-3, продукции монооксида азота (NO) и синаптической депрессии [228], а ингибирование данного подтипа глутаматных рецепторов защищает синапсы от  $A\beta$ -индуцированного повреждения и, по-видимому, устраняет нарушения памяти [229, 230], что наглядно подтверждает потенциал использования модуляторов данного процесса.

Несмотря на то что точные молекулярные механизмы развития нейродегенерации до сих пор остаются неясными, гиперфосфорилированию тау-белка отводится одна из ключевых ролей в патогенезе данной патологии. В значительной степени белок тау вовлечен в вышеупомянутые процессы, действующие параллельно или в сочетании с  $A\beta$  [231]. Так, на модели тау-индуцированной нейродегенерации показано, что аномально фосфорилированный белок инициирует связывание и стабилизацию нитевидного актина, что приводит к митохондриальной дисфункции и окислительному стрессу, повреждению ДНК и, в конечном итоге, к апоптозу [232]. Снижение уровня тау-белка защищало как трансгенных, так и не-трансгенных мышей от эксайтотоксичности и восстанавливало функцию памяти в модели таупатии [233].

Тау-белок не имеет жесткой трехмерной структуры [234]. Однако укорочение и гиперфосфорилирование может вызывать множественные патологические изменения в его структуре и приводить к образованию нерастворимых парных спиральных филаментов и более крупных агрегатов [234–238]. В первую очередь такие трансформации приводят к утрате физиологической функции нативного белка (участие в сборке мономеров тубулина в микротрубочки), а во вторую – к токсическому эффекту по отношению к клеткам мозга [234, 235].

В связи с тем, что тау-белок играет важную роль в физиологической динамике микротрубочек и тем самым в обеспечении нормального функционирования клеток [239], интерес исследователей вызывает разработка лекарственных препаратов, действующих на данный белок. Так, углубленное изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе патологических трансформаций тау-белка, открывает возможность специфического воздействия на патологические модификации тау с терапевтическими целями. На данный момент существует несколько подходов к созданию таких агентов, которые прямо или опосредованно действуют на каскад тау-белка: соединения, которые предотвращают или обращают вспять агрегацию тау [240–242], низкомолекулярные лекарственные средства, которые ингибируют киназы или активируют фосфатазы тау-белка [243, 244], вещества, стабилизирующие микротрубочки [245], лекарственные средства, которые способствуют протеолитической деградации неправильно свернутых тау-белков [239, 246, 247], и иммунодепрессивные агенты [234], а также стратегии, направленные на активную и пассивную иммунизацию [234, 248, 249].

Показано, что существуют моноклональные антитела, которые способны различать изоформы тау-белка и по-разному действовать на нативный и трансформированный белок. Taniguchi и соавт.

показали, что моноклональные антитела RTA-1 и RTA-2, специфически связывающиеся с частями R1 или R2 тау-белка, препятствовали образованию спиральных филаментов *in vitro*, одновременно стимулируя индуцируемую тау-белком сборку тубулина [250]. Несмотря на существование по меньшей мере трех вакцин, действующих на разные патогенные формы Аβ и находящихся на клинических испытаниях, в настоящее время нет данных о результатах испытаний. При этом на трансгенной линии животных, мутантных по APP и моделирующих болезнь Альцгеймера, показана эффективность активной иммунизации, которая приводит к уменьшению отложений Аβ и, как следствие, к нивелированию сопутствующих повреждений головного мозга [251–253]. В работе Asuni и соавт. показано, что активная иммунизация эпитопом фосфорилированного тау-белка мышцей трансгенной линии, экспрессирующей P301L-мутантный тау в нейронах, уменьшает количество агрегированного белка в головном мозге и замедляет прогрессирование связанного с данной патологией поведенческого фенотипа [254, 255]. Следует также отметить значительную корреляцию между показателями двигательной активности, полученными в поведенческих тестах, и патологией тау в двигательной коре и стволе головного мозга, которые играют заметную роль в координации движений. Это указывает на прямую связь между основным патологическим признаком данной модели и связанными с ним функциональными нарушениями [255], а также свидетельствует о том, что иммунотерапевтические подходы, нацеленные на патологическую форму тау, представляют собой перспективный подход к лечению и/или диагностике различных таупатий, в частности болезни Альцгеймера.

Похожие параллели можно провести и для ряда других заболеваний. При боковом амиотрофическом склерозе в аутопсийном материале больных находят отложения, содержащие белки FUS, TDP-43, OPTN, UBQLN2, а также продукты трансляции интронных повторов в гене C9ORF72 [256, 257]. У больных хореей

Хантингтона, обусловленной экспансией тринуклеотидного CAG-повтора в гене гентингина, в нейронах накапливаются полиглутаминовые отложения [258, 259]. Несмотря на различие в функциях патогенных белков, склонность к агрегации является общей чертой широкого круга нейродегенеративных заболеваний, поэтому агрегацию патогенных форм белков можно рассматривать в качестве ключевой терапевтической мишени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение многочисленных гипотез, предложенных для точного определения конкретного источника любого нейродегенеративного расстройства, не позволяет выявить их первопричину. Поэтому следует учитывать множественность (совокупность) факторов в контексте этиологии нейродегенеративных заболеваний, и это, возможно, тот случай, когда любой набор мутаций или факторов, начиная с нейровоспалительных процессов и заканчивая агрегацией белков в нейрональных клетках, приводит к последовательному накоплению целого клубка молекулярных патологий. Таким образом, основополагающим аспектом при разработке новых препаратов должна стать многофакторность их терапевтического эффекта. Подобные препараты должны обладать мультитаргетным действием, пусть и незначительным на какую-либо из перечисленных молекулярных мишеней, но, тем не менее, воздействовать на максимально возможное количество мишеней. Принимая во внимание результаты исследований, направленных на выяснение первопричин нейродегенеративных заболеваний, можно сказать, что мы только начинаем открывать комбинации ключевых факторов, совокупность которых является причиной нейродегенеративного процесса. ●

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 19-73-10195 и в рамках Государственного задания ИФВ РАН 2020 года (тема № 0090-2019-0006).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Деменция. Информационный бюллетень. Всемирная организация здравоохранения. 2019. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Дата обращения 20.01.2020.
2. McDade E., Bateman R.J. // *Nature*. 2017. V. 547. № 7662. P. 153–155. doi: 10.1038/547153a.
3. Bachurin S.O., Bovina E.V., Ustyugov A.A. // *Med. Res. Rev.* 2017. V. 37. № 5. P. 1186–1225. doi: 10.1002/med.21434.
4. Bachurin S.O., Gavrilova S.I., Samsonova A., Barreto G.E., Aliev G. // *Pharmacol. Res.* 2018. V. 129. P. 216–226. doi: 10.1016/j.phrs.2017.11.021.
5. Reddy P.H., Reddy T.P. // *Curr. Alzheimer Res.* 2011. V. 8. № 4. P. 393–409. doi: 10.2174/156720511795745401.
6. Swerdlow R.H., Khan S.M. // *Med. Hypotheses*. 2004. V. 63. № 1. P. 8–20. doi: 10.1016/j.mehy.2003.12.045.
7. Moran M., Moreno-Lastres D., Marin-Buera L., Arenas J., Martin M.A., Ugalde C. // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. V. 53. № 3. P. 595–609. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.009.
8. Zhu L., L Z., Song Y.Y. // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2015. V. 37. № 4. P. 482–488. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.04.020.
9. Chiurchiu V., Orlacchio A., Maccarrone M. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. V. 2016. P. 7909380. doi: 10.1155/2016/7909380.

10. El-Bacha R.S., De-Lima-Filho J.L., Guedes R.C. // *Nutr. Neurosci.* 1998. V. 1. № 3. P. 205–212. doi: 10.1080/1028415X.1998.11747230.
11. Mandel S., Grunblatt E., Riederer P., Gerlach M., Levites Y., Youdim M.B. // *CNS Drugs.* 2003. V. 17. № 10. P. 729–762. doi: 10.2165/00023210-200317100-00004.
12. von Arnim C.A., Gola U., Biesalski H.K. // *Nutrition.* 2010. V. 26. № 7–8. P. 694–700. doi: 10.1016/j.nut.2009.11.009.
13. Yu Y.C., Kuo C.L., Cheng W.L., Liu C.S., Hsieh M. // *J. Neurosci. Res.* 2009. V. 87. № 8. P. 1884–1891. doi: 10.1002/jnr.22011.
14. Zuo L., Zhou T., Pannell B.K., Ziegler A.C., Best T.M. // *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2015. V. 214. № 3. P. 329–348. doi: 10.1111/apha.12515.
15. Mosley R.L., Benner E.J., Kadiu I., Thomas M., Boska M.D., Hasan K., Laurie C., Gendelman H.E. // *Clin. Neurosci. Res.* 2006. V. 6. № 5. P. 261–281. doi: 10.1016/j.cnr.2006.09.006.
16. Rego A.C., Oliveira C.R. // *Neurochem. Res.* 2003. V. 28. № 10. P. 1563–1574. doi: 10.1023/a:1025682611389.
17. Bhat A.H., Dar K.B., Anees S., Zargar M.A., Masood A., Sofi M.A., Ganie S.A. // *Biomed. Pharmacother.* 2015. V. 74. P. 101–110. doi: 10.1016/j.biopha.2015.07.025.
18. Gan L., Johnson J.A. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1842. № 8. P. 1208–1218. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.12.011.
19. Dias V., Junn E., Mouradian M.M. // *J. Parkinsons Dis.* 2013. V. 3. № 4. P. 461–491. doi: 10.3233/JPD-130230.
20. St-Pierre J., Drori S., Uldry M., Silvaggi J.M., Rhee J., Jager S., Handschin C., Zheng K., Lin J., Yang W., et al. // *Cell.* 2006. V. 127. № 2. P. 397–408. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.024.
21. Gill S.S., Rochon P.A., Herrmann N., Lee P.E., Sykora K., Gunraj N., Normand S.-L.T., Gurwitz J.H., Marras C., Wodchis W.P., et al. // *BMJ.* 2005. V. 330. № 7489. P. 445. doi: 10.1136/bmj.38330.470486.8F.
22. Lermontova N., Lukoyanov N., Serkova T., Lukoyanova E., Bachurin S. // *Mol. Chem. Neuropathol.* 1998. V. 33. № 1. P. 51–61. doi: 10.1007/bf02815859.
23. Berg D., Youdim M.B., Riederer P. // *Cell Tissue Res.* 2004. V. 318. № 1. P. 201–213. doi: 10.1007/s00441-004-0976-5.
24. Halliwell B. // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1989. V. 126. P. 23–33. doi: 10.1111/j.1600-0404.1989.tb01779.x.
25. Cohen G. // *Oxygen Radicals Tissue Injury.* 1988. P. 130–135.
26. Greilberger J., Koidl C., Greilberger M., Lamprecht M., Schroecksadel K., Leblhuber F., Fuchs D., Oetl K. // *Free Radic. Res.* 2008. V. 42. № 7. P. 633–638. doi: 10.1080/10715760802255764.
27. Dalfo E., Portero-Otin M., Ayala V., Martinez A., Pamplona R., Ferrer I. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005. V. 64. № 9. P. 816–830. doi: 10.1097/01.jnen.0000179050.54522.5a.
28. Selley M.L., Close D.R., Stern S.E. // *Neurobiol. Aging.* 2002. V. 23. № 3. P. 383–388. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00327-x.
29. Bosco D.A., Fowler D.M., Zhang Q., Nieva J., Powers E.T., Wentworth P., Jr, Lerner R.A., Kelly J.W. // *Nat. Chem. Biol.* 2006. V. 2. № 5. P. 249–253. doi: 10.1038/nchembio782.
30. Nakabeppu Y., Tsuchimoto D., Yamaguchi H., Sakumi K. // *J. Neurosci. Res.* 2007. V. 85. № 5. P. 919–934. doi: 10.1002/jnr.21191.
31. Zeevalk G.D., Razmpour R., Bernard L.P. // *Biomed. Pharmacother.* 2008. V. 62. № 4. P. 236–249. doi: 10.1016/j.biopha.2008.01.017.
32. Thannickal T.C., Lai Y.Y., Siegel J.M. // *Brain.* 2008. V. 131. № 1. P. e87. doi: 10.1093/brain/awm221.
33. Sano M., Ernesto C., Thomas R.G., Klauber M.R., Schafer K., Grundman M., Woodbury P., Growdon J., Cotman C.W., Pfeiffer E., et al. // *Engl. J. Med.* 1997. V. 336. № 17. P. 1216–1222. doi: 10.1056/NEJM199704243361704.
34. Golbe L.I., Farrell T.M., Davis P.H. // *Arch. Neurol.* 1988. V. 45. № 12. P. 1350–1353. doi: 10.1001/archneur.1988.00520360068014.
35. May J.M. // *Subcell Biochem.* 2012. V. 56. P. 85–103. doi: 10.1007/978-94-007-2199-9\_6.
36. Kojo S. // *Curr. Med. Chem.* 2004. V. 11. № 8. P. 1041–1064. doi: 10.2174/0929867043455567.
37. Olabisi A.O. The chemistry of L-ascorbic acid derivatives in the asymmetric synthesis of C2 and C3-substituted aldono-g-lactones. Ph.D. Dissertation, 2005. College of Liberal Arts and Sciences, Wichita State University, Wichita.
38. Harikumar K.B., Aggarwal B.B. // *Cell Cycle.* 2008. V. 7. № 8. P. 1020–1035. doi: 10.4161/cc.7.8.5740.
39. Venturini C.D., Merlo S., Souto A.A., Fernandes Mda C., Gomez R., Rhoden C.R. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010. V. 3. № 6. P. 434–441. doi: 10.4161/oxim.3.6.14741.
40. Yao Z., Drieu K., Papadopoulos V. // *Brain Res.* 2001. V. 889. № 1–2. P. 181–190. doi: 10.1016/s0006-8993(00)03131-0.
41. Neganova M.E., Klochkov S.G., Afanasieva S.V., Serkova T.P., Chudinova E.S., Bachurin S.O., Reddy V.P., Aliev G., Shevtsova E.F. // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2016. V. 15. № 1. P. 102–107. doi: 10.2174/1871527314666150821111812.
42. Neganova M.E., Serkova T.P., Klochkov S.G., Afanasieva S.V., Shevtsova E.F., Bachurin S.O. // *Nat. Techn. Sci.* 2011. V. 5. № 55. P. 86–90.
43. Neganova M.E., Blik V.A., Klochkov S.G., Chepurnova N.E., Shevtsova E.F. // *Neurochem. J.* 2011. V. 5. P. 208.
44. Kann O., Kovacs R. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2007. V. 292. № 2. P. C641–657. doi: 10.1152/ajpcell.00222.2006.
45. Kovacs R., Schuchmann S., Gabriel S., Kann O., Kardos J., Heinemann U. // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. № 6. P. 2909–2918. doi: 10.1152/jn.00149.2002.
46. Neganova M.E., Semenov V., Semenova M., Redkozubova O.M., Aleksandrova Y.R., Lysova E.A., Klochkov S.G., Shevtsova E.F. // *Biomed. Chem. Res. Methods.* 2018. V. 1. № 3. P. e00052.
47. Виноградова Д.В., Неганова М.Е., Серкова Т.П., Шевцова Е.Ф. // *Естественные и технические науки.* 2013. Т. 6. № 68. С. 73–78.
48. Kozin S.A., Makarov A.A. // *Mol. Biol. (Mosk.)*. 2019. V. 53. № 6. P. 1020–1028. doi: 10.1134/S0026898419060107.
49. Bennett C., Mohammed F., Alvarez-Ciara A., Nguyen M.A., Dietrich W.D., Rajguru S.M., Streit W.J., Prasad A. // *Biomaterials.* 2019. V. 188. P. 144–159. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.040.
50. Niranjana R. // *Neurochem. Int.* 2018. V. 120. P. 13–20. doi: 10.1016/j.neuint.2018.07.003.
51. Kim Y.S., Jung H.M., Yoon B.E. // *Anim. Cells Syst. (Seoul)*. 2018. V. 22. № 4. P. 213–218. doi: 10.1080/19768354.2018.1508498.
52. Merlo S., Spampinato S.F., Caruso G.I., Sortino M.A. // *Curr. Neuropharmacol.* 2020. V. 18. № 5. P. 446–455. doi: 10.2174/1570159X18666200131105418.
53. Wendeln A.C., Degenhardt K., Kaurani L., Gertig M., Ulas T., Jain G., Wagner J., Häslar L.M., Wild K., Skodras A., et al. // *Nature.* 2018. V. 556. № 7701. P. 332–338. doi: 10.1038/s41586-018-0023-4.
54. Mizuno T., Doi Y., Mizoguchi H., Jin S., Noda M., Sonobe Y., Takeuchi H., Suzumura A. // *Am. J. Pathol.* 2011. V. 179. № 4. P. 2016–2027. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.011.
55. Parkhurst C.N., Yang G., Ninan I., Savas J.N., Yates J.R., 3rd, Lafaille J.J., Hempstead B.L., Littman D.R., Gan W.B. // *Cell.* 2013. V. 155. № 7. P. 1596–1609. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.030.
56. Song M., Jin J., Lim J.E., Kou J., Pattanayak A., Rehman J.A., Kim H.D., Tahara K., Lalonde R., Fukuchi K. // *J. Neuroinflammation.* 2011. V. 8. P. 92. doi: 10.1186/1742-2094-8-92.
57. Hickman S.E., Allison E.K., Coleman U., Kingery-Gallagher



- N.D., El Khoury J. // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 2780. doi: 10.3389/fimmu.2019.02780.
58. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8. № 1. P. 57–69. doi: 10.1038/nrn2038.
59. Hickman S.E., Allison E.K., El Khoury J. // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 33. P. 8354–8360. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008.
60. Wang Y., Cao Y., Yamada S., Thirunavukkarasu M., Nin V., Joshi M., Rishi M.T., Bhattacharya S., Camacho-Pereira J., Sharma A.K., et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. V. 35. № 6. P. 1401–1412. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305566.
61. Eyo U.B., Mo M., Yi M.H., Murugan M., Liu J., Yarlagadda R., Margolis D.J., Xu P., Wu L.J. // *Cell Rep.* 2018. V. 23. № 4. P. 959–966. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.001.
62. Hashioka S., Klegeris A., McGeer P.L. // *Neuropharmacology.* 2012. V. 63. № 4. P. 685–691. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.033.
63. Bezzi P., Domercq M., Brambilla L., Galli R., Schols D., De Clercq E., Vescovi A., Bagetta G., Kollias G., Meldolesi J., et al. // *Nat. Neurosci.* 2001. V. 4. № 7. P. 702–710. doi: 10.1038/89490.
64. Liu C.C., Zhao N., Fu Y., Wang N., Linares C., Tsai C.W., Bu G. // *Neuron.* 2017. V. 96. № 5. P. 1024–1032 e1023. doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.013.
65. Ransohoff R.M. // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. № 8. P. 987–991. doi: 10.1038/nn.4338.
66. El Hajj H., Savage J.C., Bisht K., Parent M., Vallieres L., Rivest S., Tremblay M.-E. // *J. Neuroinflammation.* 2019. V. 16. № 1. P. 87. doi: 10.1186/s12974-019-1473-9.
67. Sala Frigerio C., Wolfs L., Fattorelli N., Thrupp N., Voytyuk I., Schmidt I., et al. // *Cell Rep.* 2019. V. 27. № 4. P. 1293–1306 e1296. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.099.
68. Hashemiaghdam A., Mroczek M. // *J. Neuroimmunol.* 2020. V. 341. P. 577185. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577185.
69. Holtman I.R., Skola D., Glass C.K. // *J. Clin. Invest.* 2017. V. 127. № 9. P. 3220–3229. doi: 10.1172/JCI90604.
70. Keren-Shaul H., Spinrad A., Weiner A., Matcovitch-Natan O., Dvir-Szternfeld R., Ulland T.K., David E., Baruch K., Lara-Astaiso D., Toth B., et al. // *Cell.* 2017. V. 169. № 7. P. 1276–1290 e1217. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.018.
71. Jay T.R., Hirsch A.M., Broihier M.L., Miller C.M., Neilson L.E., Ransohoff R.M., Lamb B.T., Landreth G.E. // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 3. P. 637–647. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2110-16.2016.
72. Suarez-Calvet M., Araque Caballero M.A., Kleinberger G., Bateman R.J., Fagan A.M., Morris J.C., Levin J., Danek A., Ewers M., Haass C. // *Sci. Transl. Med.* 2016. V. 8. № 369. P. 369ra178. doi: 10.1126/scitranslmed.aag1767.
73. Claes C., Van Den Daele J., Boon R., Schouteden S., Colombo A., Monasor L.S., Fiers M., Ordovás L., Nami F., Bohrmann B., et al. // *Alzheimers Dement.* 2019. V. 15. № 3. P. 453–464. doi: 10.1016/j.jalz.2018.09.006.
74. Colonna M., Wang Y. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. V. 17. № 4. P. 201–207. doi: 10.1038/nrn.2016.7.
75. Mazaheri F., Snaidero N., Kleinberger G., Madore C., Daria A., Werner G., Krasemann S., Capell A., Trümbach D., Wurst W., et al. // *EMBO Rep.* 2017. V. 18. № 7. P. 1186–1198. doi: 10.15252/embr.201743922.
76. Browne T.C., McQuillan K., McManus R.M., O'Reilly J.A., Mills K.H., Lynch M.A. // *J. Immunol.* 2013. V. 190. № 5. P. 2241–2251. doi: 10.4049/jimmunol.1200947.
77. Fisher Y., Nemirovsky A., Baron R., Monsonogo A. // *PLoS One.* 2010. V. 5. № 5. P. e10830. doi: 10.1371/journal.pone.0010830.
78. Goldeck D., Larbi A., Pellicano M., Alam I., Zerr I., Schmidt C., Fulop T., Pawelec G. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 6. P. e66664. doi: 10.1371/journal.pone.0066664.
79. Atarashi K., Tanoue T., Oshima K., Suda W., Nagano Y., Nishikawa H., Fukuda S., Saito T., Narushima S., Hase K., et al. // *Nature.* 2013. V. 500. № 7461. P. 232–236. doi: 10.1038/nature12331.
80. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., McCue T., Codelli J.A., Chow J., Reisman S.E., Petrosino J.F., et al. // *Cell.* 2013. V. 155. № 7. P. 1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
81. Mayer E.A., Tillisch K., Gupta A. // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 3. P. 926–938. doi: 10.1172/JCI76304.
82. Brkic M., Balusu S., Libert C., Vandembroucke R.E. // *Mediators Inflamm.* 2015. V. 2015. P. 620581. doi: 10.1155/2015/620581.
83. Vafadari B., Salamian A., Kaczmarek L. // *J. Neurochem.* 2016. V. 139 Suppl 2. P. 91–114. doi: 10.1111/jnc.13415.
84. Woo M.S., Park J.S., Choi I.Y., Kim W.K., Kim H.S. // *J. Neurochem.* 2008. V. 106. № 2. P. 770–780. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05430.x.
85. McGeer P.L., Itagaki S., Boyes B.E., McGeer E.G. // *Neurology.* 1988. V. 38. № 8. P. 1285–1291. doi: 10.1212/wnl.38.8.1285.
86. Yamada T., McGeer E.G., Schelper R.L., Wszolek Z.K., McGeer P.L., Pfeiffer R.F. // *Neurol. Psychiatry Brain Res.* 1993. V. 2. P. 26–35.
87. O'Callaghan J.P., Miller D.B., Reinhard J.F., Jr. // *Brain Res.* 1990. V. 521. № 1–2. P. 73–80. doi: 10.1016/0006-8993(90)91526-m.
88. Qian L., Flood P.M., Hong J.S. // *J. Neural Transm. (Vienna).* 2010. V. 117. № 8. P. 971–979. doi: 10.1007/s00702-010-0428-1.
89. Ishikawa A., Takahashi H. // *J. Neurol.* 1998. V. 245. № 11 Suppl 3. P. P4–9. doi: 10.1007/pl00007745.
90. Langston J.W., Forno L.S., Tetrad J., Reeves A.G., Kaplan J.A., Karluk D. // *Ann. Neurol.* 1999. V. 46. № 4. P. 598–605. doi: 10.1002/1531-8249(199910)46:4<598::aid-ana7>3.0.co;2-f.
91. Zecca L., Wilms H., Geick S., Claassen J.H., Brandenburg L.O., Holzknecht C., Panizza M.L., Zucca F.A., Deuschl G., Sievers J., et al. // *Acta Neuropathol.* 2008. V. 116. № 1. P. 47–55. doi: 10.1007/s00401-008-0361-7.
92. Lee H.J., Patel S., Lee S.J. // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 25. P. 6016–6024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0692-05.2005.
93. Farina C., Aloisi F., Meinl E. // *Trends Immunol.* 2007. V. 28. № 3. P. 138–145. doi: 10.1016/j.it.2007.01.005.
94. Gao H.M., Zhang F., Zhou H., Kam W., Wilson B., Hong J.S. // *Environ. Health Perspect.* 2011. V. 119. № 6. P. 807–814. doi: 10.1289/ehp.1003013.
95. Kim Y.S., Kim S.S., Cho J.J., Choi D.H., Hwang O., Shin D.H., Chun H., Beal F., Joh T. // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 14. P. 3701–3711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4346-04.2005.
96. Choi D.H., Kim E.M., Son H.J., Joh T.H., Kim Y.S., Kim D., Beal M.F., Hwang O. // *J. Neurochem.* 2008. V. 106. № 1. P. 405–415. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05399.x.
97. Kim S.T., Kim E.M., Choi J.H., Son H.J., Ji I.J., Joh T.H., Chung S.J., Hwang O. // *Neurochem. Int.* 2010. V. 56. № 1. P. 161–167. doi: 10.1016/j.neuint.2009.09.014.
98. Kim E.M., Hwang O. // *J. Neurochem.* 2011. V. 116. № 1. P. 22–32. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.07082.x.
99. Kim Y.S., Choi D.H., Block M.L., Lorenzl S., Yang L., Kim Y.J., Sugama S., Cho B., Hwang O., Browne S., et al. // *FASEB J.* 2007. V. 21. № 1. P. 179–187. doi: 10.1096/fj.06-5865com.
100. Lee E.J., Woo M.S., Moon P.G., Baek M.C., Choi I.Y., Kim W.K., Junn E., Kim H.-S. // *J. Immunol.* 2010. V. 185. № 1. P. 615–623. doi: 10.4049/jimmunol.0903480.
101. Vu T.K., Hung D.T., Wheaton V.I., Coughlin S.R. // *Cell.* 1991. V. 64. № 6. P. 1057–1068. doi: 10.1016/0092-8674(91)90261-v.
102. Suo Z., Wu M., Ameenuddin S., Anderson H.E., Zoloty J.E., Citron B.A., Andrade-Gordon P., Festoff B.W. // *J.*

- Neurochem. 2002. V. 80. № 4. P. 655–666. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00745.x.
103. Schonbeck U., Mach F., Libby P. // *J. Immunol.* 1998. V. 161. № 7. P. 3340–3346.
104. Jian Liu K., Rosenberg G.A. // *Free Radic. Biol. Med.* 2005. V. 39. № 1. P. 71–80. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.033.
105. Aliev G., Palacios H.H., Walrafen B., Lipsitt A.E., Obrenovich M.E., Morales L. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2009. V. 41. № 10. P. 1989–2004. doi: 10.1016/j.biocel.2009.03.015.
106. Hauptmann S., Scherping I., Drose S., Brandt U., Schulz K.L., Jendrach M., Leuner K., Eckert A., Müller W.E. // *Neurobiol. Aging.* 2009. V. 30. № 10. P. 1574–1586. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.005.
107. Rhein V., Song X., Wiesner A., Ittner L.M., Baysang G., Meier F., Ozmen L., Bluethmann H., Dröse S., Brandt U., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 47. P. 20057–20062. doi: 10.1073/pnas.0905529106.
108. Devi L., Prabhu B.M., Galati D.F., Avadhani N.G., Anandatheerthavarada H.K. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 35. P. 9057–9068. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1469-06.2006.
109. Eckert A., Schmitt K., Gotz J. // *Alzheimers Res. Ther.* 2011. V. 3. № 2. P. 15. doi: 10.1186/alzrt74.
110. Wang Y., Xu E., Musich P.R., Lin F. // *CNS Neurosci. Ther.* 2019. V. 25. № 7. P. 816–824. doi: 10.1111/cns.13116.
111. Yao J., Irwin R.W., Zhao L., Nilsen J., Hamilton R.T., Brinton R.D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 34. P. 14670–14675. doi: 10.1073/pnas.0903563106.
112. Valla J., Schneider L., Niedzielko T., Coon K.D., Caselli R., Sabbagh M.N., Ahern G.L., Baxter L., Alexander G., Walker D.G., et al. // *Mitochondrion.* 2006. V. 6. № 6. P. 323–330. doi: 10.1016/j.mito.2006.10.004.
113. Wang X., Su B., Siedlak S.L., Moreira P.I., Fujioka H., Wang Y., Casadesus G., Zhu X. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 49. P. 19318–19323. doi: 10.1073/pnas.0804871105.
114. Eckert A., Hauptmann S., Scherping I., Rhein V., Müller-Spahn F., Gotz J., Müller W.E. // *Neurodegener. Dis.* 2008. V. 5. № 3–4. P. 157–159. doi: 10.1159/000113689.
115. Li Z., Okamoto K., Hayashi Y., Sheng M. // *Cell.* 2004. V. 119. № 6. P. 873–887. doi: 10.1016/j.cell.2004.11.003.
116. Keil U., Bonert A., Marques C.A., Scherping I., Weyermann J., Strosznajder J.B., Müller-Spahn F., Haass C., Czech C., Pradier L., et al. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 48. P. 50310–50320. doi: 10.1074/jbc.M405600200.
117. Cabezas-Opazo F.A., Vergara-Pulgar K., Perez M.J., Jara C., Osorio-Fuentealba C., Quintanilla R.A. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. V. 2015. P. 509654. doi: 10.1155/2015/509654.
118. Cagalinec M., Safiulina D., Liiv M., Liiv J., Choubey V., Wareski P., Veksler V., Kaasik A. // *J. Cell. Sci.* 2013. V. 126. Pt 10. P. 2187–2197. doi: 10.1242/jcs.118844.
119. Chan D.C. // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2006. V. 22. P. 79–99. doi: 10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104638.
120. Twig G., Elorza A., Molina A.J., Mohamed H., Wikstrom J.D., Walzer G., Stiles L., Haigh S.E., Katz S., Las G., et al. // *EMBO J.* 2008. V. 27. № 2. P. 433–446. doi: 10.1038/sj.emboj.7601963.
121. Westrate L.M., Drocco J.A., Martin K.R., Hlavacek W.S., MacKeigan J.P. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 4. P. e95265. doi: 10.1371/journal.pone.0095265.
122. Figge M.T., Reichert A.S., Meyer-Hermann M., Osiewacz H.D. // *PLoS Comput. Biol.* 2012. V. 8. № 6. P. e1002576. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002576.
123. Chen H., Chan D.C. // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. № R2. P. R169–176. doi: 10.1093/hmg/ddp326.
124. Trimmer P.A., Borland M.K. // *Antioxid. Redox Signal.* 2005. V. 7. № 9–10. P. 1101–1109. doi: 10.1089/ars.2005.7.1101.
125. Hara Y., Yuk F., Puri R., Janssen W.G., Rapp P.R., Morrison J.H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 1. P. 486–491. doi: 10.1073/pnas.1311310110.
126. Chen J.Q., Yager J.D., Russo J. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2005. V. 1746. № 1. P. 1–17. doi: 10.1016/j.bbamcr.2005.08.001.
127. Ghezzi D., Zeviani M. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 748. P. 65–106. doi: 10.1007/978-1-4614-3573-0\_4.
128. Finkel T., Holbrook N.J. // *Nature.* 2000. V. 408. № 6809. P. 239–247. doi: 10.1038/35041687.
129. Wei Y.H., Lu C.Y., Wei C.Y., Ma Y.S., Lee H.C. // *Chin. J. Physiol.* 2001. V. 44. № 1. P. 1–11.
130. Chance B., Sies H., Boveris A. // *Physiol. Rev.* 1979. V. 59. № 3. P. 527–605. doi: 10.1152/physrev.1979.59.3.527.
131. Alexeyev M.F. // *FEBS J.* 2009. V. 276. № 20. P. 5768–5787. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07269.x.
132. Castro Mdel R., Suarez E., Kraiselburd E., Isidro A., Paz J., Ferder L., Ayala-Torres S. // *Exp. Gerontol.* 2012. V. 47. № 1. P. 29–37. doi: 10.1016/j.exger.2011.10.002.
133. Voets A.M., Huigslout M., Lindsey P.J., Leenders A.M., Koopman W.J., Willems P.H., Rodenburg R.J., Smeitink J.A., Smeets H.J. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1822. № 7. P. 1161–1168. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.009.
134. Hollensworth S.B., Shen C., Sim J.E., Spitz D.R., Wilson G.L., LeDoux S.P. // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. V. 28. № 8. P. 1161–1174. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00214-8.
135. van Houten B., Woshner V., Santos J.H. // *DNA Repair (Amst.)*. 2006. V. 5. № 2. P. 145–152. doi: 10.1016/j.dnarep.2005.03.002.
136. Guo C., Sun L., Chen X., Zhang D. // *Neural. Regen. Res.* 2013. V. 8. № 21. P. 2003–2014. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.21.009.
137. Aleardi A.M., Benard G., Augereau O., Malgat M., Talbot J.C., Mazat J.P., Letellier T., Dachary-Prigent J., Solaini G.C., Rossignol R. // *J. Bioenerg. Biomembr.* 2005. V. 37. № 4. P. 207–225. doi: 10.1007/s10863-005-6631-3.
138. Eckert E., von Clarmann T., Kiefer M., Stiller G.P., Lossow S., Glatthor N., Degenstein D.A., Froidevaux L., Godin-Beeckmann S., Leblanc T., et al. // *Atmos Chem. Phys.* 2014. V. 14. № 5. P. 2571–2589. doi: 10.5194/acp-14-2571-2014.
139. Manczak M., Reddy P.H. // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. № 11. P. 2538–2547. doi: 10.1093/hmg/dds072.
140. Schulz S.B., Klafit Z.J., Rosler A.R., Heinemann U., Gerevich Z. // *Neuropharmacol.* 2012. V. 62. № 2. P. 914–924. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.09.024.
141. Sverdlow R.H. // *J. Alzheimers Dis.* 2018. V. 62. № 3. P. 1403–1416. doi: 10.3233/JAD-170585.
142. Betarbet R., Sherer T.B., Greenamyre J.T. // *Bioessays.* 2002. V. 24. № 4. P. 308–318. doi: 10.1002/bies.10067.
143. Bender A., Krishnan K.J., Morris C.M., Taylor G.A., Reeve A.K., Perry R.H., Jaros E., Hershenson J.S., Betts J., Klopstock T., et al. // *Nat. Genet.* 2006. V. 38. № 5. P. 515–517. doi: 10.1038/ng1769.
144. Muftuoglu M., Elibol B., Dalmizrak O., Ercan A., Kulaksiz G., Ogus H., Dalkara T. // *Mov. Disord.* 2004. V. 19. № 5. P. 544–548. doi: 10.1002/mds.10695.
145. Palacino J.J., Sagi D., Goldberg M.S., Krauss S., Motz C., Wacker M., Klose J., Shen J. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 18. P. 18614–18622. doi: 10.1074/jbc.M401135200.
146. Gandhi S., Wood-Kaczmar A., Yao Z., Plun-Favreau H., Deas E., Klupsch K., Downward J., Latchman D.S., Tabrizi S.J., Wood N.W., et al. // *Mol. Cell.* 2009. V. 33. № 5. P. 627–638. doi: 10.1016/j.molcel.2009.02.013.
147. Irrcher I., Aleyasin H., Seifert E.L., Hewitt S.J., Chhabra S., Phillips M., Lutz A.K., Rousseaux M.W.C., Bevilacqua L., Jahani-Asl A., et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2010. V. 19. № 19.

- P. 3734–3746. doi: 10.1093/hmg/ddq288.
148. Choi J., Sullards M.C., Olzmann J.A., Rees H.D., Weintraub S.T., Bostwick D.E., Gearing M., Levey A.I., Chin L.S., Li L. // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 16. P. 10816–10824. doi: 10.1074/jbc.M509079200.
149. Devi L., Raghavendran V., Prabhu B.M., Avadhani N.G., Anandatheerthavarada H.K. // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 14. P. 9089–9100. doi: 10.1074/jbc.M710012200.
150. Martin L.J., Pan Y., Price A.C., Sterling W., Copeland N.G., Jenkins N.A., Price D.L., Lee M.K. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 1. P. 41–50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4308-05.2006.
151. Subramaniam S.R., Chesselet M.F. // *Prog. Neurobiol.* 2013. V. 106–107. P. 17–32. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.004.
152. Ammal Kaidery N., Thomas B. // *Neurochem. Int.* 2018. V. 117. P. 91–113. doi: 10.1016/j.neuint.2018.03.001.
153. Puopolo M., Raviola E., Bean B.P. // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 3. P. 645–656. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4341-06.2007.
154. Mosharov E.V., Larsen K.E., Kanter E., Phillips K.A., Wilson K., Schmitz Y., Krantz D.E., Kobayashi K., Edwards R.H., Sulzer D. // *Neuron.* 2009. V. 62. P. 218–229.
155. Surmeier D.J., Guzman J.N., Sanchez-Padilla J., Schumacker P.T. // *Neuroscience.* 2011. V. 198. P. 221–231. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.045.
156. Chan C.S., Guzman J.N., Ilijic E., Mercer J.N., Rick C., Tkatch T., Meredith G.E., Surmeier D.J. // *Nature.* 2007. V. 447. № 7148. P. 1081–1086. doi: 10.1038/nature05865.
157. Bezprozvanny I. // *Trends Mol. Med.* 2009. V. 15. № 3. P. 89–100. doi: 10.1016/j.molmed.2009.01.001.
158. Shevtsova E.F., Vinogradova D.V., Neganova M.E., Shevtsov P.N., Lednev B.V., Bachurin S.O. // *Biomed. Chem. Res. Meth.* 2018. V. 1. № 3. P. e00058. doi: 10.18097/BMCRM00058.
159. Peng T.I., Jou M.J. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. V. 1201. P. 183–188. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05634.x.
160. Lopez J.R., Lyckman A., Oddo S., Laferla F.M., Querfurth H.W., Shtifman A. // *J. Neurochem.* 2008. V. 105. № 1. P. 262–271. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05135.x.
161. Bossy-Wetzel E., Petrilli A., Knott A.B. // *Trends Neurosci.* 2008. V. 31. № 12. P. 609–616. doi: 10.1016/j.tins.2008.09.004.
162. Panov A.V., Gutekunst C.A., Leavitt B.R., Hayden M.R., Burke J.R., Strittmatter W.J., Greenamyre J.T. // *Nat. Neurosci.* 2002. V. 5. № 8. P. 731–736. doi: 10.1038/nn884.
163. Tang T.S., Slow E., Lupu V., Stavrovskaya I.G., Sugimori M., Llinas R., Kristal B.S., Hayden M.R., Bezprozvanny I. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. № 7. P. 2602–2607. doi: 10.1073/pnas.0409402102.
164. Zhang H., Li Q., Graham R.K., Slow E., Hayden M.R., Bezprozvanny I. // *Neurobiol. Dis.* 2008. V. 31. № 1. P. 80–88. doi: 10.1016/j.nbd.2008.03.010.
165. Wang X., Zhu S., Pei Z., Drozda M., Stavrovskaya I.G., Del Signore S.J., Cormier K., Shimony E.M., Wang H., Ferrante R.J., et al. // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 38. P. 9473–9485. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1867-08.2008.
166. Безпрозванный И.Б. // *Acta Naturae.* 2010. T. 1. № 4. P. 80–88.
167. Bachurin S.O., Shevtsova E.P., Kireeva E.G., Oxenkrug G.F., Sablin S.O. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003. V. 993. P. 334–344; discussion 345–339. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07541.x.
168. Neganova M.E., Klochkov S.G., Afanasieva S.V., Chudinova E.S., Serkova T.P., Shevtsova E.F. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. V. 24. P. 262.
169. Neganova M.E., Klochkov S.G., Petrova L.N., Shevtsova E.F., Afanasieva S.V., Chudinova E.S., Fisenko V.P., Bachurin S.O., Barreto G.E., Aliev G. // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2017. V. 16. № 3. P. 351–355.
170. Hardy J. // *Neuron.* 2006. V. 52. № 1. P. 3–13. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.016.
171. Li X., Bao X., Wang R. // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 14. № 2. P. 1043–1053. doi: 10.3892/mmr.2016.5390.
172. Cheung P., Allis C.D., Sassone-Corsi P. // *Cell.* 2000. V. 103. № 2. P. 263–271. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00118-5.
173. Dejligbjerg M., Grauslund M., Litman T., Collins L., Qian X., Jeffers M., Lichenstein H., Jensen P.B., Sehested M. // *Mol. Cancer.* 2008. V. 7. P. 70. doi: 10.1186/1476-4598-7-70.
174. Hrabeta J., Stiborova M., Adam V., Kizek R., Eckschlager T. // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014. V. 158. № 2. P. 161–169. doi: 10.5507/bp.2013.085.
175. Chen F., Du Y., Esposito E., Liu Y., Guo S., Wang X., Lo E.H., Changhong Xing C., Ji X. // *Transl. Stroke Res.* 2015. V. 6. № 6. P. 478–484. doi: 10.1007/s12975-015-0429-3.
176. Ziemka-Nalecz M., Zalewska T. // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.).* 2014. V. 74. № 4. P. 383–395.
177. Гомазков О.А. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015. Т. 78. № 11. С. 35–44.
178. Zhang K., Schrag M., Crofton A., Trivedi R., Vinters H., Kirsch W. // *Proteomics.* 2012. V. 12. № 8. P. 1261–1268. doi: 10.1002/pmic.201200010.
179. Ziemka-Nalecz M., Jaworska J., Sypecka J., Zalewska T. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2018. V. 77. № 10. P. 855–870. doi: 10.1093/jnen/nly073.
180. Vaiserman A.M., Pasyukova E.G. // *Front. Genet.* 2012. V. 3. P. 224. doi: 10.3389/fgene.2012.00224.
181. Hahnen E., Hauke J., Trankle C., Eyupoglu I.Y., Wirth B., Blumcke I. // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2008. V. 17. № 2. P. 169–184. doi: 10.1517/13543784.17.2.169.
182. Qing H., He G., Ly P.T., Fox C.J., Staufenbiel M., Cai F., Zhang Z., Wei S., Sun X., Chen C.-H., et al. // *J. Exp. Med.* 2008. V. 205. № 12. P. 2781–2789. doi: 10.1084/jem.20081588.
183. Ricobaraza A., Cuadrado-Tejedor M., Marco S., Perez-Otano I., Garcia-Osta A. // *Hippocampus.* 2012. V. 22. № 5. P. 1040–1050. doi: 10.1002/hipo.20883.
184. Huang J., Chen Y.J., Bian W.H., Yu J., Zhao Y.W., Liu X.Y. // *Chin. Med. J. (Engl.).* 2010. V. 123. № 10. P. 1311–1314.
185. Zhang X., Qin X., Tong N., Zhao X., Gong Y., Shi Y., Wu X. // *Exp. Eye Res.* 2012. V. 94. № 1. P. 98–108. doi: 10.1016/j.exer.2011.11.013.
186. Zhang Z.Y., Schluesener H.J. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013. V. 72. № 3. P. 178–185. doi: 10.1097/NEN.0b013e318283114a.
187. Benito E., Urbanke H., Ramachandran B., Barth J., Halder R., Awasthi A., Jain G., Capece V., Burkhardt S., Navarro-Sala M., et al. // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 9. P. 3572–3584. doi: 10.1172/JCI79942.
188. Guan J.S., Haggarty S.J., Giacometti E., Dannenberg J.H., Joseph N., Gao J., Nieland T.J.F., Zhou Y., Wang X., Mazitschek R., et al. // *Nature.* 2009. V. 459. № 7243. P. 55–60. doi: 10.1038/nature07925.
189. Akhtar M.W., Raingo J., Nelson E.D., Montgomery R.L., Olson E.N., Kavalali E.T., Monteggia L.M. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 25. P. 8288–8297. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0097-09.2009.
190. McQuown S.C., Barrett R.M., Matheos D.P., Post R.J., Rogge G.A., Alenghat T., Mullican S.E., Jones S., Rusche J.R., Lazar M.A., et al. // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 2. P. 764–774. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5052-10.2011.
191. Bardai F.H., D’Mello S.R. // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 5. P. 1746–1751. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5704-10.2011.
192. Bali P., Pranpat M., Bradner J., Balasis M., Fiskus W., Guo F., Rocha K., Kumaraswamy S., Boyapalle S., Atadja P., et al. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 29. P. 26729–26734. doi: 10.1074/jbc.C500186200.
193. Zhao Z., Xu H., Gong W. // *Protein Pept. Lett.* 2010. V. 17.

- № 5. P. 555–558. doi: 10.2174/092986610791112620.
194. Ding H., Dolan P.J., Johnson G.V. // *J. Neurochem.* 2008. V. 106. № 5. P. 2119–2130. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05564.x.
195. Chen S., Owens G.C., Makarenkova H., Edelman D.B. // *PLoS One.* 2010. V. 5. № 5. P. e10848. doi: 10.1371/journal.pone.0010848.
196. Rivieccio M.A., Brochier C., Willis D.E., Walker B.A., D'Annibale M.A., McLaughlin K., Siddiq A., Kozikowski A.P., Jaffrey S.R., Twiss J.L., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 46. P. 19599–19604. doi: 10.1073/pnas.0907935106.
197. Bolger T.A., Yao T.P. // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 41. P. 9544–9553. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1826-05.2005.
198. Gao J., Wang W.Y., Mao Y.W., Graff J., Guan J.S., Pan L., Pan L., Mak G., Kim D., Su S.C., et al. // *Nature.* 2010. V. 466. № 7310. P. 1105–1109. doi: 10.1038/nature09271.
199. Julien C., Tremblay C., Emond V., Lebbadi M., Salem N., Jr., Bennett D.A., Calon F. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009. V. 68. № 1. P. 48–58. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181922348.
200. Endres K., Fahrenholz F. // *FEBS J.* 2010. V. 277. № 7. P. 1585–1596. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07566.x.
201. Kawamura Y., Uchijima Y., Horike N., Tonami K., Nishiyama K., Amano T., Asano T., Kurihara Y., Kurihara H. // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. № 8. P. 2817–2828. doi: 10.1172/JCI42020.
202. Kim S.H., Lu H.F., Alano C.C. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 3. P. e14731. doi: 10.1371/journal.pone.0014731.
203. Yang S.S., Zhang R., Wang G., Zhang Y.F. // *Transl. Neurodegener.* 2017. V. 6. P. 19. doi: 10.1186/s40035-017-0089-1.
204. Sweeney P., Park H., Baumann M., Dunlop J., Frydman J., Kopito R., McCampbell A., Leblanc G., Venkateswaran A., Nurmi A., et al. // *Transl. Neurodegener.* 2017. V. 6. P. 6. doi: 10.1186/s40035-017-0077-5.
205. Weydt P., La Spada A.R. // *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2006. V. 10. № 4. P. 505–513. doi: 10.1517/14728222.10.4.505.
206. Gandhi J., Antonelli A.C., Afridi A., Vatsia S., Joshi G., Romanov V., Murray I.V.J., Khan S.A. // *Rev. Neurosci.* 2019. V. 30. № 4. P. 339–358. doi: 10.1515/revneuro-2016-0035.
207. Chung C.G., Lee H., Lee S.B. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2018. V. 75. № 17. P. 3159–3180. doi: 10.1007/s00018-018-2854-4.
208. Ross C.A., Poirier M.A. // *Nat. Med.* 2004. V. 10 Suppl. P. S10–17. doi: 10.1038/nm1066.
209. Kaplan B., Ratner V., Haas E. // *J. Mol. Neurosci.* 2003. V. 20. № 2. P. 83–92. doi: 10.1385/JMN:20:2:83.
210. Lavedan C. // *Genome Res.* 1998. V. 8. № 9. P. 871–880. doi: 10.1101/gr.8.9.871.
211. Тарасова Т.В., Лыткина О.А., Роман А.Ю., Бачурин С.О., Устюгов А.А. // *ДАН.* 2016. Т. 466. № 5. С. 620–623. doi: 10.7868/S0869565216050285.
212. Kim W.S., Kagedal K., Halliday G.M. // *Alzheimers Res. Ther.* 2014. V. 6. № 5. P. 73. doi: 10.1186/s13195-014-0073-2.
213. Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Jakes R., Goedert M. // *Nature.* 1997. V. 388. № 6645. P. 839–840. doi: 10.1038/42166.
214. Mahul-Mellier A.L., Bartscher J., Maharjan N., Weerens L., Croisier M., Kuttler F., Leleu M., Knott G.W., Lashuel H.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117. № 9. P. 4971–4982. doi: 10.1073/pnas.1913904117.
215. Кохан В., Ванькин Г., Нинкина Н., Бачурин С., Шамакина И. // *Вопр. наркологии.* 2012. № 1. P. 70–83.
216. Galasko D. // *Neurol. Clin.* 2017. V. 35. № 2. P. 325–338. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.004.
217. Kosaka K. // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2014. V. 90. № 8. P. 301–306. doi: 10.2183/pjab.90.301.
218. Sanford A.M. // *Clin. Geriatr. Med.* 2018. V. 34. № 4. P. 603–615. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007.
219. Chartier-Harlin M.C., Crawford F., Houlden H., Warren A., Hughes D., Fidani L., Goate A., Rossor M., Roques P., Hardy J., et al. // *Nature.* 1991. V. 353. № 6347. P. 844–846. doi: 10.1038/353844a0.
220. Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M., Brown J., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., James L., et al. // *Nature.* 1991. V. 349. № 6311. P. 704–706. doi: 10.1038/349704a0.
221. Haass C., Selkoe D.J. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 8. № 2. P. 101–112. doi: 10.1038/nrm2101.
222. Dinamarca M.C., Rios J.A., Inestrosa N.C. // *Front. Physiol.* 2012. V. 3. P. 464. doi: 10.3389/fphys.2012.00464.
223. Lashuel H.A., Hartley D., Petre B.M., Walz T., Lansbury P.T., Jr. // *Nature.* 2002. V. 418. № 6895. P. 291. doi: 10.1038/418291a.
224. Lin H., Bhatia R., Lal R. // *FASEB J.* 2001. V. 15. № 13. P. 2433–2444. doi: 10.1096/fj.01-0377com.
225. Shankar G.M., Bloodgood B.L., Townsend M., Walsh D.M., Selkoe D.J., Sabatini B.L. // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 11. P. 2866–2875. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4970-06.2007.
226. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H., Garcia-Munoz A., Shepardson N.E., Smith I., Brett F.M., Farrell M.A., Rowan M.J., Lemere C.A., et al. // *Nat. Med.* 2008. V. 14. № 8. P. 837–842. doi: 10.1038/nm1782.
227. Li S., Hong S., Shepardson N.E., Walsh D.M., Shankar G.M., Selkoe D. // *Neuron.* 2009. V. 62. № 6. P. 788–801. doi: 10.1016/j.neuron.2009.05.012.
228. Bourdenx M., Koulakiotis N.S., Sanoudou D., Bezard E., Dehay B., Tsarobopoulos A. // *Prog. Neurobiol.* 2017. V. 155. P. 171–193. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.07.003.
229. Gomes G.M., Dalmolin G.D., Bar J., Karpova A., Mello C.F., Kreutz M.R., Rubin M.A. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 6. P. e99184. doi: 10.1371/journal.pone.0099184.
230. Talantova M., Sanz-Blasco S., Zhang X., Xia P., Akhtar M.W., Okamoto S., Dziewczapolski G., Nakamura T., Cao G., Pratt A.E., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 27. P. E2518–2527. doi: 10.1073/pnas.1306832110.
231. Roberson E.D., Scearce-Levie K., Palop J.J., Yan F., Cheng I.H., Wu T., Gerstein H., Yu G.Q., Mucke L. // *Science.* 2007. V. 316. № 5825. P. 750–754. doi: 10.1126/science.1141736.
232. Frost B., Gotz J., Feany M.B. // *Trends Cell Biol.* 2015. V. 25. № 1. P. 46–53. doi: 10.1016/j.tcb.2014.07.005.
233. Santacruz K., Lewis J., Spirets T., Paulson J., Kotilinek L., Ingelsson M., Guimaraes A., DeTure M., Ramsden M., McGowan E., et al. // *Science.* 2005. V. 309. № 5733. P. 476–481. doi: 10.1126/science.1113694.
234. Zilka N., Kontseikova E., Novak M. // *J. Alzheimers Dis.* 2008. V. 15. № 2. P. 169–179. doi: 10.3233/jad-2008-15203.
235. Kovacech B., Skrabana R., Novak M. // *Neurodegener. Dis.* 2010. V. 7. № 1–3. P. 24–27. doi: 10.1159/000283478.
236. Novak M., Kabat J., Wischik C.M. // *EMBO J.* 1993. V. 12. № 1. P. 365–370.
237. Wischik C.M., Novak M., Thogersen H.C., Edwards P.C., Runswick M.J., Jakes R., Walker J.E., Milstein C., Roth M., Klug A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. V. 85. № 12. P. 4506–4510. doi: 10.1073/pnas.85.12.4506.
238. Wischik C.M., Novak M., Edwards P.C., Klug A., Tichelaar W., Crowther R.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. V. 85. № 13. P. 4884–4888. doi: 10.1073/pnas.85.13.4884.
239. Dickey C.A., Petrucelli L. // *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2006. V. 10. № 5. P. 665–676. doi: 10.1517/14728222.10.5.665.
240. Pickhardt M., von Bergen M., Gazova Z., Hascher A., Biernat J., Mandelkow E.-M., Mandelkow E. // *Curr. Alzheimer Res.* 2005. V. 2. № 2. P. 219–226. doi: 10.2174/1567205053585891.
241. Necula M., Chirita C.N., Kuret J. // *Biochemistry.* 2005.

- V. 44. № 30. P. 10227–10237. doi: 10.1021/bi050387o.
242. Wischik C.M., Edwards P.C., Lai R.Y., Roth M., Harrington C.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. V. 93. № 20. P. 11213–11218. doi: 10.1073/pnas.93.20.11213.
243. Iqbal K., Grundke-Iqbal I. // *Cell. Mol. Life Sci*. 2007. V. 64. № 17. P. 2234–2244. doi: 10.1007/s00018-007-7221-9.
244. Iqbal K., Grundke-Iqbal I. // *Curr. Drug. Targets*. 2004. V. 5. № 6. P. 495–502. doi: 10.2174/1389450043345254.
245. Zhang B., Maiti A., Shively S., Lakhani F., McDonald-Jones G., Bruce J., Lee E.B., Xie S.X., Joyce S., Li C., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. № 1. P. 227–231. doi: 10.1073/pnas.0406361102.
246. Dickey C.A., Ash P., Klosak N., Lee W.C., Petrucelli L., Hutton M., Eckman C.B. // *Mol. Neurodegener*. 2006. V. 1. P. 6. doi: 10.1186/1750-1326-1-6.
247. Dickey C.A., Eriksen J., Kamal A., Burrows F., Kasibhatla S., Eckman C.B., Hutton M., Petrucelli L. // *Curr. Alzheimer Res*. 2005. V. 2. № 2. P. 231–238. doi: 10.2174/1567205053585927.
248. Tabira T. // *Tohoku J. Exp. Med*. 2010. V. 220. № 2. P. 95–106. doi: 10.1620/tjem.220.95.
249. Schneider A., Mandelkow E. // *Neurotherapeutics*. 2008. V. 5. № 3. P. 443–457. doi: 10.1016/j.nurt.2008.05.006.
250. Taniguchi T., Sumida M., Hiraoka S., Tomoo K., Kakehi T., Minoura K., Sugiyama S., Inaka K., Ishida T., Saito N., et al. // *FEBS Lett*. 2005. V. 579. № 6. P. 1399–1404. doi: 10.1016/j.febslet.2005.01.039.
251. Sigurdsson E.M., Scholtzova H., Mehta P.D., Frangione B., Wisniewski T. // *Am. J. Pathol*. 2001. V. 159. № 2. P. 439–447. doi: 10.1016/s0002-9440(10)61715-4.
252. Janus C., Pearson J., McLaurin J., Mathews P.M., Jiang Y., Schmidt S.D., Chishti M.A., Horne P., Heslin D., French J., et al. // *Nature*. 2000. V. 408. № 6815. P. 979–982. doi: 10.1038/35050110.
253. Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Wood K., Khan K., et al. // *Nature*. 1999. V. 400. № 6740. P. 173–177. doi: 10.1038/22124.
254. Boutajangout A., Quartermain D., Sigurdsson E.M. // *J. Neurosci*. 2010. V. 30. № 49. P. 16559–16566. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4363-10.2010.
255. Asuni A.A., Boutajangout A., Quartermain D., Sigurdsson E.M. // *J. Neurosci*. 2007. V. 27. № 34. P. 9115–9129. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2361-07.2007.
256. Blokhuis A.M., Groen E.J., Koppers M., van den Berg L.H., Pasterkamp R.J. // *Acta Neuropathol*. 2013. V. 125. № 6. P. 777–794. doi: 10.1007/s00401-013-1125-6.
257. Prasad A., Bharathi V., Sivalingam V., Girdhar A., Patel B.K. // *Front. Mol. Neurosci*. 2019. V. 12. P. 25. doi: 10.3389/fnmol.2019.00025.
258. Arrasate M., Finkbeiner S. // *Exp. Neurol*. 2012. V. 238. № 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.013.
259. Finkbeiner S. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2011. V. 3. № 6. P. a007476. doi: 10.1101/cshperspect.a007476.