

## Роль $\beta$ -амілоїду в нормі та при хворобі Альцгеймера

Ю.М. Тищенко, О.О. Лук'янець

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: t-y@ukr.net

*Хвороба Альцгеймера (ХА) є нейродегенеративним захворюванням, яке характеризується прогресуючими когнітивними порушеннями і втратою пам'яті. Патогенез ХА складний, залежить від багатьох факторів і досі не до кінця вивчений. Позаклітинні відкладення пептиду амілоїду- $\beta$  ( $A\beta$ ) у вигляді сенільних бляшок, утворення внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків та масивна нейронна втрата розглядаються як основні патологічні ознаки ХА. Проте останнім часом з'явилось багато даних, які вказують і на інші шляхи, задіяні в патогенезі цього захворювання. Метою нашого огляду був аналіз існуючих даних щодо фізіологічної ролі  $A\beta$  у мозку за нормальних умов та його патологічної ролі у виникненні ХА.*

*Ключові слова: амілоїд- $\beta$ ; хвороба Альцгеймера; когнітивні функції; нейродегенерація.*

### ВСТУП

Хвороба Альцгеймера – найбільш поширена причина деменції у похилому віці [1]. Старіння населення планети призводить до загострення цієї проблеми та збільшення кількості хворих вдвічі кожні 20 років, і таким чином очікується, що число людей з ХА до 2050 р. досягне 152 млн [2].

Відмінною рисою ХА є сенільні бляшки у пошкоджених ділянках мозку, які містять нерозчинні відкладення  $A\beta$ . Останній являє собою пептид, котрий утворюється під час амілоїдогенного процесингу білка-попередника амілоїду (APP, amyloid precursor protein; рис. 1).  $A\beta$  має здатність до самоагрегації і може існувати у вигляді мономерів, димерів або олігомерів, які, в свою чергу, утворюють фібрили, що мають пластинчасту структуру (рис. 2) і відкладаються з утворенням екстрацелюлярних (сенільних) бляшок [3]. Сенільні бляшки вперше було описано Алоїсом Альцгеймером більш ніж 100 років тому,  $A\beta$  було відкрито понад 30 років тому. Вивчення нормальної функції  $A\beta$  в процесі розвитку та

© Ю.М. Тищенко, О.О. Лук'янець

гомеостазі допоможе зрозуміти його роль у патогенезі ХА [4].

На відміну від накопичень у вигляді бляшок, що виявляють при патологічних станах, в здоровому мозку пептиди  $A\beta$  продукуються в менших концентраціях і виконують певні фізіологічні функції, які наразі повністю не вивчено. Для вдосконалення розробки методів терапії ХА, слід отримати кращу оцінку молекулярних та когнітивних впливів різних форм  $A\beta$ .

### Роль $\beta$ -амілоїду у фізіологічних умовах

За останні 25 років було проведено багато досліджень і отримано велику кількість даних стосовно фізико-хімічної та біологічної активності пептиду  $A\beta$ , що є головним компонентом  $\beta$ -амілоїдних відкладень у мозку хворих на ХА.  $A\beta$ , який утворюється у мозку та навколишніх тканинах, вважався побічним продуктом каталізу APP без будь-якої нормальної фізіологічної функції [5]. APP – інтегральний мембранний білок, що має високу спорідненість до міді, бере участь у розвитку мозку, синаптогенезі та адгезії

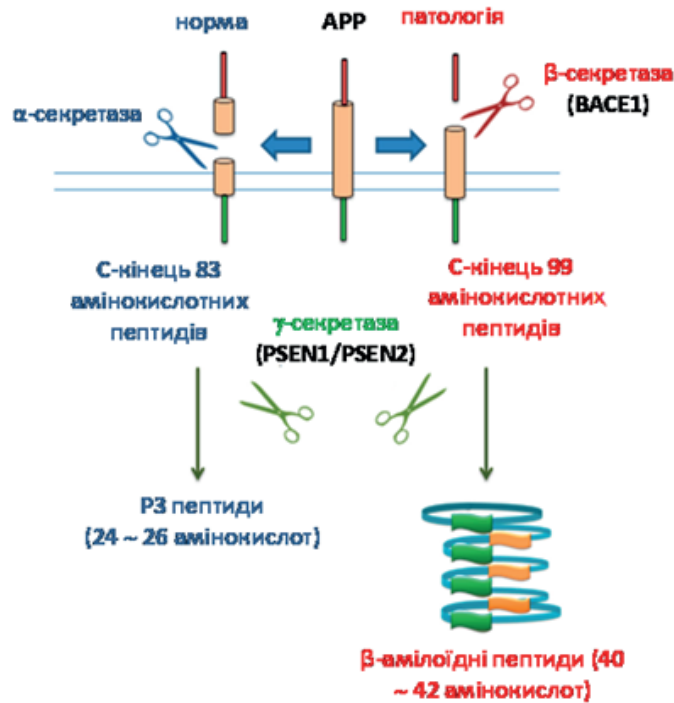


Рис. 1. Схема утворення β-амілоїду. Розщеплення APP за допомогою α- та γ-секретази на пептиди P3 (1–24 ~ 1–26 амінокислоти) показано синім кольором. Внаслідок мутації генів цієї системи або інших факторів, може відбуватися неправильне розщеплення і утворюються пептидні фрагменти, які важко метаболізуються (1–40 ~ 1–42 амінокислоти). Позначення: PSEN1 – пресенілін-1; PSEN2 – пресенілін-2; BACE1 – β-секретаза-1; APP-білок-попередник амілоїду [55]

клітин, і потрібен для розвитку нейронів. Більше того, APP-антитіла блокують формування пам'яті [3]. При розщепленні APP β-секретазами утворюється фрагмент C99, який далі розщеплюється γ-секретазами з утворенням Aβ (див. рис. 1). Мутації APP та субодиниць γ-секретазного комплексу є найбільш поширеною причиною розвитку ранньої ХА [6].

Aβ складається з 39–42 амінокислотних залишків. Дві основні його форми, Aβ-40 та

Aβ-42, відрізняються лише двома залишками, але демонструють різні біофізичні, біологічні та клінічні характеристики. Aβ-42 є більш нейротоксичним, агрегує набагато швидше і переважає в сенільних бляшках пацієнтів з ХА [7].

Наразі відомо про подвійну роль Aβ в організмі. Незважаючи на те, що пептиди Aβ продукуються у великій кількості під час патологічних процесів, вони також є в мозку в невеликій кількості за нормальних умов,

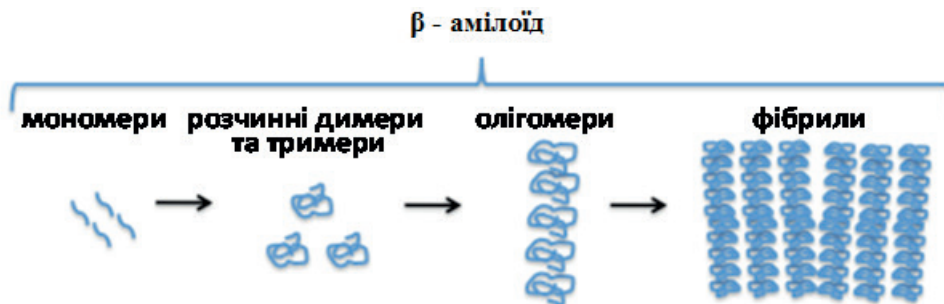


Рис. 2. Схематичне представлення різних форм β-амілоїду: мономер, розчинні димери та тримери, олігомери та фібрили [3]

зокрема, під час синаптичної активності. Беручи до уваги позитивні та негативні ефекти  $A\beta$ , була висловлена думка, що він має подвійний вплив: нейротрофічний або нейротоксичний. Ці ефекти, ймовірно, залежать від різних чинників, як відносна концентрація, клітинне оточення та вік індивіда. В невеликих фізіологічних концентраціях  $A\beta$  може відігравати ключову роль у регулюванні синаптичної пластичності, покращенні когнітивних функцій. Водночас накопичення високих концентрацій  $A\beta$ , у поєднанні з віковими порушеннями, викликає дисрегуляцію та втрату синаптичної функції, як відбувається при ХА [8].

У високих концентраціях (від нано- до мікромолярних)  $A\beta$  спричиняє добре відомий пошкоджуючий ефект, який, в свою чергу, призводить до деменції [9], діє нейротоксично та провокує клітинну смерть [3]. У невеликій концентрації (пікомолярній) він позитивно впливає на нейротрансмісію та пам'ять, виступає трофічним сигналом [10].  $A\beta$  є лігандом для великої кількості різноманітних рецепторів та інших молекул, бере участь у регуляції відповіді на численні стресогенні фактори навколишнього середовища, і здатен індукувати протизапальну активність [5]. Крім того, в низьких концентраціях він може відігравати роль антиоксиданта, завдяки своїм властивостям приєднувати молекули певних металів (Cu, Fe, Zn) і таким чином запобігати їх участі в окисно-відновних реакціях з іншими лігандами. Отже,  $A\beta$  має здатність функціонувати як хелатор і антиоксидантна молекула. Вивільнення  $A\beta$  у відповідь на поранення або хворобу виявляється корисним і діє нейропротекторно під час окисного стресу, після чого відбувається його кліренс (очищення організму від надлишку). Якщо кліренс негативний і не компенсує надлишкове утворення  $A\beta$ , його прогресуюче накопичення призводить до утворення  $H_2O_2$ , яке перевищує можливості антиоксидантної захисної системи організму, і активних форм кисню. Таким чином,  $A\beta$  може не

виявляти безпосередню токсичну дію, але опосередковано впливати на утворення  $H_2O_2$ , яке викликає окисне пошкодження і нейронну дисфункцію [3]. Зважаючи на численні дані досліджень, багато зусиль спрямовано на те, щоб зрозуміти фізіологічну роль  $A\beta$  у мозку, зокрема, його роль у синаптичній пластичності та виживанні нейронів.

### **Роль $\beta$ -амілоїду у виникненні хвороби Альцгеймера**

Відомо, що  $A\beta$  було ідентифіковано як основний компонент сенільних бляшок, які є головною відзнакою ХА. З того часу багато зусиль дослідників спрямовано на те, щоб досконало вивчити його роль у виникненні цієї форми деменції [12].

Вміст розчинного  $A\beta$  у паренхімі медіальної скроневої звивини підвищуються під час раннього продромального періоду ХА, за роки до появи бляшок або суттєвої нейродегенерації [4]. Амілоїдні бляшки складаються з неправильно згорнутого  $A\beta$ . Він утворений з 40 або 42 амінокислот ( $A\beta$ -40 та  $A\beta$ -42).  $A\beta$ -42 частіше наявний у бляшках завдяки більшій здатності утворювати нерозчинні фібрили і накопичується в нейронному ендоплазматичному ретикулумі [13] та в позаклітинному просторі [14]. Амілоїдні відкладення не завжди відповідають стереотипній моделі розвитку, але як правило з'являються у неокортексі, і тільки потім поширюються у підкірковій структурі. На відміну від нейрофібрилярних клубків, амілоїдні бляшки меншою мірою вражають енторинальну кору та гіпокампальну формацію [15].

Продуктування  $A\beta$  у нормі врівноважується декількома процесами, включаючи протеолітичне розщеплення, клітинно-опосередкований кліренс (який в свою чергу може включати протеолітичне розщеплення), активний транспорт з мозку та відкладення у вигляді нерозчинних сполук. Великий обсяг даних свідчить про те, що протеолітичне розщеплення являє собою важливу детермі-

нанту вмісту А $\beta$  у мозку, а значить, і патології, пов'язаної з А $\beta$  [16].

Пошкодження нервів може бути наслідком перетворення нетоксичних у нормі мономерів А $\beta$  у токсичні олігомери [17], тоді як більші полімери та волокна, які часто утворюють бляшки, можуть бути не настільки токсичними [18]. Патологічне накопичення олігомерів А $\beta$  у ділянці нервових закінчень призводить до синаптичного пошкодження і, зрештою, до нейродегенерації при ХА [19]. Синаптичне пошкодження є важливою анатомічною ознакою ступеня клінічних порушень [8].

### **Молекулярні механізми нейродегенеративних процесів при хворобі Альцгеймера**

Основними молекулярними механізмами патогенезу нейродегенеративних захворювань (НДЗ) зараз вважаються процеси оксидативного пошкодження та ексайтотоксичність. Глутаматергічна теорія нейродегенеративних захворювань, що була запропонована ще у 1999 р., залишається домінуючою. Хоча все ще не зрозуміло, чи є оксидативне пошкодження первинним у патофізіології НДЗ, вочевидь, цей механізм задіяний у патогенезі багатьох нейрональних порушень. Окрім цих механізмів, для НДЗ характерна недостатність деяких нейромедіаторів, а також зниження кількості нейронів в окремих структурах, тобто вибірковість ураження нервових клітин. Причиною загибелі останніх є, як правило, апоптоз або некроз [20].

Нейрони надзвичайно чутливі до вмісту АТФ, яка потрібна для аксонального транспорту, підтримання градієнта іонів та мембранного потенціалу, а також утворення синаптичних пухирців. Продукція АТФ у нейронах здебільшого залежить від окисного фосфорилування. Таким чином, нормальне функціонування мітохондрій необхідне для нейронної функції. Нейродегенеративні процеси пов'язані з втратою фізіологічної цілісності, включаючи дисбаланс у протеостазі та посилення мітохондріальної дис-

функції, що може бути викликано порушенням аутофагії та її підтипу мітохондріальної аутофагії (мітофагії). Аутофагія це процес, при якому клітинні компоненти розщеплюються та утилізуються всередині клітини. Вона може відбуватися при неспецифічному клітинному перетравленні органел або незв'язаних білків у разі нестачі поживних речовин, а також для ліквідації специфічних пошкоджених або зайвих органел. Старіння та пов'язані з ним патології супроводжуються скороченням аутофагії [21], і нові дані свідчать про те, що покращення її регуляції може затримати початок і полегшити симптоми нейродегенерації, пов'язаної зі старінням [22]. Погіршення аутофагії спричинює нейродегенерацію у мишей [23] і впливає на розвиток декількох нейродегенеративних захворювань у людей [24]. Мітохондрії, які часто називають «електростанцією» клітини, виробляють клітинну енергію в формі АТФ. Проте у великій кількості досліджень встановлено додаткові і синергетичні ролі мітохондрій у регуляції клітинного гомеостазу [24]. Мітохондріальна дисфункція вважається ознакою старіння [25] і виражається у апоптозі, нестабільності геному, запаленні і метаболічних розладах [26]. Термін «мітофагія» вперше був запропонований доктором Лемастером у 2005 р. З того часу мітофагію пов'язують з різними захворюваннями, включаючи такі нейродегенеративні порушення, як ХА, а також з нормальним фізіологічним старінням [24].

Нині існує декілька теорій механізму виникнення ХА, серед яких ацетилхолінова, мітохондріальна, кальцієва, метаболічна та інші. І дійсно, у низці наших праць показано вплив А $\beta$  на функцію мітохондрій [27–29], кальцієві канали, мембрани нейронів і кальцієвий гомеостаз. Численні дані свідчать про те, що ХА може виникати внаслідок порушень в убіквітин-протеасомній системі, яка відіграє важливу роль у регулюванні багатьох клітинних функцій [29]. Ця система важлива для нелізосомального розщеплення

та утилізації короткоживучих, неправильно звернутих, мутантних та пошкоджених білків в еукаріотних клітинах. Структурний та функціональний дефіцит у протеасомах 26S та 20S може спричинити ХА. Також убіквітин-мутантні білки можуть знаходитись в бляшках та вузлах, і виступати медіаторами  $A\beta$ -залежної нейротоксичності [30]. Агреговані окиснені білки у мозку з ХА можуть викликати подальше зниження протеасомної активності, яка відповідає за утилізацію пошкоджених білків. Дослідження показують взаємозалежність  $A\beta$  та протеасомного шляху перетворення, коли пептид може ослаблювати протеасомну функцію [31]. Баланс між утворенням та розщепленням  $A\beta$  відіграє важливу роль у накопиченні його в нейронах, і це показує, що убіквітин-протеасомна система необхідна для метаболічного розщеплення пептиду [32]. Олігомери  $A\beta$ -40 та  $A\beta$ -42 впливають на протеасомну активність, значно знижуючи хімотрипсину-, трипсину-, та пептидилглутаматподібну активність протеасом [33].

### **Вплив $\beta$ -амілоїду на процеси навчання, пам'яті та поведінкові реакції**

Багато досліджень показують, що підвищення вмісту та накопичення  $A\beta$  призводить до когнітивної дисфункції, включаючи дефіцит пам'яті [34]. Внутрішньомозкові введення високих концентрацій  $A\beta$  (від нано- до пікомолярних) порушує просторову пам'ять, а також короточасну і робочу пам'ять у гризунів [35, 36].

Накопичення  $A\beta$  (амілоїдних бляшок) зовні нейронів та патологічних форм  $\tau$ -білка ( $\tau$ -вузлів) всередині них є двома основними змінами в мозку, які викликають пошкодження та руйнування нейронів, яке, в свою чергу, викликає втрату пам'яті та інші когнітивні порушення. Зміни в мозку наростають, передача інформації в синапсах порушується, велика їх кількість перестає працювати і нейрони гинуть [37].

Деякі вчені вважають, що саме розчинні олігомери  $A\beta$ , а не великі його агрегати або

накопичення, відповідальні за порушення механізмів, що лежать в основі процесів навчання та пам'яті. На відміну від накопичень, що виявляють при патологічних станах, в здоровому мозку пептиди  $A\beta$  продукуються в менших концентраціях, приблизно 200–1000 пмоль/л, де  $A\beta$ -42 продукується менше, а  $A\beta$ -40 більше [11]. Точну фізіологічну роль цих концентрацій пептидів  $A\beta$  за нормальних умов ще варто з'ясувати [38].  $A\beta$ -42, який найчастіше пов'язують з порушеннями пам'яті, може також стимулювати її покращення. Пояснення цього полягає в тому, що протилежні ефекти  $A\beta$  залежать від його відносних концентрацій (рис. 3). Так, з одного боку, низькі фізіологічні концентрації  $A\beta$  можуть позитивно впливати на процеси навчання та пам'яті. З іншого боку, патологічні порушення цієї регуляції спричиняють хронічне накопичення розчинного  $A\beta$  та синаптичну дисфункцію [8].

$A\beta$  у пікомолярних концентраціях підвищує синаптичну пластичність та навчання і пам'ять підсиленням довготривалої потенціалі синаптичної передачі у гіпокампі. При цьому підвищується вивільнення нейротрансмітера та активація рецепторів [39]. Проте важливо відзначити, що тривала дія  $A\beta$  пов'язана з виникненням стійкості, яка призводить до зниження вираженості його дії. Багато досліджень впливу нейротрансмітерів на пам'ять показують, що в той час як низькі (фізіологічні) дози посилюють її, високі (патологічні) дози – пригнічують [40]. Це явище відоме як гормезис [41]. Було виявлено, що високі дози  $A\beta$  погіршують пам'ять у мишей [42].

На результати досліджень, що показують наявність кореляції між  $A\beta$  та ступенем тяжкості когнітивних порушень, впливають багато факторів, таких як характеристика досліджуваної вікової групи, досліджувана анатомічна ділянка, патологічні методи, типи  $A\beta$  та методика обчислення, критерії оцінки когнітивних функцій, діапазон та домен досліджуваних когнітивних порушень, та

суворість оцінювання супутніх патологічних процесів [43].

### Терапевтичні підходи до лікування хвороби Альцгеймера

Жоден з доступних нині фармакологічних препаратів не може уповільнити або зупинити пошкодження та руйнування нейронів, яке призводить до смерті при ХА. Запропоновано шість лікарських препаратів для її лікування і схвалено Американською Комісією з контролю за лікарськими засобами та харчовими продуктами (FDA) – ривастигмін, галантамін, донепезил, мемантин, комбінація мемантину з донепезилом та такрин (він зараз знятий з виробництва у Сполучених Штатах). За виключенням мемантину, ці ліки тимчасово пом'якшують симптоми, збільшуючи кількість нейротрансмітерів у мозку. Мемантин блокує певні рецептори в мозку, не допускаючи їх стимуляції, яка може пошкоджувати нервові клітини. Ефективність цих ліків відрізняється у різних людей [1]. В експериментах на щурах також вивчали вплив цього препарату на процеси пам'яті [44, 45].

Багато факторів ускладнює розробку ефективних ліків від ХА. Це їх висока вартість, відносно довгий період часу, потрібний для спостережень за впливом

препарату на розвиток хвороби, і структура мозку, котрий захищений гематоенцефалічним бар'єром, через який можуть проникати лише деякі специфічні молекули речовин малого розміру [37].

Раніше при проведенні лікування ХА увага, головним чином, приділялася покращенню пам'яті через активацію холінергічної нейротрансмісії [46], а наразі почали використовувати антиоксиданти [47] та блокатори кальцієвих каналів [48]. В останні роки зусилля спрямовувались на зменшення відкладень А $\beta$  та  $\tau$ -білка. Альтернативний підхід полягає в захисті специфічних нейронних популяцій та посиленні синаптичних формацій та нейрогенезу. Нині тестується декілька методів зменшення накопичення А $\beta$ , включаючи молекули-антиагреганти, які блокують олігомери та фібрили; регулятори протеолізу APP, які блокують  $\beta$ - або  $\gamma$ -секретазний метаболічний шлях або підсилюють  $\alpha$ -секретазну активність; регуляцію метаболізму APP регуляцією обміну холестерину та ліпідів; зменшення продукції APP (наприклад, miRNK); посилення розщеплення А $\beta$  антитілами та шаперонами (наприклад, HSP70); посилення розщеплення лізосомальним та протеасомальним шляхом; блокування сигнальних шляхів та рецепторів, що активуються

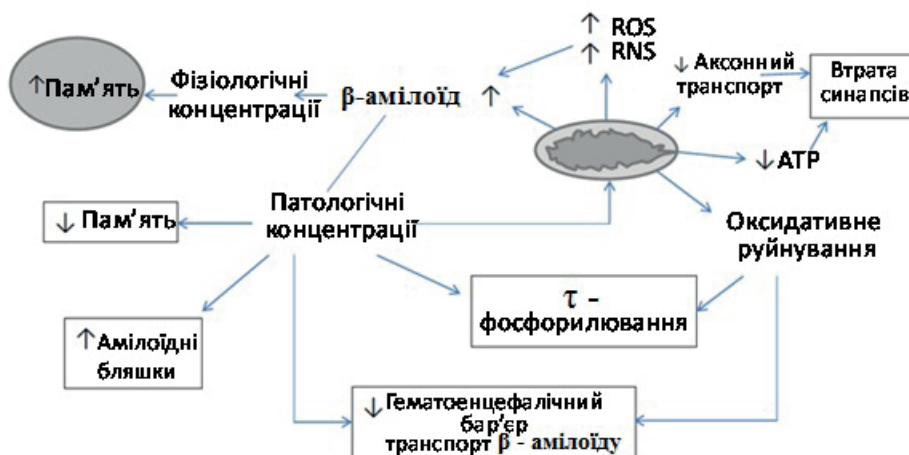


Рис. 3. Роль  $\beta$ -амілоїду в регуляції пам'яті. Позначення: ROS – реактивні форми кисню; RNS – реактивні форми азоту [42]

нейротоксичними олігомерами  $A\beta$  (наприклад, Gyn кінза, GSK3 $\beta$  та CDK5 інгібітори та блокатори глутаматних рецепторів) [49]. Нейропротекторні підходи включають використання нейротрофічних факторів (наприклад, нейротрофічний фактор головного мозку, фактор росту нервів), нейропротекторні пептиди (наприклад, церебrolізін [50], антиоксиданти (куркумін, вітамін E [51]) та блокатори кальцієвих каналів (наприклад, мемантин [52]).

$\tau$ -Білок також є важливою мішенню, і в цьому контексті нещодавні дослідження показали, що зменшення його вмісту може блокувати  $A\beta$ - та ексайтотоксичноіндуковану нейронну дисфункцію і таким чином стає ефективною стратегією для лікування ХА та пов'язаних з нею дисфункцій [53]. За допомогою таких компонентів, як літій, намагаються знизити продукцію  $\tau$ -білка або  $\tau$ -фосфорилування [54]. На додачу до традиційних методів та стратегій тестуються нові підходи, включаючи генну терапію, вакцинацію, зміни способу життя та підсилення нейрогенезу та інші [49]. Нефармакологічна терапія найчастіше застосовується для підтримання або покращення когнітивної функції, можливості самообслуговування у повсякденному житті, або загального покращення якості життя. Також вона може використовуватись для зменшення таких поведінкових симптомів, як депресія, апатія, тривожність, порушення сну, збудження та агресія. Прикладами є арт-терапія, фізичні вправи та тренування пам'яті. Так само, як і фармакологічне лікування, нефармакологічна терапія не може змінити хід хвороби [37].

**Ю.Н. Тищенко, Е.А. Лукьянец**

## **РОЛЬ В-АМИЛОИДА В НОРМЕ И ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется прогрессирующими когнитивными нарушениями и потерей памяти. Патогенез ее сложный, зависит от многих факторов и до сих

пор не до конца изучен. Внеклеточные отложения пептида  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ ) в виде сенильных бляшек, образование внутриклеточных нейрофибриллярных клубков и массивная нейронная потеря рассматриваются как основные патологические признаки БА. Однако в последнее время появилось много данных, которые указывают и другие пути, задействованные в патогенезе этой болезни. Целью обзора был анализ существующих данных о физиологической роли  $A\beta$  в мозгу при нормальных условиях и его патологической роли в возникновении БА.

Ключевые слова: амилоид- $\beta$ ; болезнь Альцгеймера; когнитивные функции; нейродегенерации.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**Yu. N. Tyshchenko, E.A. Lukyanetz**

## **THE ROLE OF BETA-AMYLOID IN NORM AND AT ALZHEIMER'S DISEASE**

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: t-y@ukr.net*

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive impairment and memory loss. The pathogenesis of AD is complex, depends on many factors, and has not yet been fully studied. Extracellular deposits of amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) peptide in the form of senile plaques, the formation of intracellular neurofibrillary tangles, and massive neuronal loss are considered as the main pathological signs of AD. However, recently there have been many data that indicate other pathways involved in the pathogenesis of AD. This review aims to analyze the existing data on the physiological role of  $A\beta$  in the brain under normal conditions and its pathological role in Alzheimer's disease.

Key words: amyloid- $\beta$ ; Alzheimer's disease; cognitive functions; neurodegeneration.

## **REFERENCES**

1. Alzheimer Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Dement. 2020.
2. Alzheimer's disease international. World Alzheimer Report 2019. Prim Care Ment Heal Older People. 2019;311-29.
3. C. Crdenas-Aguayo M del, C. Silva-Lucero M del, Cortes-Ortiz M, Jimnez-Ramos B, Gmez-Virgilio L, Ramrez-Rodrguez G, et al. Physiological role of amyloid beta in neural cells: The cellular trophic activity. In: Heinbockel T, ed. Neurochemistry. IntechOpen. 2014.

4. Luna S, Cameron DJ, Ethell DW. Amyloid- $\beta$  and APP deficiencies cause severe cerebrovascular defects: important work for an old villain. *PLoS One*. 2013 Sep 5;8(9).
5. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. Alzheimer's disease-associated amyloid  $\beta$ -protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One*. 2010 Mar 3;5(3):1-10.
6. Bhadbhade A, Cheng DW. Amyloid precursor protein processing in Alzheimer's disease. *Iran J Child Neurol*. 2012;6(1):1-4.
7. Wälti MA, Ravotti F, Arai H, Glabe CG, Wall JS, Böckmann A, et al. Atomic-resolution structure of a disease-relevant A $\beta$ (1-42) amyloid fibril. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Aug 23;113(34):E4976-84.
8. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid- $\beta$  protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J Neurosci*. 2007 Mar 14;27(11):2866-75.
9. Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fà M, Staniszewski A, Palmeri A, Arancio O. Picomolar amyloid- $\beta$  positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci*. 2008;28(53):14537-45.
10. Plant LD, Boyle JP, Smith IF, Peers C, Pearson HA. The production of amyloid  $\beta$  peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J Neurosci*. 2003;23(13):5531-5.
11. Cirrito JR, May PC, O'Dell MA, Taylor JW, Parsadanian M, Cramer JW, Audia JE, Nissen JS, Bales KR, Paul SM, DeMattos RB, Holtzman DM. In vivo assessment of brain interstitial fluid with microdialysis reveals plaque-associated changes in amyloid- $\beta$  metabolism and half-life. *J Neurosci*. 2003;23(26):8844-53.
12. Pearson HA, Peers C. Physiological roles for amyloid  $\beta$  peptides. *J Physiol*. 2006 Aug;575(Part 1):5-10.
13. Cuelllo AC. Intracellular and extracellular A $\beta$ , a tale of two neuropathologies. *Brain Pathol*. 2006;15(1):66-71.
14. Walsh DM, Tseng BP, Rydel RE, Podlisny MB, Selkoe DJ. The oligomerization of amyloid  $\beta$ -protein begins intracellularly in cells derived from human brain. *Biochemistry*. 2000;39(35):10831-9.
15. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70.
16. Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Watanabe K, Sekiguchi M, Hosoki E, et al. Identification of the major A $\beta$ 1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: Suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med*. 2000;6(2):143-50.
17. Glabe CC. Amyloid accumulation and pathogenesis of Alzheimer's disease: significance of monomeric, oligomeric and fibrillar A $\beta$ . *Subcell Biochem*. 2005;38:167-77.
18. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva J V., Rowan MJ, Selkoe DJ. Amyloid- $\beta$  oligomers: Their production, toxicity and therapeutic inhibition. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(4):552-7.
19. Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature*. 1999;399(June):A23-31.
20. Mikheyeva I.N. Molecular mechanisms of neurodegeneration in primary glaucoma pathogenesis, retino-neuroprotective action of melatonin. *Tavrisheskiy Med Vestn*. 2012;231-4.
21. Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146(5):682-95.
22. Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G. Can autophagy promote longevity? *Nat Cell Biol*. 2010;12(9):842-6.
23. Park D, Jeong H, Lee MN, Koh A, Kwon O, Yang YR, Noh J, Suh PG, Park H, Ryu SH. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Sci Rep*. 2016;6:21772.
24. Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A. New insight in the molecular mechanisms of neurodegenerative disease. *Indones Biomed J*. 2018;10(1):16-34.
25. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of aging longevity. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
26. Scheibye-knudsen M, Fang EF, Croteau DL, Bohr VA. Protecting the mitochondrial powerhouse. *trends Cell Biol*. 2015;25(3):158-70.
27. Kravenska Y, Nieznanska H, Nieznanski K, Lukyanetz E, Szewczyk A, Koprowski P. The monomers, oligomers, and fibrils of amyloid- $\beta$  inhibit the activity of mitoBKCa channels by a membrane-mediated mechanism. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 2020;1862(9):183337.
28. Kravenska EV, Chopovska VV, Yavorskaya EN, Lukyanetz EA. The role of mitochondria in the development of Alzheimer's disease. *Tavrisheskiy Med Biol Bull*. 2012;15(3/2):147-9.
29. Tu Y, Chen C, Pan J, Xu J, Zhou ZG, Wang CY. The ubiquitin proteasome pathway (UPP) in the regulation of cell cycle control and DNA damage repair and its implication in tumorigenesis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(8):726-38.
30. Song S, Kim SY, Hong YM, Jo DG, Lee JY, Shim SM, Chung CW, Seo SJ, Yoo YJ, Koh JY, Lee MC, Yates AJ, Ichijo H, Jung YK. Essential role of E2-25K/Hip-2 in mediating amyloid- $\beta$  neurotoxicity. *Mol Cell*. 2003;12(3):553-63.
31. Aaron Ciechanover and PB. The Ubiquitin Proteasome System in Neurodegenerative Diseases: Sometimes the Chicken, Sometimes the Egg Review. *Neuron*. 2003;40(2):427-46.
32. Bertrand P, Tseng, Kim N, Green, Julie L, Chan, Mathew Blurton-Jones and FML. A $\beta$  inhibits the proteasome and enhances amyloid and tauaccumulation. *Neurobiol Aging*. 2008;29(11):1607-18.
33. Gadhav K, Bolshette N, Ahire A, Pardeshi R, Thakur K, Trandafir C, Istrate A, Ahmed S, Lahkar M, Muresanu DF, Balea M. The ubiquitin proteasomal system: a potential target for the management of Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. 2016;20(7):1392-407.
34. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: Lessons from the Alzheimer's amyloid



- β-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(2):101-12.
35. Sipos E, Kurunczi A, Kasza Á, Horváth J, Felszeghy K, Laroche S, Toldi J, Párducz Á, Penke B, Penke Z. β-Amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: Implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2007;147(1):28-36.
  36. Maurice T, Lockhart BP, Privat A. Amnesia induced in mice by centrally administered β-amyloid peptides involves cholinergic dysfunction. *Brain Res.* 1996;706(2):181-93.
  37. Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement [Internet].* 2016;12(4):459-509. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
  38. Garcia-Osta A, Alberini CM. Amyloid beta mediates memory formation. *Learn Mem.* 2009;16(4):267-72.
  39. Morley J, Farr S, Banks W, Johnson S, Yamada K, Xu L. A physiological role for amyloid beta protein: Enhancement of learning and memory. *Nat Preced [Internet].* 2008 Jul 25 [cited 2020 Feb 24]; Available from: <http://www.nature.com/articles/npre.2008.2119.1>
  40. Morley JE, Farr SA, Nguyen AD, Xu F. What is the Physiological Function of Amyloid-Beta Protein? *J Nutr Heal Aging.* 2019 Mar 1;23(3):225-6.
  41. Morley JE, Farr SA. Hormesis and amyloid-β protein: Physiology or pathology? *J Alzheimer's Dis.* 2012;29(3):487-92.
  42. Morley JE, Farr SA. The role of amyloid-beta in the regulation of memory. *Biochem Pharmacol [Internet].* 2014;88(4):479-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.018>
  43. Peter T. Nelson, MD, PhD, Irina Alafuzoff, MD, PhD, Eileen H. Bigio, MD, Constantin Bouras, MD, Heiko Braak, MD, Nigel J. Cairns, PhD, FRCPATH, Rudolph J. Castellani, MD, Barbara J. Crain, MD, PhD, Peter Davies, PhD, Kelly Del Tredici, MD, PhD, Charles Du P. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(5):362–81.
  44. Tyshchenko YM, Lukyanetz EA. Effects of memantine on behavioral indices of rats in the open field. *Neurophysiology.* 2017;49(6):453-7.
  45. Kruchenko ZA, Gorbachenko VA, Chereda IS, Lukyanetz EA. Effect of memantine on motor behavioral phenomena in rats of different ages. *Neurophysiology.* 2014;46(5):448-51.
  46. Bergmann K, Tomlinson BE, Blessed G, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J.* 1978;2(6150):1457-9.
  47. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007;68(19):1588-95.
  48. Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21(2):136-43.
  49. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2010 Apr 22;19(R1):12-20.
  50. Rockenstein E, Adame A, Mante M, Moessler H, Windisch M, Masliah E. The neuroprotective effects of Cerebrolysin™ in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with improved behavioral performance. *J Neural Transm.* 2003;110(11):1313-27.
  51. Ringman J, Frautschy S, Cole G, Masterman D, Cummings J. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2005;2(2):131-6.
  52. Lipton S. The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: Low-affinity, uncompetitive antagonism. *Curr Alzheimer Res.* 2005;2(2):155-65.
  53. Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu GQ, Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid β-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science (80- ).* 2007 May 4;316(5825):750-4.
  54. Andorfer C, Kress Y, Espinoza M, De Silva R, Tucker KL, Barde YA, Duff K, Davies P. Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. *J Neurochem.* 2003;86(3):582-90.
  55. Wuli W, Tsai ST, Chiou TW, Harn HJ. Human-induced pluripotent stem cells and herbal small-molecule drugs for treatment of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).

*Матеріал надійшов  
до редакції 21.09.2020*