

6-бөлім	Раздел 6	Section 6
АДАМ ЖӘНЕ ЖАНУАРЛАР ФИЗИОЛОГИЯСЫ	ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ	HUMAN AND ANIMAL PHYSIOLOGY

УДК 57.085.23

¹Ш.К. Адамбеков, ¹Ш.Н. Аскарова*,
^{1,2}А.К. Цой, ¹Р.Б. Исаева, ²Т.М. Шалахметова

¹Центр Наук о Жизни, Назарбаев Университет, Республика Казахстан, г. Астана

²Казахский национальный университет имени аль-Фараби,
Республика Казахстан, г. Алматы

*E-mail: shaskarova@nu.edu.kz

Статины: потенциал в лечении болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) является широко распространённым хроническим нейродегенеративным заболеванием, поражающим людей в возрасте 65 лет и старше, против которого до сих пор не разработано эффективных методов лечения. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что долговременное применение гиполиподемических препаратов статинов снижает риск развития болезни Альцгеймера. В приведенном аналитическом обзоре литературы нами представлено несколько основных механизмов, через которые статины способны оказывать профилактическое действие на патофизиологические процессы развития БА, основные из них: контроль синтеза холестерина, регуляция ферментов, участвующих в синтезе β -амилоида и подавлении воспалительных процессов в сосудах головного мозга. Тем не менее вопрос о том, обладают ли статины терапевтическим эффектом при болезни Альцгеймера и насколько целесообразно их применение, все еще остается открытым.

Ключевые слова: β -амилоид, статины, холестерин, гематоэнцефалический барьер.

Sh. Adambekov, Sh. Askarova, A. Tsoy, R.B. Isayeva, T.M. Shalakhmetova

Statins: the potential in treating Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a widespread chronic neurodegenerative disease which affects people of 65 and older. Currently, there are no known effective methods of treatment of AD. However, the epidemiological data suggests that prolonged use of cholesterol lowering drugs such as statins decreases the risk of AD development. In this literature review we propose several basic mechanisms which can be involved in prevention of AD development by statins. These mechanisms include control of cholesterol synthesis, regulation of enzymes, which participate in β -amyloid synthesis, and suppression of inflammation in brain blood vessels. Nevertheless, the therapeutic effect of statins on AD and their use for AD prevention is still an open question and needs further investigation.

Key words: β -amyloid, statins, cholesterol, hematoencephalic barrier.

Ш.К. Адамбеков, Ш. Н. Аскарова, А. К. Цой, Р.Б. Исаева, Т.М. Шалахметова

Статиндер: Альцгеймер ауруын емдеудегі потенциал

Альцгеймер ауруы 65 жастан асқан адамдарда кездесетін, әлі күнге дейін нәтижелі емдеу әдісі табылмаған, кең таралған созылмалы нейродегенеративті ауру болып табылады. Эпидемиологиялық зерттеулердің деректері ұзақ уақыт гиполиподемикалық препараттар – статиндерді пайдалану Альцгеймер ауруының даму қаупін азайтатынын көрсетеді. Келтірілген шолуда біз

статиндер осы аурудың даму процестеріне оң әсер ететін бірнеше негізгі механизмдерін бөліп қарастырдық: холестерин синтезін бақылау, амилоидтың синтезіне қатысатын ферменттерді реттеу, бас миының қантамырларындағы қабыну процестерін басу және т.б. Дегенмен, статиндердің Альцгеймер ауруы кезіндегі терапевттік әсері және оларды пайдаланудың жөнділігі туралы мәселе ашық күйінде қалады.

Түйін сөздер: амилоид, статин, холестерин, гематоэнцефаликалық тосқауыл, Альцгеймер ауруы.

С увеличением продолжительности жизни в Казахстане социальная значимость хронических нейродегенеративных заболеваний, таких, как болезнь Альцгеймера, возрастает с каждым годом. Согласно статистике, к концу 2013 года процент людей в возрасте 65 лет и старше в Республике составлял 6.7% [1]. Учитывая тот факт, что всего Казахстан населяет 17.221 млн граждан, [1] и основываясь на данных мировой статистики, можно предположить, что не менее 115 000 человек преклонного возраста могут страдать возрастной деменцией. БА является наиболее часто встречающейся формой старческой деменции, и во многих странах она является одной из основных причин смертности среди пожилых людей.

На поздних стадиях БА характеризуется тяжелыми когнитивными расстройствами, такими, как потеря памяти, нарушение пространственной ориентации и дефицит внимания. Лица, страдающие данным заболеванием, практически не способны вести самостоятельный образ жизни и нуждаются в постоянном уходе. У пациентов наблюдается патологические изменения морфологии головного мозга, резко отличающиеся от таковой при нормальном старении (рис.1). Кроме того, отмечается значительная атрофия холинэргических и глутаматэргических участков, связанная с нарушением синаптической сети и утратой нейронов.

Еще одной отличительной чертой данного заболевания является дисфункция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), характеризующаяся развитием воспалительных процессов в стенках церебральных сосудов и увеличением трансмиграции клеток крови в паренхиму мозга, приводящим к разрастанию очага нейрональной деструкции и значительному усугублению течения болезни [2].

Динамика симптомов и схожий анамнез у большинства пациентов позволили разработать относительно точные методы «поздней» диагностики БА, однако, окончательное подтверждение диагноза возможно только *post mortem*. Сложности в ранней диагностике связаны в основном с тем, что, несмотря на столетнюю ис-

торию исследований, точные причины развития заболевания до сих пор не установлены. По тем же причинам разработать эффективные препараты для излечения больных пока не удалось. Поэтому в настоящее время весь комплекс стратегических действий для лечения пациентов, сводится к профилактическим мерам, ослаблению симптомов и замедлению прогрессии болезни. Тем не менее механизмы и ранние факторы риска, приводящие к заболеванию, интенсивно исследуются, и на сегодняшний день можно выделить две основные гипотезы развития БА: тау-гипотеза и гипотеза амилоидного-каскада [3].

Гипотезы раннего развития болезни Альцгеймера

Согласно тау-гипотезе, первичные нарушения в структуре нейронов связаны с гиперфосфорилированием белка, стабилизирующего микротрубочки (тау-белок), что приводит к слипанию данных протеинов и образованию в паренхиме мозга нейрофибрилярных клубков. Скопления тау-белка мешают нормальной работе цитоскелета нервных клеток, что приводит к коллапсу внутриклеточного транспорта, нарушению синаптической коммуникации нейронов и, в конце-концов, их гибели.

Согласно другой гипотезе, основной причиной развития нейродегенеративных процессов в головном мозге является β -амилоид (А β). Как известно, в головном мозге людей, страдающих БА, происходит накопление А β , приводящее к образованию сенильных бляшек, поражающих нервные клетки и мелкие кровеносные сосуды. Ряд проведенных исследований показал, что растворимые формы олигомеров А β наиболее токсичны и являются причиной нарушения синаптической пластичности, гибели нейронов и угнетения когнитивных функций [4, 5].

Первым фактом, говорящим в пользу амилоидной гипотезы, является схожесть патофизиологии пациентов, страдающих синдромом Дауна и больных БА. Дело в том, что ген, кодирующий протеин-предшественник бета-амилоида (APP, amyloid precursor protein), локали-

зован на 21 хромосоме. Как известно, лица с синдромом Дауна имеют дополнительную копию данного гена (трисомия по 21 хромосоме), и практически у всех пациентов, доживших до 40 лет, отмечается Альцгеймер подобная патология [6]. Во вторых, наследуемые мутации в генах APP и пресенилина (каталитический центр фермента γ -секретазы, отвечающего за процессинг APP) может служить причиной раннего развития тяжелой формы БА. Кроме того, у трансгенных мышей, в мозге которых синтезируется APP человека, наблюдаются отложения амилоидных бляшек, сопровождающиеся

проявлением других признаков БА, что так же является свидетельством в пользу данной гипотезы [7]. И наконец, недавно было показано, что растворимые олигомеры $A\beta$ индуцируют гиперфосфорилирование тау-белка и аккумуляцию данного белка в нейронах [8]. Таким образом, тау-протеинопатия у больных БА вторична и индуцируется $A\beta$. Помимо вышесказанного, скопления $A\beta$ наблюдаются в мозге задолго до первых признаков заболевания. В связи с этим, в настоящее время, все больше ученых склоняются к амилоидной гипотезе развития БА.

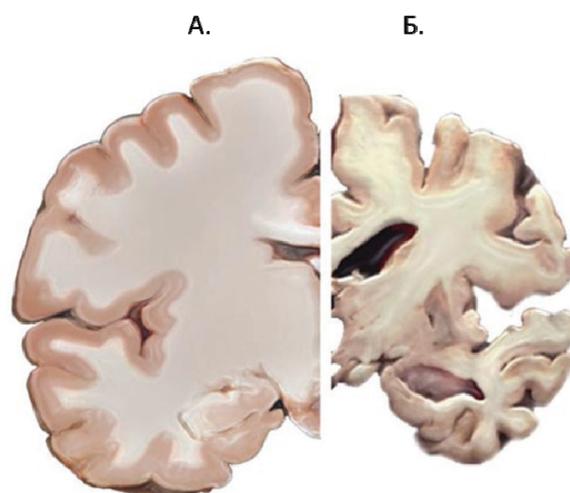


Рисунок 1 – Изменение морфологии головного мозга у пациентов страдающих болезнью Альцгеймера (по Wikimedia common). Мозг здоровых людей (А); мозг больных с диагнозом БА на поздних стадиях развития заболевания (Б)

Характеристика β -амилоида

$A\beta$ – гетерогенный пептид, содержащий от 36 до 43 аминокислот, образующийся в нейронах путем последовательного протеолиза белка APP с помощью ферментов β - и γ -секретазы [9]. APP – это трансмембранный белок, который экспрессируется во многих тканях; в нейронах он сосредоточен в синапсах [10]. Метаболизм данного белка, равно как и его профилирующая функция, до конца не выяснены. Тем не менее известно, что он участвует в регуляции нейропластичности, формировании синапсов, транспорте железа и некоторых других важных процессах жизнедеятельности нейронов [11,12]. Посттрансляционный процессинг APP, осуществляемый специфическими протеазами семейства секретаз (β , γ и α), может протекать двумя

путями: так называемыми «амилоидогенным» и «неамилоидогенным» (рис. 2) [13].

В результате амилоидогенного процессинга APP β - и γ -секретазами образуются 3 молекулы: собственно $A\beta$, sAPP β и внутриклеточный домен APP (AICD – APP intracellular domain). Неамилоидогенный путь протеолиза APP осуществляется α - и γ -секретазами, и при этом образуются три молекулы: sAPP α , небольшой пептид P3 и AICD. О физиологической роли данных метаболитов известно немного, однако имеются немногочисленные данные, объясняющие биологическую активность sAPP α , как регулятора роста отростков нейронов, а AICD, возможно, является прямым регулятором некоторых транскрипционных факторов в нейронах. Среди перечисленных продуктов протеолиза APP особое внимание уделяется $A\beta$, который, согласно

амилоидной гипотезе, является ключевым фактором развития БА.

Интересно, что наряду с токсическими свойствами $A\beta$ также обладает физиологической активностью, которая не ассоциирована с деменцией. Так, например, в нано-молярных концентрациях он участвует в регуляции транспорта холестерина, является транскрипционным фактором, обладает антисептическими свойствами и даже может служить протектором при окислительном стрессе [14-16]. Однако о его токсических свойствах известно гораздо больше, и вот лишь неполный список: увеличение концентрации внутриклеточного кальция [17], активация комплемента [18], индукция апоптоза и формирование ионных каналов [19], генерация активных форм кислорода [20, 21], стимулирование секреции цитокинов [22], индукция фосфорилирования тау-белка [23], модуляция путей сигнальной трансдук-

ции, активация рецепторов к конечным продуктам гликирования (RAGE) [24,25], нарушение функций синапсов [26], связывание с APP [27], митохондриальная дисфункция [28], нарушение эндоцитоза [29], пробой мембран [30] и др. Таким образом, токсическое действие $A\beta$ на клетки и организм в целом изучено достаточно неплохо, тем не менее, точных причин избыточного образования и аккумуляции данного пептида пока установлено. Существует мнение, что в основе накопления $A\beta$ в мозге, возможно, лежат заболевания, связанные с нарушением функций сосудистой системы и метаболизма холестерина. Данное утверждение небезосновательно, поскольку совершенно точно известно, что лица с атеросклеротическими изменениями сосудов, а также пациенты, страдающие гипертонией и ишемической болезнью сердца, имеют повышенный риск развития болезни Альцгеймера [31].

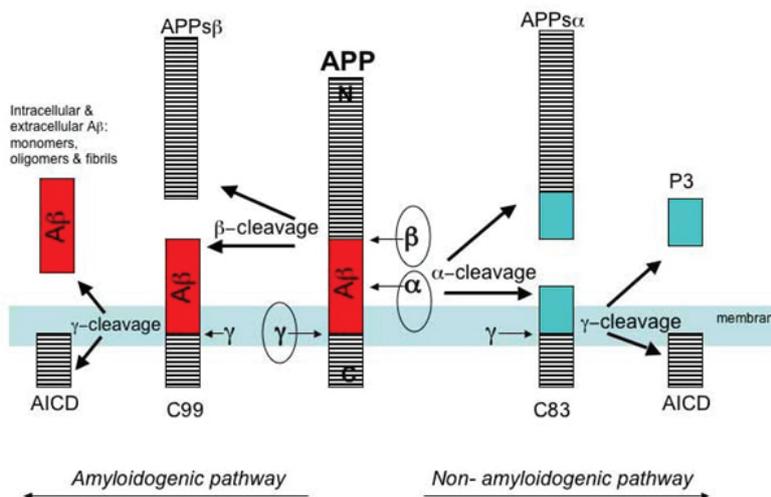


Рисунок 2 – Посттрансляционный процессинг APP (по Sarah L Cole, 2007) [15]

Роль холестерина в патогенезе болезни Альцгеймера

Основными причинами атеросклероза могут быть возрастные изменения и износ сосудов, вредное воздействие факторов окружающей среды, а также повышенный уровень холестерина. Эксперименты на животных показали, что холестерин является ко-фактором формирования амилоидных отложений, и диета, обогащенная холестерином, приводит к ускорению амилоидогенеза [32].

Холестерин является обязательным компонентом нейронных мембран и необходим для их нормального функционирования [33]. Основным источником холестерина для головного мозга является кровь, кроме того, нервные клетки могут сами его синтезировать или вторично использовать холестерин из погибших нейронов. Несмотря на высокую потребность мозга в холестерине, проницаемость гематоэнцефалического барьера для этого вещества является ограниченной, и нарушение его целостности при повреждениях может изменить

существующий баланс и повысить приток холестерина в мозг [34].

Основным регулятором метаболизма холестерина в головном мозге являются астроциты. Они отвечают за синтез, адсорбцию и реутилизацию высвобождающегося холестерина, который образуется в результате распада нейронов [35]. Основным переносчиком свободного холестерина в клетку является аполипопротеин Е (АпоЕ), он связывается с эстерифицированным холестерином и доставляет его в нейроны. Данный комплекс регулирует транспорт холестерина и его выведение из внеклеточного матрикса [36]. В свою очередь, ГЭБ регулирует двухсторонний транспорт холестерина между кровью и паренхимой мозга, что особенно важно при БА, так как в результате нейродегенеративных процессов количество свободного холестерина в нервной ткани значительно возрастает.

Холестерин является основным компонентом атеросклеротических бляшек и высокая его концентрация приводит к образованию множественных холестериновых отложений, вызывающих закупорку сосудов, ишемию и инсульт головного мозга. Высокая концентрация холестерина в плазме влияет на ассоциированные с БА факторы риска, такие, как гипертензия и диабет [37]. Хроническая ишемия головного мозга индуцирует экспрессию АРР, повреждает ГЭБ и нарушает процессы выведения А β из головного мозга [38].

Эпидемиологические исследования показали, что высокий уровень холестерина в крови людей ассоциирован с трехкратным повышением риска развития БА [39]. В другом исследовании было показано, что пациенты с развивающимися когнитивными расстройствами и деменцией обладали повышенным количеством холестерина в плазме крови [40]. Также доказано, что высокий уровень холестерина во взрослом возрасте значительно увеличивает риск развития старческой деменции [41]. Для пациентов с БА и высокими показателями холестерина и АпоЕ 4 характерно более быстрое снижение когнитивных функций по сравнению с пациентами с нормальным уровнем холестерина [42]. Справедливости ради необходимо отметить, что для пожилых людей в возрасте более 77 лет в некоторых случаях избыточное количество холестерина оказывалось защитным фактором против БА [43].

Как уже упоминалось, β -амилоид является продуктом амилоидогенного расщепления

белка – предшественника амилоида. Данные, полученные в ходе проведения ряда исследований, свидетельствуют о том, что амилоидогенное расщепление АРР происходит в основном в так называемых липидных рафтах – микродоменах липидного бислоя клеточной мембраны, обогащенных холестерином, и повышенное содержание холестерина в клеточных мембранах индуцирует формирование комплексов бета и гамма секретаз, приводящих к формированию нерастворимого А β [44]. В то же время пониженное содержание холестерина в клеточных мембранах приводит к увеличению продукции растворимых продуктов АРР [45]. Концентрация холестерина в крови также может влиять на агрегацию А β на стенках сосудов. При пониженной концентрации холестерина повышается взаимодействие А β с клеточными мембранами, это увеличивает способность пептида проникать в клетку и тем самым способствует его деградации, в то время как повышенный уровень холестерина нарушает взаимодействие А β с клеточной поверхностью, что приводит к его аккумуляции и агрегации во внеклеточном пространстве [46].

На культуре человеческих эмбриональных почечных клеток с повышенной экспрессией АРР было показано, что при добавлении экзогенного холестерина в клеточную среду происходило уменьшение количества растворимых продуктов АРР за счет частичного ингибирования активности альфа секретазы [47]. С другой стороны, воздействие холестерин-экстрагирующего вещества метил- β -циклодекстрина (МВЦД) на человеческие эмбриональные почечные клетки, клетки нейроглиомы, или клетки астроглиомы, гиперпродуцирующие АРР, показало увеличение растворимых продуктов альфа секретазы [45]. Эксперименты на животных показали зависимость количества А β от количества потребляемого холестерина. Так было показано, что ингибирование синтеза холестерина снижает продукцию А β [48]. Напротив, изменение диеты трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий АРР, в сторону повышения количества жиров и холестерина приводило к увеличению количества и размеров амилоидных бляшек [49]. У кроликов диета с высоким содержанием холестерина вдвое увеличивала количество А β в коре гиппокампа и вызвала повреждение ГЭБ [50].

Контроль уровня холестерина в крови и в головном мозге может служить эффективной тера-

пептической мишенью для лечения и профилактики БА. Одними из перспективных препаратов широкого спектра действия, способных контролировать уровень холестерина, могут служить статины.

Потенциал статинов в профилактике и лечении болезни Альцгеймера

Статины – это группа лекарственных веществ, понижающих уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови. Механизм их действия связан с блокированием действия фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы, отвечающего за катализ лимитирующего шага в биосинтезе холестерина *de novo* в печени [51]. Кроме того, ряд исследований показал, что статины также обладают выраженным противовоспалительным действием. Они способны повышать экспрессию оксида азота в клетках сосудистого эндотелия, микроглии и моноцитах, ингибировать адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, и значительно снижать миграцию моноцитов и лимфоцитов через гемато-энцефалический барьер [52]. Более того, эпидемиологические исследования показали, что длительное применение статинов у людей с сосудистыми патологиями значительно снижает риск развития болезни Альцгеймера [53].

Известно, что при БА нарушаются процессы кровообращения в мозге [54]. Статины, повышающие экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота, способствуют расслаблению гладкой мускулатуры и расширению сосудов [55], что вкуче с их противовоспалительным действием, приводит к улучшению перфузионных свойств сосудов головного мозга и потенциально снижает патогенез БА. Исследования на животных показали, что статины увеличивают активность альфа секретазы и снижают концентрацию внеклеточного А β [48]. Более того, статины могут влиять на распределение холестерина в клеточной мембране нейронов, снижая активность бета и гамма секретаз и, следовательно, формирование патологических форм А β [56]. Исследования, проводимые на клеточных культурах, также показали, что статины способны снижать уровень А β . Так было показано, что обработка клеток человеческой астроглиомы ловастатином

снижала продукцию А β [45]. В культуре гиппокампальных нейронов крыс обработка симвастатином или ловастатином снижала уровни как внутриклеточного, так и внеклеточного А β 40 и А β 42 [57]. В другом исследовании было показано, что добавление в культуру нейронов гиппокампа крыс, экспрессирующих человеческий APP, ловастатина и М β ЦД, приводило к снижению образования А β , при этом данный эффект не влиял на активность альфа секретазы и мог быть заблокирован добавлением в культуру холестерина [58].

Влияние статинов на уровень выработки А β можно объяснить двумя механизмами. С одной стороны, снижение количества мембранного холестерина может влиять на внутриклеточный транспорт APP, таким образом препятствуя локализации APP с бета секретазой. С другой стороны, как уже упоминалось, амилоидогенное расщепление β -амилоида происходит в основном в микродоменах липидного бислоя клеточной мембраны, обогащенных холестерином, и уменьшение синтеза нерастворимой формы А β может быть связано с уменьшением активности бета секретазы при пониженном содержании мембранного холестерина [58]. В подтверждение данного предположения, применение средств, снижающих содержание холестерина в культуре человеческих клеток, гиперпродуцирующих APP, показало снижение количества продуктов бета секретаз, и, наоборот, добавление экзогенного холестерина повышало активность амилоидогенного расщепления APP и увеличивало секрецию как А β 40, так и А β 42 [59].

Заключение

Эпидемиологические исследования показали, что длительное применение статинов снижает риск развития болезни Альцгеймера, что также частично подтверждается экспериментальными данными ввиду способности статинов снижать уровень холестерина в клеточных мембранах, оказывать противовоспалительное действие и модулировать метаболизм А β . Тем не менее вопрос о том, обладают ли статины терапевтическим эффектом при болезни Альцгеймера, все еще остается открытым и требует дальнейших исследований.

Литература

- 1 Смайлов А. Предварительные данные за 2013 год // Статистический сборник -2014. – С. 261.
- 2 Ward A., Tardiff S., Dye C., Arrighi H.M. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature // *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 320-332.
- 3 Tillement J.P., Papadopoulos V. Subcellular Injuries in Alzheimer's Disease // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2013.
- 4 Walsh D.M., Selkoe D.J. A β Oligomers – a decade of discovery // *Journal of Neurochemistry*. – 2007. – Vol. 101. – № 5. – P. 1172-1184.
- 5 Dahlgren K.N., Manelli A.M., Stine W.B., Baker L.K., Krafft G.A., LaDu M.J. Oligomeric and Fibrillar Species of Amyloid- β Peptides Differentially Affect Neuronal Viability // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277, № 35. – P. 32046-32053.
- 6 Nistor M., Don M., Parekh M., Sarsoza F., Goodus M., Lopez G.E., Kawas C., Leverenz J., Doran E., Lott I.T., Hill M., Head E. Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain // *Neurobiol Aging*. – 2007. – Vol. 28, № 10. – P. 1493-1506.
- 7 Hardy J., Selkoe D.J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics // *Science*. – 2002. – Vol. 297, № 5580. – P. 353-356.
- 8 Zheng W.H., Bastianetto S., Mennicken F., Ma W., Kar S. Amyloid beta peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures // *Neuroscience*. – 2002. – Vol. 115, № 1. – P. 201-211.
- 9 LaFerla F.M., Green K.N., Oddo S. Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease // *Nat Rev Neurosci*. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 499-509.
- 10 Westmark C.J. What's hAPPening at synapses? The role of amyloid beta-protein precursor and beta-amyloid in neurological disorders // *Mol Psychiatry*. – 2012.
- 11 Priller C., Bauer T., Mitteregger G., Krebs B., Kretschmar H.A., Herms J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26. – № 27. – P. 7212-7221.
- 12 William C.M., Andermann M.L., Goldey G.J., Roumis D.K., Reid R.C., Shatz C.J., Albers M.W., Frosch M.P., Hyman B.T. Synaptic plasticity defect following visual deprivation in Alzheimer's disease model transgenic mice // *J Neurosci*. – 2012. – Vol. 32, № 23. – P. 8004-8011.
- 13 Cole S.L., Vassar R. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1 // *Molecular neurodegeneration*. – 2007. – Vol. 2. – P. 22.
- 14 Head E., Lott I.T. Down syndrome and beta-amyloid deposition // *Curr Opin Neurol*. – 2004. – Vol. 17. – № 2. – P. 95-100.
- 15 Igbavboa U., Sun G.Y., Weisman G.A., He Y., Wood W.G. Amyloid beta-protein stimulates trafficking of cholesterol and caveolin-1 from the plasma membrane to the Golgi complex in mouse primary astrocytes // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 162. – № 2. – P. 328-338.
- 16 Soscia S.J., Kirby J.E., Washicosky K.J., Tucker S.M., Ingelsson M., Hyman B., Burton M.A., Goldstein L.E., Duong S., Tanzi R.E., Moir R.D. The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 9505.
- 17 Mattson M.P., Cheng B., Davis D., Bryant K., Lieberburg I., Rydel R.E. beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity // *J Neurosci*. – 1992. – Vol. 12. – № 2. – P. 376-389.
- 18 Rogers J., Cooper N.R., Webster S., Schultz J., McGeer P.L., Styren S.D., Civin W.H., Brachova L., Bradt B., Ward P., et al. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1992. – Vol. 89, № 21. – P. 10016-10020.
- 19 Arispe N., Rojas E., Pollard H.B. Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and aluminum // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1993. – Vol. 90. – № 2. – P. 567-571.
- 20 Behl C., Davis J.B., Lesley R., Schubert D. Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity // *Cell*. – 1994. – Vol. 77. – № 6. – P. 817-827.
- 21 Yang X., Askarova S., Sheng W., Chen J.K., Sun A.Y., Sun G.Y., Yao G., Lee J.C. Low energy laser light (632.8 nm) suppresses amyloid-beta peptide-induced oxidative and inflammatory responses in astrocytes // *Neuroscience*. – 2010. – Vol. 171, № 3. – P. 859-868.
- 22 Gitter B.D., Cox L.M., Rydel R.E., May P.C. Amyloid beta peptide potentiates cytokine secretion by interleukin-1 beta-activated human astrocytoma cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1995. – Vol. 92, № 23. – P. 10738-10741.
- 23 Busciglio J., Lorenzo A., Yeh J., Yankner B.A. beta-amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding // *Neuron*. – 1995. – Vol. 14, № 4. – P. 879-888.
- 24 Yan S.D., Chen X., Fu J., Chen M., Zhu H., Roher A., Slattery T., Zhao L., Nagashima M., Morser J., Migheli A., Nawroth P., Stern D., Schmidt A.M. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease // *Nature*. – 1996. – Vol. 382, № 6593. – P. 685-691.
- 25 Askarova S., Yang X., Sheng W., Sun G.Y., Lee J.C. Role of Abeta-receptor for advanced glycation endproducts interaction in oxidative stress and cytosolic phospholipase A(2) activation in astrocytes and cerebral endothelial cells // *Neuroscience*. – 2011. – Vol. 199. – P. 375-385.
- 26 Lambert M.P., Barlow A.K., Chromy B.A., Edwards C., Freed R., Liosatos M., Morgan T.E., Rozovsky I., Trommer B., Viola K.L., Wals P., Zhang C., Finch C.E., Krafft G.A., Klein W.L. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are po-

- tent central nervous system neurotoxins // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. –1998. –Vol. 95, № 11. – P. 6448-6453.
- 27 Lorenzo A., Yuan M., Zhang Z., Paganetti P.A., Sturchler-Pierrat C., Staufenbiel M., Mautino J., Vigo F.S., Sommer B., Yankner B.A. Amyloid beta interacts with the amyloid precursor protein: a potential toxic mechanism in Alzheimer's disease // *Nature neuroscience*. –2000. –Vol. 3, № 5. – P. 460-464.
- 28 Lustbader J.W., Cirilli M., Lin C., Xu H.W., Takuma K., Wang N., Caspersen C., Chen X., Pollak S., Chaney M., Trinchese F., Liu S., Gunn-Moore F., Lue L.F., Walker D.G., Kuppasamy P., Zewier Z.L., Arancio O., Stern D., Yan S.S., Wu H. ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease // *Science*. –2004. –Vol. 304, № 5669. – P. 448-452.
- 29 Snyder E.M., Nong Y., Almeida C.G., Paul S., Moran T., Choi E.Y., Nairn A.C., Salter M.W., Lombroso P.J., Gouras G.K., Greengard P. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta // *Nature neuroscience*. –2005. –Vol. 8, № 8. – P. 1051-1058.
- 30 Kaye R., Sokolov Y., Edmonds B., McIntire T.M., Milton S.C., Hall J.E., Glabe C.G. Permeabilization of lipid bilayers is a common conformation-dependent activity of soluble amyloid oligomers in protein misfolding diseases // *The Journal of biological chemistry*. –2004. –Vol. 279, № 45. – P. 46363-46366.
- 31 Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A., Riley K.P., Greiner P.A., Markesbery W.R. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study // *JAMA*. –1997. –Vol. 277, № 10. – P. 813-817.
- 32 Kandiah N., Feldman H.H. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease // *J Neurol Sci*. –2009. –Vol. 283, № 1-2. – P. 230-234.
- 33 Pfrieger F.W. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system // *Cell Mol Life Sci*. –2003. –Vol. 60, № 6. – P. 1158-1171.
- 34 Leoni V., Masterman T., Patel P., Meaney S., Diczfalusy U., Björkhem I. Side chain oxidized oxysterols in cerebrospinal fluid and the integrity of blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers // *J Lipid Res*. –2003. –Vol. 44, № 4. – P. 793-799.
- 35 Jurevics H., Morell P. Cholesterol for synthesis of myelin is made locally, not imported into brain // *J Neurochem*. –1995. –Vol. 64, № 2. – P. 895-901.
- 36 Poirier J. Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease // *Trends Mol Med*. –2003. –Vol. 9, № 3. – P. 94-101.
- 37 Breteler M.M. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study // *Ann N Y Acad Sci*. –2000. –Vol. 903. – P. 457-465.
- 38 Sadowski M., Pankiewicz J., Scholtzova H., Li Y.S., Quartermain D., Duff K., Wisniewski T. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia // *Neurochem Res*. –2004. –Vol. 29, № 6. – P. 1257-1266.
- 39 Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., Hänninen T., Hallikainen M., Alhainen K., Iivonen S., Mannermaa A., Tuomilehto J., Nissinen A., Soininen H. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease // *Ann Intern Med*. –2002. –Vol. 137, № 3. – P. 149-155.
- 40 Solomon A., Kåreholt I., Ngandu T., Winblad B., Nissinen A., Tuomilehto J., Soininen H., Kivipelto M. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study // *Neurology*. –2007. –Vol. 68, № 10. – P. 751-756.
- 41 Whitmer R.A., Sidney S., Selby J., Johnston S.C., Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life // *Neurology*. –2005. –Vol. 64, № 2. – P. 277-281.
- 42 Helzner E.P., Luchsinger J.A., Scarmeas N., Cosentino S., Brickman A.M., Glymour M.M., Stern Y. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease // *Arch Neurol*. –2009. –Vol. 66, № 3. – P. 343-348.
- 43 Mielke M.M., Zandi P.P., Sjögren M., Gustafson D., Ostling S., Steen B., Skoog I. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia // *Neurology*. –2005. –Vol. 64, № 10. – P. 1689-1695.
- 44 Puglielli L., Tanzi R.E., Kovacs D.M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection // *Nat Neurosci*. –2003. –Vol. 6, №4. – P. 345-351.
- 45 Kojro E., Gimpl G., Lammich S., Marz W., Fahrenholz F. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. –2001. –Vol. 98, № 10. – P. 5815-5820.
- 46 Yip C.M., Elton E.A., Darabie A.A., Morrison M.R., McLaurin J. Cholesterol, a modulator of membrane-associated Abeta-fibrillogenesis and neurotoxicity // *J Mol Biol*. –2001. –Vol. 311, № 4. – P. 723-734.
- 47 Bodovitz S., Klein W.L. Cholesterol modulates alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein // *J Biol Chem*. – 1996. –Vol. 271, № 8. – P. 4436-4440.
- 48 Buxbaum J.D., Geoghagen N.S., Friedhoff L.T. Cholesterol depletion with physiological concentrations of a statin decreases the formation of the Alzheimer amyloid Abeta peptide // *J Alzheimers Dis*. –2001. –Vol. 3, № 2. – P. 221-229.
- 49 Shie F.S., Jin L.W., Cook D.G., Leverenz J.B., LeBoeuf R.C. Diet-induced hypercholesterolemia enhances brain A beta accumulation in transgenic mice // *Neuroreport*. –2002. –Vol. 13, № 4. – P. 455-459.
- 50 Sparks D.L., Kuo Y.M., Roher A., Martin T., Lukas R.J. Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation. Preliminary observations // *Ann N Y Acad Sci*. –2000. –Vol. 903. – P. 335-344.
- 51 Corsini A., Maggi F.M., Catapano A.L. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase // *Pharmacological Research*. –1995. –Vol. 31, № 1. – P. 9-27.
- 52 Ifergan I., Wosik K., Cayrol R., Kebir H., Auger C., Bernard M., Bouthillier A., Moundjian R., Duquette P., Prat A. Statins reduce human blood-brain barrier permeability and restrict leukocyte migration: relevance to multiple sclerosis // *Ann Neurol*. –2006. –Vol. 60, № 1. – P. 45-55.

- 53 Wolozin B K.W., Rousseau P., Celesia G.G and Siegel G. . Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. // Arch. Neurol. –2000. № 57. – P. 1439-1443.
- 54 Jagust W.J., Eberling J.L., Reed B.R., Mathis C.A., Budinger T.F. Clinical studies of cerebral blood flow in Alzheimer’s disease // Ann N Y Acad Sci. –1997. –Vol. 826. – P. 254-262.
- 55 Hess D.C., Demchuk A.M., Brass L.M., Yatsu F.M. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention // Neurology. –2000. –Vol. 54, № 4. – P. 790-796.
- 56 Kirsch C., Eckert G.P., Mueller W.E. Statin effects on cholesterol micro-domains in brain plasma membranes // Biochem Pharmacol. –2003. –Vol. 65, № 5. – P. 843-856.
- 57 Fassbender K., Simons M., Bergmann C., Stroick M., Lutjohann D., Keller P., Runz H., Kuhl S., Bertsch T., von Bergmann K., Hennerici M., Beyreuther K., Hartmann T. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer’s disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo // Proc Natl Acad Sci U S A. –2001. –Vol. 98, № 10. – P. 5856-5861.
- 58 Simons M., Keller P., De Strooper B., Beyreuther K., Dotti C.G., Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons // Proc Natl Acad Sci U S A. –1998. –Vol. 95, № 11. – P. 6460-6464.
- 59 Frears E.R., Stephens D.J., Walters C.E., Davies H., Austen B.M. The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid // Neuroreport. –1999. –Vol. 10, № 8. – P. 1699-1705.