

# Факторы риска болезни Альцгеймера: внимание на стресс

(реферативный перевод)

Источник: *Frontiers in Pharmacology* 2019; 10: Article 976.

Alessandra Caruso<sup>1</sup>, Ferdinando Nicoletti<sup>1,2</sup>, Alessandra Gaetano<sup>1</sup> и Sergio Scaccianoce<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра физиологии и фармакологии, Sapienza Università di Roma, Рим, Италия

<sup>2</sup> Отдел нейрофармакологических исследований, I. R. C. S. Neuromed, Поццилли, Италия

У уязвимых индивидов хронический и постоянный стресс является известным фактором риска нарушений, сопровождающих болезнь Альцгеймера (БА), таких как гипертензия, ожирение и метаболический синдром, а также психиатрических нарушений. Препаратов, изменяющих течение БА, не существует, и ни в одном из клинических исследований антиамилоидных препаратов (т. е. ингибиторов  $\beta$ - или  $\gamma$ -секретазы или моноклональных антител) 3 фазы не удалось достичь основных конечных точек. Существует много причин отсутствия эффективности антиамилоидных препаратов при БА, наиболее вероятные — позднее начало лечения, учитывая, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе синаптической дисфункции и гибели нейронов, возникают на несколько десятилетий раньше появления клинических признаков БА. Следовательно, выявление факторов риска — необходимый шаг для раннего лечения БА при помощи потенциальных препаратов, изменяющих течение болезни. Доклинические исследования дают основания полагать, что стресс и обусловленная им активация системы гипоталамуса-гипофиза-надпочечников может индуцировать биохимические нарушения, напоминающие те, которые обнаруживаются во взятых при вскрытии образцах головного мозга больных БА (например, повышение содержания белка — предшественника амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка). В этом обзоре мы критически анализируем современные знания, говорящие в пользу стресса как потенциального фактора риска БА.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно Всемирной организации здравоохранения «фактор риска — любой атрибут, характеристика или воздействие на индивида, повышающее

вероятность развития заболевания или травмы» ([www.who.int/topics/risk\\_factors](http://www.who.int/topics/risk_factors)). Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное нарушение, характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных функций [30]. БА характеризуется гибелью нейронов и синапсов в коре головного мозга и гиппокампе [60]. Основные отличительные признаки БА — образование агрегатов  $\beta$ -амилоидного пептида ( $A\beta_{1-42}$ ) и нейрофибриллярные клубки из-за гиперфосфорилирования тау-белка. Эти гистологические процессы происходят в зонах мозга, играющих роль в памяти и регуляции эмоций [25, 35, 56]. Гиппокамп особенно уязвим для поврежденный нейронов, связанных с БА [34, 57]. Генетические исследования ранней семейной БА (рСБА) показали, что в основе БА лежит формирование агрегатов  $A\beta_{1-42}$ , а не гиперфосфорилирование. рСБА обусловлена мутациями в генах, кодирующих белок — предшественник амилоида- $\beta$  (APP) [24], пресенилин-1 (PSEN1) [77] и пресенилин-2 (PSEN2) [51, 69], и наследуется по аутосомно-доминантному типу [29]. Мутации PSEN1 ответственны за большинство случаев рСБА, тогда как мутации в APP и PSEN2 встречаются реже. Однако на основании этих данных была построена гипотеза так называемого «амилоидного каскада», согласно которой ключевую роль в провокации патологических и поведенческих изменений при БА играет нарушение регуляции образования и/или протеолитического расщепления  $\beta$ -амилоидного ( $A\beta$ ) пептида [74]. Хотя наши знания нейрпатологических и нейрохимических изменений, связанных с БА, очень усовершенствовались за последние десятилетия, современные методы лечения ограничены ингибиторами холинэстеразы и блокатором канала N-метил-D-аспартата (NMDA), мемантином. Ни один из этих препаратов не в состоянии замед-

лить прогрессирующее БА. Разработано несколько препаратов, предположительно влияющих на течение болезни, и разработки продолжают в надежде замедлить ее прогрессирующее. Действие большинства этих препаратов направлено на уменьшение образования или агрегации  $A\beta_{1-42}$  [2]. Результаты клинических исследований всех этих препаратов очень разочаровывают. Например, недавно завершенное рандомизированное клиническое исследование ингибитора  $\beta$ -секретазы (BACE1), фермента, расщепляющего APP, открывая N-концевой домен  $A\beta_{1-42}$ , не показало какого-либо замедления снижения когнитивной функции у больных БА; это дает основания полагать, что прогрессирующее заболевание зависит не только от формирования амилоида, либо для эффективности антиамилоидных препаратов лечение необходимо начинать за несколько лет до развития БА [21]. Всё научное сообщество было разочаровано отсутствием эффективности адуканумаба, моноклонального антитела к амилоиду, которое считали многообещающим на основании результатов клинического исследования фазы 1b [75]. Если неэффективность этих препаратов была обусловлена слишком поздним началом лечения, т. е. когда патофизиологические механизмы БА уже развились, исследования необходимо направить на выявление факторов риска, позволяющих достоверно прогнозировать развитие БА. Как подчеркивалось выше, у небольшой доли пациентов имеется рСБА, наследующаяся по аутосомно-доминантному типу. Шансы на наследование этой мутации детьми составляют 50%, и они являются естественными кандидатами на раннее лечение препаратами, потенциально способными изменить течение болезни. Аполипопротеин E4 (ApoE4) — наиболее известный фактор риска спорадической БА (кроме возраста), и люди, гомозиготные по  $\epsilon 4$  (ген, кодирующий ApoE4) и имеющие признаки амилоидоза мозга при ПЭТ в молодом возрасте, также являются кандидатами для раннего лечения. Возможно, что присутствие ApoE4 также позволяет прогнозировать ответ на медикаментозное лечение БА. Например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) улучшают когнитивную функцию у больных БА с ApoE4 и определенными полиморфизмами АПФ [18, 19]. Однако лишь половина больных БА ApoE4-положительны, и наличие амилоидоза головного мозга лишь позволяет предположить развитие БА в последующем (у пожилых людей возможен амилоидоз головного мозга без БА).

Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения, такие как гипертензия, диабет 2 типа, метаболический синдром, гиперхолестеринемия, нездоровое питание, низкая физическая и умственная

активность и курение могут повысить вероятность развития БА [4, 86]. Этот обзор написан, чтобы прокомментировать данные доклинических и клинических исследований, относящиеся к стрессу и глюкокортикоидам как факторам риска БА. Стресс активирует систему гипоталамуса-гипофиза-надпочечников (ГН), приводя к повышению концентрации глюкокортикоидных гормонов (кортизола у человека и кортикостерона у грызунов) в крови. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) гипоталамуса — основной стимулятор секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. АКТГ, в свою очередь, стимулирует образование глюкокортикоидов в коре надпочечников. Глюкокортикоиды играют решающую роль в адаптивных физиологических и поведенческих реакциях на стресс. Кроме того, глюкокортикоидные гормоны могут подавлять активацию системы ГН по механизму отрицательной обратной связи: основными мишенями отрицательной обратной связи, индуцируемой глюкокортикоидами, являются передняя доля гипофиза, гипоталамус и гиппокамп. Глюкокортикоиды связываются с двумя рецепторами: рецептор минералокортикоидов (РМ) и рецептор глюкокортикоидов (РГ). Оба они представляют собой лиганд-зависимые факторы транскрипции. Сродство РМ к глюкокортикоидам на порядок выше, чем РГ. При низких концентрациях глюкокортикоидов в крови, например в период минимальной концентрации во время суточного цикла, РМ полностью занят; и наоборот, активация РГ происходит при пиковой концентрации во время суточного цикла или в ответ на стрессовые события. Интересно, что в пирамидных нейронах CA1 и CA2 и в зернистых клетках зубчатой извилины гиппокампа наблюдается высокая экспрессия РМ и РГ [31]; эта область уязвима для БА [33]. Высказано предположение, что длительный стресс и возникающее в результате стойкое снижение концентрации кортизола в крови может быть потенциальным нейродегенеративным фактором для гиппокампа [3]. Однако недавние данные говорят о более сложных взаимоотношениях между стрессом и нейродегенерацией.

### **ДИСФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМУСА-ГИПОФИЗА-НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Описанные клинические случаи гиперкортицизма у больных БА дают основания предполагать причинную роль глюкокортикоидов в БА [9, 15, 28, 32, 36, 42, 61, 63, 66, 84]. Однако следует учитывать, что некоторая степень стресса возможна при состояниях, сопровождающихся физическими или психическими страданиями, особенно

если пациенты способны осознать нарушение памяти; это один из первых симптомов, на которые жалуются больные БА [73]. Нарушение регуляции кортикотропной системы отмечается при депрессии, диабете и метаболическом синдроме. Предполагается, что эти клинические состояния повышают риск развития БА в последующем [38, 62, 71]. В частности, сообщалось, что у пациентов, испытавших депрессию в пожилом возрасте, но не в среднем или молодом возрасте, риск БА был вдвое выше [5, 79]. Анализ однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) у больных БА говорит в пользу гипотезы о том, что повышенные концентрации глюкокортикоидов повышают риск БА. de Quervain et al. [17] проанализировали ОНП 10 генов, связанных с глюкокортикоидами, у 814 больных БА. Они обнаружили связь между БА и редким гаплотипом 5» — регулирующей области гена, кодирующего 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу 1 типа (11 $\beta$ -HSD1), также известную как кортизонредуктаза, которая катализирует превращение кортизола в биологически инертное 11-кето-производное (кортизон). Таким образом, у субъектов с этим редким гаплотипом и сниженной транскрипцией 11 $\beta$ -HSD1 инактивация глюкокортикоидов снижена, что, в свою очередь, связано с повышенной восприимчивостью к клиническим проявлениям БА. И наоборот, у субъектов с полиморфизмом гена PГ (NR3C1) риск развития БА снижен [83]. Точнее, у носителей аллеля ER22/23EK (примерно 7% населения) риск развития деменции снижен. Присутствие аллеля ER22/23EK ведет к сниженной чувствительности PГ к глюкокортикоидам [72].

Несколько наборов данных дают основания предполагать тесную взаимосвязь между воспалением в нервной ткани и БА (недавний обзор см. в работе Nichols et al. [59]). В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 138 больных БА получали преднизон (10 мг в сутки в течение года). Лечение глюкокортикоидами не только не смогло замедлить снижение когнитивной функции по шкале оценки болезни Альцгеймера, но и привело к более выраженным изменениям поведения по краткой психиатрической шкале оценки [1]. Эти данные указывают на возможное вредоносное действие глюкокортикоидов при БА. В некоторых клинических исследованиях изучали эффекты антагониста рецептора глюкокортикоидов, мифепристона, у больных БА [6, 16]. Хотя после 6-недельного курса лечения мифепристоном в дозе 200 мг было отмечено значительное улучшение когнитивной функции [65], в настоящее время исследования антагонистов глюкокортикоидов при БА не проводятся.

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРЕССА КАК ФАКТОРА РИСКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Доклинические исследования роли глюкокортикоидов как фактора риска БА проводились главным образом на трансгенных (Tg) мышах, например мышах Tg2576, экспрессирующих человеческий APP и несущих шведскую мутацию (KM670/671NL), мышах с двойной мутацией APP и PSEN1, а также мышах 3xTgAD с тройной мутацией APP (шведская мутация), PSEN1 (M146V) и P301L в гене, кодирующем тау-белок (MAPT) [26]. Однако важно отметить, что у трансгенных мышей удается воспроизвести особенности pCBA, характерные лишь для 3% случаев БА [8], значимым ограничением также является малая продолжительность жизни мышей. Для индукции «БА-подобной» патологии у крыс применялись инъекции олигомеров A $\beta$ <sub>1-42</sub>, тау-белка или эксайтотоксина в желудочки мозга или гиппокамп (недавний обзор см. в работе Shree et al. [76]). В экспериментах как с трансгенными, так и нетрансгенными животными влияние стресса изучали, подвергая животных стрессу разной длительности либо вводя глюкокортикоиды (природный гормон кортикостерон или синтетический длительно действующий глюкокортикоид дексаметазон, избирательно действующий на PГ). Некоторые авторы исследований изучали роль KPG независимо от его функции в регуляции системы ГГН и потенциальную возможность применения антагонистов рецептора KPG в качестве препаратов, способных изменить течение БА [68]. Одним из первых экспериментов, показавших связь между стрессовыми гормонами и БА-подобной патологией нервной системы, было многократное (в течение 7 дней) введение кортикостерона крысам, при котором было доказано усиление гиперфосфорилирования тау-белка, индуцированное каиновой кислотой [22]. Также было обнаружено, что введение дексаметазона крысам усиливает экспрессию APP в коре головного мозга, мозжечке и стволе мозга [10]. Влияние глюкокортикоидов на обработку APP и выработку A $\beta$ <sub>1-42</sub> также исследовался на мышах 3xTgAD, у которых введение дексаметазона в течение 7 дней вызывало значительное повышение количества растворимого и нерастворимого A $\beta$ <sub>1-42</sub> в гиппокампе, коре и миндалевидном теле, а также приводило к аномальной локализации тау-белка в соматодендритном отделе [27]. Кроме того, в клетках нейробластомы N2A, инкубировавшихся с дексаметазоном или кортикостероном, обнаружена усиленная экспрессия как APP, так и BACE, приводящая к усиленной выработке A $\beta$ <sub>1-42</sub>. Интересно, что у мышей 3xTgAD показано зависимое от возраста повышение концентрации кортизола в сыворотке, наблюдавшееся уже

в возрасте 9 месяцев [27]. Хотя введение глюкокортикоидов лишь частично имитирует гормональные условия при индуцированной стрессом активации системы ГН, вышеописанные данные подготовили почву для изучения влияния стресса (разной интенсивности и длительности) на нейропатологию БА. В одной из популярных моделей БА трансгенные мыши экспрессируют человеческий APP с лондонской мутацией (V717I). При помощи этой модели было показано, что воздействие длительного (8 месяцев) стресса приводит к нарушениям способности к обучению и памяти, усилению отложения внеклеточных амилоидных бляшек и иммунореактивности APP и  $A\beta_{1-42}$  в нейронах, а также нейродегенерации в гиппокампе и коре [41]. Трансгенные мыши Tg2576, экспрессирующие человеческий APP с шведской мутацией (K670M/N671L), использовались для изучения эффектов стресса, связанного с ограничением подвижности (два часа в день 16 дней подряд) [45]. Стресс быстро усиливал формирование бляшек, накопление нерастворимого  $A\beta$  и атрофию дендритов нейронов коры [45]. Кроме того, стресс в результате ограничения подвижности приводил к дезактивации матриксных металлопротеиназ-2 (ММП-2), которые, сходно с ММП-9, участвуют в клиренсе  $A\beta$  [70]. В этом же исследовании авторы показали, что дезактивацию ММП-2 и патологию  $A\beta$  удается полностью предотвратить введением антагониста рецептора КРФ, NBI 27914, что говорит в пользу гипотезы о чрезмерной активации системы ГН как способствующего фактора развития БА-подобной патологии, индуцированной стрессом. Гипотеза о том, что дезактивация ММП-2 является связующим звеном между стрессом и патологией БА, подтверждается следующими данными: i) в нейронах коры, на которые воздействовали кортикостероном, экспрессия ММП-2 снижалась [45]; ii) инфузия ингибитора ММП-2, GM6001, усиливала формирование  $A\beta$  у мышей Tg2576 [87]; и iii) активность ММП-2 в париетальной коре мышей Tg2576 была снижена [45].

Гиперфосфорилирование тау-белка — молекулярный отличительный признак как наследственных, так и спорадических форм БА. Гиперфосфорилированный тау-белок играет ключевую патогенетическую роль в дисфункции нейронов при БА, так как накапливается в форме нерастворимых агрегатов и нейрофибриллярных клубков с последующим нарушением аксонного транспорта [23, 39]. Показано, что нейронные клеточные линии, экспрессирующие человеческий гомолог тау-белка (P312-htau) в результате биоинженерной модификации, становятся восприимчивее к нейротоксическому действию  $A\beta_{1-42}$  под воздействием дексаметазона, который также приводит к выра-

женному повышению гиперфосфорилирования тау-белка в конкретных эпитопах, играющих роль в нейропатологии БА. Конкретнее, воздействие дексаметазона снижало кругооборот тау и, следовательно, усиливало его накопление в цитоплазме. Эти эффекты исчезали при фармакологической блокаде РГ мифепристоном; это указывает, что активация РГ опосредует влияние глюкокортикоидов на тау-белок. Гиперфосфорилирование тау-белка в конечном итоге опосредовалось РГ-зависимой активацией циклин-зависимой киназы-5 (ЦЗК5) и гликогенсинтазой-киназой-3 $\beta$  (ГСК3 $\beta$ ) [81]. Влияние стресса на гиперфосфорилирование тау-белка активно изучается в последние годы. Sotiropoulos et al. [80] обнаружили, что воздействие непредсказуемого хронического (один месяц) стресса индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка в гиппокампе и предлобной коре крыс Вистар. Эти авторы также показали, что введение дексаметазона в течение 14 дней имитировало влияние стресса в виде усиления гиперфосфорилирования тау-белка, индуцированного  $A\beta$ , что согласуется с гипотезой о том, что действие стресса опосредовано глюкокортикоидами. Как стресс, так и введение глюкокортикоидов активировали ГСК3 $\beta$  и ЦЗК5, а также кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу-II, путь MAP-киназы и путь JUN-киназы в гиппокампе и предлобной коре и вызывали ухудшение памяти, зависимой от гиппокампа и предлобной коры. На основании этих данных авторы пришли к заключению, что постоянный стресс посредством гиперсекреции глюкокортикоидов может влиять на возникновение и прогрессирование БА, и подчеркнули роль гиперфосфорилирования тау-белка во влиянии стресса на БА. КРФ — основная движущая сила, регулирующая как тоническую, так и фазовую активацию системы ГН. Однако в нескольких исследованиях проверялась гипотеза о возможной причинной роли КРФ в БА независимо от секреции АКТГ и глюкокортикоидов. Rissman с сотрудниками показали, что удаление надпочечников не предотвращает гиперфосфорилирование тау-белка под действием стресса, тогда как гиперфосфорилирование отсутствовало у мышей без рецептора КРФ (CRFR1), которым вводили селективный антагонист CRFR1 (анталармин). Это дает основания предполагать, что КРФ индуцирует патологию тау по центральному механизму, независимому от активации системы ГН [67]. Они использовали две модели БА с помощью мышей Tg2576, экспрессирующих APPK670/671L, и PS19, экспрессирующих человеческий мутантный тау-белок P301S. Также они использовали два протокола вызывания стресса: стресс из-за длительного ограничения подвижности (СДОП) и хронический

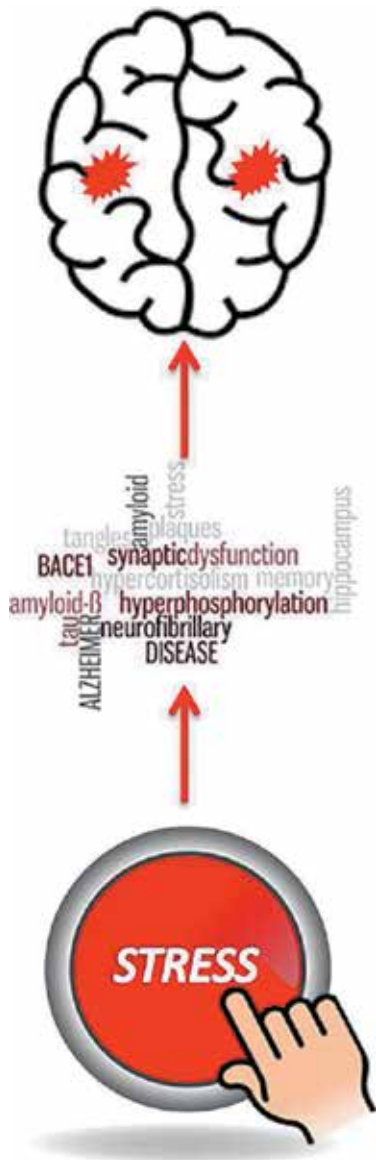


непредсказуемый стресс (ХНС), в обоих случаях на протяжении месяца. И у Tg2576, и у PS19 СДОП, в отличие от ХНС, повышал содержание  $A\beta_{1-42}$  и гиперфосфорилированного тау-белка в гиппокампе и лобной коре. Кроме того, СДОП, но не ХНС, вызывал нарушения памяти, зависимой от гиппокампа. В очевидном противоречии с гипотезой о центральной роли глюкокортикоидов в связи стресса и БА, у мышей PS19, которым имплантировали гранулы, высвобождающие кортикостерон, не обнаружено повышения количества гиперфосфорилированного тау-белка. В противоположность этому инъекция антагониста КРФ, NBI 27914, за 15 минут до ограничения подвижности с целью индукции стресса предотвращала накопление тау-белка и нарушение памяти. В пользу гипотезы о центральной роли КРФ

в возникновении БА-подобной нейропатологии дополнительно говорит повышение фосфорилирования тау-белка в гиппокампе у трансгенных мышей с чрезмерной экспрессией КРФ, а отсутствие CRFR1 у трансгенных мышей с двойной мутацией APP и PS1 снижало накопление  $A\beta$  в нескольких областях мозга [11]. Интригующие результаты представлены в работе Kvetnansky et al. [44], которые использовали мышей с неактивным геном КРФ; они показали, что КРФ потенцировал фосфорилирование тау-белка во время острого стресса, но подавлял фосфорилирование в ответ на повторяющийся стресс. Хотя точный механизм (-ы), по которым КРФ усугубляет нейропатологию БА, всё еще предстоит установить, исследования с культурами нейронов показали, что фосфорилирование тау-белка, индуцированное КРФ, мешает энергетическим процессам в нейронах и препятствует аксонному транспорту митохондрий [46].

Недавно было высказано предположение, что изменение локализации тау-белка является значимым патофизиологическим механизмом БА [37, 46, 82, 88]. Значительный пласт доказательств дает основания полагать, что гиперфосфорилированный тау-белок расстраивает функцию синапсов, нарушая передачу возбуждающих импульсов [14, 40, 85] и приводя к нарушению способности к обучению и памяти [43]. У мышей с чрезмерной экспрессией APP (мышей APP23), скрещенных с тау-трансгенными мышами, перераспределение гиперфосфорилированного тау-белка из аксонов в дендриты усиливало локализацию Fyn в постсинаптическом уплотнении. Fyn, в свою очередь, фосфорилирует субъединицу GluN2B рецепторов NMDA у Y1472, приводя к эксайтотоксической нисходящей сигнализации [40]. Прямое действие глюкокортикоидов, приводящее к изменению локализации тау-белка, изучалось Pinheiro с сотрудниками [64]. У самцов крыс Вистар длительное (14 дней) воздействие дексаметазона приводило к накоплению тау-белка в цитозоле и дендритах гиппокампа, однако содержание Fyn, что интересно, не изменялось. Дополнительные доказательства зависимости между гиперсекрецией глюкокортикоидов под действием стресса и измененным высвобождением тау-белка в синапсах представлены в работе Lopes et al. [53], которые использовали мышей дикого типа и тау-нокаутных мышей.

У мышей дикого типа воздействие ХНС на протяжении 6 месяцев вызывало нарушения поведения, а также изменение локализации тау-белка в синапсах и повышение содержания Fyn во фракциях постсинаптических уплотнений. Ни один из этих эффектов не наблюдался у мышей, лишенных тау.



**Рисунок.** У уязвимых индивидов стресс повышает риск развития болезни Альцгеймера

Интересно, что, в противоположность мышам дикого типа, у мышей с неактивным геном тау концентрации кортикостерона в плазме не изменялись в ответ на ХНС, а также после ограничения подвижности для моделирования острого стресса. Все эти данные в совокупности дают основания полагать, что состояние фосфорилирования тау-белка играет важную роль в зависимости между устойчивым стрессом и синаптической патологией при БА. Если хроническое повышение концентрации глюкокортикоидов способствует развитию или усугублению БА (см. также [53, 23]), это могло бы стать мишенью для воздействия препаратов для лечения БА и других тау-патологий. Несколько исследований показали, что негативный опыт в детстве не только повышает вероятность развития тревожности, депрессии и злоупотребления препаратами, но и усиливает восприимчивость к нескольким клинически значимым заболеваниям [7, 20]. Экспериментальные данные поддерживают гипотезу о том, что опыт в раннем возрасте может повлиять на реакцию коры надпочечников на стресс во взрослой жизни, что, в свою очередь, может вызвать когнитивную дисфункцию [13]. Превосходный обзор зависимости между событиями в ранней жизни и БА см. в работе Lesuis et al. [49]. Здесь мы сосредоточимся на основных данных, связанных с перинатальным стрессом и БА. Стресс в результате ограничения подвижности у беременных мышей APPswe/PS1dE9 на первой неделе гестации вызывал зависимые от пола поведенческие и гистологические изменения у потомства. У взрослых самцов из такого потомства обнаружены нарушения пространственной памяти, тогда как самки показывали лучшие результаты в задачах на пространственную память и, что интересно, у них было меньше бляшек в гиппокампе [78]. Соответственно, часто указывается, что влияние стресса на ранних этапах жизни на траекторию развития ЦНС зависит от пола [52, 58]. У самцов мышей APPswe/PS1dE9 ранний постнатальный стресс (со 2-го по 9-й день после рождения) в форме сниженной доступности материала для подстилки и гнезда увеличивал количество бляшек и снижал пластичность синапсов во взрослой жизни [50]. Ритузол, препарат, снижающий высвобождение глутамата, предотвращал эффекты стресса на ранних стадиях жизни, когда его добавляли к питьевой воде начиная с отъема от самки. Эффекты стресса на ранних стадиях жизни также оценивались на грызунах дикого типа. У крыс Вистар ежедневное отделение от матери в первые три недели жизни вызывало когнитивные нарушения у самцов во взрослом возрасте, а также повышало содержание A $\beta$ 40 и A $\beta$ 42 в гиппокампе. Эти явления на-

блюдались параллельно с усиленной экспрессией BACE1 и гиперфосфорилированного тау-белка [54]. В противоположность этому содержание в обогащенной и «позитивной» среде на ранних этапах постнатального развития защищало от развития связанной с БА нейропатологии и нарушений когнитивных функций. В этих экспериментах чаще всего использовали ручные манипуляции с новорожденными. Манипуляции с новорожденными способствуют усиленной заботе самки и вызывают постоянные нейрохимические и поведенческие изменения у взрослого потомства [55]. Lesuis et al. [48] изучали последствия манипуляций с новорожденными со 2-го по 9-й день после рождения у мышей APPswe/PS1dE9. Во взрослом возрасте (11 месяцев) у мышей, с которыми производили ручные манипуляции в период новорожденности, показано сниженное количество амилоида в гиппокампе вместе с лучшими результатами в экспериментах с обучением (например, t-образный лабиринт и контекстуальная память о событии, вызывающем страх). Показано, что у бигенных мышей APP-V7171 x Tau-T301P (biAT) манипуляции с новорожденными снижали накопление A $\beta$  в гиппокампе и продлевали жизнь [47]. И наконец, у мышей 3xTg-AD, с которыми регулярно производили манипуляции с рождения до отъема (21-й день после рождения), показаны лучшие результаты пространственного обучения и исследовательского поведения [12].

## ВЫВОДЫ

За последние годы наши знания о патогенетических механизмах БА значительно усовершенствовались. Несколько доклинических исследований показали, что стресс является потенциальным фактором риска БА (рисунок). Однако из-за выраженных индивидуальных различий в восприятии стресса и способности справиться с ним на данный момент сложно сделать какие-либо обобщения. Тем не менее мы полагаем, что поведенческие, психологические или фармакологические стратегии, направленные на повышение устойчивости к стрессу, могут отсрочить возникновение или замедлить прогрессирование БА.

## Литература

1. Aisen P. S., Davis K. L., Berg J. D., Schafer K., Campbell K., Thomas R. G., et al. (2000). A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's disease cooperative study // *Neurology* 54, 588–593. doi: 10.1212/WNL.54.3.588.
2. Anand A., Patience A. A., Sharma N., and Khurana N. (2017). The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comprehensive review // *Eur. J. Pharmacol.* 815, 364–375. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.043.
3. Angelucci L. (2000). The glucocorticoid hormone: from pedestal to dust and back // *Eur. J. Pharmacol.* 405, 139–147. doi: 10.1016/S0014-2999(00)00547-1.
4. Barnard N. D., Bush A. I., Ceccarelli A., Cooper J., de Jager C. A., Erickson K. I., et al. (2014). Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging* 35 Suppl 2, S74 — S78. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033.

5. Barnes D. E., Yaffe K., Byers A. L., McCormick M., Schaefer C., and Whitmer R. A. (2012). Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia // *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 493–498. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481.
6. Belanoff J. K., Jurik J., Schatzberg L. D., DeBattista C., and Schatzberg A. F. (2002). Slowing the progression of cognitive decline in Alzheimer's disease using mifepristone // *J. Mol. Neurosci.* 19, 201–206. doi: 10.1007/s12031-002-0033-3.
7. Berg M. T., Simons R. L., Barr A., Beach S. R. H., and Philibert R. A. (2017). Childhood/Adolescent stressors and allostatic load in adulthood: support for a calibration model // *Soc. Sci. Med.* 193, 130–139. doi: 10.1016/j.socscimed.2017.09.028.
8. Bird T. D. (1999). *Early-Onset Familial Alzheimer Disease*. Adam M. P., Ardinger HH, Pagon RA, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1236/>.
9. Bruno G., Scaccianoce S., Bonamini M., Patacchioli F. R., Cesarino F., Grassini P., et al. (1995). Acetyl-L-carnitine in Alzheimer disease: a short-term study on CSF neurotransmitters and neuropeptides // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 9, 128–131. doi: 10.1097/00002093-199509030-00002.
10. Budas G., Coughlan C. M., Seckl J. R., and Breen K. C. (1999). The effect of corticosteroids on amyloid beta precursor protein/amyloid precursor-like protein expression and processing *in vivo* // *Neurosci. Lett.* 276, 61–64. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00790-9.
11. Campbell S. N., Zhang C., Roe A. D., Lee N., Lao K. U., Monte L., et al. (2015). Impact of CRFR1 ablation on amyloid- $\beta$  production and accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 45, 1175–1184. doi: 10.3233/JAD-142844.
12. Canete T., Blazquez G., Tobena A., Gimenez-Llort, L., and Fernandez-Teruel, A. (2015). Cognitive and emotional alterations in young Alzheimer's disease (3xTgAD) mice: effects of neonatal handling stimulation and sexual dimorphism // *Behav. Brain Res.* 281, 156–171. doi: 10.1016/j.bbr.2014.11.004
13. Chen Y., and Baram T. Z. (2016). Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks // *Neuropsychopharmacology* 41, 197–206. doi: 10.1038/npp.2015.181.
14. Grimms J. L., Pooler A., Polydoro M., Luebke J. I., and Spire-Jones T. L. (2013). The intersection of amyloid  $\beta$  and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in Alzheimer's disease // *Ageing Res. Rev.* 12, 757–763. doi: 10.1016/j.arr.2013.03.002.
15. Curto M., Martocchia A., Ferracuti S., Comite F., Scaccianoce S., Girardi P., et al. (2017). Increased total urinary cortisol (tUC) and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ratio in Alzheimer disease (AD) — affected patients // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 31, 173–176. doi: 10.1097/WAD.0000000000000156.
16. De Battista C., and Belanoff J. (2005). C-1073 (mifepristone) in the adjunctive treatment of Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.* 2, 125–129. doi: 10.2174/1567205053585954.
17. de Quervain D. J.-F., Poirier R., Wollmer M. A., Grimaldi L. M. E., Tsolaki M., Streffer J. R., et al. (2004). Glucocorticoid-related genetic susceptibility for Alzheimer's disease // *Hum. Mol. Genet.* 13, 47–52. doi: 10.1093/hmg/ddg361.
18. de Oliveira F. F., Bertolucci P. H. F., Chen E. S., and Smith M. C. (2014). Brain-penetrating angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive change in patients with dementia due to Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 42 Suppl 3, S321 — S324. doi: 10.3233/JAD-132189.
19. de Oliveira F. F., Chen E. S., Smith M. C., and Bertolucci P. H. F. (2018). Pharmacogenetics of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with Alzheimer's disease dementia // *Curr. Alzheimer Res.* 15, 386–398. doi: 10.2174/1567205014666171016101816.
20. Dich N., Hansen A. M., Avlund K., Lund R., Mortensen E. L., Bruunsgaard H., et al. (2015). Early life adversity potentiates the effects of later life stress on cumulative physiological dysregulation // *Anxiety Stress Coping* 28, 372–390. doi: 10.1080/10615806.2014.969720.
21. Egan M. F., Kost J., Tariot P. N., Aisen P. S., Cummings J. L., Vellas B., et al. (2018). Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* 378, 1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1706441.
22. Elliott E. M., Mattson M. P., Vanderklis P., Lynch G., Chang I., and Sapolsky R. M. (1993). Corticosterone exacerbates kainate-induced alterations in hippocampal tau immunoreactivity and spectrin proteolysis *in vivo* // *J. Neurochem.* 61, 57–67. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb03537.x.
23. Fitzpatrick A. W. P., Falcon B., He S., Murzin A. G., Murshudov G., Garringer H. J., et al. (2017). Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease // *Nature* 547, 185–190. doi: 10.1038/nature23002.
24. Goate A. (2006). Segregation of a missense mutation in the amyloid beta-protein precursor gene with familial Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 9, 341–347. doi: 10.3233/JAD-2006-95338.
25. Gomez-Isla T., Price J. L., McKeel D. W., Jr, Morris J. C., Growdon J. H., and Hyman B. T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease // *J. Neurosci.* 16, 4491–4500. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-14-04491.1996.
26. Gotz J., Bodea L.-G., and Goedert M. (2018). Rodent models for Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 583–598. doi: 10.1038/s41583-018-0054-8.
27. Green K. N., Billings L. M., Roozendaal B., McGaugh J. L., and La Ferla F. M. (2006). Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Neurosci.* 26, 9047–9056. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2797-06.2006.
28. Greenwald B. S., Mathe A. A., Mohs R. C., Levy M. L., Johns C. A., and Davis K. L. (1986). Cortisol and Alzheimer's disease, II: Dexamethasone suppression, dementia severity, and affective symptoms // *Am. J. Psychiatry* 143, 442–446. doi: 10.1176/ajp.143.4.442.
29. Guerreiro R. J., Gustafson D. R., and Hardy J. (2012). The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE // *Neurobiol. Aging* 33, 437–456. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.025.
30. Hampel H., Schneider L. S., Giacobini E., Kivipelto M., Sindi S., Dubois B., et al. (2015). Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future // *Expert Rev. Neurother.* 15, 83–105. doi: 10.1586/14737175.2015.995637.
31. Han F., Ozawa H., Matsuda K.-I., Nishi M., and Kawata M. (2005). Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus // *Neurosci. Res.* 51, 371–381. doi: 10.1016/j.neures.2004.12.013.
32. Hatzinger M., Zbrun A., Hemmeter U., Seifritz E., Baumann F., Holsboer-Trachsler E., et al. (1995). Hypothalamic-pituitary-adrenal system function in patients with Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging* 16, 205–209. doi: 10.1016/0197-4580(94)00159-6.
33. Henneman W. J. P., Sluimer J. D., Barnes J., van der Flier W. M., Sluimer I. C., Fox N. C., et al. (2009). Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: added value over whole brain volume measures // *Neurology* 72, 999–1007. doi: 10.1212/01.wnl.0000344568.09360.31.
34. Hollands C., Bartolotti N., and Lazarov O. (2016). Alzheimer's disease and hippocampal adult neurogenesis; exploring shared mechanisms // *Front. Neurosci.* 10, 178. doi: 10.3389/fnins.2016.00178.
35. Holtzman D. M., Morris J. C., and Goate A. M. (2011). Alzheimer's disease: the challenge of the second century // *Sci. Transl. Med.* 3, 77sr1. doi: 10.1126/scitranslmed.3002369.
36. Hoogendijk W. J. G., Meynen G., Endert E., Hofman M. A., and Swaab D. F. (2006). Increased cerebrospinal fluid cortisol level in Alzheimer's disease is not related to depression // *Neurobiol. Aging* 27, 780. e1–780. e2. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.017.
37. Hoover B. R., Reed M. N., Su J., Penrod R. D., Kotilinek L. A., Grant M. K., et al. (2010). Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration // *Neuron* 68, 1067–1081. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.030.
38. Huang C.-C., Chung C.-M., Leu H.-B., Lin L.-Y., Chiu C.-C., Hsu C.-Y., et al. (2014). Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study // *PLoS One* 9, e87095. doi: 10.1371/journal.pone.0087095.
39. Iqbal K., Liu F., Gong C.-X., and Grundke-Iqbal I. (2010). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies // *Curr. Alzheimer Res.* 7, 656–664. doi: 10.2174/156720510793611592.
40. Ittner L. M., Ke Y. D., Delerue F., Bi M., Gladbach A., van Eersel J., et al. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models // *Cell* 142, 387–397. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.036.
41. Jeong Y. H., Park C. H., Yoo J., Shin K. Y., Ahn S.-M., Kim H.-S., et al. (2006). Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APPV7171–CT100 transgenic mice, an Alzheimer's disease model // *FASEB J.* 20, 729–731. doi: 10.1096/fj.05-4265fj.
42. Johansson L., Guo X., Waern M., Ostling S., Gustafson D., Bengtsson C., et al. (2010). Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study // *Brain* 133, 2217–2224. doi: 10.1093/brain/awq116.
43. Kimura T., Yamashita S., Fukuda T., Park J.-M., Murayama M., Mizoroki T., et al. (2007). Hyperphosphorylated tau in parahippocampal cortex impairs place learning in aged mice expressing wild-type human tau // *EMBO J.* 26, 5143–5152. doi: 10.1038/sj.emboj.7601917.
44. Kvetnansky R., Novak P., Vargovic P., Lejavova K., Horvathova L., Ondicova K., et al. (2016). Exaggerated phosphorylation of brain tau protein in CRH KO mice exposed to repeated immobilization stress // *Stress* 19, 395–405. doi: 10.1080/10253890.2016.1183119.
45. Lee K.-W., Kim J.-B., Seo J.-S., Kim T.-K., Im J.-Y., Baek I.-S., et al. (2009). Behavioral stress accelerates plaque pathogenesis in the brain of Tg2576 mice *via* generation of metabolic oxidative stress // *J. Neurochem.* 108, 165–175. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05769.x.
46. Le M. H., Weissmiller A. M., Monte L., Lin P. H., Hexom T. C., Natera O., et al. (2016). Functional impact of corticotropin-releasing factor exposure on tau phosphorylation and axon transport // *PLoS One* 11, e0147250. doi: 10.1371/journal.pone.0147250.
47. Lesuis S. L., Maurin H., Borghgraef P., Lucassen P. J., Van Leuven F., and Krugers H. J. (2016). Positive and negative early life experiences differentially modulate long term survival and amyloid protein levels in a mouse model of Alzheimer's disease // *Oncotarget* 7, 39118–39135. doi: 10.18632/oncotarget.9776.
48. Lesuis S. L., van Hoek B. A. C. E., Lucassen P. J., and Krugers H. J. (2017). Early postnatal handling reduces hippocampal amyloid plaque formation and enhances cognitive performance in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>DE9</sup> mice at middle age // *Neurobiol. Learn. Mem.* 144, 27–35. doi: 10.1016/j.nlm.2017.05.016.
49. Lesuis S. L., Hoeijmakers L., Korosi A., de Rooij S. R., Swaab D. F., Kessels H. W., et al. (2018). Vulnerability and resilience to Alzheimer's disease: early life conditions modulate neu-



- rathology and determine cognitive reserve // *Alzheimers. Res. Ther.* 10, 95. doi: 10.1186/s13195-018-0422-7.
50. Lesuis S. L., Kaplick P. M., Lucassen P. J., and Krugers H. J. (2019). Treatment with the glutamate modulator riluzole prevents early life stress-induced cognitive deficits and impairments in synaptic plasticity in APPsw/PS1dE9 mice // *Neuropharmacology* 7, 39118–39135. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.02.023.
51. Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P., Romano D. M., Oshima J., Pettingell W. H., et al. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus // *Science* 269, 973–977. doi: 10.1126/science.7638622.
52. Loi M., Mossink J. C. L., Meerhoff G. F., Den Blaauwen J. L., Lucassen P. J., and Joels M. (2017). Effects of early-life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents // *Neuroscience* 342, 101–119. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.024.
53. Lopes S., Vaz-Silva J., Pinto V., Dalla C., Kokras N., Bedenk B., et al. (2016). Tau protein is essential for stress-induced brain pathology // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, E3755 — E3763. doi: 10.1073/pnas.1600953113.
54. Martisova E., Aisa B., Guereño G., and Ramirez M. J. (2013). Effects of early maternal separation on biobehavioral and neuropathological markers of Alzheimer's disease in adult male rats // *Curr. Alzheimer Res.* 10, 420–432. doi: 10.2174/1567205011310040007.
55. Meaney M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations // *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 1161–1192. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1161.
56. Murray C., Viehman A., and Lippa C. F. (2006). The corpus callosum in Pick's disease, Alzheimer's disease, and amyotrophic lateral sclerosis: gliosis implies possible clinical consequence // *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Dement.* 21, 37–43. doi: 10.1177/153331750602100111.
57. Mu Y., and Gage F. H. (2011). Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease // *Mol. Neurodegener.* 6, 85. doi: 10.1186/1750-1326-6-85.
58. Naninck E. F. G., Hoesjmakers L., Kakava-Georgiadou N., Meesters A., Lazic S. E., Lucassen P. J., et al. (2015). Chronic early life stress alters developmental and adult neurogenesis and impairs cognitive function in mice // *Hippocampus* 25, 309–328. doi: 10.1002/hipo.22374.
59. Nichols M. R., St-Pierre M., Wendeln A., Makoni N. J., Gouwens L. K., Garrad E. C., et al. (2019). Inflammatory mechanisms in neurodegeneration // *J. Neurochem.* 149, 562–581. doi: 10.1111/jnc.14674.
60. Nistico R., Pignatelli M., Piccinin S., Mercuri N. B., and Collingridge G. (2012). Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease therapy // *Mol. Neurobiol.* 46, 572–587. doi: 10.1007/s12035-012-8324-3.
61. Ouanes S., and Popp J. (2019). High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature // *Front. Aging Neurosci.* 11, 43. doi: 10.3389/fnagi.2019.00043.
62. Ownby R. L., Crocco E., Acevedo A., John V., and Loewenstein D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis // *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 530–538. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530.
63. Peskind E. R., Wilkinson C. W., Petrie E. C., Schellenberg G. D., and Raskind M. A. (2001). Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype // *Neurology* 56, 1094–1098. doi: 10.1212/WNL.56.8.1094.
64. Pinheiro S., Silva J., Mota C., Vaz-Silva J., Veloso A., Pinto V., et al. (2016). Tau mislocation in glucocorticoid-triggered hippocampal pathology // *Mol. Neurobiol.* 53, 4745–4753. doi: 10.1007/s12035-015-9356-2.
65. Pomara N., Doraiswamy P. M., Tun H., and Ferris S. (2002). Mifepristone (RU 486) for Alzheimer's disease // *Neurology* 58, 1436. doi: 10.1212/WNL.58.9.1436.
66. Rasmuson S., Andrew R., Nasman B., Seckl J. R., Walker B. R., and Olsson T. (2001). Increased glucocorticoid production and altered cortisol metabolism in women with mild to moderate Alzheimer's disease // *Biol. Psychiatry* 49, 547–552. doi: 10.1016/S0006-3223(00)01015-5.
67. Rissman R. A., Lee K.-F., Vale W., and Sawchenko P. E. (2007). Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulate stress-induced tau phosphorylation // *J. Neurosci.* 27, 6552–6562. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5173-06.2007.
68. Rissman R. A., Staup M. A., Lee A. R., Justice N. J., Rice K. C., Vale W., et al. (2012). Corticotropin-releasing factor receptor-dependent effects of repeated stress on tau phosphorylation, solubility, and aggregation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 6277–6282. doi: 10.1073/pnas.1203140109.
69. Rogae E. I., Sherrington R., Rogae E. A., Levesque G., Ikeda M., Liang Y., et al. (1995). Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene // *Nature* 376, 775–778. doi: 10.1038/376775a0.
70. Roher A. E., Kasunic T. C., Woods A. S., Cotter R. J., Ball M. J., and Fridman R. (1994). Proteolysis of A beta peptide from Alzheimer disease brain by gelatinase A // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 205, 1755–1761. doi: 10.1006/bbrc.1994.2872.
71. Rojas-Gutierrez E., Munoz-Arenas G., Trevino S., Espinosa B., Chavez R., Rojas K., et al. (2017). Alzheimer's disease and metabolic syndrome: a link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration // *Synapse* 71 (10), e21990. doi: 10.1002/syn.21990.
72. Russcher H., van Rossum E. F. C., de Jong F. H., Brinkmann A. O., Lamberts S. W. J., and Koper J. W. (2005). Increased expression of the glucocorticoid receptor-A translational isoform as a result of the ER22/23EK polymorphism // *Mol. Endocrinol.* 19, 1687–1696. doi: 10.1210/me.2004-0467.
73. Saydak S. J., Robinson J. A., and Lewis D. J. (1987). A poster presentation: a reflection of professionalism // *J. Nurs. Staff Dev.* 3, 164–168.
74. Selkoe D. J., and Hardy J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years // *EMBO Mol. Med.* 8, 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210.
75. Sevigny J., Chiao P., Bussiere T., Weinreb P. H., Williams L., Maier M., et al. (2016). The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease // *Nature* 537 (7618), 50–56. doi: 10.1038/nature19323.
76. Shree S., Bhardwaj R., Kashish and Deshmukh R. (2017). «Non-transgenic animal models of Alzheimer's disease» in *Animal models of neurological disorders*. Eds. P. Bansal and R. Deshmukh (Singapore: Springer). doi: 10.1007/978-981-10-5981-0\_2.
77. Sherrington R., Rogae E. I., Liang Y., Rogae E. A., Levesque G., Ikeda M., et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease // *Nature* 375, 754–760. doi: 10.1038/375754a0.
78. Sierksma A. S. R., Prickaerts J., Chouliaras L., Rostamian S., Delbroek L., Rutten B. P. F., et al. (2013). Behavioral and neurobiological effects of prenatal stress exposure in male and female APPsw/PS1dE9 mice // *Neurobiol. Aging* 34, 319–337. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.012.
79. Singh-Manoux A., Dugravot A., Fournier A., Abell J., Ebmeier K., Kivimäki M., et al. (2017). Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study // *JAMA Psychiatry* 74, 712–718. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0660.
80. Sotiropoulos I., Catania C., Pinto L. G., Silva R., Pollerberg G. E., Takashima A., et al. (2011). Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits // *J. Neurosci.* 31, 7840–7847. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011.
81. Sotiropoulos I., Catania C., Riedemann T., Fry J. P., Breen K. C., Michaelidis T. M., et al. (2008). Glucocorticoids trigger Alzheimer disease-like pathobiochemistry in rat neuronal cells expressing human tau // *J. Neurochem.* 107, 385–397. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05613.x.
82. Tai H.-C., Serrano-Pozo A., Hashimoto T., Frosch M. P., Spiroes-Jones T. L., and Hyman B. T. (2012). The synaptic accumulation of hyperphosphorylated tau oligomers in Alzheimer disease is associated with dysfunction of the ubiquitin-proteasome system // *Am. J. Pathol.* 181, 1426–1435. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.033.
83. van Rossum E. F. C., de Jong F. J., Koper J. W., Uitterlinden A. G., Prins N. D., van Dijk E. J., et al. (2008). Glucocorticoid receptor variant and risk of dementia and white matter lesions // *Neurobiol. Aging* 29, 716–723. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.016.
84. Wilson R. S., Evans D. A., Bienias J. L., Mendes de Leon C. F., Schneider J. A., and Bennett D. A. (2003). Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease // *Neurology* 61, 1479–1485. doi: 10.1212/01.WNL.0000096167.56734.59.
85. Xie M., Li Y., Wang S.-H., Yu Q.-T., Meng X., and Liao X.-M. (2017). The involvement of NR2B and tau protein in MG132-induced CREB dephosphorylation // *J. Mol. Neurosci.* 62, 154–162. doi: 10.1007/s12031-017-0919-8.
86. Xu W., Tan L., Wang H.-F., Jiang T., Tan M.-S., Tan L., et al. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 1299–1306. doi: 10.1136/jnnp-2015-310548.
87. Yin K.-J., Cirrito J. R., Yan P., Hu X., Xiao Q., Pan X., et al. (2006). Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism // *J. Neurosci.* 26, 10939–10948. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2085-06.2006.
88. Zempel H., Luedtke J., Kumar Y., Biernat J., Dawson H., Mandelkow E., et al. (2013). Amyloid-β oligomers induce synaptic damage via Tau-dependent microtubule severing by TTL6 and spastin // *EMBO J.* 32, 2920–2937. doi: 10.1038/emboj.2013.207.