

Abstract

A. P. Denysenko,  
O. O. Haikova,  
R. A. Moskalenko,  
*Sumy State University, Sumy,  
Ukraine*

**ROLE OF PATHOGENIC PROTEINS AND CHRONIC INFLAMMATION IN THE OCCURRENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE (LITERATURE REVIEW)**

Alzheimer's disease is the most common form of dementia affecting up to 70% of all patients with dementia. Currently, the relevance of this neurodegenerative disease has increased due to its prevalence and lack of etiological and effective treatment. The consequence of this is an increase in the number of studies and scientific works aimed at studying this disease. The aim of the study was to analyze and systematize data on the prevalence, socioeconomic significance, theories of origin, as well as the role of pathogenic proteins in the development of Alzheimer's disease.

The authors searched for information in electronic databases such as PubMed and Google Scholar, with scientific papers and articles from the last 25 years on such key terms as Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid, tau-peptide, metals, inflammation, S100 proteins.

There are more than 56 million people with Alzheimer's disease in the world and the risk increases with age. Among the causes of death, Alzheimer's disease ranks sixth, and the costs of care about person with this diagnosis are three times higher than for other diseases in the same age group. That is why this issue has significant socio-economic significance. Many hypotheses have emerged in recent decades. For a long time, the theory of  $\beta$ -amyloid aggregation and the theory of tau protein were considered main, but later the priorities began to change.

It has been found that the presence of pathogenic microorganisms can pose a risk for Alzheimer's disease. Also, some studies indicate the role of acetylcholine in the development of the disease, however, clinical trials have not confirmed this. There is a violation of metal homeostasis, which contributes to cognitive deficits and the development of neurodegeneration. Microglia, astrocytes and neurons are involved in the inflammatory process in Alzheimer's disease. There is a vicious circle when  $A\beta$  causes vascular insufficiency, which in turn leads to an increase in  $A\beta$  accumulation. Also there is evidence of a direct relationship between oxidative stress and neuronal dysfunction.

Undoubtedly, pathogenic proteins, including  $A\beta$ -peptide, tau-peptide and proteins of the S100 family, play a leading role in the development of Alzheimer's disease.

Despite numerous studies, the causal or consequential role of various pathological factors and changes in Alzheimer's disease is still ambiguous and inconsistent. All this gives grounds for further scientific research in this direction.

**Keywords:** Alzheimer's disease, neurodegeneration, inflammation, amyloid, tau-peptide, metals, pathogenic proteins, pathogenic microorganisms.

**Corresponding author:** [r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua](mailto:r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua)

## Резюме

А. П. Денисенко,  
О. О. Гайкова,  
Р. А. Москаленко,  
Сумський державний університет,  
м. Суми, Україна

## РОЛЬ ПАТОГЕННИХ БІЛКІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ВИНИКНЕННІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хвороба Альцгеймера – найпоширеніша форма деменції, якою страждає до 70 % від всіх хворих на деменцію. Наразі актуальність цього нейродегенеративного захворювання зростає через його поширеність та відсутність етіологічного і ефективного лікування. Наслідком цього є зростання кількості досліджень і наукових праць націлених на вивчення цієї хвороби. Метою роботи було провести аналіз та систематизувати дані щодо поширення, соціально-економічного значення, теорій виникнення, а також ролі патогенних білків в розвитку хвороби Альцгеймера.

Автори провели пошук інформації в електронних базах даних, таких як PubMed та Google Scholar, з науковими працями і статтями останніх 25 років за такими ключовими термінами, як хвороба Альцгеймера,  $\beta$ -амілоїд, тау-пептид, метали, запалення, білки S100.

У світі нараховують більше 56 мільйонів людей з хворобою Альцгеймера, її має кожен 10 житель США старше 65 років, причому з віком ризик збільшується. Серед причин смерті хвороба Альцгеймера займає шосту позицію, а витрати на хвору людину з таким діагнозом втричі перевищують за звичайні в тій же віковій групі. Саме тому це питання має значне соціально-економічне значення. Протягом останніх десятиліть було висунуто багато гіпотез виникнення хвороби. Довгий час ключовими вважалися теорія агрегації  $\beta$ -амілоїду та теорія білка тау, але згодом пріоритети почали змінюватися.

Було виявлено що наявність патогенних мікроорганізмів може становити ризик для виникнення хвороби Альцгеймера. Також деякі дослідження вказують на роль ацетилхоліну в розвитку хвороби, однак, дані клінічних випробувань це не підтвердили. Має місце порушення гомеостазу металів, що сприяє когнітивному дефіциту та розвитку нейродегенерації. Мікроглія, астроцити і нейрони беруть участь у запальному процесі при хворобі Альцгеймера. Наявне зачароване коло, коли А $\beta$  спричиняє судинну недостатність, що в свою чергу призводить до збільшення накопичення А $\beta$ . Є дані про пряму залежність між оксидативним стресом та дисфункцією нейронів. Безсумнівно в розвитку хвороби Альцгеймера провідну роль відіграють патогенні білки, в тому числі А $\beta$ -пептид, тау-пептид та білки родини S100.

Незважаючи на численні дослідження, визначення причинної чи наслідкової ролі різноманітних патологічних чинників та змін

при хворобі Альцгеймера є досі неоднозначними і неостаточними. Все це дає підстави для подальшого наукового пошуку в цьому напрямку.

**Ключові слова:** хвороба Альцгеймера, нейродегенерація, запалення, амілоїд, тау-пептид, метали, патогенні білки, патогенні мікроорганізми.

**Автор, відповідальний за листування:** r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

## Вступ

Хвороба Альцгеймера (надалі ХА) – найпоширеніша форма деменції, якою страждає до 70 % від всіх хворих на деменцію. Вперше це було зафіксовано в 1907 році доктором Алоїсом Альцгеймером. Доктор Альцгеймер повідомив про випадок з Огест Дедер, жінкою середнього віку з деменцією та специфічними змінами в мозку [1]. Протягом наступних 60 років хвороба Альцгеймера вважалася рідкісним захворюванням, яке вражало людей віком до 65 років. Лише в 1970-х рр. Д-р Роберт Кацман заявив, що "стареча деменція" та ХА є однаковими станами і що жодна з них не була нормальною частиною старіння [2].

Наразі актуальність цього нейродегенеративного захворювання зростає через його поширеність та відсутність етіологічного і ефективного лікування. Наслідком цього є зростання кількості досліджень і наукових праць націлених на вивчення ХА.

**Мета:** аналіз та систематизація даних щодо поширення, соціально-економічного значення, теорій виникнення, а також ролі патогенних білків в розвитку ХА.

**Матеріали та методи:** автори провели пошук інформації щодо ХА в електронних базах даних, таких як PubMed та Google Scholar, за останні 25 років за такими ключовими термінами, як хвороба Альцгеймера,  $\beta$ -амілоїд, тау-пептид, метали, запалення, білки S100.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Поширеність та соціально-економічне значення хвороби Альцгеймера.**

Світова «спільнота» людей з ХА це 56 млн осіб. Їх кількість невпинно зростає, бо кожні 3 секунди виявляють новий випадок захворювання. Загальна орієнтовна вартість витрат за 2019 рік склала 1 трильон доларів США [3]. Це короткі відомості про хворобу у світі, проте існує більш інформативна статистична характеристика хвороби Альцгеймера – по Сполученим Штатам Америки. В США виявлено 5,8

млн хворих, з яких 5,6 млн пацієнти 65 років та старше. Тобто кожна 10 людина у віці старше 65 років має ХА [4].

З віком поширеність захворювання збільшується: 3 % – 65–74 років, 17 % – 75–84 років, 32 % – 85 і більше. Ймовірний ризик для людей віком 45 років складає 10,3 % для чоловіків та 19,5 % для жінок, а для 65 років – 11,6 % для чоловіків та 21,1 % для жінок. Було виявлено що жінки хворіють частіше (серед 5,8 млн хворих – жінок 3,6 млн, а чоловіків – 2,2 млн) [5].

Згідно інформації наданої Центром по контролю і профілактиці хвороб (надалі – CDC) 121 404 людини померло від ХА у 2017 році. CDC вважає, що людина померла від ХА, якщо у свідоцтві про смерть в переліку є ХА як основна причина смерті або визначається як «хвороба або травма, яка ініціювала зміни, що безпосередньо призводять до смерті» [6].

Серед причин смерті ХА займає 6-ту позицію, що по кількості більше ніж рак молочної залози та рак простати в сумі. Кількість смертей від ХА зростає і в 2018 році становила 146 % порівняно з 2000 роком. Смертність у 2017 році становила 37,3 на 100 000 населення, а 1 з 3 людей старшого віку помирає з ХА. Дослідження показують, що люди віком від 65 років і старше проживають в середньому від 4 до 8 років після діагностики ХА, але деякі живуть до 20 років. При цьому в середньому 40 % тривалості життя з захворюванням вони перебуватимуть у найбільш тяжкій формі ХА [7].

Загальна вартість догляду на одну людину з ХА впродовж життя (після поставленого діагнозу – ХА) складає \$350 тис. Витрати на людей у 2018 р. з ХА були втричі більші, ніж витрати для інших у тій же віковій групі (\$ 49 тис. на людину для осіб з деменцією у порівнянні з \$ 14 тис. на людину без деменції). Загальні витрати в 2018 р. становили приблизно \$234 мільярдів, а у 2019 р. оцінені у \$290 мільярдів [3].

## Теорії виникнення хвороби Альцгеймера

Протягом останніх десятиліть було висунуто багато гіпотез виникнення ХА. Довгий час

ключовими вважалися теорія агрегації  $\beta$ -амілоїду та теорія білка тау, але згодом пріоритети почали змінюватися. Це можна прослідкувати за розподілом грантів Національного інституту старіння на базові дослідження ХА з 2008 по 2017 роки (Рисунок 1) [8].

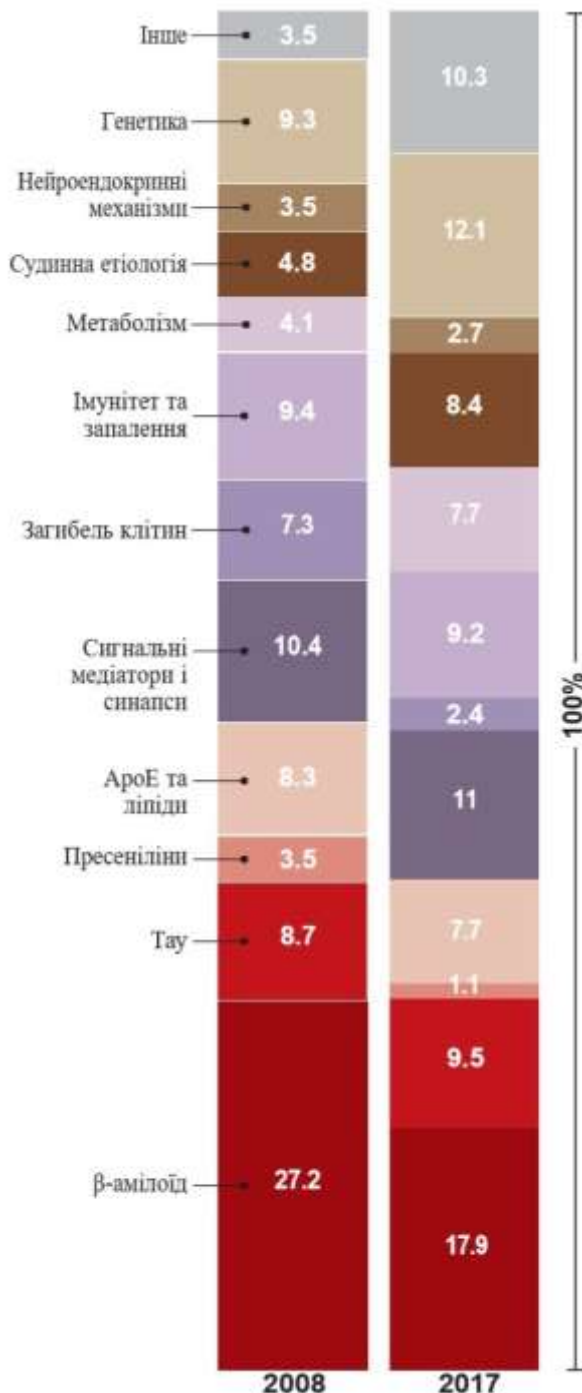


Рисунок 1 – Розподілом грантів Національного інституту старіння на базові дослідження хвороби Альцгеймера з 2008 по 2017 роки

### Гіпотеза амілоїдного каскаду

Гіпотеза амілоїдного каскаду («амілоїдна гіпотеза») безсумнівно мала найбільший вплив на дослідження ХА протягом майже трьох десятиліть. Вона була вперше запропонована в 1991 р. Джоном Харді та Девідом Олсопом [9]. Амілоїдна гіпотеза постулює, що нейродегенерація при хворобі Альцгеймера, спричинена аномальним накопиченням амілоїдних бета ( $A\beta$ ) бляшок у різних ділянках мозку [10]. Було запропоновано багато механізмів того, як саме накопичення  $A\beta$  може викликати ХА. Серед них: токсичні ефекти, що пов'язані з порушенням синаптичної пластичності та втратами синаптичних зв'язків [11, 12]; зміни в регуляції гомеостазу кальцію, що призводять до синаптичних порушень [13,14]; дисфункціональний аксональний транспорт [15]; функціональне збудження лізосом, ендоплазматичного ретикулула, апарату Гольджі та мітохондрій [16, 17]; індукція нейрозапалення та нейродегенерації [18]. Сумніви щодо основної ролі  $A\beta$  в патогенезі ХА викликає наступне: погана кореляція між кількістю амілоїдних бляшок та зниження когнітивних функцій [19];  $\beta$ -амілоїдні моделі ХА на тваринах не пояснюють утворення нейро-фібрилярних комплексів [20]; клінічні дослідження препаратів, що орієнтовані на  $\beta$ -амілоїд, виявляють незначну ефективність [21].

Невідповідність між амілоїдними бляшками та когнітивними порушеннями можна пояснити патогенною синергією між  $A\beta$  і білком тау [22]. Моделі на тваринах не можуть точно відтворювати ХА через різницю між видами білка тау та короткий, на відміну від людей, термін життя гризунів. А на відсутність позитивних результатів клінічних випробувань могли вплинути такі фактори як: пізні стадії захворювання у досліджених осіб, націленість ліків лише на один певний вид білку  $A\beta$ , а також сама ефективність препаратів [23]. Спільна думка прихильників теорії полягає в тому, що це правильне лікування, але висока ефективність досягається лише при умові надання допомоги пацієнтам ранніх стадій захворювання [24].

Головним контраргументом щодо амілоїдної гіпотези є те, що у мозку багатьох людей похилого віку з нормальними когнітивними функціями також можуть виявлятися бляшки. Однак прихильники гіпотези мають правдоподібне пояснення: здорові люди, які мають такі бляшки, уже можуть мати пресимптоматичну стадію хвороби Альцгеймера. Також важливою знахід-

кою є те, що не всі бляшки є однакові. Численні дослідження припускають, що розчинні олігомери більш токсичні, ніж відкладені фіксовані бляшки, особливо з точки зору погіршення швидкості синаптичної передачі у ділянках мозку, що відповідають за формування пам'яті і механізми запам'ятовування [24].

#### Гіпотеза білка тау

Гіпотеза білка тау припускає, що він один є основним чинником, який ініціює всі подальші ланки патогенезу ХА. На відміну від амілоїдних бляшок, виникнення нейрофібрилярних комплексів, що містять в основному гіперфосфорильований білок тау, має більшу кореляцію із частотою прояву когнітивних порушень та з тяжкістю інших симптомів ХА [25]. Вважається, що тау-дисфункція в першу чергу спричиняється порушенням зв'язування мікротрубочок, що призводить до багатьох наступних ланок клітинної дисрегуляції, таких як порушення мітохондріального транспорту та інших функцій [26], синаптичний дефіцит [27], дефект аксонального транспортування [28] та посилене утворення гранул стресу [29].

Пропонується також роль тау в асоційованому з ХА нейрозапаленні, де воно може бути як захисним так і шкідливим для функціонування ЦНС залежно від тривалості та реактивності [30]. Було запропоновано пріоноподібні механізми поширення тау-агрегатів, але це не пояснило всіх просторово-часових аспектів утворення нейрофібрилярних комплексів. А тому розповсюдження агрегатів тау в мозку все ще активно вивчається [31].

Генетичні дослідження показали, що мутації тау пов'язані з такими захворюваннями як лобно-скронева дольова дегенерація з включеннями тау (FTLD-tau), хвороба Піка, прогресуючий над'ядерний параліч (PSP), кортикобазальна дегенерація (CBD) та хронічна травматична енцефалопатія без накопичення амілоїдів, але вони не пов'язані з ХА. Це свідчить про те, що патологія тау може бути наслідком, а не причиною початку ХА [32].

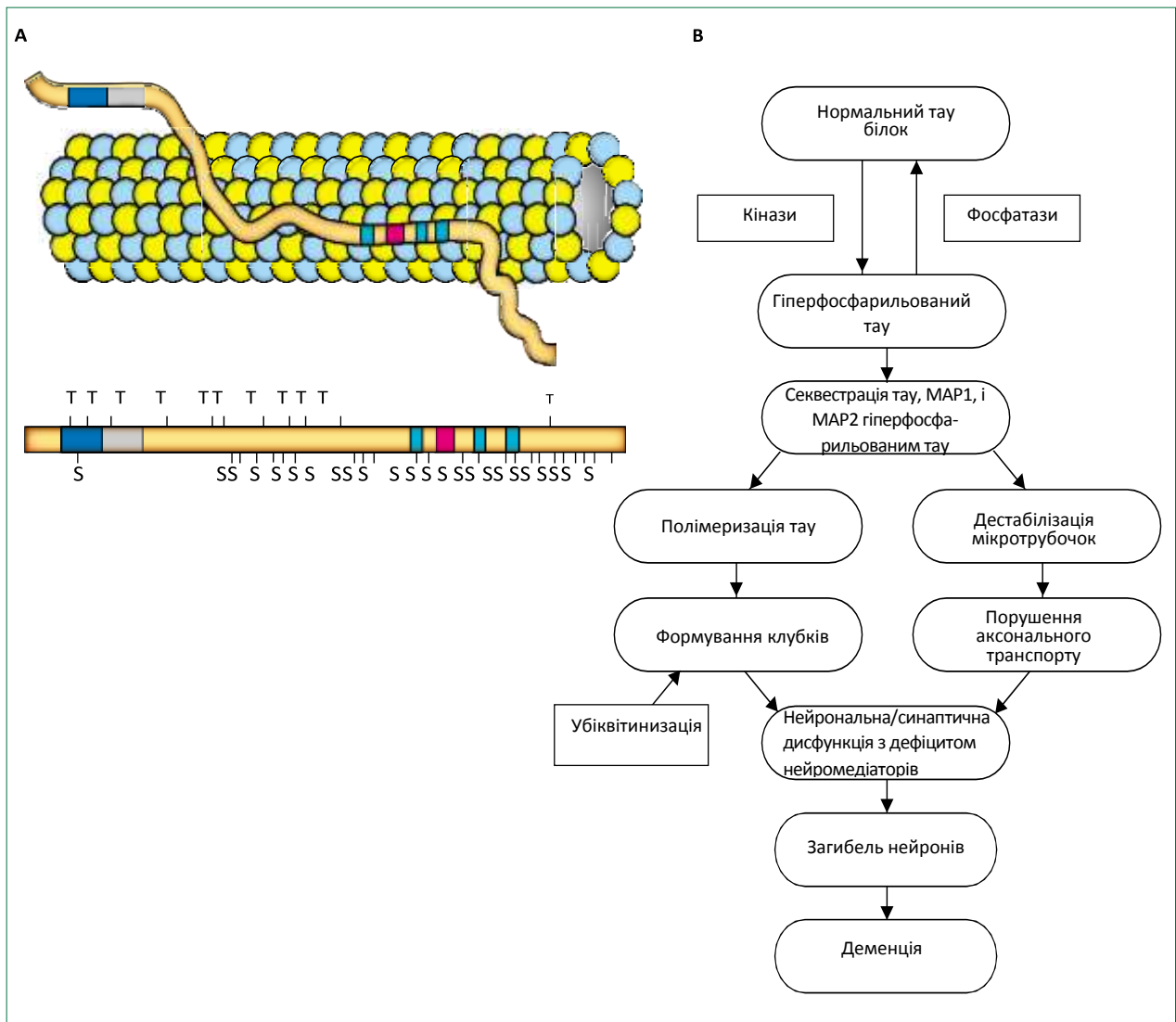
Також гіперфосфорильований тау можна виявити у мозку молодої людини за відсутності клубків вже у віці 14 років, що вказує на те, що розвиток патології тау не обов'язково залежить від віку та наявності ХА [33]. Це також свідчить про те, що сам по собі тау може бути недостатньою рушійною силою для початку ХА. Щоб

ускладнити ситуацію, захисний варіант АРОЕ при ХА, АРОЕ  $\epsilon 2$ , пов'язаний із підвищеним ризиком таких таупатичних розладів, як прогресуючий над'ядерний параліч (PSP) та кортикобазальна дегенерація (CBD) [34]. Якщо тау є пусковим механізмом для початку ХА, буде важко пояснити, наскільки захисні варіанти АРОЕ можуть бути фактором ризику таупатії. Кілька досліджень біомаркерів із використанням ліквору пацієнтів демонструють, що співвідношення, що включає  $A\beta 42$  / загальний тау та  $A\beta 42$  / фосфорильований тау, може точно вказувати на перехід від нормального до легкого когнітивного порушення та початку розвитку ХА, підтверджуючи важливість обох біомаркерів у діагностиці [35]. Роль гіперфосфорильованого білка тау в розвитку ХА схематично представлена на Рисунку 2 [36].

На сьогоднішній день досі незрозуміло, як  $A\beta$  і тау взаємодіють, і як ці взаємодії призводять до проявів кінцевих когнітивних порушень, пов'язаних з ХА.

#### Інфекційна гіпотеза

Інфекційна гіпотеза («гіпотеза патогенного мікроорганізму» або «гіпотеза антимікробного захисту») припускає, що хронічне зараження вірусними, бактеріальними, грибковими агентами може бути пусковим механізмом для спорадичного розвитку ХА під час старіння. Протягом багатьох років у літературі на цю роль пропонували чимало патогенних мікроорганізмів: вірус простого герпесу типу 1 (HSV-1), генітальний герпес (HSV-2), людський герпесвірус 6А (HHV-6А) та HHV-7, вірус Епштейна–Барр (EBV), цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини (HIV), кишкові бактерії, *Helicobacter pylori*, пародонтальні патогени (бактерії, які спричиняють гінгівіт) та інші [37–40]. Ці патогени можуть проникати до ЦНС через гематоенцефалічний бар'єр, СМР, трійчастий нерв та орально-назальний шлях, або шляхом проникнення в шлунково-кишковий тракт [41]. Більше того, вони можуть виділяти токсини, що потім циркулюючи у мозку викликають порушення регуляції неврологічних функцій, що пов'язані з ХА [42]. Цю концепцію спочатку висував доктор Оскар Фішер, який був конкурентом доктора Альцгеймера, коли той самостійно повідомляв про спостереження патологічних ознак, пов'язаних з 12 випадками деменції у 1907 р. [43].



**Рисунок 2 – Білок тау при хворобі Альцгеймера**

*А: Схематичне зображення білка тау, зв'язаного з мікротрубочкою через її домени. Показана найбільша з шести ізоформ тау, що містить чотири домени, що зв'язуються з мікротрубочками, і зрощені екзони 2 і 3. Нижче наведено схематичне зображення гіперфосфорильованого тау з місцями фосфорильовання, це або треонін (Т) або серин (S).*

*В: Блок-схема тау-гіперфосфорильовання та утворення клубків. Фосфорильовання тау регулюється балансом між множинними кіназами та фосфатами. Гіперфосфорильовані тау-секвестри нормального тау та інших асоційованих з мікротрубочками білків викликають розбирання мікротрубочок і порушують аксональний транспорт. Гіперфосфорильований тау також стає схильним до агрегації в нерозчинні фібрили що утворює ще більші агрегати в клубках. Втрата стабілізації мікротрубочок і утворення клубків порушують нейрональну та синаптичну функції. Тау в клубках стає убіквітинованим для нелізосомальної деградації, але цей процес недостатньо ефективний, і уражені нейрони гинуть через накопичення клубків*

Докази для підтвердження інфекційної гіпотези вперше з'явилися в 1991 році від групи, яку очолила доктор Рут Ітжайкі. Незважаючи на це наукова спільнота майже не брала до уваги цю гіпотезу більше двох десятиліть. Скептицизм щодо патогенних мікроорганізмів у галузі ХА, ймовірно, походить від ранніх опублікованих

досліджень, які отримували дані з невеликих груп та розмірів вибірки, та суперечливих результатів різних груп [23].

Гіпотеза патогенного мікроорганізму отримала підтримку і в нещодавньому дослідженні, де було використано велику базу даних у кількох незалежних клінічних групах. Під час дос-

лідження було помічені часті випадки виникнення вірусних інфекцій у нормальному мозку людини. Цікаво, що ДНК та РНК деяких вірусних штамів, а саме людського герпесвірусу 6 (HHV-6) та герпесвірусу 7 (HHV-7), були більш поширеними у зразках з ХА [44].

Про ризик розвитку ХА також повідомлялося у зв'язку з хронічним пародонтитом у десятирічному ретроспективному популяційному дослідженні (Тайвань) у 9291 пацієнта з діагнозом хронічний пародонтит порівняно з 18 672 неінфікованими пацієнтами [45].

Ще одне дослідження, що відстежувало HSV-інфекцію у 8362 інфікованих осіб на відміну від 25 086 неінфікованих осіб, контрольованих за статтю та віком, у популяції Тайваню зафіксувало, що зараження HSV суттєво корелює з вищим ризиком розвитку деменції в подальшому житті, а антигерпетичне лікування може його значно зменшити. Хоча однозначних висновків щодо етіологічної ролі HSV-інфекції при ХА неможливо зробити, оскільки в дослідженні відсутній статус АРОЕ та клінічна характеристика ХА, а різке зниження ризику деменції при антигерпетичному лікуванні свідчить про те, що вірусна інфекція може бути серйозним фактором ризику, який збільшує ймовірність настання деменції, якщо її не лікувати [46].

Ще одним аргументом на користь інфекційної гіпотези може слугувати зв'язок між АРОЕ та патогенними мікроорганізмами. Хоча роль АРОЕ в ХА ще потребує подальших досліджень, на сьогоднішній день встановлено, що АРОЕ  $\epsilon 4$  є найсильнішим фактором ризику розвитку спорадичної форми ХА [47]. Наприклад, результати, що вказують на позитивну кореляцію між інфекцією HSV1 та ризиком розвитку ХА, включають дисбаланс у носіях АРОЕ  $\epsilon 4$  в групі з ХА та контролі; де було виявлено, що відсоток алелів АРОЕ  $\epsilon 4$  був у 10 разів вищий, ніж у контрольній групі (у дослідженні серед 46 пацієнтів з ХА та 77 контрольних пацієнтів) [48].

Взаємодія мікроорганізмів та вірусів може провокувати виникнення токсичних метаболітів, які порушують епітеліальний бар'єр, впливають на роботу мозку, сприяють місцевому та системному запаленню та спричинюють порушення регуляції метаболізму триптофану в кишечнику, що впливає на продукцію нейромедіаторів, включаючи ацетилхолін, гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) та серотонін [49].

Шляхом комбінованого лікування антибіотиками було зменшено концентрація амілоїдних бляшок у мишей [50]. У трансгенних мишей, що не містять власної кишкової мікробіоти, спостерігалася різко знижена патологія зубного нальоту та як наслідок зменшення паталогічних амілоїдних бляшок [51]. Ці спостереження та експериментальні дослідження *in vivo* підтверджують думку, що патогенні мікроорганізми (бактерії, віруси, бактеріофаги тощо), що мешкають в організмі людини, можуть сприяти розвитку ХА. Паралельно з недавнім прогресом у підтримку інфекційної гіпотези була виявлена захисна фізіологічна роль А $\beta$  як протигерпетичного агента [52].

Підсумовуючи, на сьогоднішній день докази на підтвердження інфекційної гіпотези вказують на те, що наявність патогенних мікроорганізмів може становити ризик для виникнення ХА; однак, через їх поширеність у людському організмі протягом усього життя, відсутні чіткі дані, що саме інфекція є причиною розвитку ХА. Подібно до амілоїдної гіпотези, антимікробна гіпотеза вказує на те, що накопичення А $\beta$  є ключем до патогенезу ХА. Визначення причинної чи наслідкової ролі патогенної інфекції залишається без остаточної відповіді [23].

#### **Холінергічна гіпотеза**

Холінергічна гіпотеза була запропонована Peter Davies та A.J.F. Maloney у 1976 році. Вони вивчили та порівняли активність ключових ферментів синтезу нейромедіаторів, включаючи ацетилхолін,  $\gamma$ -аміномасляну кислоту, дофамін, норадреналін та 5-гідрокситриптамін у 20 ділянках мозку в групі з ХА та контрольній [53].

Активність декарбоксилази глутамінової кислоти, тирозингідроксилази, ароматичної аміно- та декарбоксилази, дофамін- $\beta$ -гідроксилази та моноаміноксидази у всіх досліджуваних ділянках виявилася в межах норми. Активність холінацетилтрансферази в мозку з ХА була значно зниженою в мигдалинах, гіпокампі та корі [54]. Про це також повідомляли при інших неврологічних та психічних розладах, таких як хвороба Паркінсона (PD) та депресія [55].

Дослідження *in vitro* показали, що амілоїдний бета-пептид пригнічує холінергічну нейромедіацію [56]. Інші дослідження продемонстрували, що зменшення кількості нікотинових та мускаринових рецепторів ацетилхоліну, розташованих на пресинаптичних мембранах, знижує когнітивні функції [57].

Все це вказує на певну роль ацетилхоліну в розвитку ХА. Однак, дані клінічних випробувань, заснованих на тривалому введенні інгібіторів холінестерази пацієнтам з легкими когнітивними порушеннями, показали, що вони не зменшують ризик та не відтермінують початок розвитку ХА [58].

#### Гіпотеза впливу металів

Гомеостаз перехідних металів в ЦНС сильно порушується при хворобі Альцгеймера. Відбувається позаклітинне накопичення цинку та міді в амілоїді, а також заліза всередині нейронів. Лише самі ці порушення можуть суттєво сприяти когнітивному дефіциту та розвитку нейродегенерації. Зараз є вагомі докази того, що кожен з основних білків-учасників патології ХА має фізіологічно важливу взаємодію з перехідними металами: А $\beta$  – це нейрональна фероксидаза, що взаємодіє з ферропортином, пресеніліни необхідні для імпорту  $\approx 50\%$  клітинної міді і цинку, а тау сприяє експорту нейронного заліза, сприяючи виведенню А $\beta$  на поверхню. Амілоїдна та тау-патологія виникає в середовищі постійного обміну металів, і як основні компоненти патології ХА можуть сприяти захворюванню внаслідок не виконання своїх транспортних ролей [59].

В амілоїдних бляшках спостерігається високий вміст міді (Cu), заліза (Fe) та цинку (Zn). Мікромолекулярні концентрації  $Zn^{2+}$  можуть призвести до осадження  $\beta$ -амілоїду при фізіологічному рН. Вікова гіперактивність транспортера ZnT3 у жінок пояснює більш підвищену частоту розвитку ХА, на відміну від чоловіків. Комплекси А $\beta$ Cu та бляшки, які зв'язані з Zn, можуть зменшити вироблення та токсичність  $H_2O_2$  [60].

Мікромолекулярні концентрації Cu і Fe, з іншого боку, осаджують  $\beta$ -амілоїд при слабкислому рН. Cu та Fe також є факторами, що впливають на  $\beta$ -амілоїд у процесі оксидативного стресу. А $\beta$  завдяки зв'язуванню з  $Cu^{2+}$  та  $Fe^{3+}$  перетворює їх на  $Cu^+$  і  $Fe^{2+}$  відповідно, а потім відбувається синтез  $H_2O_2$  шляхом подвійного перенесення електронів на кисень. Так створюється ідеальне середовище для утворення високореактивних гідроксильних радикалів (OH $\cdot$ ). Таким чином, такі метали, як Zn, Cu та Fe, комплексно взаємодіють з  $\beta$ -амілоїдом. Однак ефективність хелатоутворюючих речовин, таких як кліоїнол, при ХА була поставлена під сумнів [61].

#### Гіпотеза запалення

Мікроглія, астроцити і, можливо, меншою мірою нейрони, беруть участь у запальному

процесі при ХА. А $\beta$  може активувати процеси у мікроглії, які призводять до збільшення експресії на поверхні клітин основного комплексу гітосомічності II (MHC II) поряд із посиленою секрецією прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), а також хемокінів – інтерлейкін-8 (IL-8), запальний білок макрофагів-1  $\alpha$  (MIP-1  $\alpha$ ) та білок хемоатриктант моноцитів-1 [62]. А $\beta$  також індукує фагоцитарну відповідь у мікроглії та експресію синтази оксиду азоту (NOS), що призводить до пошкодження нейронів. Мікроглія також може відігравати певну роль у деградації  $\beta$  шляхом виділення ферменту, що розщеплює інсулін (IDE) [63]. Астроцити також скупчуються в місцях відкладення  $\beta$  і виділяють інтерлейкіни, простагландини, лейкотрієни, тромбосани, фактори згортання та інгібітори протеази. Самі нейрони здатні виражати значно вищі рівні класичного шляху комплементу та прозапальних продуктів. Проте про причинну чи наслідкову роль нейрозапалення в патогенезі ХА питання залишається відкритим [64].

#### Нейроваскулярна гіпотеза

Гомеостаз в мозку залежить від доставки субстратів та дренажу відходів через кров; нейрони, астроцити та судинні клітини утворюють делікатну функціональну одиницю, яка підтримує цілісність будови та функції мозку [65]. Порушення мозково-судинної функції характерні як для цереброваскулярних патологій, так і нейродегенеративних захворювань, включаючи ХА [66]. У 1994 році було продемонстровано, що при ХА пошкоджується мозкова мікроциркуляторна система [67]. Виявлено, що А $\beta$  може провокувати звуження мозкових артерій [68]. Нейровізуалізація у хворих на ХА продемонструвала, що дисфункція нервово-судинної системи виявляється до початку нейродегенерації [69].

Кліренс А $\beta$  має вирішальне значення для підтримки його низької концентрації в мозку та цереброваскулярному кровообігу. В свою чергу зниження кровообігу у мозку може бути основною причиною збільшення відкладення А $\beta$  у мозку при ХА [70]. Механізми, що задіяні в кліренсі А $\beta$  з мозку, включають транспорт через ГЕБ та переміщення білка з ліквору та паренхіми у кров [71]. Якщо в цереброваскулярній системі є порушення, то це може перешкоджати кліренсу А $\beta$  і призводити до збільшення його концентрації в мозку. Таким чином, можна передбачити зачароване коло, коли А $\beta$  негативно



впливає на кровообіг, що, в свою чергу, зменшує кліренс А $\beta$  і збільшує його токсичний ефект.

Іншою можливою ланкою судинної патології, що веде до розвитку ХА, може бути порушення ГЕБ [72]. Цей стан дозволяє білкам плазми, включаючи фібриноген, отримати доступ до паренхіми мозку [73], де вони сприяють запаленню та нейродегенерації. Також зменшення кровотоку може призвести до гіпоксії тканин та індукції фактору NIF-1 $\alpha$ . Цей фактор транскрипції може активувати  $\gamma$ -секретазу, що призведе до збільшення продукції А $\beta$  [74].

Таким чином, виникає зачароване коло, коли А $\beta$  спричиняє судинну недостатність, що в свою чергу призводить до збільшення накопичення А $\beta$ .

#### Гіпотеза мітохондріального каскаду

У 2004 році Swerdlow та Khan вперше запропонували гіпотезу мітохондріального каскаду [75] і заявили, що мітохондрії можуть впливати на експресію та обробку APP та накопичення А $\beta$  при ХА.

Гіпотеза включає три основні частини. По-перше, вихідна мітохондріальна функція людини визначається генетичним успадкуванням. По-друге, швидкість вікових змін мітохондрій визначається спадковими та екологічними факторами. Більш того, зниження функції та ефективності мітохондрій зумовлює фенотипові прояви старіння [76]. По-третє, мітохондріальна функція змінюється у осіб з ХА.

Оксидативний стрес визначається як «дисбаланс прооксидантів та антиоксидантів та пов'язане з цим порушення окисно-відновних процесів з пошкодженням макромолекул» [77]. Оксидативний стрес головним чином спричинений підвищеним рівнем вільних радикалів, включаючи супероксид-аніон радикали ( $O_2^-$ ), перекис водню ( $H_2O_2$ ), гідроксильні радикали ( $HO^\cdot$ ), оксид азоту (NO) та пероксинітрил ( $ONOO^\cdot$ ). ХА також характеризується дефіцитом антиоксидантної здатності. Активність ферментів Cu/Zn супероксиддисмутази знижується, і спостерігається дефіцит глутатіону. Таким чином, вільні радикали здатні спричинити пошкодження клітин без протидії антиоксидантів [78]. До появи клінічних симптомів ХА та проявів патології А $\beta$  є дані, що продукція активних форм кисню збільшується через пошкодження мітохондрій [79]. Рівень як мтДНК, так і цитохромоксидази зростає при ХА, а кількість інтактних мітохондрій значно зменшується [80]. Є

дані про пряму залежність між оксидативним стресом та дисфункцією нейронів [81].

#### Патогенні білки

##### А $\beta$ -пептид

Амілоїд- $\beta$  був вперше виділений Джорджем Гленнером у 1984 році. Разом зі своїм колегою Кейном Вонгом Гленнер показав, що він утворений з більшого білка, який називається білок-попередником амілоїду (APP) [24]. У результаті послідовної ферментативної дії  $\beta$ -секретази та  $\gamma$ -секретази на трансмембранний білок-попередник амілоїду (APP) утворюються амілоїдні бета-пептиди, що складаються з 39–43 залишків амінокислот [82].

Довжина А $\beta$ -пептиду змінюється на С-кінці відповідно до структури розщеплення APP. Найбільш розповсюдженою є ізоформа А $\beta_{40}$ , далі – А $\beta_{42}$ , яка за своєю природою гідрофобна і агрегується швидше, ніж А $\beta_{40}$  [83]. Всі аутосомно-домінантні мутації локалізовані у трьох генах: APP, PSEN1 та PSEN2. Останні два кодують каталітичну субодиницю комплексу  $\gamma$ -секретази. Ці мутації незмінно пов'язані зі збільшенням синтезу та накопичення схильного до агрегації пептиду А $\beta_{42}$  [84].

##### Тау-пептид

Білок тау був відкритий в середині 70-х років 20 століття при вивченні процесу утворення мікротрубочок. Білок тау є одним з основних компонентів нейроцитоскелета, який визначає морфологію та забезпечує структурну підтримку нейронів [85]. Білки тау складають сімейство з шести варіантів ізоформ склад яких у діапазоні від 352–441 амінокислоти. Найдовша ізоформа в ЦНС має чотири повтори (R1, R2, R3 та R4) і дві вставки (441 амінокислота в цілому), тоді як найкоротша ізоформа має три повтори (R1, R3 та R4) і не має вставки (352 амінокислоти) [61].

Білок тау переважно локалізується в аксонах нейронів дорослих за нормальних фізіологічних умов. Також він є у дендритах, плазматичній мембрані, комплексі Гольджі, ендоплазматичному ретикулумі, ядрі та ядерці [86]. Функції тау виходить за межі мікротрубочок та включають роль у регулюванні функції синапсів [87], захист РНК і ДНК в ранній реакції на стрес [88], і вплив на нуклеоцитоплазматичний транспорт шляхом безпосередньої взаємодії з нуклеопоринами [89].

Більшість досліджень зосереджені на гіперфосфорилюванні тау, оскільки ці патологічні форми схильні до агрегації та мають домінуючий вплив на токсичність [90]. Гіперфосфори-

лювання тау глікогенсинтазокіназою 3β (GSK-3β), циклінозалежною кіназою (cdk5) призводить до дестабілізації мікротрубочок з подальшим відокремленням тау та самоагрегацією в парні гвинтові нитки та нейрофібрилярні комплекси [91].

На додаток до гіперфосфорилування, ацетилювання та глікозилювання тау можуть також посилювати патологію тау, пов'язану з ХА, тоді як модифікація тау O-GlcNAc, ймовірно, є захисною і, як виявляється, зменшує патологічну дію білка на декількох моделях [92]. Повідомлялося про додаткові посттрансляційні модифікації, такі як усічення [93], убіквітинізація [94] та нітрування [95].

**Білки родини S100**

Білки S100 – це сімейство низькомолекулярних кальційзв'язуючих білків, які експресуються різними способами. Вони беруть участь у безлічі внутрішньоклітинних функцій, включаючи проліферацію клітин, диференціювання, фосфорилування білків, складання та розбирання цитоскелета та гомеостаз кальцію у клітинах. Білки S100 впливають на когнітивні процеси в здоровому мозку і відіграють роль у роз-

витку та підтримці нейронів. В патологічні стани вони можуть експресуватись у клітинному типі, де вони не експресуються в звичайних умовах [96].

Крім того, деякі білки S100 секретуються і регулюють функції клітин автокринним або паракринним шляхом шляхом активації поверхневих рецепторів, таких як рецептор RAGE, тим самим сприяючи передачі сигналів NF-κB, важливого пускового механізму запальних процесів, рекрутування та активації клітинних проти-запальних ефекторів [97].

Хоча S100 білків не є цитокінами in stricto sensu, у цих випадках вони виконують такі функції і виступають як позаклітинні сигнали тривоги або як фактори, пов'язані з пошкодженням молекулярного малюнка (DAMP), які можуть бути корисними або згубними залежно від концентрації та молекулярної та клітинної групи. Із двадцяти п'яти протеїнів S100, описаних на сьогоднішній день, декілька присутні в мозку, і з них сім були причетні до шляхів розвитку ХА: S100B, S100A1, S100A6, S100A7, S100A8, S100A9 та S100A12 (Таблиця 1) [98, 99].

**Таблиця 1 – Роль білків S100 при хворобі Альцгеймера**

Білок	Вплив
S100B	Дія залежить від його концентрації. При наномолярній концентрації S100B виявляє нейротрофічні ефекти, що призводить до сприяння виживанню нейронів та ефективно захищає клітини від Аβ-опосередкованої цитотоксичності. При мікромольних концентраціях S100B має шкідливі ефекти, що викликають нейрональний апоптоз. S100B також регулює внутрішньоклітинний рівень вільного кальцію в нейронах та астроцитах.
S100A1	Індукує фосфорилування глікоген-синтази кінази 3 (GSK3), що бере участь в метаболізмі глікогену та транскрипції генів. Гіперактивація GSK3 також пов'язана з погіршенням пам'яті та іншими ознаками, пов'язаними з ХА. Зв'язується з кохпероном Hsp90, який присутній поблизу олігомерів Аβ, запобігаючи Аβ-індукованій синаптичній втраті та нейронній смерті в первинних нейронах.
S100A6	Позитивно корелює з фенотипом ХА. S100A6 виконує функцію секвестрування цинку, чим попереджує його токсичність.
S100A7	Збільшується експресія у пацієнтів з легким когнітивними порушеннями і у хворих з ХА.
S100A8	Зв'язує безпосередньо Аβ40 і перешкоджає утворенню амілоїдів, але ніякого ефекту при агрегації Аβ42 не спостерігається.
S100A9	Активізує в реактивній мікроглії регульований білком р38 мітоген-активованій протеїнкіназний каскад, NF-κB або кальцій-залежну передачу сигналу, бере участь у виробленні прозапальних цитокінів (IL-1 та TNF-) та iNOS. Індукція S100A9 регулює розповсюдження невритів, міграцію клітин, і гомеостаз кальцію.
S100A12	Асоційований із амілоїдними бляшками, реактивною глією та нейронами в мозку спорадичних хворих та хворих на спадкову форму ХА.

**Висновки**

У зв'язку зі загальним старінням світової людської популяції соціально-економічне значення хвороби Альцгеймера зростає через збільшення кількості пацієнтів та зростання фінансових видатків на їх лікування та догляд.

Протягом останніх десятиліть було висунуто багато гіпотез виникнення хвороби Альцгеймера. До найбільш поширених гіпотез відноситься теорія білкової агрегації  $\beta$ -амілоїду білка тау та білків родини S100. Вчені також розглядають

інфекційну, холінергічну, запальну, нейроваскулярну гіпотези та гіпотези впливу іонів металів та мітохондріального каскаду з оксидативним стресом.

Незважаючи на численні дослідження, визначення причинної чи наслідкової ролі різноманітних патологічних змін при хворобі Альцгеймера залишається без остаточної відповіді. Все це дає основи для подальшого наукового пошуку в цьому напрямку.

**References (список літератури)**

- Graeber MB, Kösel S, Egensperger R, Banati RB, Müller U, Bise K, Hoff P, Möller HJ, Fujisawa K, Mehraein P. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics*. 1997 May;1(1):73-80. <https://doi.org/10.1007/s100480050011>
- Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017 Oct;23(9-10):818-831. doi: 10.1017/S135561771700100X
- Joseph Gaugler, Bryan James, Tricia Johnson, Allison Marin, and Jennifer Weuve, 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Association, 2020. 94 p.
- Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC, et al. Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology* 2010;75:786-91.
- Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology* 2013;80(19):1778-83.
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. CDC WONDER online database: About Underlying Cause of Death, 1999-2018. Available at. <https://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>. Accessed February 14, 2020
- Tejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: Data for 2000 and 2010. National Center for Health Statistics Data Brief, No. 116. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD; 2013.
- Kaiser J. (2018). The Alzheimer's gamble. *Science*, 361(6405), 838–841.
- Hardy J. & Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci*. 12, 383–388 (1991). DOI: 10.1126/science.361.6405.838
- Hardy JA, Higgins GA, 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256, 184–185. DOI: 10.1126/science.1566067
- Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid beta-protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006338.; DOI: 10.1101/cshperspect.a006338
- Tu S, Okamoto S, Lipton SA, Xu H. Oligomeric Abeta-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2014;9:48. DOI: 10.1186/1750-1326-9-48
- Mattson MP. ER calcium and Alzheimer's disease: in a state of flux. *Sci Signal*. 2010;3:pe10. doi: 10.1126/scisignal.3114pe10
- Ferrarelli LK. New connections: amyloid-beta, calcium, and the synapse. *Sci Signal*. 2017;10. doi: 10.1186/s40035-018-0139-3
- Choi H, Kim HJ, Kim J, Kim S, Yang J, Lee W, Park Y, Hyeon SJ, Lee DS, Ryu H, Chung J, Mook-Jung I. Increased acetylation of Peroxiredoxin1 by HDAC6 inhibition leads to recovery of Abeta-induced impaired axonal transport. *Mol Neurodegener*. 2017;12:23. doi: 10.1186/s13024-017-0164-1
- Joshi G, Chi Y, Huang Z, Wang Y. Abeta-induced Golgi fragmentation in Alzheimer's disease enhances Abeta production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E1230–9; DOI: 10.1073/pnas.1320192111

17. Park J, Choi H, Min JS, Kim B, Lee SR, Yun JW, Choi MS, Chang KT, Lee DS. Loss of mitofusin 2 links beta-amyloid-mediated mitochondrial fragmentation and Cdk5-induced oxidative stress in neuron cells. *J Neurochem.* 2015;132:687–702. DOI: 10.1111/jnc.12984
18. Craft JM, Watterson DM, Van Eldik LJ. Human amyloid beta-induced neuroinflammation is an early event in neurodegeneration. *Glia.* 2006;53:484–90. DOI: 10.1002/glia.20306
19. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA.* 2000;283:1571–7. DOI: 10.1001/jama.283.12.1571
20. Jankowsky JL, Zheng H. Practical considerations for choosing a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2017;12:89. DOI: 10.1186/s13024-017-0231-7
21. Cummings J. Lessons learned from Alzheimer Disease: clinical trials with negative outcomes. *Clin Transl Sci.* 2018;11:147–52. doi: 10.1111/cts.12491
22. Malek-Ahmadi M, Perez SE, Chen K, Mufson EJ. Neuritic and diffuse plaque associations with memory in non-cognitively impaired elderly. *J Alzheimers Dis.* 2016;53:1641–52. doi: 10.3233/JAD-160365
23. Li, H., Liu, C., Zheng, H. et al. Amyloid, tau, pathogen infection and antimicrobial protection in Alzheimer's disease – conformist, nonconformist, and realistic prospects for AD pathogenesis. *Transl Neurodegener* 7, 34 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0139-3>
24. Makin S. (2018). The amyloid hypothesis on trial. *Nature*, 559(7715), S4–S7. DOI: 10.1038/d41586-018-05719-4
25. Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP, Morrison JH, Gold G, Hof PR. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2003;60:1495–500. DOI: 10.1212/01.wnl.0000063311.58879.01
26. Cheng Y, Bai F. The Association of tau with Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:163. DOI: 10.3389/fnins.2018.00163
27. Liao D, Miller EC, Teravskis PJ. Tau acts as a mediator for Alzheimer's disease-related synaptic deficits. *Eur J Neurosci.* 2014;39:1202–13 DOI: 10.1111/ejn.12504
28. Talmat-Amar Y, Arribat Y, Parmentier ML. Vesicular Axonal Transport is Modified In Vivo by Tau Deletion or Overexpression in Drosophila. *Int J Mol Sci.* 2018;19. doi: 10.3390/ijms19030744
29. Brunello CA, Yan X, Huttunen HJ. Internalized tau sensitizes cells to stress by promoting formation and stability of stress granules. *Sci Rep.* 2016;6:30498. <https://doi.org/10.1038/srep30498>
30. Woodling NS, Andreasson KI. Untangling the web: toxic and protective effects of Neuroinflammation and PGE2 signaling in Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2016;7:454–63 DOI: 10.1021/acchemneuro.6b00016
31. Frost B, Jacks RL, Diamond MI. Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. *J Biol Chem.* 2009;284:12845–52. DOI: 10.1074/jbc.M808759200
32. Holtzman DM, Carrillo MC, Hendrix JA, Bain LJ, Catafau AM, Gault LM, Goedert M, Mandelkow E, Mandelkow EM, Miller DS, Ostrowitzki S, Polydoro M, Smith S, Wittmann M, Hutton M. Tau: from research to clinical development. *Alzheimers Dement.* 2016;12:1033–9.
33. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol.* 2011;121:171–81 DOI: 10.1016/j.jalz.2016.03.018
34. Zhao N, Liu CC, Van Ingelgom AJ, Linares C, Kurti A, Knight JA, Heckman MG, Diehl NN, Shinohara M, Martens YA, Atrebi ON, Petrucelli L, Fryer JD, Wszolek ZK, Graff-Radford NR, Caselli RJ, Sanchez-Contreras MY, Rademakers R, Murray ME, Koga S, Dickson DW, Ross OA, Bu G. APOE epsilon2 is associated with increased tau pathology in primary tauopathy. *Nat Commun.* 2018;9:4388. DOI: 10.1038/s41467-018-06783-0
35. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielc MS, Hassenstab J, Grant EA, Cairns NJ, Morris JC, Holtzman DM, Fagan AM. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.*

- 2013;12:957–65. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70194-7
36. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006 Jul 29;368(9533):387-403. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7
37. Fulop T, Itzhaki RF, Balin BJ, Miklossy J, Barron AE. Role of microbes in the development of Alzheimer's Disease: state of the art - an international symposium presented at the 2017 IAGG congress in San Francisco. *Front Genet*. 2018;9:362. doi: 10.3389/fgene.2018.00362
38. Douberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, Deretzi G, Katsinelos P, Kountouras J. Review: impact of helicobacter pylori on Alzheimer's disease: what do we know so far? *Helicobacter*. 2018;23. doi: 10.3390/microorganisms8060894
39. Harris SA, Harris EA. Molecular mechanisms for herpes simplex virus type 1 pathogenesis in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:48. doi: 10.3389/fnagi.2018.00048
40. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, Ball MJ, Bearer EL, Braak H, Bullido MJ, Carter C, Clerici M, Cosby SL, Del Tredici K, Field H, Fulop T, Grassi C, Griffin WS, Haas J, Hudson AP, Kamer AR, Kell DB, Licastro F, Letenneur L, Lovheim H, Mancuso R, Miklossy J, Oth C, Palamara AT, Perry G, Preston C, Pretorius E, Strandberg T, Tabet N, Taylor-Robinson SD, Whittum-Hudson JA. Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;51:979–84. doi: 10.3233/JAD-160152
41. Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R, Currie BJ, St John JA, Ekberg JA, Batzloff M, Ulett GC, Beacham IR. Pathogens penetrating the central nervous system: infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:691–726. DOI: 10.1128/CMR.00118-13
42. Harding A, Gonder U, Robinson SJ, Crean S, Singhrao SK. Exploring the association between Alzheimer's Disease, Oral Health, Microbial Endocrinology and Nutrition. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:398. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00398
43. Buxbaum JN. Alzheimer's Disease: It's more than Aβ. *FASEB J*. 2017;31:2–4.
44. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, Sano M, Liang WS, Beckmann ND, Price ND, Reiman EM, Schadt EE, Ehrlich ME, Gandy S, Dudley JT. Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus. *Neuron*. 2018;99:64–82 e67. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>
45. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9:56. doi: 10.1186/s13195-017-0282-6
46. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Chiang CP, Yeh CB, Huang SY, Lu RB, Chang HA, Kao YC, Yeh HW, Chiang WS, Chou YC, Tsao CH, Wu YF, Chien WC. Antiherpetic medications and reduced risk of dementia in patients with herpes simplex virus infections - a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics*. 2018;15:417–29. DOI: 10.1007/s13311-018-0611-x
47. Yamazaki Y, Painter MM, Bu G, Kanekiyo T. Apolipoprotein E as a therapeutic target in Alzheimer's Disease: A review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs*. 2016;30:773–89. DOI: 10.1007/s40263-016-0361-4
48. Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349:241–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)10149-5
49. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's Disease - a critical review. *Mol Neurobiol*. 2018. DOI: 10.1007/s12035-018-1188-4
50. Minter MR, Hinterleitner R, Meisel M, Zhang C, Leone V, Zhang X, Oyler-Castrillo P, Zhang X, Musch MW, Shen X, Jabri B, Chang EB, Tanzi RE, Sisodia SS. Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during post-natal development alters amyloid pathology in an aged APPSWE/PS1DeltaE9 murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*.

- 2017;7:10411. DOI: 10.1038/s41598-017-11047-w
51. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, Neher JJ, Fak F, Jucker M, Lasser T, Bolmont T. Reduction of A $\beta$  amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep.* 2017;7:41802. doi: 10.1038/srep41802
52. Eimer WA, Vijaya Kumar DK, Navalpur Shanmugam NK, Rodriguez AS, Mitchell T, Washicosky KJ, Gyorgy B, Breakefield XO, Tanzi RE, Moir RD. Alzheimer's Disease-associated beta-amyloid is rapidly seeded by Herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron.* 2018;99:56–63 e53. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.06.030
53. Davies P & Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2, 1403 (1976).]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91936-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X)
54. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR. & Ribeiro FM. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Curr. Neuropharmacol.* 14, 101–115 (2016).
55. White P. et al. Neocortical cholinergic neurons in elderly people. *Lancet* 1, 668–671 (1977).
56. Kar S, Issa AM, Seto D, Auld DS, Collier B, Quirion R, 1998. Amyloid  $\beta$ -peptide inhibits high-affinity choline uptake and acetylcholine release in rat hippocampal slices. *J. Neurochem.* 70, 2179–2187. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.70052179.x
57. Whitehouse PJ, Martion AM, Marcus KA, Zweig RM, Singer HS, Price DL, Kellar KJ, 1988. Reductions in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases. *Arch. Neurol.* 45, 722–724.
58. Barge SH & Sonawane KD (2015). Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, 52, 1–18.
59. Bush AI. (2012). The Metal Theory of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(s1), S277–S281.
60. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 18. 2003;26:207-14.
61. Mohandas E, Rajmohan V and Raghunath B. (2009) Neurobiology of Alzheimer's Disease. *Indian Journal of Psychiatry*, 51, 55-61.
62. Moore AH, O'Banion MK. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1627–56.
63. Ballatore C, M-Y Lee V, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2007;8:663-72.
64. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:289–305.
65. Guo S & Lo EH. Dysfunctional cell-cell signaling in the neurovascular unit as a paradigm for central nervous system disease. *Stroke* 40, S4-S7 (2009)].
66. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 347–360 (2004).
67. Buee L. et al. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol* 87, 469–480 (1994).
68. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T & Mullan M. beta-Amyloid mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature* 380, 168–171 (1996).
69. Knopman D S. & Roberts R. Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates. *J. Alzheimer's. Dis.* 20, 699–709 (2010).
70. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Evans AC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Epidemic spreading model to characterize misfolded proteins propagation in aging and associated neurodegenerative disorders. *PLoS Comput Biol.* 2014;10(11):e1003956.
71. Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell.* 2015;163(5):1064–1078.
72. Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron.* 2015;85(2):296–302.
73. Deane R, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med.* 2003;9(7):907–913.
74. Villa JC, et al. Nontranscriptional role of Hif-1 $\alpha$  in activation of  $\gamma$ -secretase and notch signaling in breast cancer. *Cell Rep.* 2014;8(4):1077–1092.

75. Swerdlow RH & Khan SM. A “mitochondrial cascade hypothesis” for sporadic Alzheimer’s disease. *Med. Hypotheses* 63,8–20 (2004).
76. Ross JM. et al. Germline mitochondrial DNA mutations aggravate ageing and can impair brain development. *Nature* 501, 412–415 (2013).
77. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 8, 1865–1879 (2006).
78. Aliev G, Smith MA, Seyidov D, Neal ML, Lamb BT, Nunomura A, 13. et al. The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Cerebrovascular Lesions in Alzheimer’s Disease. *Brain Pathol* 2002;12:21-35.
79. Uttara B, Singh AV, Zamboni P & Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr. Neuropharmacol.* 7, 65
80. Hirai K et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer’s disease. *J. Neurosci.* 21, 3017–3023 (2001).
81. Kamat PK. et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer’s disease: understanding the therapeutics strategies. *Mol. Neurobiol.* 53, 648–661 (2016).
82. Coulson, E.J., Paliga, K., Beyreuther, K., Masters, C.L., 2000. What the evolution of the amyloid protein precursor supergene family tells us about its function. *Neurochem. Int.* 36, 175–184.
83. Perl DP, 2010. Neuropathology of Alzheimer’s disease. *Mt Sinai J. Med.* (New York) 77, 32–42.
84. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol.* 2013;12:92–104.
85. Kosik KS, “The molecular and cellular biology of tau,” *Brain Pathology*, vol. 3, no. 1, pp. 39–43, 1993
86. Sotiropoulos I, Galas MC, Silva JM, Skoulakis E, Wegmann S, Maina MB, Blum D, Sayas CL, Mandelkow EM, Mandelkow E, Spillantini MG, Sousa N, Avila J, Medina M, Mudher A, Buee L. Atypical, non-standard functions of the microtubule associated tau protein. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5:91.
87. Pooler AM, Noble W, Hanger DP. A role for tau at the synapse in Alzheimer’s disease pathogenesis. *Neuropharmacology.* 2014;76(Pt A):1–8.
88. Violet M, Chauderlier A, Delattre L, Tardivel M, Chouala MS, Sultan A, Marciniak E, Humez S, Binder L, Kaye R, Lefebvre B, Bonnefoy E, Buee L, Galas MC. Prefibrillar tau oligomers alter the nucleic acid protective function of tau in hippocampal neurons in vivo. *Neurobiol Dis.* 2015;82:540–51.
89. Eftekharzadeh B, Daigle JG, Kapinos LE, Coyne A, Schiantarelli J, Carlomagno Y, Cook C, Miller SJ, Dujardin S, Amaral AS, Grima JC, Bennett RE, Tepper K, DeTure M, Vanderburgh CR, Corjuc BT, DeVos SL, Gonzalez JA, Chew J, Vidensky S, Gage FH, Mertens J, Troncoso J, Mandelkow E, Salvatella X, Lim RYH, Petrucelli L, Wegmann S, Rothstein JD, Hyman BT. Tau protein disrupts nucleocytoplasmic transport in Alzheimer’s Disease. *Neuron.* 2018;99:925–40 e927.
90. Hu W, Zhang X, Tung YC, Xie S, Liu F, Iqbal K. Hyperphosphorylation determines both the spread and the morphology of tau pathology. *Alzheimers Dement.* 2016;12:1066–77.
91. Henry, W., Querfurth, M.D., LaFerla, F.M., 2010. Alzheimer’s disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 329–344.
92. Tracy TE, Gan L. Acetylated tau in Alzheimer’s disease: An instigator of synaptic dysfunction underlying memory loss: Increased levels of acetylated tau blocks the postsynaptic signaling required for plasticity and promotes memory deficits associated with tauopathy. *Bioessays.* 2017;39.
93. Zhang Z, Song M, Liu X, Kang SS, Kwon IS, Duong DM, Seyfried NT, Hu WT, Liu Z, Wang JZ, Cheng L, Sun YE, Yu SP, Levey AI, Ye K. Cleavage of tau by asparagine endopeptidase mediates the neurofibrillary pathology in Alzheimer’s disease. *Nat Med.* 2014;20:1254–62.
94. Cripps D, Thomas SN, Jeng Y, Yang F, Davies P, Yang AJ. Alzheimer disease-specific conformation of hyperphosphorylated paired helical filament-tau is polyubiquitinated through Lys-48, Lys-11, and Lys-6 ubiquitin conjugation. *J Biol Chem.* 2006;281:10825–38.

95. Reyes JF, Geula C, Vana L, Binder LI. Selective tau tyrosine nitration in nonAD tauopathies. *Acta Neuropathol.* 2012;123:119–32.
96. Mrazek RE and Griffin WS. (2001). The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22, 915-922.
97. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW and Heizmann CW. (2009). Binding of S100 proteins to RAGE: An update. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 1793, 993-1007.
98. Cristóvão JS, Gomes CM. S100 Proteins in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019 May 16;13:463. doi: 10.3389/fnins.2019.00463. PMID: 31156365; PMCID: PMC6532343.
99. Chang KA, Kim HJ, Suh YH. The role of S100a9 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: the therapeutic effects of S100a9 knockdown or knockout. *Neurodegener Dis.* 2012;10(1-4):27-9.

(received 14.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 14.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Денисенко Анастасія Петрівна** – студентка шостого курсу Медичного інституту СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: andenisenko98@gmail.com; тел.: +38(050)948-14-69).

**Гайкова Ольга Олексіївна** - студентка п'ятого курсу Медичного інституту СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: haikova.helga@gmail.com; тел.: +380(50)915-29-10).

**Москаленко Роман Андрійович** - доктор медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua; тел.: +38(097)9802731)