

© Коллектив авторов, 2014 г.
УДК 616.899-08:612.396.146

**Д. И. Родин, А. Л. Шварцман,
С. В. Саранцева**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ОТ АМИЛОИДА К ПОИСКУ НОВЫХ МИШЕНЕЙ

НИЦ «Курчатовский институт» Петербургского института ядерной физики имени Б. П. Константинова; Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

Интенсивное развитие современной медицины привело к увеличению средней продолжительности жизни населения в развитых странах, что повлекло за собой рост числа заболеваний пожилого возраста. Согласно мировой статистике, около 13 % людей старше 60 лет нуждаются в постоянном квалифицированном уходе, из них 80 % страдают различными формами деменций. По прогнозам, к 2050 г. число пациентов, страдающих такими заболеваниями, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, может достигнуть в мире 277 млн человек. Затраты на лечение и поддержку таких пациентов уже сейчас превышают 600 млрд долларов [10, 42].

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой наиболее распространенную форму первичных нейродегенеративных заболеваний человека, которая характеризуется потерей памяти, расстройством речи и распадом психической деятельности [46]. К БА относят более 50 % всех случаев старческого слабоумия, и в настоящее время более чем 24 млн человек в мире страдают от этого заболевания. Ежегодно сообщается о 5 млн новых случаев БА [38]. Несмотря на огромный объем накопленных за последнее время данных, этиология заболевания остается неясной. В данный момент не существует эффективных фармакологических препаратов, способных предотвратить или, по крайней мере, замедлить развитие болезни, которая обычно кончается смертельным исходом в течение 5–9 лет после постановки диагноза [15]. В настоящее время единственным подходом к незначительному улучшению когнитивных функций у больных с БА является применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и NMDA- (N-methyl-D-aspartat) антагониста мемантина [19]. Следует отметить, что некоторое улучшение симптоматики при приеме этих препаратов наблюдается лишь у больных в самой начальной стадии заболевания.

Мутации в гене белка предшественника амилоидного пептида β , получившего название «amyloid precursor protein» (APP), гене пресенилина-1 (PS1) и гене пресенилина-2 (PS2) приводят к развитию

семейных форм БА, которые составляют примерно 5 % всех случаев БА и характеризуются ранним началом заболевания (до 65 лет). Основными нейропатологическими маркерами БА являются экстраклеточные сенильные бляшки, состоящие в основном из амилоидного пептида β (A β), и внутриклеточные нейрофибриллярные клубки, основу которых составляет гиперфосфорилированный белок тау [9, 24, 41]. Согласно наиболее популярной сегодня «амилоидной гипотезе» [26], нарушение синаптических функций в мозге, лежащее в основе потери памяти при БА, является результатом действия растворимых олигомеров A β [18]. Несмотря на описание других механизмов, возможно, перекрывающихся с образованием A β , включающих воспаление [20], окислительный стресс [43], нарушение метаболизма холестерина (Stefani, Liguri, 2009), нарушение нормальных клеточных функций белков, мутации в которых приводят к развитию БА [47, 48], основные стратегии разработки терапии для БА в последние годы были сконцентрированы на поиске соединений, снижающих уровень A β [22]. Следовательно, терапия при БА должна восстанавливать гомеостаз A β в мозге, который может быть нарушен в результате изменений в образовании и клиренсе A β [25–27]. Исходя из этого были разработаны следующие стратегии терапии при БА: ингибирование продукции A β , блокирование агрегации A β , усиление клиренса, антиамилоидогенная иммунотерапия.

Наиболее прямым и перспективным подходом в антиамилоидогенной терапии долгое время считался поиск соединений, которые могли бы ингибировать протеолитический процессинг APP, в который вовлечены три мембранные протеазы, получившие название α -, β - и γ -секретазы. Так как в генерации A β непосредственно участвуют β - и γ -секретазы, большинство исследовательских групп было сконцентрировано на поиске нетоксических ингибиторов именно этих секретаз [12, 26, 30, 35, 50]. Таренфлурбил (tarenflurbil, MPC-7869; Myriad Pharmaceuticals; FlurizanTM) представляет собой R-оптический изомер флубипрофена (flurbiprofen). Он модулирует действие γ -секретазы, сдвигая расщепление APP в сторону образования более коротких нетоксичных фрагментов [6]. Таренфлурбил не был токсичен для желудочно-кишечного тракта [53] и у мышей снижал образование амилоидных бляшек и предотвращал ухудшение обучения и поведения [33]. Однако несмотря на то, что таренфлурбил снижал уровень A β_{42} в плазме и спинно-мозговой жидкости у здоровых людей, его клинический эффект у пациентов с умеренной БА не был обнаружен во время проведения III фазы исследований [55]. Низкая активность препарата и его ограниченная способность проходить через гематоэнцефалический барьер привели к прекращению даль-

нейших исследований. Другой γ -ингибитор семагестат (semagacestat, LY450139, компания *Eli Lilly*) заметно снижал когнитивные навыки у пациентов, в сравнении с пациентами, принимающими плацебо, несмотря на наблюдаемое снижение уровня А β в плазме и спинно-мозговой жидкости [17, 29]. Существуют вполне обоснованные сомнения в том, что реальные терапевтические ингибиторы γ -секретазы вообще могут быть когда-либо созданы. Это объясняется тем, что, помимо APP, идентифицированы и другие субстраты γ -секретазы, ингибирование процессинга которых может приводить как к необратимым эмбриональным дефектам, так и к выраженному токсическому действию. В их число входят Notch1-рецептор, Delta 1-протеин, ERBB4-рецептор и другие клеточные белки. Возможно, именно в силу этого обстоятельства до сих пор нет никаких подтвержденных данных об успешных клинических испытаниях ингибиторов β - и γ -секретаз.

Стимуляция α -секретазы является еще одним способом уменьшить образование А β . В результате разрезания APP α -секретазой между 16-м и 17-м аминокислотными остатками последовательности А β образуется фрагмент sAPP α , который, как полагают, обладает нейрозащитными функциями [40]. В экспериментах *in vitro* этазолат (Etazolate, EHT 0202, ExonHit Therapeutics) усиливал образование sAPP α и показал нейрозащитный эффект от А β_{42} [37]. Клинические исследования в фазе I и II, проведенные на здоровых добровольцах и больных БА, показали эффективность препарата в отношении когнитивных функций и поведения больных БА, а также увеличение sAPP α в крови.

Блокирование агрегации А β основано на применении соединений, которые могут ингибировать как полимеризацию А β , так и взаимодействие промежуточных амилоидных структур. В экспериментах *in vitro* описано значительное количество таких соединений, но в экспериментах *in vivo* их антиамилоидогенный эффект был крайне незначителен вследствие быстрого распада в крови или невозможности проникнуть через гематоэнцефалический барьер [25]. Тем не менее поиск этих соединений продолжается. Наиболее изученными агентами этого класса являются трамипросат (tramiprosate, AlzhemedTM, *Neurochem Inc.*) и миметики гликозаминогликанов (glycosaminoglycan (GAG) mimetic, *Neurochem Incorporated*). Гликозаминогликаны связываются с растворимым А β , активируя образование фибрилл и амилоидных отложений. Миметики гликозаминогликанов, конкурируя за сайты связывания, блокируют образование фибрилл и уменьшают уровень растворимого А β . Несмотря на хорошую переносимость трамипросата, клинические исследования (фаза II и III), проведенные в разных странах, не выявили изменения ког-

нитивных функций у пациентов, его принимавших [1]. Испытания хелатов цинка, меди и железа, проведенные на трансгенных мышах, показали улучшение когнитивных функций животных, однако подобный эффект не наблюдался у больных БА с ранней стадией заболевания при проведении стадии IIa клинических исследований, несмотря на дозозависимое снижение концентрации А β в спинно-мозговой жидкости по сравнению с группой, принимающей плацебо [34].

Способность стабилизировать агрегацию олигомеров А β и ингибировать его токсичность была показана для сцилло-инозитола (scyllo-inositol) [52]. Клиническое исследование (фаза II) сцилло-инозитола (ELND005, AZD-103) с участием пациентов с мягкой и умеренной деменцией не выявило клинического эффекта и было прекращено в связи с неожиданной смертью и инфекционными заболеваниями [45].

Антиамилоидогенная иммунотерапия для БА привлекла большое внимание после сообщения о снижении содержания амилоидных отложений в мозге APP-трансгенных мышей после их вакцинации агрегированным А β [49]. Аналогичный эффект был отмечен и при пассивной иммунизации животных антителами к А β [21]. Три возможных механизма были предложены для объяснения эффекта А β -антител:

- 1) активация микроглиальных клеток и последующий фагоцитоз амилоида;
- 2) прямая дезагрегация амилоидных бляшек антителами;
- 3) секвестрация антителами циркулирующего растворимого А β [13].

Большинство исследователей склоняются к тому, что основной антиамилоидогенный эффект антителами к А β связан с активацией микроглиальных клеток [21]. К сожалению, клинические испытания (фаза II) с антителами к А β AN1792, проводимые компаниями *Elan* и *Wyeth*, были приостановлены ввиду развития у 6 % пациентов симптомов менингоэнцефалита [23]. Кроме того, анализ мозга, проведенный *postmortem*, показал снижение отложения А β , что указывает на удаление амилоидных бляшек, но при этом не наблюдалось эффекта на синаптическую плотность и улучшения когнитивных способностей, по сравнению с группой, принимающей плацебо [8]. Таким образом, основываясь на результатах этого анализа, можно предположить, что удаление А β не является достаточным условием для восстановления когнитивных нарушений [8]. Несмотря на неудачу первых клинических испытаний, многие научные центры и фармацевтические компании продолжили работы по созданию новых А β -вакцин. Бапинеузумаб (Bapineuzumab) — моноклональное антитело, которое связывается как растворимым, так и фибриллярным А β , и снижает уровень А β в мозге транс-

генных мышей [2]. Однако наблюдаемое в ходе фазы II снижение на 30 % отложений кортикального фибриллярного Ab не приводило к улучшению когнитивных функций [7]. Более того, были выявлены тяжелые побочные эффекты от приема препарата. С 2012 г. бацинеузумаб снят с клинических испытаний [11].

Внутривенный иммуноглобулин IVIG — это смесь антител, полученных из плазмы здоровых доноров. Препарат обладает противовоспалительным и противoinфекционным действием, кроме того, он стимулирует иммунную систему человека. В то же время механизм его действия до сих пор неясен. Препарат используется при лечении различных заболеваний, включающих разнообразные виды рака, аутоиммунные заболевания, инфекции. Идея использования IVIG для лечения БА принадлежит доктору Релкину (Dr. Relkin) и коллегам, которые отметили понижение концентрации свободных антител против амилоида в крови больных БА [44]. Фаза I клинических испытаний препарата, проведенных Релкиным и коллегами, дала обнадеживающие результаты. Было отмечено увеличение антиамилоидных антител в крови больных, замедление падения когнитивных функций и общая стабилизация состояния пациентов [44]. К сожалению, проведенная вторая фаза испытаний не выявила статистически значимых в долгосрочном плане улучшений в состоянии пациентов [14].

Соланезумаб (Solanezumab) — новый экспериментальный препарат, разрабатываемый *Eli Lilly and Company*. Препарат представляет собой моноклональные антитела, которые способны связываться с растворимыми мономерными формами A β , активируя его клиренс на ранней стадии до начала олигомеризации, препятствуя, таким образом, формированию токсичных амилоидных отложений. В 2012 г. была завершена третья фаза клинических испытаний препарата. К сожалению, полученные результаты не продемонстрировали ожидаемого улучшения когнитивных функций при лечении пациентов с БА средней тяжести [16]. В то же время анализ полученных в результате испытаний данных показал, что препарат замедляет нарушение когнитивных способностей пациентов с ранней стадией БА. В связи с этим *Eli Lilly and Company* объявила о начале дополнительных клинических испытаний препарата, в которое будут вовлечены 2100 пациентов с начальной формой БА. Испытания должны завершиться в 2016 г.

Несмотря на негативные результаты, четыре новых антитела — гантенерумаб (gantenerumab), кренеумаб (crenezumab), понезумаб (ponezumab) и GSK933776A — и шесть A β -вакцин проходят клинические испытания в различных фазах [39].

Стационарная концентрация A β представляет собой баланс между его биосинтезом, катализиру-

емым β - и γ -секретазами, и деградацией, осуществляемой рядом протеолитических ферментов, из которых основным является неприлизин, представитель семейства цинковых металлопротеаз [31]. Интересно, что неприлизин может расщеплять не только мономеры, но и олигомеры A β , и поэтому является важнейшим эндогенным ингибитором токсических эффектов амилоидоза при БА [32].

Внутривенные инъекции неприлизина, который мог деградировать A β *in vitro*, трансгенным мышам с экспрессией мутантного APP человека (Lys670Asp/Met671Leu) вызывали дозозависимое уменьшение уровня A β в плазме, но не влияли на его концентрацию в мозге [54].

За годы исследований эффект более чем 100 потенциальных антиамилоидогенных соединений было изучено в клинических исследованиях [3–5]. Однако ни одно из исследуемых соединений не было введено в практику. Из приведенного выше видно, что эффективность всех разрабатываемых и тестируемых препаратов недостаточна. Совершенно очевидно, что при разработке подходов к лечению БА и возможности достижения выраженного терапевтического эффекта должны быть определены те мишени, которые связаны с первичными молекулярными дефектами в развитии нейропатологического процесса. К сожалению, именно в этой важной проблеме в настоящее время нет согласия и ясности. Исходя из сложности патогенеза заболевания, можно утверждать, что вероятность найти единственное лекарство, способное остановить или предотвратить течение заболевания, достаточно мала. Создание комплексного терапевтического подхода для лечения БА с использованием максимально эффективных лекарственных средств — задача будущих исследований.

Работа поддержана грантами Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№ 12-04-00898-а и № 13-04-00089-а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Aisen P. S., Saumier D., Briand R. et al. A phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67. — P. 1757–1763.
2. Bard F. et al. Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease // *Nat. Med.* — 2000. — № 6. — P. 916–919.
3. Becker R. E. & Greig H. H. Increasing the success rate for Alzheimer's disease drug discovery and development // *Expert Opin. Drug Discov.* — 2012. — № 4. — P. 367–370.
4. Becker R. E. & Greig N. H. Why so few drugs for Alzheimer's disease? Are methods failing drugs? // *Curr. Alzheimer Res.* — 2010. — № 7. — P. 27–35.
5. Becker R. E., Greig H. H. & Jacobini E. Why do so many drugs for Alzheimer's disease fail in development? Time for new methods and new practices? // *J. Alzheimers Dis.* — 2008. — № 15. — P. 303–325.
6. Beher D., Clarke E. E., Wrigley J. D. et al. Selected non-steroidal anti-inflammatory drugs and their derivatives target g-

secretase at a novel site: evidence for an allosteric mechanism // J. Biol. Chem. — 2004. — № 279. — P. 43419–43426.

7. Blennow K. *et al.* Effect of immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarkers levels in patients with mild to moderate Alzheimer disease // Arch. Neurol. — 2012. — № 69. — P. 1002–1010.

8. Boche D., Denham N., Holmes C. & Nicoll J. A. Neuropathology after active Aβ₄₂ immunotherapy: implications for Alzheimer's disease pathogenesis // Acta Neuropathol. — 2010. — № 120. — P. 369–384.

9. Braak H., Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories // Neurobiol. Aging. — 1997. — № 18 (4). — P. 351–357.

10. Brookmeyer R. *et al.*, Forecasting the global burden of Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. — 2007. — № 3 (3). — P. 186–191.

11. Business Wire. Pfizer announces topline results of first of four studies in bapineuzumab phase 3 program. Business Wire. URL: <http://www.businesswire.com/news/home/20120723006412/en/Pfizer-Announces-Topline-Results-Studies-Bapineuzumab-Phase> (2012).

12. Choi Y. H., Yon G. H., Hong K. S. *et al.* In vitro BACE-1 inhibitory phenolic components from the seeds of *Psoralea corylifolia* // Planta Med. — 2008. — Vol. 74. — P. 1405–1408.

13. Citron M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease // Nature Rev. Neurosci. — 2004. — Vol. 5. — P. 677–685.

14. Dodel R. *et al.* Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial // Lancet Neurol. — 2013. — № 12. — P. 233–243.

15. Doody R. S. Therapeutic standards in Alzheimer disease // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. — 1999. — Vol. 13. — Suppl. — P. 20–26.

16. Eli Lilly and Company. Lilly announces detailed results of phase 3 Solanezumab EXPEDITIONS studies following a presentation of the independent analyses by the Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) // Eli Lilly and Company. URL: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=711933> (2012).

17. Eli Lilly and Company. Lilly halts development of semagacestat for Alzheimer's disease based on preliminary results of phase III clinical trials // Eli Lilly and Company. URL: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=499794> (2010).

18. Ferreira S. T. & Klein W. L. The Aβ oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease // Neurobiol. Learn. Mem. — 2011. — № 96. — P. 529–543.

19. Ferris S. H. Evaluation of memantine for the treatment of Alzheimer's disease // Expert Opin. Pharmacother. — 2003. — Vol. 4. — P. 2305–2313.

20. Galimberti D., Fenoglio C. and Scarpini E. Inflammation in neurodegenerative disorders: friend or foe? // Curr. Aging. Sci. — 2008. — № 1. — P. 30–41.

21. Gelinas D. S., DaSilva K., Fenili D. *et al.* Immunotherapy for Alzheimer's disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — Suppl. 2. — P. 4657–4662.

22. Giacobini E. & Becker R. E. One hundred years after discovery of Alzheimer's disease. A turning point for therapy? // J. Alzheimers. Dis. — 2007. — № 12. — P. 37–52.

23. Gilman S., Koller M., Black R. S. Clinical effects of Ab immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial // Neurology. — 2005. — Vol. 64. — P. 1553–1562.

24. Goedert M., Spillantini M. A century of Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. — 1997. — № 18 (4). — P. 351–357.

25. Hardy J., Selkoe D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutic

targets. An updated summary of the amyloid hypothesis // Science. — 2002. — Vol. 297. — P. 353–356.

26. Hardy J. A. & Higgins G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis // Science. — 1992. — № 256. — P. 184–185.

27. Hardy J. Alzheimer disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal // J. Alzheimers. Dis. — 2006. — № 9. — P. 151–153.

28. Hardy J. Testing times for the «amyloid cascade hypothesis» // Neurobiol. Aging. — 2002. — № 6. — P. 1073–1074.

29. Henley D. B., May P. C., Dean R. A. & Siemers E. R. Development of semagacestat (LY450139), a functional gamma-secretase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease // Exp. Opin. Pharmacother. — 2009. — № 10. — P. 1657–1674.

30. Huang W., Yu H., Sheng R., Li J., Hu Y. Identification of pharmacophore model, synthesis and biological evaluation of N-phenyl-1-arylamide and N-phenylbenzenesulfonamide derivatives as BACE 1 inhibitors // Bioorg. Med. Chem. — 2008. — Vol. 16. — P. 10190–10197.

31. Iwata N., Tsubuki M., Takaki Y. *et al.* Identification of the major Aβ₄₂-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition // Nature Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 143–150.

32. Kanemitsu H., Tomiyama T., Mori H. Human neprilysin is capable of degrading amyloid beta peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form // Neurosci. Lett. — 2003. — Vol. 350. — P. 113–116.

33. Kukar T., Prescott S., Eriksen J. L. *et al.* Chronic administration of R-flurbiprofen attenuates learning impairments in transgenic amyloid precursor protein mice // BMC Neurosci. — 2007. — № 8. — P. 54.

34. Lannfelt L. *et al.* Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Aβ as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // Lancet Neurol. — 2008. — № 9. — P. 779–786.

35. Laras Y., Garino C., Dessolin J. *et al.* New N(4)-substituted piperazine naphthamide derivatives as BACE-1 inhibitors // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. — 2009. — Vol. 24. — P. 181–187.

36. Leung D., Abbenante G., Fairlie D. P. Protease inhibitors: current status and future prospects // J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 43. — P. 305–341.

37. Marcade M., Bourdin J., Loiseau N. *et al.* Etazolate, a neuroprotective drug linking GABA(A) receptor pharmacology to amyloid precursor protein processing // J. Neurochem. — 2008. — № 106. — P. 392–404.

38. Mayeux R., Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease // Cold Spring. Harb. Perspect. Med. — 2012. — № 2 (8).

39. Mullane K. & Williams M. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis — but what lies beyond? // Biochem. Pharmacol. — 2013. — № 85. — P. 289–305.

40. Muller U. C., Zheng H. Physiological functions of APP family proteins // Cold Spring Harb Perspect Med. — 2012. — № 2 (2). — P. a006288.

41. Nussbaum R., Ellis C. Alzheimer's disease and Parkinson's disease // N. Engl. J. Med. — 2003. — № 348 (14). — P. 1356–1364.

42. Prince M., Prina M., Guerchet M. World Alzheimer Report 2013. Journey of Caring An analysis of long-term care for dementia. URL: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2013>.

43. Reddy V. P., Zhu X., Perry G. and Smith M. A. Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease // J. Alzheimers. Dis. — 2009. — № 16. — P. 763–774.

44. Relkin N. *et al.* 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease // Neurobiol. Aging. — 2009. — № 30 (11). — P. 1728–1736.

45. Salloway S. *et al.* A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer Disease // *Neurology*. — 2011. — № 77. — P. 1253–1262.

46. Samuels S., Davis K. Experimental approaches to cognitive disturbance in Alzheimer's disease // *Harv. Rev. Psychiatry*. — 1998. — № 6 (1). — P. 11–22.

47. Sarantseva S., Timoshenko S., Bolshakova O. *et al.* Apolipoprotein E-mimetics inhibit neurodegeneration and restore cognitive functions in a transgenic *Drosophila* model of Alzheimer's disease // *PLOS One*. — 2009. — № 7 (4). — P. e8191.

48. Saura C. A., Choi S.-Y., Beglopoulos V. *et al.* Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration // *Neuron*. — 2004. — Vol. 42. — P. 23–36.

49. Schenk D., Barbour R., Dunn W. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in PDAPP mouse // *Nature*. — 1999. — Vol. 400. — P. 173–177.

50. Shimmyo Y., Kihara T., Akaike A. *et al.* Epigallocatechin-3-gallate and curcumin suppress amyloid beta-induced beta-site APP cleaving enzyme-1 upregulation // *Neuroreport*. — 2008. — Vol. 19. — P. 1329–1333.

51. Stefani M. and Liguri G. Cholesterol in Alzheimer's disease: unresolved questions // *Curr. Alzheimer. Res.* — 2009. — № 6. — P. 15–29.

52. Townsend M., Cleary J. P., Mehta T. *et al.* Orally available compound prevents deficits in memory caused by the Alzheimer Amyloid- β oligomers // *Ann. Neurol.* — 2006. — Vol. 60. — P. 668–676.

53. Townsend K. P. and Pratico D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *FASEB J.* — 2005. — № 19. — P. 1592–1601.

54. Walker J. R. *et al.* Enhanced proteolytic clearance of plasma A β by peripherally administered neprilysin does not result in reduced levels of brain A β in mice // *J. Neurosci.* — 2013. — № 33. — P. 2457–2464.

55. Xia W., Wong S. T., Hanlon E. & Morin P. r-Secretase modulator in Alzheimer's disease: shifting the end // *J. Alzheimers. Dis.* — 2012. — № 31. — P. 685–696.

РЕЗЮМЕ

Д. И. Родин, А. Л. Шварцман, С. В. Саранцева

Современные подходы к терапии при болезни Альцгеймера: от амилоида к поиску новых мишеней

Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание, одним из наиболее важных факторов риска развития которого является возраст. Показано, что с увеличением продолжительности жизни человека в развитых странах, а также с увеличением доли пожилых людей в популяции БА стала самой распространенной формой среди деменций разного типа. Несмотря на огромный объем накопленных за последнее время данных, этиология заболевания остается неясной. В данный момент не существует эффективных фармакологических препаратов, способных предотвратить или, по крайней мере, замедлить развитие болезни, которая обычно кончается смертельным исходом в течение 5–9 лет после постановки диагноза. В обзоре представлены наиболее перспективные разработки лекарственных средств, находящиеся на стадии клинических испытаний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, амилоид, сенильные бляшки, нейродегенерация, терапия.

SUMMARY

D. I. Rodin, A. L. Schvarzman, S. V. Sarantseva

Modern approach in the therapy of Alzheimer's disease

Alzheimer's disease is a well-known neurodegenerative disorder. One of its main risk factors is age. Due to a worldwide increase of human longevity Alzheimer's disease became the most common form of dementia. The disease has been studied in different countries for many decades but still its etiology remains unclear. By now there is no cure for Alzheimer's, moreover there are no that can at least slow down the disease progression. In this review we made an attempt to summarize all current studies of the most advanced drugs for Alzheimer's.

Key words: Alzheimer's disease, amyloid, senile plaques, neurodegeneration, therapy.