

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

УДК 616.894-053.8-092.9:575

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И АНАЛИЗА НАРУШЕНИЙ СОЦИАЛЬНОГО
ПОВЕДЕНИЯ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЖИВОТНЫХ
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2021 г. Я. В. Горина^{1,2,*}, А. Б. Салмина^{1,2}, Д. П. Чернюк¹, А. В. Большакова¹, П. М. Балабан^{1,3},
И. Б. Безпрозванный^{1,4}, О. Л. Власова¹

¹ Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет
Петра Великого, г. Санкт-Петербург, Россия

² НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия

³ Лаборатория клеточной нейробиологии обучения, Институт высшей нервной деятельности, г. Москва, Россия

⁴ Отделение физиологии юго-западного медицинского центра Техасского университета, г. Даллас, США

*e-mail: yana_20@bk.ru

Поступила в редакцию 20.11.2020 г.

После доработки 22.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием во всем мире, которое вызывает значимые негативные социально-экономические последствия. Несмотря на многочисленные исследования патогенеза заболевания, нейropатологические механизмы остаются в полной мере неясными, а современные методы лечения недостаточно эффективными. В последние десятилетия генетические модели болезни Альцгеймера на грызунах использовались для детального изучения молекулярных механизмов развития заболевания, что имеет решающее значение для ее ранней диагностики и эффективной терапии. Принимая во внимание значимое влияние бета-амиоида на проявление нарушений в поведении и развитие когнитивной дисфункции, в этом обзоре мы представляем детальную характеристику трансгенной мышинной модели 5xFAD как наиболее ценного и необходимого инструмента для изучения основных механизмов, лежащих в основе когнитивных и психических нарушений при БА, а также их взаимосвязь с церебральной микросредой.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, генетические модели на грызунах, мышинная модель 5xFAD, поведение

DOI: 10.31857/S0044467721050051

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции, которая поразила около 40 млн человек во всем мире, и, по прогнозам ученых, за счет старения населения к 2040 г. этот показатель увеличится до 80 млн человек (Garage-Olmo, 2018). Специфические симптомы БА включают прогрессирующее необратимое снижение когнитивных функций и потерю памяти; при этом, как правило, у пациентов с БА клинические симптомы не проявляются вплоть до стадии ранней деменции, что в значительной степени затрудняет своевременную диагностику и клиническое изучение патогенеза БА (Scheltens et al., 2016).

Ключевыми неврологическими особенностями БА являются наличие бляшек бета-амиоида (A β) и нейрофибриллярных клубков, а также потеря нейронов (холинергических, норадренергических, серотонинергических), что, в свою очередь, сопряжено с нарушениями памяти (Strassnig, Ganguli, 2005). В основном внеклеточные амилоидные бляшки состоят из дистрофических нейритов, окруженных центральным ядром, тогда как нейрофибриллярные клубки – из гиперфосфорилированных доменов тау-белка, связанного с микротрубочками, в перинуклеарной зоне нейронов (Price et al., 2001).

Спорадическая форма БА является наиболее распространенной, но ее этиология до конца не выяснена. Однако есть убедительные доказательства генетического вклада, способствующего развитию наследственной формы БА, называемой семейной (Goate, 2006; O'Connor et al., 2020; Zhang et al., 2020). Несмотря на то что семейная форма составляет менее 5% от всех пациентов с БА, по симптоматике и патогенезу она не отличается от спорадической (D'Argenio, Sarnataro, 2020). Так, в обоих случаях на ранней стадии заболевание характеризуется локализацией Аβ в базальной части переднего мозга и нейрофибриллярных клубков – в энторинальной коре, тогда как на поздней стадии поражение охватывает всю кору, а также наблюдается выраженная потеря кортикальных нейронов и нейронов гиппокампа (Perl, 2010), что считается одной из причин снижения функции мозга (Fjell, Walhovd, 2010).

Помимо когнитивных нарушений, включающих потерю памяти (Jahn, 2013), у многих пациентов с БА также проявляются и психические расстройства, а именно: депрессия, тревога, апатия, возбуждение, агрессия и снижение интереса к социальному общению (Scheltens et al., 2016; Zhao et al., 2016). Так, у 80% пациентов с БА когнитивная дисфункция ассоциирована с проявлением по крайней мере одного из признаков психического расстройства, что, в свою очередь, не наблюдается у 50% пациентов с легкими когнитивными нарушениями (Cummings et al., 2019; Köhler et al., 2016). Стоит отметить и то, что развитие апатии, агрессии и депрессии также коррелирует с возрастом, прогрессированием заболевания или когнитивными нарушениями у пациентов с БА, причем агрессивное поведение чаще встречается у мужчин, чем у женщин (Lövhheim et al., 2008; Resnick et al., 2020).

Однако, несмотря на многочисленные исследования патогенеза БА, нейрпатологические механизмы остаются до конца неясными, а современные методы лечения – неэффективными. Кроме того, в связи с прогнозируемым увеличением распространенности и разрушительным характером симптоматики возникает необходимость детального изучения основных механизмов, лежащих в основе когнитивных и психических нарушений, в частности, с использованием современных генетических моделей БА на животных. Остается актуальным вопрос, насколько про-

явления аберрантного поведения корректно воспроизводятся у животных с моделями БА, в том числе генетическими моделями, каковы особенности проявления поведенческих расстройств у экспериментальных животных, и могут ли самые распространенные модели БА быть использованы для создания новых терапевтических стратегий, ориентированных на коррекцию нарушенного поведения. С учетом того, что одной из наиболее распространенных моделей БА является модель 5xFAD, в своем обзоре мы остановимся преимущественно на обсуждении некоторых аспектов ее применения для решения указанного вопроса.

МОДЕЛИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ЖИВОТНЫХ

Для изучения патогенеза БА, ее прогрессирования и взаимосвязи с когнитивными и психическими изменениями был использован ряд моделей на животных (грызунах). В настоящее время существует несколько основных подходов к моделированию БА на животных (табл. 1).

Идентификация мутаций гена-предшественника Аβ (APP) и пресенилина (PS), связанных с развитием семейной формы БА (Argozi et al., 2017; Cruchaga et al., 2018; Giau et al., 2019), привела к разработке значительного количества моделей с патологией Аβ на трансгенных мышах, которые являются важными инструментами для выяснения патогенеза БА, а также поиска маркеров для диагностики заболевания на ранней стадии развития БА (Li et al., 2016a; Park et al., 2020; Zhang, 2018). При этом мутации тау-белка, характерные при развитии лобно-височной долевой дегенерации, использовались для индукции таупатий у мышей (Forrest et al., 2018). Несмотря на данные о том, что умеренная сверхэкспрессия мышинового тау-белка может приводить к возраст-ассоциированному гиперфосфорилированию тау-белка (Adams et al., 2009), и полученные экспериментальные результаты о развитии естественной патологии, связанной с аккумуляцией Аβ, у старых мышей (Ahlemeyer et al., 2018), при разработке трансгенных моделей чаще всего используют человеческие генетические конструкции, которые могут дать непредвиденные эффекты по сравнению с эндогенными гомологами мыши. Важно отметить то, что использование мутаций нескольких генов для создания

Таблица 1. Ключевые характеристики основных протоколов моделирования БА у экспериментальных животных
Table 1. Key characteristics of the main protocols for modeling AD in experimental animals

Трансгенез	Химическое повреждение ткани головного мозга или введение амилоида в ткань головного мозга
<p>Экспрессия APP (с разными промоторами (PDGF, Thy) и с разной длиной фрагмента), tau, PS для достижения аккумуляции Aβ в ткани головного мозга (например, экспрессия химерного мышинового и человеческого APP и мутантной формы человеческого пресенилина, экспрессия мутантной формы человеческого пресенилина и мутантной формы человеческого APP)</p> <p>Клиническая картина и патоморфологические изменения развиваются в срок от 6 до 15 мес</p> <p>Экспрессия различна в различных регионах мозга и может меняться в динамике развития заболевания</p>	<p>1) Депонирование в ткани и медленное высвобождение сульфата железа, бутионин-сульфоксимида и бета-амилоида. Через 4 нед – нарушения памяти и появление тау-белка в спинномозговой жидкости, депозиты амилоида в ткани мозга</p> <p>2) Введение D-галактозы 90 мг/кг интраперитонеально, 90 дней индуцирует развитие окислительного стресса, повреждение астроцитов, агрегацию амилоида</p> <p>3) Введение AlCl₃ парентерально (в желудочки мозга, внутривентрикулярно), 0.4–1.6 мг/кг массы – 40 мг/кг (в период 12–26 мес или 3 мес, соответственно), после чего развиваются прогрессирующая когнитивная дисфункция, гиперфосфорилирование tau, окислительный стресс, дегенерация нейронов гиппокампа. В ряде протоколов рекомендовано введение комбинации хлорида алюминия и галактозы</p> <p>4) Интрацеребральная инъекция Aβ изолированно или в сочетании с тиорфаном для подавления активности неприлизина (фермента, деградирующего амилоид)</p>

трансгенной модели позволяет ускорить развитие БА (Johnson et al., 2020).

Наиболее распространенным подходом к созданию трансгенных моделей мышей с БА является гиперэкспрессия человеческого APP, что ассоциирует эту болезнь с развитием семейной формы БА. В настоящее время в различных исследованиях используют более 50 моделей трансгенных мышей, большинство из которых характеризуются высокой экспрессией человеческого дикого типа или мутантного APP, родственного белку, характерному для семейной формы БА (Elder et al., 2010; Sommer et al., 2000; Volloch et al., 2020). Важными преимуществами данной трансгенной модели являются быстрая аккумуляция A β в головном мозге и проявление характерных симптомов заболевания. Так, у большинства трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный APP человека, выявлены зависимое от возраста снижение когнитивных функций подобно пациентам с БА (Creighton et al., 2019), а также появление дистрофических отростков нейронов, развитие реактивного астроглиоза, признаки активации микроглии и развития нейровоспаления, потеря синапсов и нарушение межклеточной коммуникации (Kitazawa et al., 2012). Однако

только у некоторых трансгенных животных наблюдалось формирование нейрофибрилярных клубков, что дает возможность предположить, что избыточной экспрессии APP у животных недостаточно, чтобы полностью имитировать молекулярный патогенез БА у человека (Poon et al., 2020). В целом важно учитывать то, что использование так называемых гуманизированных генетических моделей имеет серьезные ограничения, например, невозможно воссоздать спорадические формы БА, практически нивелируются эффекты естественного старения, хотя, разумеется, ключевые механизмы развития БА (аккумуляция олигомеров A β , развитие нейровоспаления и когнитивного дефицита) в таких моделях воспроизводятся (Gerakis, Hetz, 2019).

Необходимо отметить и тот факт, что прогрессирование отложения A β у этих мышей в значительной степени зависит от экспрессии того или иного трансгена, а также от образования конкретных вариантов A β в головном мозге. В связи с этим возникает необходимость применения другой стратегии, нацеленной на усиление образования бляшек A β , которая состоит в объединении нескольких мутаций, связанных с семейной формой БА (Chishti et al., 2001).

Помимо мутаций APP, несколько экспериментальных данных указывают на то, что мутации PS, из которых на сегодняшний день идентифицировано более 200, также вносят вклад в развитие семейной формы БА (Bagyinszky et al., 2016; Canevelli et al., 2014). Показано, что мутации PS вызывают изменение γ -секретаза-опосредованного протеолиза APP, которое образует больше амилоидогенных пептидов A β 42, тем самым увеличивая соотношение A β 42 : A β 40 в головном мозге. Интересно, что у трансгенных мышей с мутацией PS1 или PS2 на фоне выраженного нарушения когнитивных функций и поведения не выявлено церебральной агрегации амилоидных бляшек, что может быть объяснено различиями в последовательностях A β между мышами и людьми (Otvos et al., 1993). В то же время у некоторых моделей мышей с мутацией PS1 наблюдались возрастная нейродегенерация и синаптическая дисфункция в CA1-области гиппокампа (Jaffar et al., 2001; Li et al., 2016b).

Стоит отметить, что двойные трансгенные мышинные модели, широко используемые для изучения A β -патологии и оценки эффективности терапии, были созданы путем скрещивания трансгенных линий APP и PS человека. Данная модель демонстрирует высокий уровень A β 42 и активное образование бляшек A β уже в раннем возрасте (Holcomb et al., 1998). Другой важный пример модели двойных трансгенных мышей APP/PS1 — это мыши линии 5xFAD, коэкспрессирующие пять мутаций, характерных для семейной формы БА, а именно: три мутации в APP и две мутации в PS1 (Oakley et al., 2006). Данная комбинация мутаций придает модели 5xFAD неоспоримые преимущества относительно других моделей (Tg2576, TgAPP23, PDAPP, 3xTg-AD и др.), в частности, способность практически исключительно продуцировать A β 42 и выраженное быстрое накопление высоких уровней A β 42 в головном мозге (Oakley et al., 2006).

Примечательно, что у мышей данной линии наблюдалось нарушение миелинизации аксонов в прелимбической области, энторинальной коре и CA1-зоне гиппокампа, накопление внутринейронального A β 42 уже в возрасте 1.5 мес, а также последующее отложение A β и глиоз, особенно в гиппокампе и глубоких кортикальных слоях, в возрасте 2 мес (Eimer, Vassar, 2013). Кроме того, были установлены снижение метаболизма глюко-

зы в обонятельной луковице в возрасте 3 мес и уменьшение уровня синаптофизина во всех отделах головного мозга в возрасте 4 мес, что в конечном итоге приводило к потере нейронов и выраженной нейродегенерации (Gu et al., 2018; Xiao et al., 2015).

Важно отметить, что использование трансгенных мышинных моделей дает возможность получить не только ценную информацию о новых методах лечения (DeBay et al., 2017; Hüttenrauch et al., 2015), но и позволяет изучить когнитивные, поведенческие и неврологические изменения, характерные для БА (Jafari et al., 2017).

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОПАТОЛОГИИ, ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У МЫШЕЙ 5XFAD

Генетическая модель болезни Альцгеймера была воспроизведена на животных — мышах, экспрессирующих человеческий APP и PS1 с пятью мутациями в этих генах, которые ассоциированы с развитием БА у человека: мутация Swedish (K670N/M671L), мутация Florida (I716V), мутация London (V717I) в APP, мутации M146L и L286V в PS1. Изначально были созданы три линии: Tg6799 (экспрессирует наибольший уровень мутантного APP, доступна на мышах линий B6SJL и C57BL6, Tg7031 (экспрессирует минимальный уровень мутантного APP) и Tg7092 (экспрессирует промежуточный уровень мутантного APP) (Oakley et al., 2006). Tg6799 характеризуется наибольшей скоростью аккумуляции A β (до 140 нг/мг ткани головного мозга мыши), большим соотношением A β 42/A β 40, развитием реактивного глиоза и более ранним началом накопления A β в ткани головного мозга — в 1.5 мес по сравнению с 2 и 4 мес постнатальной жизни у мышей Tg7031 и Tg7092 соответственно (Oakley et al., 2006). Важно, что количество активированных астроцитов увеличивается с возрастом, при этом, как показал генный анализ, стойкая активация микроглии наблюдается в возрастном диапазоне 4–9 мес. Более того, у данной линии мышей обнаружено изменение нескольких генов, связанных с активацией микроглии, которые, как известно, изменяются у пациентов с БА, что позволяет предположить, что эта линия является действительной моделью для понимания патогенеза БА и для скрининга потенци-

альных терапевтических молекул (Landel et al., 2014).

Примечательно, что признаки регион-специфической нейродегенерации (гибель нейронов — пирамидальных, холинергических, интернейронов — и потеря синапсов в регионах головного мозга, задействованных в развитии БА человека) регистрируются даже у “высокоагрессивной” линии Tg6799 только к 4 мес постнатальной жизни (в это же время начинает проявляться когнитивный дефицит) и сохраняются на уровне около 75% от контрольных значений к 9–12 мес (Oakley et al., 2006; Wirths, Zampar, 2020; Yan et al., 2018).

Депозиция амилоида в головном мозге животных 5xFAD сопровождается развитием нейровоспаления (с соответствующими изменениями экспрессии генов, кодирующих белки с провоспалительным действием), окислительного стресса и апоптоза клеток, начиная со 2-го месяца постнатального периода жизни, причем выраженность нейровоспаления сохраняется высокой в последующие возрастные периоды (6–12-й месяцы) (Preuss et al., 2020). Уже с 1–2 мес развития мыши 5xFAD демонстрируют признаки дефицита миелинизации, которые прогрессируют с возрастом, что характерно и для БА у человека (Gu et al., 2018). Прогрессирующее отложение A β в ткани головного мозга сопровождается у 5xFAD-мышей признаками повреждения гематоэнцефалического барьера и развития церебральной амилоидной ангиопатии (Giannoni et al., 2016; Xu et al., 2014). Таким образом, мыши 5xFAD демонстрируют основные закономерности развития нейродегенерации альцгеймеровского типа, характерные для БА человека. Кроме того, у животных линии 5xFAD удается зарегистрировать ассоциированные нарушения, которые, вероятно, могут быть актуальными для прогрессии нейродегенерации и развития неврологических дефицитов и метаболических нарушений при БА. Например, локальная инсулинорезистентность, характерная для БА, подтверждается детекцией изменений в экспрессии лептина и рецепторов лептина в астроцитах гиппокампа мышей 5xFAD в возрасте 12 мес (Pratap, Holsinge, 2020). Мы ранее зарегистрировали aberrантную экспрессию белков-компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции в клетках миндалевидного тела головного мозга 5xFAD-мышей: снижение экспрессии IRAP,

GLUT4, соответствующее нарушениям ассоциативного обучения и эмоциональной памяти (Горина и др., 2017а; Горина и др., 2017с; Sadleir et al., 2018). Следует отметить, что особенности метаболических нарушений у животных с 5xFAD-моделью требуют дополнительного изучения, так, было показано, что по сравнению с обычными мышами 5xFAD-мыши в меньшей степени чувствительны к развитию системных метаболических нарушений (ожирение, гипертрофия адипоцитов) при потреблении пищи, насыщенной жирами, однако церебральная амилоидная ангиопатия и когнитивный дефицит при избыточном поступлении жира в организм развиваются у них значительно более интенсивно при поступлении большого количества жира в организм (Lin et al., 2016).

В целом не удивительно, что 5xFAD-мыши с экспериментальной БА стали хорошей моделью для изучения молекулярного патогенеза этого типа нейродегенерации, а также разработки новых фармакологических препаратов (Abe et al., 2020; Devi, Ohno, 2010; 2013; 2015). Например, в недавней работе (Cao et al., 2020) были показаны позитивные эффекты модулятора эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов (НЗК4-специфичный ингибитор метилтрансферазы) на 5xFAD-мышцах, что является патогенетически оправданным: в нейронах префронтальной коры головного мозга этих животных были зарегистрированы аномально высокие уровни метилирования гистонов (НЗК4-триметилирование), что соответствует находкам в клетках головного мозга людей с БА (Caldwell et al., 2020).

Кроме того, 5xFAD-мыши стали основой для разработки других трансгенных моделей БА, например, линии 5xFAD/PS19 и 5xFAD/Tg30, несущих широкий спектр мутаций, связанных с экспрессией мутантного tau-белка (APPK670N/M671L, I716V, V717I, PS1M146L, L286V, MAPTP301S; APPK670N/M671L, I716V, V717I, PS1M146L, L286V, Tau(1N4R)P301S, G272V соответственно) (Wirths, Zampar, 2020). Применение таких более сложных моделей позволило значительно увеличить выраженность нейродегенеративных изменений (гибель пирамидальных нейронов гиппокампа) по сравнению с базовой 5xFAD-моделью (Héraud et al., 2014; Wirths, Zampar, 2020).

Вместе с тем следует упомянуть о том, что не все клеточно-молекулярные механизмы развития БА, в частности, LOAD-формы

(late-onset Alzheimer's disease) воспроизводятся в модели 5xFAD, например, это касается особенностей экспрессионного профиля генов, контролирующих процессы нейровоспаления (Preuss et al., 2020), возможности достижения существенной утраты нейронов, характерной для прогрессирования БА (Wirhth, Zampar, 2020). В частности, 5xFAD-мыши не характеризуются драматическим снижением числа нейронов CA1-субрегиона гиппокампа, хотя и демонстрируют гибель гиппокампальных интернейронов (Wirhth, Zampar, 2020). Кроме того, существуют противоречивые данные о тех или иных патологических проявлениях нейродегенерации у животных с 5xFAD-моделью, например, в контексте развития ER-стресса, связанного с накоплением белков с поврежденной трансформацией и индукцией соответствующего клеточного ответа (Reinhardt et al., 2014; Sadleir et al., 2018). Несмотря на эти ограничения, 5xFAD-модель БА является в настоящее время одной из лидирующих не только для изучения клеточно-молекулярных механизмов повреждения нейронов и глии, но и для изучения когнитивного дефицита и нарушений сложных форм поведения, характерных для нейродегенерации альцгеймеровского типа (Oakley et al., 2006). Так, согласно результатам ряда исследований, мыши с различными моделями БА демонстрируют повышенную агрессию, о чем свидетельствуют данные нейроповеденческого теста “резидент-нарушитель”, который считается стандартом для оценки агрессии у грызунов (Filali et al., 2009; Owona et al., 2019; Petrusek et al., 2018). Тест включает период социальной изоляции животного в домашней клетке, с последующим подселением нового однополитого сородича, что, как правило, приводит к нападению на последнего (Koolhaas et al., 2013). При этом самцы линии 5xFAD демонстрируют значимо меньшее латентное время атаки, большее количество и продолжительность атак по сравнению с контрольными животными дикого типа, а также повышенное количество травм, возникших в результате агрессии в домашней клетке при содержании с новым сородичем (Kosel et al., 2020). Любопытно, что окружающая среда также может играть роль в проявлении агрессивного поведения, поскольку трансгенные самцы линии 5xFAD не проявляли повышенной агрессии во время свободного социального взаимодей-

ствия с новым сородичем в новой среде (Kosel et al., 2020).

Стоит отметить, что у пациентов с БА зачастую наблюдается депрессивное поведение (Babulal et al., 2018), которое у мышей обычно проявляется поведенческим отчаянием, характеризующимся отсутствием стремления к побегу в ответ на неприятную и/или стрессовую ситуацию, что измеряется в тесте принудительного плавания или тесте подвешивания за хвост. В обоих тестах для испытуемых мышей создают ситуацию, из которой нет выхода – либо они плавают в наполненном водой цилиндре с высокими бортами, либо подвешиваются за хвост за поднятую планку, – при этом в ходе испытания оценивается общее время пребывания в неподвижном состоянии, включая пассивное плавание или раскачивание (Cryan et al., 2005; Juszczak et al., 2006).

Примечательно, что, несмотря на активное и выраженное отложение А β , а также его токсическое действие на нейроны головного мозга, у мышинной модели 5xFAD наблюдались противоречивые результаты. Patel и соавт. сообщали о повышенной неподвижности в тесте принудительного плавания в возрасте 4.5–5 мес, что свидетельствовало об усилении депрессивно-подобного поведения (Patel et al., 2014). Тогда как Yamazaki и соавт. выявили низкую неподвижность в обоих тестах в возрасте 6 мес, что указывало на уменьшение депрессивно-подобного поведения по сравнению с контрольными мышами дикого типа (Yamazaki et al., 2015).

В целом результаты показывают, что депрессивное поведение у мышинной модели 5xFAD связано со стремительно прогрессирующими нейродегенеративными изменениями в связи с церебральным накоплением амилоидных бляшек (Nyarko et al., 2019). Это согласуется и с данными о том, что прямая интрацеребровентрикулярная инъекция олигомеров А β коррелировала с усилением депрессивно-подобного поведения, предполагая, что А β оказывает непосредственное влияние на развитие депрессии (Ledo et al., 2020; Kim et al., 2016).

У мышей-самцов линии 5xFAD в таких классических тестах на оценку уровня тревожности и двигательной активности, как “Открытое поле”, “Приподнятый крестообразный лабиринт” и “Черно-белая камера”, наблюдалось значительное снижение тре-

возможности в сочетании с гиподинамией и уменьшением исследовательского интереса в возрасте 9 мес (Schneider et al., 2014). При этом снижение двигательной активности может быть связано с такими сопутствующими симптомами, как апатия и депрессия (Walker et al., 2011). Кроме того, некоторые самцы линии 5xFAD в возрасте 9 мес демонстрировали такие специфические элементы в поведении, находясь в домашней клетке, как прыжки, бег по кругу и сальто (Schneider et al., 2014), что можно интерпретировать как предэпилептические движения, возникающие в результате аномальной активности нейронов в нескольких областях мозга, особенно в стволе головного мозга и мозжечке, что наблюдается в основном на поздних стадиях развития БА (Lalonde et al., 2012). Также были отмечены двигательный дефицит, отсутствие рефлексов и ригидность передних и задних лап, начиная с 9-месячного возраста, что может быть обусловлено паренхиматозным накоплением А β -бляшек и аксональной невропатологией в головном и спинном мозге (Lalonde et al., 2012).

Интересно, что у мышей-самцов линии 5xFAD на фоне прогрессирования заболевания отмечается выраженное стремление к социальной изоляции (Kosel et al., 2020), что может быть связано с нарушением синаптической передачи в областях мозга, которые опосредуют социальное взаимодействие (Bogies et al., 2012). Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что степень коммуникабельности у животных с моделью 5xFAD зависит от окружающей среды и социального взаимодействия с конкретным сородичем (например, в домашней клетке или во время выполнения теста по предпочтению социальной новизны) (Flanigan et al., 2014; Kosel et al., 2019; 2020), причем уровень возбуждения может влиять на общительность (Kosel et al., 2019).

Примечательно, что у мышей линии 5xFAD отмечаются нарушение режима сна и бодрствования, сокращение периода быстрого сна, а также изменение ритма электроэнцефалограммы во время сна (Sethi et al., 2015), что может быть связано с эффектами А β , накопление которого увеличивается пропорционально количеству времени, проведенному в бодрствовании (Roh et al., 2014), и тем самым поддерживает гипотезу о важной роли сна, особенно быстрого, в процессах консолидации памяти и глимфатического дренажа

в ткани головного мозга (Diekelmann, Born, 2010; Poe et al., 2010).

Столь характерные симптомы БА, как нарушение процесса обучения и памяти, наблюдаемые у пациентов, имеют место и в мышинной модели 5xFAD, о чем свидетельствуют результаты теста “Водный лабиринт Морриса” (ВЛМ), согласно которым у животных в возрасте 9 мес выявлены значительные нарушения пространственного обучения и памяти (Schneider et al., 2014), при этом им требовалось гораздо больше времени на поиск платформы в целевом квадрате по сравнению с мышами контрольной группы (Ohno et al., 2006). Известно, что ВЛМ используется для изучения пространственного (гиппокамп-зависимого) обучения и референсной памяти. По сравнению с протоколом теста “Fear conditioning” (FC) ВЛМ является более простой (технически) процедурой, но, подобно FC, имеет много разнообразных вариантов проведения. Помимо гиппокампа, в процесс пространственного обучения и референсной памяти вовлечены энторинальная, периринальная, префронтальная кора, неостриатум и мозжечок (Vorhees, Williams, 2006). Интересно, что различные фазы прохождения водного лабиринта соответствуют разным видам нарушений в различных регионах головного мозга: повреждение гиппокампа приводит к нарушению начальной траектории движения животных, тогда как повреждение дорсолатерального стриатума находит свое отражение в нарушении заключительного этапа поиска скрытой платформы (Rice et al., 2015). В целом тестирование животных с нейродегенерацией альцгеймеровского типа хорошо зарекомендовало себя в ВЛМ: применение этого протокола позволило установить, что АРР-трансгенные животные с экспериментальной моделью БА вынуждены преимущественно использовать во время навигации так называемую непространственную стратегию, демонстрируя дефицит в референсной памяти (Janus, 2004). Однако важно учитывать то, что животные с генетическими моделями БА могут демонстрировать принципиально разные характеристики нарушений социального поведения и когнитивных функций или даже не проявлять отдельные, специфичные для БА, нарушения поведения (в частности, депрессию), что, вероятно, связано с дифференцированным повреждением различных регионов головного мозга вследствие развития патоло-

гии, не воспроизводящей в полной мере последовательность и причинно-следственные связи, характерные для прогрессирующей БА у человека (Samaey et al., 2019).

В своих исследованиях (Горина и др., 2017b) мы ранее показали, что у мышей-самцов линии 5xFAD по мере прогрессирования хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа обнаружены такие особенности в поведении, как повышение степени тревожности и заторможенности, нарушение ассоциативного обучения и запоминания, а также социальных контактов и взаимодействий.

Кроме того, нами выявлено, что у мышей на ранних стадиях заболевания (модель с интрагиппокампальным введением Аβ) уже наблюдаются патологические изменения процесса ассоциативного обучения, эмоциональной памяти и памяти социального распознавания (Горина и др., 2018).

В целом это свидетельствует не только о выраженном расстройстве эмоционального поведения, но и о дисфункции социальной, эмоциональной и долговременной памяти, что в свою очередь является проявлением нарушения механизмов, связанных с активностью миндалевидного тела и гиппокампа при экспериментальной БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическая модель БА на мышах (5xFAD) с выраженной активацией продукции и аккумуляцией Аβ и отложением амилоидных бляшек является ценным инструментом для изучения многих аспектов патогенеза БА (нейродегенерация, нейровоспаление, ассоциированные метаболические расстройства). Не в меньшей мере она применима для оценки aberrантного поведения, характерного для развития БА, что соответствует регион-специфичным проявлениям БА у животных 5xFAD-модели, а также для разработки новых терапевтических подходов к купированию поведенческих расстройств (депрессия, нарушения социального поведения). В целом мышинная модель 5xFAD дает уникальную возможность изучить последствия ранних, средних и поздних стадий нейродегенерации альцгеймеровского типа, а прогрессирующие нарушения сложных форм поведения и когнитивных функций, выявляемые в ходе проведения нейроповеденческого тестирования мышей линии 5xFAD, достаточно полно воспроизво-

дят изменения в поведении, наблюдаемые у пациентов с БА. Вместе с тем эта модель имеет важные лимитирующие факторы, касающиеся особенностей развития гибели нейронов или спектра формируемых нарушений сложных форм поведения, поэтому экстраполяция данных, полученных с использованием 5xFAD-модели, на человека может носить весьма ограниченный характер. Создание более сложных трансгенных моделей на базе 5xFAD (например, с учетом особенностей вовлеченности в патогенез БА тау-опосредованных механизмов), несомненно, обеспечит прогресс в этом направлении трансляционных исследований в экспериментальной неврологии и нейрофармакологии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) (проект № 20-65-46004).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. Влияние инсулинорезистентности на нарушение метаболизма глюкозы в миндалине головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. Бюллетень сибирской медицины. 2017а. 6: 1–5.
- Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. Поведенческий фенотипический анализ животных с генетической моделью болезни Альцгеймера. Биомедицина. 2017б. 3: 47–59.
- Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. Инсулинорезистентность в развитии нарушений сложных форм поведения и памяти при хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа. Нейронаука для медицины и психологии: XIII Международный Междисциплинарный Конгресс (Судак, Крым, Россия, 30 мая – 10 июня 2017 года). 2017. с. 128–129.
- Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Черных А.И., Салмина А.Б. Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций и социального взаимодействия у мышей с возрастзависимой нейродегенерацией. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. 12 (2): 27–32.
- Abe Y., Ikegawa N., Yoshida K., Muramatsu K., Hattori S., Kawai K., Murakami M., Tanaka T., Goda W., Goto M., Yamamoto T., Hashimoto T., Yamada K., Shibata T., Misawa H., Mimura M., Tanaka K.F., Miyakawa T., Iwatsubo T., Hata J.-I., Niikura T., Yasu M. Behavioral and electrophysiological evidence for a neuroprotective role of aquaporin-4 in

- the 5xFAD transgenic mice model. *Acta Neuropathol Commun.* 2020. 8 (1): 67.
- Adams S.J., Crook R.J.P., Deture M., Randle S.J., Innes A.E., Yu X.Z., Lin W.-L., Dugger B.N., McBride M., Hutton M., Dickson D.W., McGowan E. Overexpression of wild-type murine tau results in progressive tauopathy and neurodegeneration. *Am J Pathol.* 2009. 175 (4): 1598–1609.
- Ahlemeyer B., Halupczok S., Rodenberg-Frank E., Valerius K.-P., Baumgart-Vogt E. Endogenous Murine Amyloid- β Peptide Assembles into Aggregates in the Aged C57BL/6J Mouse Suggesting These Animals as a Model to Study Pathogenesis of Amyloid- β Plaque Formation. *J Alzheimers Dis.* 2018. 61 (4): 1425–1450.
- Arrozi A.P., Shukri S.N.S., Ngah W.Z.W., Yusof Y.A.M., Damanhuri M.H.A., Makpol S. Evaluation of the Expression of Amyloid Precursor Protein and the Ratio of Secreted Amyloid Beta 42 to Amyloid Beta 40 in SH-SY5Y Cells Stably Transfected with Wild-Type, Single-Mutant and Double-Mutant Forms of the APP Gene for the Study of Alzheimer's Disease Pathology. *Biochem Biotechnol.* 2017. 183 (3): 853–866.
- Babulal G.M., Chen S., Williams M.M., Trani J.F., Bakhshi P., Chao G.L., Stout S.H., Fagan A.M., Benzinger T.L.S., Holtzman D.M., Morris J.C., Roe C.M. Depression and Alzheimer's Disease Biomarkers Predict Driving Decline. *J Alzheimers Dis.* 2018. 66 (3): 1213–1221.
- Bagyinszky E., Park S.A., Kim H.J., Choi S.H., An S.S., Kim S.Y. PSEN1 L226F mutation in a patient with early-onset Alzheimer's disease in Korea. *Clin Interv Aging.* 2016. 11: 1433–1440.
- Bories C., Guitton M.J., Julien C., Tremblay C., Vandal M., Msaid M., De Koninck Y., Calon F. Sex-dependent alterations in social behaviour and cortical synaptic activity coincide at different ages in a model of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2012. 7 (9): 1–8.
- Caldwell A.B., Liu Q., Schroth G.P., Galasko D.R., Yuan S.H., Wagner S.L., Subramaniam S. Dedifferentiation and neuronal repression define familial Alzheimer's disease. *Sci Adv.* 2020. 6 (46): ea-ba5933.
- Canevelli M., Piscopo P., Talarico G., Vanacore N., Blaszynski A., Crestini A., Tosto G., Troili F., Lenzi G.L., Confaloni A., Bruno G. Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations: systematic review of literature and genotype-phenotype correlation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014. 42: 170–179.
- Cao Q., Wang W., Williams J.B., Yang F., Wang Z.-J., Yan Z. Targeting histone K4 trimethylation for treatment of cognitive and synaptic deficits in mouse models of Alzheimer's disease. *Sci Adv.* 2020. 6 (50): eabc8096.
- Chishti M.A., Yang D.S., Janus C., Phinney A.L., Horne P., Pearson J., Strome R., Zuker N., Lukacsovics J., French J., Turner S., Lozza G., Grilli M., Kunicki S., Morissette C., Paquette J., Gervais F., Bergeron C., Fraser P.E., Carlson G.A., George-Hyslop P.S., Westaway D. Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. *J Biol Chem.* 2001. 276 (24): 21562–21570.
- Creighton S.D., Mendell A.L., Palmer D., Kalisch B.E., MacLusky N.J., Prado V.F., Prado M.A.M., Winters B.D. Dissociable cognitive impairments in two strains of transgenic Alzheimer's disease mice revealed by a battery of object-based tests. *Sci Rep.* 2019. 9 (1): 57.
- Cruchaga C., Del-Aguila J.L., Saef B., Black K., Fernandez M.V., Budde J., Ibanez L., Deming Y., Kapoor M., Tosto G., Mayeux R.P., Holtzman D.M., Fagan A.M., Morris J.C., Bateman R.J., Goate A.M., Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), NIA-LOAD family study, Harari O. Polygenic risk score of sporadic late-onset Alzheimer's disease reveals a shared architecture with the familial and early-onset forms. *Alzheimers Dement.* 2018. 14 (2): 205–214.
- Cryan J.F., Mombereau C., Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005. 29 (4–5): 571–625.
- Cummings J., Ritter A., Rothenberg K. Advances in Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Diseases. *Curr Psychiatry Rep.* 2019. 21 (8): 79.
- D'Argenio V., Sarnataro D. New Insights into the Molecular Bases of Familial Alzheimer's Disease. *J Pers Med.* 2020. 10 (2): 26.
- DeBay D.R., Reid G.A., Macdonald I.R., Mawko G., Burrell S., Martin E., Bowen C.V., Darvesh S. Butyrylcholinesterase-knockout reduces fibrillar β -amyloid and conserves 18FDG retention in 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2017. 1671: 102–110.
- Devi L., Ohno M. Phospho-eIF2 α level is important for determining abilities of BACE1 reduction to rescue cholinergic neurodegeneration and memory defects in 5XFAD mice. *PLoS One.* 2010. 5 (9): e12974.
- Devi L., Ohno M. Mechanisms that lessen benefits of β -secretase reduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry.* 2013. 3 (7): e284.
- Devi L., Ohno M. A combination Alzheimer's therapy targeting BACE1 and neprilysin in 5XFAD transgenic mice. *Mol Brain.* 2015. 8: 19.
- Diekelmann S., Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010. 11 (2): 114–126.
- Eimer W.A., Vassar R. Neuron loss in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease correlates with intraneuronal A β 42 accumulation and Caspase-3 activation. *Mol Neurodegener.* 2013. 8: 2.

- Elder G.A., Sosa M.A.G., Gasperi R.D. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010. 77 (1): 69–81.
- Filali M., Lalonde R., Rivest S. Cognitive and non-cognitive behaviors in an APP^{swe}/PS1 bigenic model of Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav.* 2009. 8 (2): 143–148.
- Fjell A.M., Walhovd K.B. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci.* 2010. 21 (3): 187–221.
- Flanigan T.J., Xue Y., Rao S.K., Dhanushkodi A., McDonald M.P. Abnormal vibrissa-related behavior and loss of barrel field inhibitory neurons in 5xFAD transgenics. *Genes Brain Behav.* 2014. 13 (5): 488–500.
- Forrest S.L., Kril J.J., Stevens C.H., Kwok J.B., Hallupp M., Kim W.S., Huang Y., McGinley C.V., Werka H., Kiernan M.C., Götz J., Spillantini M.G., Hodges J.R., Ittner L.M., Halliday G.M. Retiring the term FTDP-17 as MAPT mutations are genetic forms of sporadic frontotemporal tauopathies. *Brain.* 2018. 141 (2): 521–534.
- Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol.* 2018. 66 (11): 377–386.
- Gerakis Y., Hetz C. Brain organoids: a next step for humanized Alzheimer's disease models? *Mol Psychiatry.* 2019. 24 (4): 474–478.
- Giannoni P., Arango-Lievano M., Neves I.D., Rousset M.-C., Baranger K., Rivera S., Jeanneteau F., Claeyssen S., Marchi N. Cerebrovascular pathology during the progression of experimental Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease, Elsevier.* 2016. 88: 107–117.
- Giau V.V., Bagyinszky E., Youn Y.C., An S.S.A., Kim S. APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int J Mol Sci.* 2019. 20 (19): 4757.
- Goate A. Segregation of a missense mutation in the amyloid beta-protein precursor gene with familial Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006. 9: 341–347.
- Gu L., Wu D., Tang X., Qi X., Li X., Bai F., Chen X., Ren Q., Zhang Z. Myelin changes at the early stage of 5XFAD mice. *Brain Res. Bull.* 2018. 137: 285–293.
- Héraud C., Goufak D., Ando K., Leroy K., Suain V., Yilmaz Z., Decker R.D., Authélet M., Laporte V., Octave J.-N., Brion J.-P. Increased misfolding and truncation of tau in APP/PS1/tau transgenic mice compared to mutant tau mice. *Neurobiol Dis.* 2014. 62: 100–112.
- Holcomb L., Gordon M.N., McGowan E., Yu X., Benkovic S., Jantzen P., Wright K., Saad I., Mueller R., Morgan D., Sanders S., Zehr C., O'Campo K., Hardy J., Prada C.M., Eckman C., Younkin S., Hsiao K., Duff K. Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med.* 1998. 4 (1): 97–100.
- Hüttenrauch M., Baches S., Gerth J., Bayer T.A., Weggen S., Wirths O. Nephilysin deficiency alters the neuropathological and behavioral phenotype in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015. 44 (4): 1291–1302.
- Jafari Z., Okuma M., Karem H., Mehla J., Kolb B.E., Mohajerani M.H. Prenatal noise stress aggravates cognitive decline and the onset and progression of beta amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2019. 77: 66–86.
- Jaffar S., Counts S.E., Ma S.Y., Dadko E., Gordon M.N., Morgan D., Mufson E.J. Neuropathology of mice carrying mutant APP (swe) and/or PS1(M146L) transgenes: alterations in the p75(NTR) cholinergic basal forebrain septohippocampal pathway. *Exp Neurol.* 2001. 170 (2): 227–243.
- Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013. 15 (4): 445–454.
- Janus C. Search strategies used by APP transgenic mice during navigation in the Morris water maze. *Learn Mem.* 2004. 11: 337–346.
- Johnson E.C.B., Ho K., Yu G.Q., Das M., Sanchez P.E., Djukic B., Lopez I., Yu X., Gill M., Zhang W., Paz J.T., Palop J.J., Mucke L. Behavioral and neural network abnormalities in human APP transgenic mice resemble those of App knock-in mice and are modulated by familial Alzheimer's disease mutations but not by inhibition of BACE1. *Mol Neurodegener.* 2020. 15 (1): 53.
- Juszczak G.R., Sliwa A.T., Wolak P., Tymosiak-Zielinska A., Lisowski P., Swiergiel A.H. The usage of video analysis system for detection of immobility in the tail suspension test in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006. 85 (2): 332–338.
- Kim H.Y., Lee D.K., Chung B.-R., Kim H.V., Kim Y. Intracerebroventricular Injection of Amyloid- β Peptides in Normal Mice to Acutely Induce Alzheimer-like Cognitive Deficits. *J Vis Exp.* 2016. 109: 53308.
- Kitazawa M., Medeiros R., Laferla F.M. Transgenic mouse models of Alzheimer disease: developing a better model as a tool for therapeutic interventions. *Curr Pharm Des.* 2012. 18 (8): 1131–1147.
- Köhler C.A., Magalhaes T.F., Oliveira J.M.M.P., Alves G.S., Knochel C., Oertel-Knöchel V., Pantel J., Carvalho A.F. Neuropsychiatric Disturbances in Mild Cognitive Impairment (MCI): A Systematic Review of Population-Based Studies. *Curr Alzheimer Res.* 2016. 13 (10): 1066–1082.
- Koolhaas J.M., Coppens C.M., de Boer S.F., Buwalda B., Meerlo P., Timmermans P.J.A. The resident-intruder paradigm: a standardized test for aggression, violence and social stress. *J Vis Exp.* 2013. 77: e4367.
- Kosel F., Hamilton J.S., Harrison S.L., Godin V., Franklin T.B. Reduced social investigation and in-

- creased injurious behavior in transgenic 5xFAD mice. *J. Neurosci. Res.* 2020.
- Kosel F., Torres Munoz P., Yang J.R., Wong A.A., Franklin T.B.* Age-related changes in social behaviours in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.* 2019. 362: 160–172.
- Lalonde R., Fukuchi K., Strazielle C.* Neurologic and motor dysfunctions in APP transgenic mice. *Rev Neurosci.* 2012. 23 (4): 363–379.
- Landel V., Baranger K., Virard I., Loriod B., Khrestchatisky M., Rivera S., Benech P., Féron F.* Temporal gene profiling of the 5XFAD transgenic mouse model highlights the importance of microglial activation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2014. 9: 33.
- Larner A.J.* Presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease: an update on genotype-phenotype relationships. *J Alzheimers Dis.* 2013. 37 (4): 653–659.
- Ledo J.H., Azevedo E.P., Clarke J.R., Ribeiro F.C., Figueiredo C.P., Foguel D., De Felice F.G., Ferreira S.T.* Correction: Amyloid-beta oligomers link depressive-like behavior and cognitive deficits in mice. *Mol Psychiatry.* 2020.
- Li X., Bao X., Wang R.* Experimental models of Alzheimer's disease for deciphering the pathogenesis and therapeutic screening. *Int J Mol Med.* 2016a. 37 (2): 271–283.
- Li X.Y., Men W.W., Zhu H., Lei J.F., Zuo F.X., Wang Z.J., Zhu Z.H., Bao X.J., Wang R.Z.* Age- and Brain Region-Specific Changes of Glucose Metabolic Disorder, Learning, and Memory Dysfunction in Early Alzheimer's Disease Assessed in APP/PS1 Transgenic Mice Using 18F-FDG-PET. *Int J Mol Sci.* 2016b. 17 (10): 1707.
- Lin B., Hasegawa Y., Takane K., Koibuchi N., Cao C., Kim-Mitsuyama S.* High-Fat-Diet Intake Enhances Cerebral Amyloid Angiopathy and Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease, Independently of Metabolic Disorders. *J Am Heart Assoc.* 2016. 5 (6): e003154.
- Lövheim H., Sandman P.O., Karlsson S., Gustafson Y.* Behavioral and psychological symptoms of dementia in relation to level of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2008. 20 (4): 777–789.
- Nyarko J.N.K., Quartey M.O., Baker G.B., Mousseau D.D.* Can Animal Models Inform on the Relationship between Depression and Alzheimer Disease? *Can J Psychiatry.* 2019. 64 (1): 18–29.
- Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Eldik L.V., Berry R., Vassar R.* Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: Potential factors in amyloid plaque formation. *J. Neurosci.* 2006. 26 (40): 10129–10140.
- O'Connor A., Weston P.S.J., Pavisic I.M., Ryan N.S., Collins J.D., Lu K., Crutch S.J., Alexander D.C., Fox N.C., Oxtoby N.P.* Quantitative detection and staging of presymptomatic cognitive decline in familial Alzheimer's disease: a retrospective cohort analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2020. 12 (1): 126.
- Ohno M., Chang L., Tseng W., Oakley H., Citron M., Klein W.L., Vassar R., Disterhoft J.F.* Temporal memory deficits in Alzheimer's mouse models: rescue by genetic deletion of BACE1. *Eur J Neurosci.* 2006. 23 (1): 251–260.
- Otvos L. Jr., Szendrei G.I., Lee V.M., Mantsch H.H.* Human and rodent Alzheimer beta-amyloid peptides acquire distinct conformations in membrane-mimicking solvents. *Eur J Biochem.* 1993. 211 (1–2): 249–257.
- Owona B.A., Zug C., Schluesener H.J., Zhang Z.-Y.* Amelioration of Behavioral Impairments and Neuropathology by Antiepileptic Drug Topiramate in a Transgenic Alzheimer's Disease Model Mice, APP/PS1. *Int J Mol Sci.* 2019. 20 (12): 3003.
- Park S.A., Han S.M., Kim C.E.* New fluid biomarkers tracking non-amyloid- β and non-tau pathology in Alzheimer's disease. *Exp Mol Med.* 2020. 52 (4): 556–568.
- Patel S., Grizzell J.A., Holmes R., Zeitlin R., Solomon R., Sutton T.L., Rohani A., Charry L.C., Iarkov A., Mori T., Moran V.E.* Cotinine halts the advance of Alzheimer's disease-like pathology and associated depressive-like behavior in Tg6799 mice. *Front. Aging Neurosci.* 2014. 6: 162.
- Perl D.P.* Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010. 77 (1): 32–42.
- Petrasek T., Vojtechova I., Lobellova V., Popelikova A., Janikova M., Brozka H., Houdek P., Sladek M., Sumova A., Kristofikova Z., Vales K., Stuchlik A.* The McGill Transgenic Rat Model of Alzheimer's Disease Displays Cognitive and Motor Impairments, Changes in Anxiety and Social Behavior, and Altered Circadian Activity. *Front Aging Neurosci.* 2018. 10: 250.
- Poe G.R., Walsh C.M., Bjorness T.E.* Cognitive neuroscience of sleep. *Prog Brain Res.* 2010. 185: 1–19.
- Poon C.H., Wang Y., Fung M.-L., Zhang C., Lim L.W.* Rodent Models of Amyloid-Beta Feature of Alzheimer's Disease: Development and Potential Treatment Implications. *Aging Dis.* 2020. 11 (5): 1235–1259.
- Pratap A.A., Holsinge R.M.D.* Altered Brain Leptin and Leptin Receptor Expression in the 5XFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020. 13 (11): 401.
- Preuss C., Pandey R., Piazza E., Fine A., Uyar A., Perumal T., Garceau D., Kotredes K.P., Williams H., Mangravite L.M., Lamb B.T., Oblak A., Howell G.R., Sasner M., Logsdon B.A., MODEL-AD Consortium, Carter G.W.* A novel systems biology approach to evaluate mouse models of late-onset Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2020. 15 (1): 67.

- Price J.L., Ko A.I., Wade M.J., Tsou S.K., McKeel D.W., Morris J.C. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001. 58 (9): 1395–1402.
- Reinhardt S., Schuck F., Grösgen S., Riemenschneider M., Hartmann T., Postina R., Grimm M., Endres K. Unfolded protein response signaling by transcription factor XBP-1 regulates ADAM10 and is affected in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2014. 28 (2): 978–997.
- Resnick B., Galik E., Kolanowski A., VanHaitsma K., Boltz M., Zhu S., Ellis J., Behrens L., Eshraghi K. Gender differences in presentation and management of behavioral and psychological symptoms associated with dementia among nursing home residents with moderate to severe dementia. *J Women Aging.* 2020. 1–18.
- Rice J.P., Wallace D.G., Hamilton D.A. Lesions of the hippocampus or dorsolateral striatum disrupt distinct aspects of spatial navigation strategies based on proximal and distal information in a cued variant of the Morris water task. *Behav Brain Res.* 2015. 289: 105–117.
- Roh J.H., Jiang H., Finn M.B., Stewart F.R., Mahan T.E., Cirrito J.R., Heda A., Snider B.J., Li M., Yanagisawa M., de Lecea L., Holtzman D.M. Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Exp. Med.* 2014. 211 (3): 2487–2496.
- Sadleir K.R., Popovic J., Vassar R. ER stress is not elevated in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem.* 2018. 293(48): 18434–18443.
- Samaey C., Schreurs A., Stroobants S., Balschun D. Early Cognitive and Behavioral Deficits in Mouse Models for Tauopathy and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2019. 11: 335.
- Scheltens P., Blennow K., Breteler M.M., de Strooper B., Frisoni G.B., Salloway S., Van der Flier W.M. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016. 388 (10043): 505–517.
- Schneider F., Baldauf K., Wetzel W., Reymann K.G. Behavioral and EEG changes in male 5xFAD mice. *Physiol Behav.* 2014. 135: 25–33.
- Sethi M., Joshi S.S., Webb R.L., Beckett T.L., Donohue K.D., Murphy M.P., O'Hara B.F., Duncan M.J. Increased fragmentation of sleep-wake cycles in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2015. 290: 80–89.
- Sommer B., Sturchler-Pierrat C., Abramowski D., Wiederhold K.H., Calhoun M., Jucker M., Kelly P., Staufenbiel M. Transgenic approaches to model Alzheimer's disease. *Rev Neurosci.* 2000. 11 (1): 47–51.
- Strassnig M., Ganguli M. About a peculiar disease of the cerebral cortex: Alzheimer's original case revisited. *Psychiatry (Edgmont).* 2005. 2 (9): 30–33.
- Volloch V., Olsen B., Rits S. Alzheimer's Disease is Driven by Intraneuronally Retained Beta-Amyloid Produced in the AD-Specific, β APP-Independent Pathway: Current Perspective and Experimental Models for Tomorrow. *Ann Integr Mol Med.* 2020. 2 (1): 90–114.
- Vorhees C.V., Williams M.T. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature protocols.* 2006. 1 (2): 848–858.
- Walker J.M., Fowler S.W., Miller D.K., Sun A.Y., Weisman G.A., Wood W.G., Sun G.Y., Simonyi A., Schachtman T.R. Spatial learning and memory impairment and increased locomotion in a transgenic amyloid precursor protein mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2011. 222 (1): 169–175.
- Wirhth O., Zampar S. Neuron Loss in Alzheimer's Disease: Translation in Transgenic Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 2020. 21 (21): 8144.
- Xiao N.A., Zhang J., Zhou M., Wei Z., Wu X.L., Dai X.M., et al., Zhu Y.-G., Chen X.-C. Reduction of glucose metabolism in olfactory bulb is an earlier Alzheimer's disease-related biomarker in 5XFAD mice. *Chin. Med. J.* 2015. 128 (16): 2220–2227.
- Xu W., Xu F., Anderson M.E., Kotarba A.E., Davis J., Robinson J.K., Nostrand W.E. Cerebral microvascular rather than parenchymal amyloid- β protein pathology promotes early cognitive impairment in transgenic mice. *J Alzheimers Dis.* 2014. 38 (3): 621–632.
- Yan H., Pang P., Chen W., Zhu H., Henok K.A., Li H., Wu Z., Ke X., Wu J., Zhang T., Pan K., Pei L., Han Y., Lu Y. The Lesion Analysis of Cholinergic Neurons in 5XFAD Mouse Model in the Three-Dimensional Level of Whole Brain. *Mol Neurobiol.* 2018. 55 (5): 4115–4125.
- Yamazaki H., Jin Y., Tsuchiya A., Kanno T., Nishizaki T. Adipose-derived stem cell-conditioned medium ameliorates antidepressant-related behaviors in the mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2015. 609: 53–57.
- Zhang F., Wei J., Li X., Ma C., Gao Y. Early Candidate Urine Biomarkers for Detecting Alzheimer's Disease Before Amyloid- β Plaque Deposition in an APP (swe)/PSEN1dE9 Transgenic Mouse Model. *J Alzheimers Dis.* 2018. 66 (2): 613–637.
- Zhang W., Jiao B., Xiao T., Liu X., Liao X., Xiao X., Guo L., Yuan Z., Yan X., Tang B., Shen L. Association of rare variants in neurodegenerative genes with familial Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020. 7 (10): 1985–1995.
- Zhao Q.F., Tan L., Wang H.F., Jiang T., Tan M.S., Tan L., Xu W., Li J.Q., Wang J., Lai T.J., Yu J.T. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016. 190: 264–271.

FEATURES OF THE DEVELOPMENT AND ANALYSIS OF DISORDERS OF SOCIAL BEHAVIOR AND COGNITIVE FUNCTIONS IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE

**Y. V. Gorina^{a,b,#}, A. B. Salmina^{a,b}, D. P. Chernyuk^a, A.V. Bolshakova^a, P. M. Balaban^{a,c},
I. B. Bezprozvanny^{a,d}, and O. L. Vlasova^a**

^a *Laboratory of Molecular Neurodegeneration, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia*

^b *Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia*

^c *Laboratory of Cellular Neurobiology of Learning, Institute of Higher Nervous Activity, Moscow, Russia*

^d *Department of Physiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA*

[#]*e-mail: yana_20@bk.ru*

Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disease worldwide, with significant negative social and economic consequences. Despite numerous studies of the pathogenesis of the disease, neuropathological mechanisms remain completely unclear, and modern methods of treatment are not sufficiently effective. In recent decades, genetic models of Alzheimer's disease in rodents have been used to study in detail the molecular mechanisms of the disease. This is critical for her early diagnosis and effective therapy. Taking into account the significant effect of beta-amyloid on the manifestation of behavioral disorders and the development of cognitive dysfunction, in this review we present a detailed characterization of the transgenic 5xFAD mouse model as the most valuable and necessary tool for studying the main mechanisms underlying cognitive and mental disorders in Alzheimer's disease, as well as their relationship with the cerebral microenvironment.

Keywords: Alzheimer's disease, genetic models in rodents, 5xFAD mouse model, behavior