

## ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

# ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ИММУНОТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Смирнова А.А., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г.

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, 197376, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Когнитивные нарушения (КН) представляют серьезную проблему современного общества. Наиболее частыми причинами развития КН являются нейродегенеративные заболевания (прежде всего, болезнь Альцгеймера (БА) и цереброваскулярные расстройства). В настоящее время стратегия терапии этих заболеваний имеет ограниченную эффективность в отношении восстановления когнитивных функций и течения болезни, хотя и способна замедлять темпы когнитивного снижения.

Понимание иммунопатогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний определяет новые мишени и подходы к лечению. Подавление нейровоспаления целесообразно уже на ранних стадиях когнитивного снижения, когда информативность рутинного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов недостаточна для уточнения причин КН.

Статья суммирует современные представления об иммунопатогенезе БА и хронической церебральной ишемии (ХЦИ). Механизм развития нейровоспаления представлен как каскад последовательных событий, замыкающихся в конечном итоге в самоподдерживающийся воспалительный ответ. В качестве потенциальных точек приложения иммуномодулирующей терапии рассмотрены молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением, и воспринимающие их специфические рецепторы (паттерн-распознающие рецепторы), внутриклеточная передача сигнала в микроглиальных клетках, цитокины и адгезионные молекулы. Приведены сведения о современном уровне разработанности иммунотерапии БА и ХЦИ и дальнейшие перспективы ее применения.

**Ключевые слова:** нейровоспаление, болезнь Альцгеймера, церебральная ишемия, когнитивные нарушения, иммунотерапия, иммуномодулирующая терапия.

**Для цитирования:** Смирнова А.А., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г. Иммунопатогенез и подходы к разработке иммунотерапии нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний с когнитивными нарушениями. Современное состояние проблемы и перспективы. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(5):4–15. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-4-15

**Для корреспонденции:** Прахова Лидия Николаевна, e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Смирнова А.А., <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>

Прахова Л.Н., <https://orcid.org/0000-0002-4776-2999>

Ильвес А.Г., <https://orcid.org/0000-0002-9822-5982>

## IMMUNOPATHOGENESIS AND IMMUNOTHERAPEUTIC APPROACHES OF NEURODEGENERATIVE AND CEREBROVASCULAR DISEASES WITH COGNITIVE IMPAIRMENT. THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS

Smirnova A.A., Prakhova L.N., Ilves A.G.

N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (IHB RAS), 197376, Saint Petersburg, Russia

**Abstract.** Cognitive impairments (CI) are a serious problem in modern society, because they significantly reduce patients' quality of life and tend to progress. Age-related diseases such as neurodegenerative — first of all Alzheimer's disease (AD) and cerebrovascular disorders are key causes leading to CI. At present, approaches to treating these diseases have limited effectiveness in restoring cognitive functions, and do not change disease course, although they can slow cognitive decline.

Understanding the immunopathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases defines new targets and approaches to their treatment. In addition, suppression of neuroinflammation is advisable in the cases of early non-clarified cognitive decline, when information from routine medical, laboratory and instrumental examination of patients is insufficient to identify the causes of CI.

This article summarizes current understanding of the immunopathogenesis of AD and chronic cerebral ischemia. The mechanism of neuroinflammation is presented as a cascade of sequential events that are closed in a self-perpetuating

*inflammatory response in the end. So called damage-associated molecular patterns, specific receptors that can bind them (pattern recognition receptors), intracellular signal transduction in microglia, cytokines and adhesion molecules are considered as potential points of application of immunomodulatory therapy. The review provides information on the current level of development of immunotherapy of AD, chronic cerebral ischemia and offers the prospect of its application.*

**К е y w o r d s :** neuroinflammation, Alzheimer's disease, cerebral ischemia, cognitive impairment, immunotherapy, immunomodulatory therapy.

**For citation:** Smirnova A.A., Prakhova L.N., Ilves A.G. Immunopathogenesis and immunotherapeutic approaches of neurodegenerative and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. The current state of the problem and prospects. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(5):4–15. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-4-15

**For correspondence:** Prakhova Lidia Nikolaevna, Dr. Med. Sci., Head of the laboratory of neurorehabilitation; e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study was carried out within the framework of the State Task.

#### **Information about authors**

Smirnova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>

Prakhova L.N., <https://orcid.org/0000-0002-4776-2999>

Ilves A.G., <https://orcid.org/0000-0002-9822-5982>

Received 14.04.2021

Accepted 17.06.2021

**Сокращения:** Аβ — β-амилоид; АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; БА — болезнь Альцгеймера; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; КИ — клиническое исследование; КН — когнитивные нарушения; КШОПС — краткая шкала оценки психического статуса; НФК — нейрофибрилярные клубки; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; ХЦИ — хроническая церебральная ишемия; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ЦНС — центральная нервная система; APP — amyloid precursor protein, белок — предшественник амилоида; CD — cluster of differentiation, кластер дифференцировки; DAMPs — danger/damage/death-associated molecular patterns, молекулы, ассоциированные с повреждением; FDA — Food and Drug Administration, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; HMGB1 — high-mobility group box 1, белок 1-й высокоподвижной группы; IL — interleukin, интерлейкин; IL-1RA — interleukin-1 receptor antagonist, антагонист рецептора IL-1; MMSE — Mini-Mental State Examination, краткая шкала оценки психического статуса; NF-κB — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, транскрипционный фактор κB; NLRP3 — nucleotide binding oligomerization domain (NOD)-like receptor protein 3, нуклеотид-связывающий домен олигомеризации-подобный рецепторный протеин 3; PRRs — pattern recognition receptors, образ(паттерн)-распознающие рецепторы; RAGE — receptor for advanced glycation endproducts, рецептор конечных продуктов неферментативного гликозилирования; TGF-β — tumor necrosis factor beta, трансформирующий фактор роста β; TLR — toll-like receptors, толл-подобные рецепторы; TNF-α — transforming growth factor alpha, фактор некроза опухоли α.

**Введение.** Высокая распространенность, медико-социальная и экономическая значимость когнитивных нарушений (КН) определяет их актуальность для современной медицины. Риск развития нарушений когнитивных функций нарастает по мере старения [1, 2]. Распространенность деменции — тяжелого когнитивного снижения с утратой возможности самообслуживания — экспоненциально возрастает с увеличением возраста и удваивается каждые пять лет после 65 лет [2]. Наиболее распространенными причинами развития КН являются возраст-зависимые заболевания: болезнь Альцгеймера (БА) и цереброваскулярные нарушения, приводящие к хронической церебральной ишемии (ХЦИ). Неотъемлемым атрибутом патогенеза этих заболеваний выступает нейровоспаление, которое существенно влияет на степень повреждения головного мозга [3, 4]. Результаты полногеномных исследований продемонстрировали, что ряд генов, связанных с БА с поздним началом, участвуют в формировании воспаления [5, 6]. При БА и церебральной ишемии обнаруживается микроглиальная активация [7–9], повышение синтеза провоспалительных цитокинов в паренхиме головного мозга с последующим повышением их уровней в периферической крови — фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α), интерлейкинов-1β, -6 (interleukin, IL), трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor beta, TGF-β) при БА [10]; TNF-α, IL-6, IL-8 при церебральной ишемии [11] и в цереброспинальной жидкости (TGF-β при БА [10]). Часто наблюдаемая ассоциация хронической церебральной гипоперфузии с началом и прогрессированием БА может быть следствием общности ряда их патогенетических звеньев [3, 12].

В настоящее время лечение БА носит симптоматический характер, а терапия ХЦИ основывается

на коррекции факторов риска. Выявление значимого вклада нейровоспаления в развитие и прогрессирование этих заболеваний определяет перспективность разработки иммуномодулирующей стратегии в подходах к терапии. Кроме того, адекватная модуляция иммунного ответа может оказаться полезной и в случае острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), поскольку постинсультное нейровоспаление является причиной замедленной фазы нейрональной гибели в зоне пенумбры [13].

Данный обзор состоит из двух частей. В первой части кратко описан механизм нейровоспаления и особенности его развития при БА и церебральной ишемии. Вторая часть посвящена основным направлениям разработки иммуномодулирующей терапии указанных нозологий.

Нейровоспаление представляет собой иммунную реакцию на повреждение центральной нервной системы (ЦНС) любого генеза. Эволюционно запрограммированные репаративные эффекты микроглии и астроцитов могут быть реализованы в ситуации острого нейровоспаления при локальных процессах [3]. Хроническое нейровоспаление (которое в данной статье будет обозначено как нейровоспаление) существенно отличается от активации иммунной системы при «классических» нейровоспалительных заболеваниях, например рассеянном склерозе и энцефалитах, характеризуется выраженной реакцией врожденного иммунитета (резидентной микроглии, периваскулярных макрофагов, клеток моноцитарно-макрофагального ряда) и меньшим вовлечением адаптивного звена иммунного ответа — Т- и В-лимфоцитов [14, 15]. Длительная стимуляция глиальных клеток стрессовыми факторами в условиях нейродегенеративного заболевания или хронической церебральной гипоперфузии приводит к аномально высокой секреции цитокинов, хемокинов, дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повышенной инфильтрации ЦНС циркулирующими иммунными клетками и в конечном итоге гибели нервных клеток [16, 17].

Представление нейровоспаления как каскада следующих друг за другом событий удобно для идентификации терапевтических мишеней (рис. 1). Иницирующим шагом в процессе нейровоспаления является активация микроглии эндогенными молекулами, ассоциированными с повреждениями (danger/damage/death-associated molecular patterns, DAMPs) через образ-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs) [16, 18], важными представителями которых являются пуринергические рецепторы, толл-подобные рецепторы 2-го и 4-го типа (toll-like receptors, TLR2 и TLR4) [6, 19], а также рецепторы конечных продуктов неферментативного гликозилирования (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) [16, 19]. Связывание патогенов, инфекционных агентов, нейротоксинов, DAMPs, в том числе модифицированных или неправильно упакованных белков, с PRRs на поверхности микроглии активирует внутренние пути передачи сигнала, наиболее значимым из которых является

транскрипционный фактор  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B) [19, 20]. Активация NF- $\kappa$ B, в свою очередь, обеспечивает повышение экспрессии генов — регуляторов продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), хемокинов, индуцибельных энзимов: индуцибельной синтазы оксида азота и циклооксигеназы-2 с продукцией оксида азота (II), перекиси водорода, простагландина E<sub>2</sub> [8]. Описанное изменение микроокружения в нервной ткани стимулирует также активацию астроцитов и эндотелиальных клеток нейроваскулярных единиц с продукцией ими провоспалительных факторов [21]. Активированные эндотелиальные клетки имеют повышенную экспрессию молекул адгезии и хемоаттрактантов. Вовлечение в воспалительный процесс компонентов, организующих барьерные структуры ЦНС, приводит к нарушению целостности ГЭБ, барьера между кровью и ликвором, инфильтрации паренхимы головного мозга иммунными клетками из периферической крови [22], облегчая условия презентации антигенов Т-клеткам и запуская адаптивный иммунный ответ.

Провоспалительные факторы (TNF- $\alpha$ , свободные радикалы и другие), мигрировавшие в ЦНС лейкоциты способны повреждать нейроны и глиальные клетки, пополняя пул DAMPs и формируя самоподдерживающийся процесс, своего рода «порочный круг» [17].

Важно отметить, что гиперактивированные глиальные клетки (обладающие так называемым провоспалительным M1-фенотипом) утрачивают свои гомеостатические функции (присущие M2-фенотипу) [23]. Они перестают синтезировать в достаточном количестве нейротрофические факторы, а также хуже утилизируют неправильно сконформированные протеины и продукты тканевого обмена [24].

#### **Иммунопатогенез БА**

Прогрессирующую нейродегенерацию при БА связывают с избыточной внеклеточной аккумуляцией нейротоксического  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ ) и внутриклеточным накоплением нейрофибриллярных клубков (НФК), составленных из гиперфосфорилированного тау-протеина [20]. Данные аутопсий [25, 26], а также результаты применения позитронно-эмиссионной томографии с радиоактивным индикатором для тау-протеина [27, 28] выявили корреляцию между агрегированным тау-белком, НФК и КН у пациентов с БА. Предполагается, что церебральный амилоидоз предшествует таупатии и запускает ее развитие через нейровоспаление [29]. Недавнее исследование E. Takada и соавт. показало, что фибриллы A $\beta$ 42 провоцируют запуск воспалительного сигналинга через различные PRRs с последующим апоптозом [30]. Микроглиальная активация повышает фосфорилирование тау-протеина и формирование НФК [31].

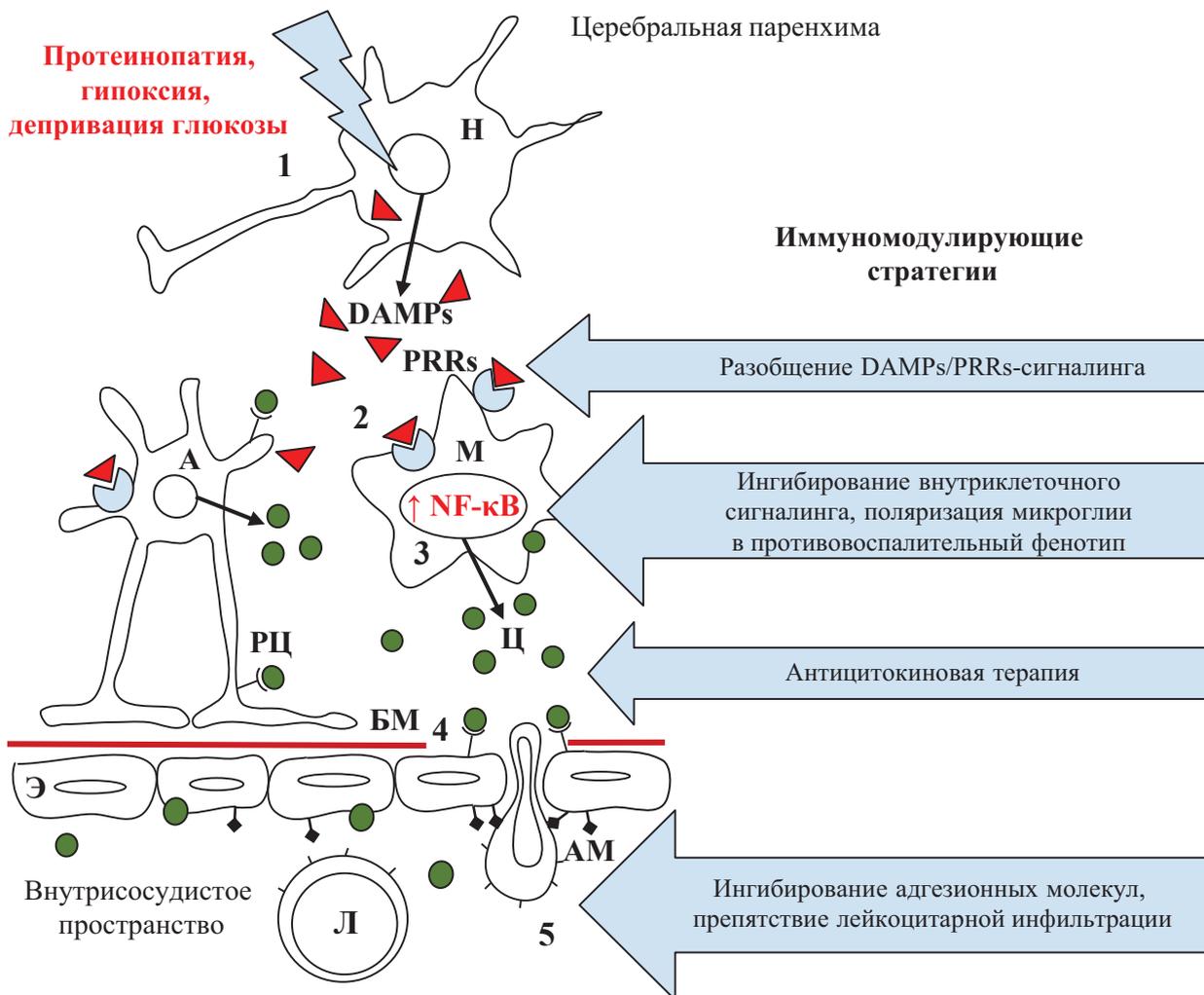
Помимо активации врожденного иммунного ответа A $\beta$  способен выступать в роли аутоантигена, запуская адаптивный иммунный ответ, что подтверждается обнаружением у пациентов с БА циркулирующих A $\beta$ -реактивных В- и Т-клеток [32, 33]. На развернутых стадиях БА в периферической крови

отмечается повышение концентрации Т-хелперов 17-го типа и снижение Т-регуляторных клеток [34].

*Иммунопатогенез церебральной ишемии*

В условиях церебральной ишемии поврежденные и/или погибающие нейроны и глиальные клетки генерируют свободные радикалы и высвобождают DAMPs внутриклеточного генеза: белок с высокой электрофоретической подвижностью — белок 1-й высокоподвижной группы (high-mobility group box 1, HMGB1) [35], белки теплового шока [36],

аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ) [37]. Лизосомальные протеазы погибших клеток, осуществляют деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса, формируя DAMPs внеклеточного генеза [38]. При артериальной окклюзии воспалительные реакции происходят не только в пределах церебральной паренхимы, но и в интра- и периваскулярном пространствах [39]. Развивается механическое, гемодинамическое повреждение эндотелия, нарушение реологических показателей крови, активация



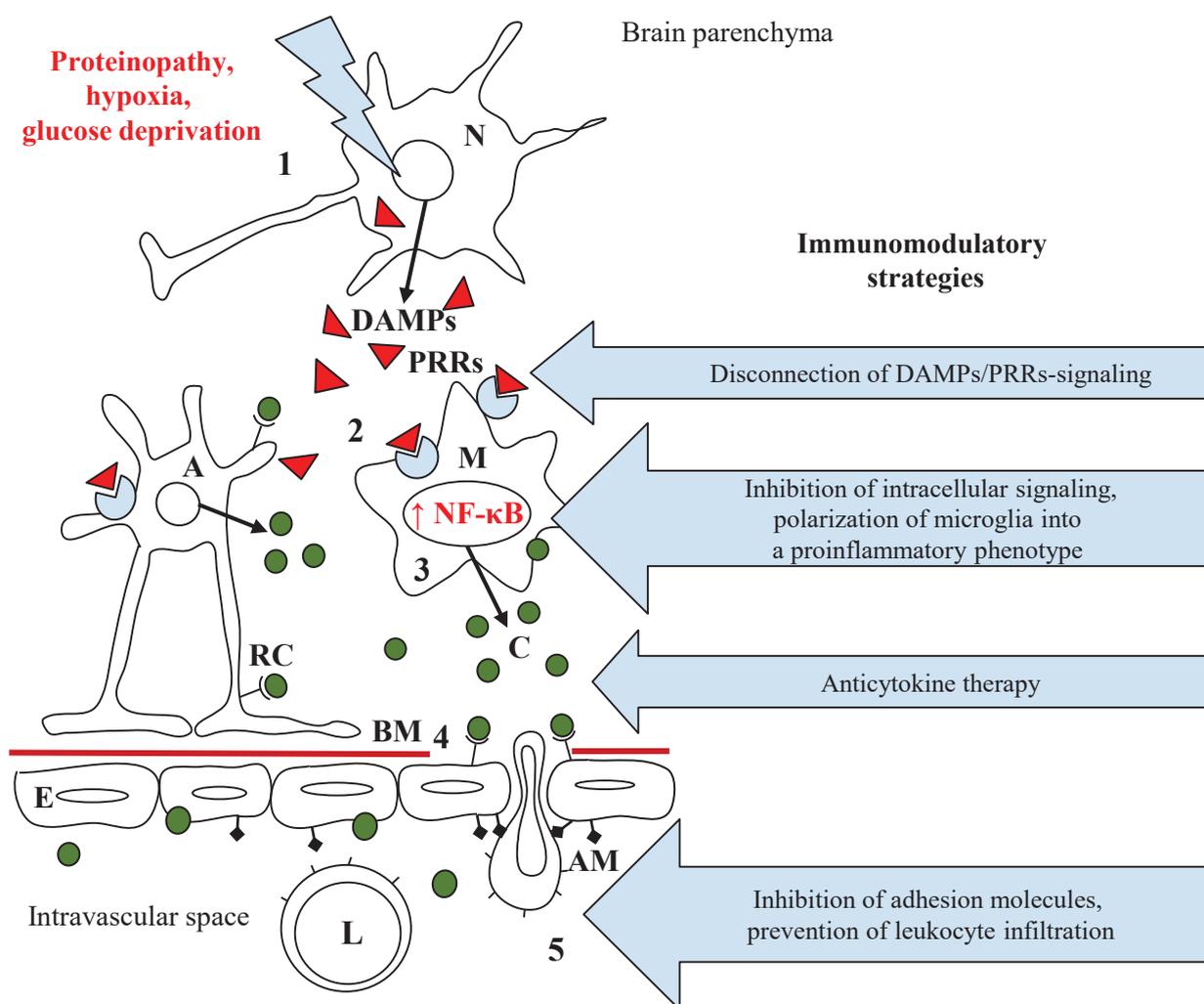
**Рис. 1.** Схематичное представление развития нейровоспаления на уровне гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)/нейроваскулярной единицы при нейродегенеративной патологии, церебральной ишемии и точки приложения иммуномодулирующих стратегий.

В условиях стресса (протеинопатия, гипоксия, депривация глюкозы) поврежденные, погибающие нейроны и глиальные клетки генерируют свободные радикалы, высвобождают DAMPs (1). DAMPs связываются с PRRs на поверхности микроглии и астроцитов (2) и индуцируют пути передачи внутриклеточного сигнала, NF-κB, поляризацию микроглии и астроцитов в провоспалительный фенотип с усилением экспрессии генов — регуляторов продукции цитокинов и других провоспалительных факторов (3). Провоспалительные медиаторы также повышают экспрессию адгезионных молекул на поверхности эндотелиальных клеток (4). Нарушение ГЭБ и активация клеток церебральных сосудов делают возможными ролинг и адгезию лейкоцитов на просветной (люминальной) поверхности кровеносных сосудов и затем перемещение их из сосудистого компартмента в церебральную паренхиму (5). Мигрировавшие клетки белой крови с активированной микроглией и астроцитами могут поддерживать их взаимную активацию, генерируют провоспалительные молекулы, что в конечном итоге результирует в самоподдерживающийся воспалительный ответ. Дополнительные пояснения можно найти в тексте статьи. Красная стрелка (↑) указывает на усиление регуляции уровня молекулы. Жирные стрелки иллюстрируют секрецию молекул из клеток в межклеточное пространство. Синие стрелки указывают стратегии иммуномодулирующей терапии. Н — нейрон; М — микроглия; А — астроцит; Э — эндотелиальная клетка; Л — лейкоцит; БМ — базальная мембрана; DAMPs — danger-/damage-/death-associated molecular patterns, молекулы — «сигналы опасности»; PRRs — pattern recognition receptors, паттерн-распознающие рецепторы; Ц — цитокин; РЦ — рецепторы к цитокинам; АМ — адгезионные молекулы; NF-κB — нуклеарный фактор κB

коагуляционного каскада, высвобождение цитокинов и липидных медиаторов из активированных тромбоцитов. Эти события также активируют эндотелиальные клетки, индуцируют экспрессию молекул адгезии на их поверхности [9]. В периваскулярных пространствах компоненты комплемента побуждают тучные клетки к дегрануляции, выбросу цитокинов, гистамина, протеаз, повышающих проницаемость ГЭБ [9, 40]. Вследствие нарушения целостности ГЭБ воспалительные сигналы и антигены ЦНС попадают в системный кровоток, достигая отдаленных лимфоидных органов. Церебральные антигены,

будучи новыми для иммунной системы, могут привести к развитию аутоиммунного ответа [41]. Так, сенсibilизированные к антигенам мозга Т-клетки были обнаружены у пациентов с лейкоареозом [42].

Следует отметить, что сведения о формировании нейровоспаления при цереброваскулярной болезни (ЦВБ) получены при изучении фокальной церебральной ишемии у животных, поскольку моделирование ХЦИ представляется затруднительным. Следовательно, не исключено наличие погрешности при оценке степени нейровоспаления при ХЦИ хронической церебральной ишемии.



**Fig. 1.** Schematic representation of the development of neuroinflammation at the blood–brain barrier (BBB)/neurovascular unit level in neurodegenerative pathology, cerebral ischemia and the points of application of immunomodulatory strategies.

In the setting of proteinopathy, hypoxia or glucose deprivation, injured, dying neurons and glial cells generate free radicals, release DAMPs (1). DAMPs bind PRRs on the surface of microglia and astrocytes (2) and induce intracellular signal transduction pathways, NF-κB, polarization of microglia and astrocytes into a proinflammatory phenotype with increased expression of genes regulating the production of cytokines and other proinflammatory factors (3). Inflammatory mediators also upregulate adhesion molecule expression on the surfaces of endothelial cells (4). Disruption of the BBB and activation of the cells of the cerebral vasculature allow leukocytes rolling and adhesion at the luminal side of the blood vessel and then its transmigration from the vascular compartment to the brain parenchyma (5). Migrated white blood cells along with activated microglia and astrocytes may sustain their reciprocal activation, generate proinflammatory molecules that ultimately results in a self-perpetuating inflammatory response. Additional explanations can be found in the article text. The red arrow (↑) indicates upregulation of molecule level. Bold arrows illustrate secretion of molecules from cells to intercellular space. Blue arrows indicate immunomodulatory therapy strategies. N — neuron; M — microglia; A — astrocyte; E — endothelial cell; L — leukocyte; BM — basement membrane; DAMPs — danger-/damage-/death-associated molecular patterns, molecules-“danger signals”; PRRs — pattern recognition receptors; C — cytokine; RC — receptors for cytokines; AM — adhesive molecules; NF-κB — nuclear factor κB

## Иммуномодулирующие подходы терапии неврологических заболеваний

Как уже упоминалось выше, ключевым элементом нейровоспаления является гиперактивация глияльных клеток. Предупредить ее возможно либо через разобщение DAMP/PRR-сигналинга, либо ингибированием внутриклеточных путей передачи сигнала (главным образом, NF-κB). Ограничение микроглияльной активации предотвращает развитие последующих событий воспалительного каскада.

### А. Нейтрализация DAMPs, лигандов для PRRs

#### 1. Антиамилоидный подход

Поскольку неправильно сконформированные формы Аβ и тау-протеина рассматриваются также как варианты DAMPs, их элиминация способна препятствовать развитию нейровоспаления.

Повышение элиминации Аβ из ЦНС возможно при помощи вакцинации и пассивной иммунизации моноклональными антителами [43]. Испытания анти-β-амилоидной вакцины AN1792 были остановлены на II фазе из-за развития асептических менингоэнцефалитов [44]. Недостаточную эффективность показали антиамилоидные антитела понезумаб [45], бапинеизумаб [46]. Продолжается разработка и исследования новых препаратов данной группы (соланезумаб, гантенерумаб, кренезумаб) [47]. В настоящий момент завершена II фаза рандомизированного клинического исследования (РКИ) донанемаба среди пациентов с ранними клиническими симптомами БА и отложением Аβ и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT03367403). Первичные результаты применения донанемаба показали его способность замедлять темпы когнитивного снижения и утраты независимости пациентов в повседневной деятельности [48], однако подробные результаты исследования до настоящего момента не опубликованы. 7 июня 2021 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило первый препарат для патогенетической терапии БА адуканумаб. Учитывая противоречивые результаты в рамках РКИ, препарат получил только временное разрешение на применение, и фирма-производитель обязана провести четвертую, пострегистрационную фазу РКИ. Ожидается, что решение вопросов аутоиммунного ответа на вакцинацию и затрудненного преодоления ГЭБ моноклональными антителами при пассивной иммунизации может повысить эффективность анти-Аβ-иммунотерапии [49], особенно на продромальных и ранних стадиях семейной формы БА, у бессимптомных лиц с высоким риском развития заболевания [47].

Ограничить амилоидную нагрузку на ЦНС можно путем купирования aberrантной продукции Аβ. Однако модуляция активности ферментов протеолиза белка — предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) ограничивается развитием нежелательных побочных эффектов (токсичность, ослабление противоопухолевой защиты) и неэффективностью в отношении коррекции когнитивных

функций, несмотря на снижение амилоидного бремени в ЦНС, по данным опубликованных РКИ II и III фазы [50].

#### 2. Терапия, направленная на тау-протеин

Для борьбы с таупатией разрабатываются следующие пути: 1) ингибирование тау-фосфорилирования/ацетилирования (формирования токсичных форм тау-протеина); 2) увеличение стабилизации микротрубочек; 3) увеличение клиренса тау-протеина; 4) ингибирование агрегации тау-белка [51].

Наиболее перспективными представляются 2 последних направления. *In vivo* активная иммунизация вакциной AADvac1 и пассивная иммунизация антителами против фосфорилированного тау эффективно редуцировали таупатии и способствовали функциональному улучшению у мышей [52]. Безопасность данных препаратов у людей оценена в РКИ I фазы [51]. В настоящий момент проводится клиническое исследование (КИ) анти-тау антитела ВРВ092 II фазы среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями вследствие БА или легкой стадией БА (NCT03352557), ведется набор в I фазу КИ для вакцины АС1-35.030 против таупатии (NCT04445831). Применение ингибиторов агрегации тау-протеина способно облегчить клиренс фосфорилированного тау [53]. В частности, вероятно, низкие дозы дериватов метиленового синего, гидрометилтионина, TRx0237, с повышенной биодоступностью в качестве монотерапии БА могут замедлить снижение когнитивных функций (NCT03446001). В пилотном клиническом исследовании Андское соединение (shilajit), природный продукт, эндемичный для севера Чили, с витаминами В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> у пациентов с БА позволило снизить тенденцию к ухудшению когнитивных функций [54]. Активный компонент Андского соединения, фульвовая кислота, способна блокировать аутоагрегацию тау-протеина *in vitro* [55].

Недавно D. Puzzo и соавт. [56] показали, что ингибирование таупатии улучшает кратковременную синаптическую пластичность и память, но не защищает от Аβ-индуцированного нарушения долгосрочной пластичности и памяти. Следовательно, комплексная коррекция церебрального амилоидоза и таупатии является более подходящей стратегией борьбы с БА, чем изолированное подавление какой-либо одной протеинопатии [57].

#### 3. Нейтрализация НМGB1

Неспецифические DAMPs являются привлекательной мишенью терапевтических стратегий: возможно ингибирование высвобождения DAMPs, их нейтрализация или элиминация [16]. Среди широкого спектра молекулярных “сигналов опасности” наибольшим терапевтическим потенциалом, по-видимому, обладает нацеливание на НМGB1 [19].

Уменьшение объемов поражения и улучшение функциональных исходов *in vivo* в экспериментальных моделях ишемического инсульта было получено при использовании анти-НМGB1 моноклональных антител [58, 59], а также специфических ингибиторов НМGB1 (глицирризин и его дериваты [60]).

Подкожное введение анти-НМГВ1 моноклональных антител ингибировало дегенерацию нейритов даже в присутствии бляшек Аβ и вызывало полный регресс КН в мышинной модели БА [61].

### Б. Блокада PRRs

#### 1. Блокада пуринергических рецепторов

Применение блокаторов пуринергических рецепторов *in vivo* позволило сократить объемы ишемического поражения и улучшить восстановление двигательных навыков в экспериментальных моделях церебральной ишемии [62]; потенцировать неамилоидогенный процессинг APP, сократить отложение амилоидных бляшек в гиппокампе, улучшить когнитивные функции мышц при моделировании БА [63]. Хотя антагонисты пуринергических рецепторов еще не тестировались в КИ для терапии БА и церебральной ишемии, они показали хороший профиль безопасности в КИ среди лиц с ревматоидным артритом [64].

#### 2. Блокада TLRs

*In vivo* в животных моделях церебральной ишемии ряд препаратов с антагонистическими свойствами в отношении TLR4 (MTS510, антитела против TLR4 [65]; TLR4-блокирующие ДНК-аптамеры [66]; мейзоиндиго [67]) позволили уменьшить объемы инфаркта и отека головного мозга с очевидным улучшением неврологических показателей, также демонстрируя хороший профиль безопасности и отсутствие токсичности. TAK-242, ингибитор TLR4, примененный в мышинной модели БА, также способствовал поляризации микроглии в M2-фенотип, улучшал микроглиальный фагоцитоз, значительно улучшал неврологические функции [68]. РКИ II фазы пиноцембрина, ингибитора TLR4, среди пациентов с ишемическим инсультом в настоящий момент приостановлено (NCT02059785).

#### 3. Блокада RAGE

RAGE не только выполняет функции PRR, но также способен захватывать Аβ из крови и переносить в ЦНС через ГЭБ [69]. Ингибирование RAGE с помощью N-бензил-4-хлоро-N-циклогексилбензамида (FPSZM1), TTP488, а также ограничение экспрессии этих рецепторов благодаря гесперидину, лингвизугану (*linguizhugan*), пентамидину показали многообещающие результаты в экспериментальных моделях БА [19]. Пероральная вакцина против комплекса RAGE/Аβ улучшила когнитивные функции в мышинной модели БА [70]. Несмотря на хорошую переносимость и безопасность малых доз ингибитора RAGE, PF-04494700, его прием в высоких дозах в РКИ II фазы среди пациентов с БА сопровождался развитием нежелательных побочных эффектов и когнитивным снижением [71]. Азелирагон, ингибитор RAGE, в настоящее время находится на III фазе исследования у пациентов с легкой формой БА (NCT02080364). Терапевтический потенциал ингибиторов RAGE-сигнализации в условиях церебральной ишемии почти не изучен. Сообщается об улучшении функциональных последствий экспериментального ишемического инсульта при использовании гесперицина [72].

В. Ингибирование внутриклеточных путей передачи сигнала микроглии, поляризация активированной микроглии в противовоспалительный фенотип

Для поляризации активированной микроглии с M1- на M2-фенотип в доклинических исследованиях в моделях церебральной ишемии и БА успешно применялось интрацеребровентрикулярное введение IL-33 [73], IL-4/IL-13 [74, 75] с повышением элиминации Аβ. Однако внутривенное введение IL-4 вызывает нейтрофильную гиперреакцию и аллергическую реакцию. Ограничение микроглиальной активации препаратами, применяемыми для лечения рассеянного склероза, интерфероном-β и диметилфумаратом, сокращало объемы ишемического поражения головного мозга и способствовало восстановлению неврологических функций в животных моделях ишемического инсульта [76].

Противовоспалительная поляризация микроглии отмечена под действием куркумина и его флавоноидов, ресвератрола, миноциклина, эдаравона. Куркумин [77], ресвератрол [78, 79] и миноциклин [80] в доклинических исследованиях уменьшили объемы ишемического поражения и геморрагическую трансформацию с улучшением функциональных результатов восстановления после инсульта у мышей, последние два были также эффективны в животной модели протеинопатии [81, 82].

Два РКИ II фазы показали, что миноциклин безопасен и потенциально эффективен при остром ишемическом инсульте отдельно или в комбинации с тканевым активатором плазминогена при введении в первые 24 ч после начала инсульта и в течение 5 дней [83, 84]. Однако, в РКИ среди пациентов с умеренным когнитивным снижением при БА (балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС; Mini-Mental State Examination, MMSE) выше 23) позитивный эффект приема миноциклина не был получен [85].

Синтетические производные куркумина с повышенной биодоступностью способны к эффективной коррекции БА, в том числе и в комбинации с такрином, донепезилом, ривастигнином, мелатонином [86]. Два РКИ ресвератрола II и III фазы среди пациентов с БА показали хорошую безопасность и переносимость, однако ни один из показателей, отражающих его позитивный эффект на когнитивные функции, не достиг статистической значимости; необходим больший объем выборки [87, 88].

Применение эдаравона в экспериментальной модели БА с хронической церебральной гипоперфузией позволило достичь значимого улучшения двигательных и когнитивных навыков [89].

Следует отметить, что куркуминоподобные соединения — ресвератрол, миноциклин, эдаравон — помимо иммуномодулирующего действия имеют ряд дополнительных эффектов: ингибируют церебральный амилоидоз и фосфорилирование тау-белка, имеют антиоксидантные и антиапоптотические свойства, что можно рассматривать как один из способов повышения эффективности иммунотерапии

БА и церебральной ишемии. Также в настоящее время предлагаются варианты комбинированного применения препаратов для мультитаргетного воздействия [90].

#### Г. Антицитокиновая терапия

Поскольку DAMP-ассоциированное нейровоспаление поддерживается коммуникацией между нейронами и иммунными клетками, перспективным представляется воздействие на сигнальные молекулы и провоспалительные цитокины.

Применение ингибитора TNF- $\alpha$ , cTfRMAb-TNFR, проникающего через ГЭБ, позволило сократить объемы ишемического поражения и неврологический дефицит в экспериментальной модели церебральной ишемии [91]; сдерживало A $\beta$ -нагрузку в ЦНС, нейровоспаление и повреждения ГЭБ с улучшением познания при моделировании БА [92].

В отличие от большинства цитокинов, синтезируемых *de novo* в активной форме, IL-1 $\beta$  образуется из неактивной проформы посредством каскада реакций. Разрыв этого каскада через непосредственное ингибирование нуклеотид-связывающий домен олигомеризации-подобного рецепторного протеина 3 (nucleotide binding oligomerization domain (NOD)-like receptor protein 3, NLRP3) инфламмосомы маленькой молекулой MCC950 [93] или применение обратимого специфического ингибитора каспазы-1 VX-765 [94] сдерживает церебральную протеинопатию и симптомы БА, сокращает объемы церебрального отека, инфаркта и улучшает неврологические последствия при моделировании ишемического инсульта. Блокировать сигнализацию IL-1 $\beta$  возможно, применяя антагонисты рецептора IL-1 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA). Применение IL-1RA *in vitro* у животных улучшает синаптическую пластичность в условиях моделирования БА у грызунов [95]. Однако медленное проникновение через ГЭБ [96] и короткий период полужизни [97] затрудняют достижение терапевтической концентрации этих препаратов в головном мозге [98]. Тем не менее в пилотном исследовании применение человеческого рекомбинантного IL-1RA у пациентов после ишемического инсульта сократило объемы инфаркта и улучшило неврологические функции [99]. В РКИ II фазы при подкожном введении препарата улучшения восстановления неврологических функций у постинсультных пациентов не наблюдалось [99].

#### Д. Блокирование лейкоцитарной инфильтрации

Несмотря на эффективное сокращение трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, уменьшение размеров инфаркта и улучшение функциональных последствий ишемического инсульта в доклинических исследованиях ингибиторов адгезионных молекул эндотелиальных клеток и лейкоцитов (энлимомаб; HuDREG200; антитела против кластеров дифференцировки 11 и 18 (cluster of differentiation, CD); натализумаб), к настоящему моменту в клинических исследованиях не было получено их убедительного положительного влияния на исходы ишемического инсульта [100].

#### Клеточная терапия

Несколько *in vivo* исследований на животных моделях БА показали эффективность введения различных стволовых клеток в отношении улучшения обучения и памяти [101, 102]. КИ I фазы (NCT01297218) показало безопасность и хорошую переносимость стереотаксической инъекции мезенхимальных стволовых клеток в области гиппокампа и прекунеуса. Клеточная терапия поляризованной M2-микроглией/макрофагами отличается способностью миграции клеток через ГЭБ и сосудистые сплетения в области повреждения. Использование M2-подобной микроглии, предварительно подвергшейся кислородно-глюкозной депривации, способствовало аксональному росту и ангиогенезу после моделирования ишемического инсульта [103].

**Заключение.** Выявление важной роли нейровоспаления в патогенезе нейродегенеративных заболеваний привело к определению стратегически новых иммуномодулирующих подходов к терапии. Сходство характеристик нейровоспаления при первичных нейродегенеративных заболеваниях (прежде всего, БА) и ХЦИ указывает на наличие типовых патологических механизмов при ряде заболеваний, сопровождающихся когнитивным снижением. Исходя из этого факта, неудивительно, что для их лечения разрабатываются сходные терапевтические подходы.

Наиболее перспективными на сегодняшний день представляются методики, направленные на разобщение DAMPs/PRRs-сигналинга посредством либо нейтрализации DAMPs, либо блокады паттерн-распознающих рецепторов. Первыми реальными шагами к разработке патогенетической терапии  $\beta$ -амилоидопатий стали первичные результаты недавно завершившейся II фазы РКИ донанемаба, продемонстрировавшие возможность изменять течение БА путем элиминации модифицированной формы A $\beta$ , и временное разрешение на применение адуканумаба, выданное FDA. К другим важнейшим направлениям коррекции нейровоспаления, продемонстрировавшим эффективность *in vitro* и *in vivo*, можно отнести предотвращение активации микроглии и поляризации ее в противовоспалительный/репаративный M2-фенотип, антицитокиновую терапию.

Таким образом, сделанные в последние годы шаги по разработке иммунотерапии заболеваний с когнитивными нарушениями позволяют надеяться на появление в недалеком будущем целого класса препаратов, изменяющих течение данных заболеваний.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Госзадания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rodríguez-Sánchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M.C., García-García R., Escribano-Hernández A., García-Ortiz L. et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol.* 2011;11:147. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-147>

2. Hugo J., Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin. Geriatr. Med.* 2014;30(3):421–42. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
3. Zeng L., Wang Y., Liu J., Wang L., Weng S., Chen K. et al. Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia. *Neurosci Lett.* 2013;548:4–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.037>
4. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Наумов К.М., Лупанов И.А. и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):4–10. [Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzina V.Yu., Kolmakova K.A., Naumov K.M., Lupanov I.A. et al. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3):4–10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-4-10>
5. Karch C.M., Goate A.M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol. Psychiatry.* 2015;77(1):43–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
6. Balducci C., Forloni G. Novel targets in Alzheimer's disease: A special focus on microglia. *Pharmacol Res.* 2018;130:402–413. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.017>
7. Nordengen K., Kirsebom B.E., Henjum K., Selnes P., Gisladóttir B., Wettergreen M. et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum. *J. Neuroinflammation.* 2019;16(1):46. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1399-2>
8. Glass C.K., Saijo K., Winner B., Marchetto M.C., Gage F.H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell.* 2010;140(6):918–34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>
9. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J. Leukoc. Biol.* 2010;87(5):779–89. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>
10. Swardfager W., Lanctôt K., Rothenburg L., Wong A., Cappell J., Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry.* 2010;68(10):930–41. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012>
11. Nucera A., Hachinski V. Cerebrovascular and Alzheimer disease: fellow travelers or partners in crime? *J. Neurochem.* 2018;144(5):513–516. <https://doi.org/10.1111/jnc.14283>
12. Lall R., Mohammed R., Ojha U. What are the links between hypoxia and Alzheimer's disease? *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019;15:1343–1354. <https://doi.org/10.2147/NDT.S203103>
13. Benakis C., Garcia-Bonilla L., Iadecola C., Anrather J. The role of microglia and myeloid immune cells in acute cerebral ischemia. *Front. Cell. Neurosci.* 2015;8:461. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00461>
14. Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015;16(6):358–72. <https://doi.org/10.1038/nrn3880>
15. Jevtic S., Sengar A.S., Salter M.W., McLaurin J. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. *Ageing. Res. Rev.* 2017;40:84–94. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.08.005>
16. Banjara M., Ghosh C. Sterile Neuroinflammation and Strategies for Therapeutic Intervention. *Int. J. Inflamm.* 2017;2017:8385961. <https://doi.org/10.1155/2017/8385961>
17. Frank-Cannon T.C., Alto L.T., McAlpine F.E., Tansey M.G. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol. Neurodegener.* 2009;4:47. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-4-47>
18. Presta I., Vismara M., Novellino F., Donato A., Zaffino P., Scali E. et al. Innate Immunity Cells and the Neurovascular Unit. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(12):3856. <https://doi.org/10.3390/ijms19123856>
19. Paudel Y.N., Angelopoulou E., Piperi C., Othman I., Aamir K., Shaikh M.F. Impact of HMGB1, RAGE, and TLR4 in Alzheimer's Disease (AD): From Risk Factors to Therapeutic Targeting. *Cells.* 2020;9(2):383. <https://doi.org/10.3390/cells9020383>
20. Shabab T., Khanabdali R., Moghadamtousi S.Z., Kadir H.A., Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int. J. Neurosci.* 2017;127(7):624–633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>
21. Моргун А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Кувачева Н.В., Панина Ю.А. и др. Структурная и функциональная гетерогенность астроцитов головного мозга: роль в нейродегенерации и нейровоспалении. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(5): 138-148. [Morgun A.V., Komleva U.K., Lopatina O.L., Kuvacheva N.V., Panina Y.A., Taranushenko T.Y. et al. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2014;13(5):138–148. (In Russ.)].
22. Zenaro E., Piacentino G., Constantini G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 2017;107:41–56. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.007>
23. Гоголева В.С., Друцкая М.С., Атретханы К.С.-Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении. Молекулярная биология. 2019;53(5):696–703. [Gogoleva V.S., Drutskaya M.S., Atratkhan K.S.-N. The role of microglia in the homeostasis of the central nervous system and neuroinflammation. *Molecular Biology.* 2019;53(5):696–703. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0026898419050057>
24. Krabbe G., Halle A., Matyash V., Rinnenthal J.L., Eom G.D., Bernhardt U. et al. Functional impairment of microglia coincides with Beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology. *PLoS One.* 2013;8(4):e60921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060921>
25. Arriagada P.V., Growdon J.H., Hedley-Whyte E.T., Hyman B.T. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1992;42(3 Pt 1):631–9. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.3.631>
26. Duyckaerts C., Bannic M., Grignon Y., Uchihara T., He Y., Piette F. et al. Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status. *Neurobiol. Aging.* 1997;18(3):267–73. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(97\)80306-5](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(97)80306-5)
27. Cho H., Choi J.Y., Hwang M.S., Lee J.H., Kim Y.J., Lee H.M. et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2016;87(4):375–83. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002892>
28. Pontecorvo M.J., Devous M.D. Sr., Navitsky M., Lu M., Salloway S., Schaerf F.W. et al.; 18F-AV-1451-A05 investigators. Relationships between floratacipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain.* 2017;140(3):748–763. <https://doi.org/10.1093/brain/aww334>
29. Heneka M.T., Kummer M.P., Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(7):463–77. <https://doi.org/10.1038/nri3705>
30. Takada E., Okubo K., Yano Y., Iida K., Someda M., Hirasawa A. et al. Molecular Mechanism of Apoptosis by Amyloid  $\beta$ -Protein Fibrils Formed on Neuronal Cells. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(5):796–805. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00011>
31. Yoshiyama Y., Higuchi M., Zhang B., Huang S.M., Iwata N., Saido T.C. et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron.* 2007;53(3):337–51. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.010>
32. Ghochikyan A., Mkrtichyan M., Petrushina I., Movsesyan N., Karapetyan A., Cribbs D.H. et al. Prototype Alzheimer's disease epitope vaccine induced strong Th2-type anti-Abeta antibody response with Alum to Quil A adjuvant switch. *Vaccine.* 2006;24(13):2275–82. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.11.039>
33. Monsonego A., Nemirovsky A., Harpaz I. CD4 T cells in immunity and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Immunology.* 2013;139(4):438–46. <https://doi.org/10.1111/imm.12103>
34. Oberstein T.J., Taha L., Spitzer P., Hellstern J., Herrmann M., Kornhuber J. et al. Imbalance of Circulating Th17 and Regulatory T Cells in Alzheimer's Disease: A Case Control Study. *Front Immunol.* 2018;9:1213. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01213>

35. Scaffidi P., Misteli T., Bianchi M.E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002;418(6894):191–5. <https://doi.org/10.1038/nature00858>
36. Quintana F.J., Cohen I.R. Heat shock proteins as endogenous adjuvants in sterile and septic inflammation. *J. Immunol.* 2005;175(5):2777–82. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2777>
37. Bours M.J., Swennen E.L., Di Virgilio F., Cronstein B.N., Dagnelie P.C. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol. Ther.* 2006;112(2):358–404. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.04.013>
38. Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(12):826–37. <https://doi.org/10.1038/nri2873>
39. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.* 2011;17(7):796–808. <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
40. Зуев В.А. Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы. Современные проблемы науки и образования. 2019;4. [Zuev V.A. Immunological theory of pathogenesis of Alzheimer's disease: facts and hypotheses. *Modern problems of science and education*. 2019;4. (in Russ.)].
41. Diamond B., Honig G., Mader S., Brimberg L., Volpe B.T. Brain-reactive antibodies and disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2013;31:345–85. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075041>
42. Shibata D., Cain K., Tanzi P., Zierath D., Becker K. Myelin basic protein autoantibodies, white matter disease and stroke outcome. *J. Neuroimmunol.* 2012;252(1–2):106–12. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.08.006>
43. Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л., Горина Я.В., Фролова О.В., Тепляшина Е.А. и др. Современные представления о патогенезе болезни Альцгеймера: новые подходы к фармакотерапии (Обзор). Современные технологии в медицине. 2015;4(88):11–19. [Komleva Y.K., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L., Gorina Ya.V., Frolova O.V., Teplyashina E.A. et al. Modern Concepts of Alzheimer's Disease Pathogenesis: Novel Approaches to Pharmacotherapy (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2015;4(88):11–19. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.3.19>
44. Lannfelt L., Möller C., Basun H., Osswald G., Sehlin D., Satlin A. et al. Perspectives on future Alzheimer therapies: amyloid- $\beta$  protofibrils — a new target for immunotherapy with BAN2401 in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2014;6(2):16. <https://doi.org/10.1186/alzrt246>
45. Burstein A.H., Zhao Q., Ross J., Styren S., Landen J.W., Ma W.W. et al. Safety and pharmacology of ponezumab (PF-04360365) after a single 10-minute intravenous infusion in subjects with mild to moderate Alzheimer disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2013;36(1):8–13. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318279bcfa>
46. Salloway S., Sperling R., Fox N.C., Blennow K., Klunk W., Raskind M. et al.; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(4):322–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304839>
47. Panza F., Lozupone M., Seripa D., Imbimbo B.P. Amyloid- $\beta$  immunotherapy for Alzheimer disease: Is it now a long shot? *Ann. Neurol.* 2019;85(3):303–315. <https://doi.org/10.1002/ana.25410>
48. Mintun M.A., Lo A.C., Duggan Evans C., Wessels A.M., Ardayfio P.A., Andersen S.W. et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2021;Mar 13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>
49. Barrera-Ocampo A., Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? *Colomb. Med. (Cali)*. 2016;47(4):203–212.
50. Imbimbo B.P., Watling M. Investigational BACE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2019;28(11):967–975. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1683160>
51. Panza F., Solfrizzi V., Seripa D., Imbimbo B.P., Lozupone M., Santamato A. et al. Tau-Centric Targets and Drugs in Clinical Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed. Res. Int.* 2016;2016:3245935. <https://doi.org/10.1155/2016/3245935>
52. Novak P., Schmidt R., Kontsejkova E., Zilka N., Kovacech B., Skrabana R. et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(2):123–134. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30331-3)
53. Wischik C.M., Harrington C.R., Storey J.M. Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.* 2014;88(4):529–39. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.008>
54. Carrasco-Gallardo C., Fariás G.A., Fuentes P., Crespo F., Maccioni R.B. Can nutraceuticals prevent Alzheimer's disease? Potential therapeutic role of a formulation containing shilajit and complex B vitamins. *Arch. Med. Res.* 2012;43(8):699–704. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.010>
55. Cornejo A., Jiménez J.M., Caballero L., Melo F., Maccioni R.B. Fulvic acid inhibits aggregation and promotes disassembly of tau fibrils associated with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2011;27(1):143–53. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110623>
56. Puzzo D., Argyrousi E.K., Staniszewski A., Zhang H., Calcagno E., Zuccarello E. et al. Tau is not necessary for amyloid- $\beta$ -induced synaptic and memory impairments. *J. Clin. Invest.* 2020;130(9):4831–4844. <https://doi.org/10.1172/JCI137040>
57. Nishibori M., Mori S., Takahashi H.K. Anti-HMGB1 monoclonal antibody therapy for a wide range of CNS and PNS diseases. *J. Pharmacol. Sci.* 2019;140(1):94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jpsh.2019.04.006>
58. Liu K., Mori S., Takahashi H.K., Tomono Y., Wake H., Kanke T. et al. Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates brain infarction induced by transient ischemia in rats. *FASEB J.* 2007;21(14):3904–16. <https://doi.org/10.1096/fj.07-8770com>
59. Zhang J., Takahashi H.K., Liu K., Wake H., Liu R., Maruo T. et al. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats. *Stroke*. 2011;42(5):1420–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.598334>
60. Paudel Y.N., Angelopoulou E., Semple B., Piperi C., Othman I., Shaikh M.F. Potential Neuroprotective Effect of the HMGB1 Inhibitor Glycyrrhizin in Neurological Disorders. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(4):485–500. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.9b00640>
61. Fujita K., Motoki K., Tagawa K., Chen X., Hama H., Nakajima K. et al. HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2016;6:31895. <https://doi.org/10.1038/srep31895>
62. Arbeloa J., Pérez-Samartín A., Gottlieb M., Matute C. P2X7 receptor blockade prevents ATP excitotoxicity in neurons and reduces brain damage after ischemia. *Neurobiol. Dis.* 2012;45(3):954–61. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.014>
63. Diaz-Hernandez J.I., Gomez-Villafuertes R., León-Otegui M., Hontecillas-Prieto L., Del Puerto A., Trejo J.L. et al. In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3 $\beta$  and secretases. *Neurobiol. Aging*. 2012;33(8):1816–28. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.040>
64. Eser A., Colombel J.F., Rutgeerts P., Vermeire S., Vogelsang H., Braddock M. et al. Safety and Efficacy of an Oral Inhibitor of the Purinergic Receptor P2X7 in Adult Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Randomized Placebo-controlled, Double-blind, Phase IIa Study. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2015;21(10):2247–53. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000514>
65. Andresen L., Theodorou K., Grünewald S., Czech-Zechmeister B., Könnecke B., Lühder F. et al. Evaluation of the Therapeutic Potential of Anti-TLR4-Antibody MTS510 in Experimental Stroke and Significance of Different Routes of Application.

- PLoS One*. 2016;11(2):e0148428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148428>
66. Fernández G., Moraga A., Cuartero M.I., García-Culebras A., Peña-Martínez C., Pradillo J.M. et al. TLR4-Binding DNA Aptamers Show a Protective Effect against Acute Stroke in Animal Models. *Mol. Ther.* 2018;26(8):2047–2059. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.019>
  67. Ye Y., Jin T., Zhang X., Zeng Z., Ye B., Wang J. et al. Meisoindigo Protects Against Focal Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation and Regulating Microglia/Macrophage Polarization via TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Front Cell. Neurosci.* 2019;13:553. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00553>
  68. Cui W., Sun C., Ma Y., Wang S., Wang X., Zhang Y. Inhibition of TLR4 Induces M2 Microglial Polarization and Provides Neuroprotection via the NLRP3 Inflammasome in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2020;14:444. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00444>
  69. Deane R., Du Yan S., Subramanian R.K., LaRue B., Jovanovic S., Hogg E. et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat. Med.* 2003;9(7):907–13. <https://doi.org/10.1038/nm890>
  70. Webster S.J., Mruthinti S., Hill W.D., Buccafusco J.J., Terry A.V. Jr. An aqueous orally active vaccine targeted against a RAGE/AB complex as a novel therapeutic for Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2012;14(2):119–30. <https://doi.org/10.1007/s12017-012-8176-z>
  71. Galasko D., Bell J., Mancuso J.Y., Kupiec J.W., Sabbagh M.N., van Dyck C. et al.; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Clinical trial of an inhibitor of RAGE-A $\beta$  interactions in Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;82(17):1536–42. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000364>
  72. Raza S.S., Khan M.M., Ahmad A., Ashafaq M., Khuwaja G., Tabassum R. et al. Hesperidin ameliorates functional and histological outcome and reduces neuroinflammation in experimental stroke. *Brain Res.* 2011;1420:93–105. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.08.047>
  73. Yang Y., Liu H., Zhang H., Ye Q., Wang J., Yang B. et al. ST2/IL-33-Dependent Microglial Response Limits Acute Ischemic Brain Injury. *J. Neurosci.* 2017;37(18):4692–4704. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3233-16.2017>
  74. Liu X., Liu J., Zhao S., Zhang H., Cai W., Cai M. et al. Interleukin-4 Is Essential for Microglia/Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery After Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2016;47(2):498–504. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012079>
  75. Fu A.K., Hung K.W., Yuen M.Y., Zhou X., Mak D.S., Chan I.C. et al. IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113(19):E2705–13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1604032113>
  76. Fu Y., Yan Y. Emerging Role of Immunity in Cerebral Small Vessel Disease. *Front Immunol.* 2018;9:67. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00067>
  77. Liu Z., Ran Y., Huang S., Wen S., Zhang W., Liu X. et al. Curcumin Protects against Ischemic Stroke by Titrating Microglia/Macrophage Polarization. *Front Aging. Neurosci.* 2017;9:233. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00233>
  78. He Q., Li Z., Wang Y., Hou Y., Li L., Zhao J. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction. *Int. Immunopharmacol.* 2017;50:208–215. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.06.029>
  79. Lei J., Chen Q. Resveratrol attenuates brain damage in permanent focal cerebral ischemia via activation of PI3K/Akt signaling pathway in rats. *Neurol. Res.* 2018;40(12):1014–1020. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1509826>
  80. Sheng Z., Liu Y., Li H., Zheng W., Xia B., Zhang X. et al. Efficacy of Minocycline in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Rodent and Clinical Studies. *Front Neurol.* 2018;9:1103. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01103>
  81. Corpas R., Griñán-Ferré C., Rodríguez-Farré E., Pallàs M., Sanfeliu C. Resveratrol Induces Brain Resilience Against Alzheimer Neurodegeneration Through Proteostasis Enhancement. *Mol. Neurobiol.* 2019;56(2):1502–1516. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1157-y>
  82. Garwood C.J., Cooper J.D., Hanger D.P., Noble W. Anti-inflammatory impact of minocycline in a mouse model of tauopathy. *Front Psychiatry.* 2010;1:136. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2010.00136>
  83. Lampl Y., Boaz M., Gilad R., Lorberboym M., Dabby R., Rapoport A. et al. Minocycline treatment in acute stroke: an open-label, evaluator-blinded study. *Neurology*. 2007;69(14):1404–10. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277487.04281.db>
  84. Padma Srivastava M.V., Bhasin A., Bhatia R., Garg A., Gaikwad S., Prasad K. et al. Efficacy of minocycline in acute ischemic stroke: a single-blinded, placebo-controlled trial. *Neurol. India.* 2012;60(1):23–8. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.93584>
  85. Howard R., Zubko O., Gray R., Bradley R., Harper E., Kelly L. et al. Minocycline 200 mg or 400 mg versus placebo for mild Alzheimer's disease: the MADE Phase II, three-arm RCT. *Southampton (UK): NIHR Journals Library*; 2020;Apr. <https://doi.org/10.3310/eme07020>
  86. Chainoglou E., Hadjipavlou-Litina D. Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):1975. <https://doi.org/10.3390/ijms21061975>
  87. Patel K.R., Scott E., Brown V.A., Gescher A.J., Steward W.P., Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011;1215:161–9. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x>
  88. Zhu C.W., Grossman H., Neugroschl J., Parker S., Burden A., Luo X. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol with glucose and malate (RGM) to slow the progression of Alzheimer's disease: A pilot study. *Alzheimers Dement. (NY)*. 2018;4:609–616. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.09.009>
  89. Feng T., Yamashita T., Shang J., Shi X., Nakano Y., Morihara R. et al. Clinical and Pathological Benefits of Edaravone for Alzheimer's Disease with Chronic Cerebral Hypoperfusion in a Novel Mouse Model. *J. Alzheimers Dis.* 2019;71(1):327–339. <https://doi.org/10.3233/JAD-190369>
  90. Sahoo A.K., Dandapat J., Dash U.C., Kanhar S. Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease. *J. Ethnopharmacol.* 2018;215:42–73. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.015>
  91. Sumbria R.K., Boado R.J., Pardridge W.M. Brain protection from stroke with intravenous TNF $\alpha$  decoy receptor-Trojan horse fusion protein. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012;32(10):1933–8. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.97>
  92. Chang R., Knox J., Chang J., Derbedrossian A., Vasilevko V., Cribbs D. et al. Blood-Brain Barrier Penetrating Biologic TNF- $\alpha$  Inhibitor for Alzheimer's Disease. *Mol. Pharm.* 2017;14(7):2340–2349. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00200>
  93. Dempsey C., Rubio Araiz A., Bryson K.J., Finucane O., Larkin C., Mills E.L. et al. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- $\beta$  and cognitive function in APP/PS1 mice. *Brain Behav. Immun.* 2017;61:306–316. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.014>
  94. Li Q., Dai Z., Cao Y., Wang L. Caspase-1 inhibition mediates neuroprotection in experimental stroke by polarizing M2 microglia/macrophage and suppressing NF- $\kappa$ B activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;513(2):479–485. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.03.202>
  95. Qi Y., Klyubin I., Cuello A.C., Rowan M.J. NLRP3-dependent synaptic plasticity deficit in an Alzheimer's disease amyloidosis model in vivo. *Neurobiol. Dis.* 2018;114:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.02.016>

96. Gueorguieva I., Clark S.R., McMahon C.J., Scarth S., Rothwell N.J., Tyrrell P.J. et al. Pharmacokinetic modelling of interleukin-1 receptor antagonist in plasma and cerebrospinal fluid of patients following subarachnoid haemorrhage. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008;65(3):317–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03026.x>
97. Granowitz E.V., Porat R., Mier J.W., Pribble J.P., Stiles D.M., Bloedow D.C. et al. Pharmacokinetics, safety and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. *Cytokine*. 1992;4(5):353–60. [https://doi.org/10.1016/1043-4666\(92\)90078-6](https://doi.org/10.1016/1043-4666(92)90078-6)
98. Galea J., Ogungbenro K., Hulme S., Greenhalgh A., Aarons L., Scarth S. et al. Intravenous anakinra can achieve experimentally effective concentrations in the central nervous system within a therapeutic time window: results of a dose-ranging study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011;31(2):439–47. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.103>
99. Smith C.J., Hulme S., Vail A., Heal C., Parry-Jones A.R., Scarth S. et al. SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial. *Stroke*. 2018;49(5):1210–1216. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020750>
100. Drieu A., Levard D., Vivien D., Rubio M. Anti-inflammatory treatments for stroke: from bench to bedside. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2018;11:1756286418789854. <https://doi.org/10.1177/1756286418789854>
101. Ma T., Gong K., Ao Q., Yan Y., Song B., Huang H. et al. Intracerebral transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells alternatively activates microglia and ameliorates neuropathological deficits in Alzheimer's disease mice. *Cell. Transplant.* 2013;22Suppl.1:S113 — 26. <https://doi.org/10.3727/096368913X672181>
102. Kim K.S., Kim H.S., Park J.M., Kim H.W., Park M.K., Lee H.S. et al. Long-term immunomodulatory effect of amniotic stem cells in an Alzheimer's disease model. *Neurobiol. Aging*. 2013;34(10):2408–20. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.029>
103. Kanazawa M., Miura M., Toriyabe M., Koyama M., Hatakeyama M., Ishikawa M. et al. Microglia preconditioned by oxygen-glucose deprivation promote functional recovery in ischemic rats. *Sci. Rep.* 2017;7:42582. <https://doi.org/10.1038/srep42582>

Поступила 14.04.2021  
Принята к печати 17.06.2021