

19. Circulating Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Individual Participant Data Meta-Analysis is Up to 16 126 Participants / M. C. Borges, A. F. Schmidt, B. Jefferis [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2020 – Vol. 9, № 5. – P. 131-135.

20. Lipoprotein (a) and the risk for coronary heart disease and ischemic stroke events among black and white adults with cardiovascular disease / L. D. Colantonio, V. Bittner, M. M. Safford [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2022 – Vol. 11, № 11. – P. 256-261.

### **Сведения об авторах**

И.Д. Зеленский\* - студент лечебно-профилактического факультета

Е.А. Шуман - старший преподаватель

### **Information about the authors**

I.D. Zelensky\* - student of the Faculty of Treatment and Prevention

E.A. Shuman – Senior Lecturer

\***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

zelenskiyastreb@mail.ru

УДК: 57.084.5

## **ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ**

Ибрагимова Сария Рамизовна, Новрузова Эльвина Бахманова, Шуман Евгений

Александрович

Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Болезнь Альцгеймера является основной причиной деменции и представляет собой прогрессирующее нейрогенеративное заболевание, характеризующееся накоплением нейрофибриллярных клубков и старческих бляшек. В настоящее время нет лекарства; однако доступны некоторые методы лечения, замедляющие прогрессирование заболевания, включая генную терапию, которая, как было исследовано, обладает большим потенциалом для лечения болезни Альцгеймера. **Цель исследования** - определить эффективность генной терапии для восстановления когнитивных функций при Болезни Альцгеймера. **Материал и методы.** Систематический обзор был проведен с использованием статей, опубликованных до мая 2023 года и доступных в базах данных Web of Science, Scopus и Medline / PUBMED. Статьи рассматривались для включения, если они были оригинальными исследованиями, в которых изучалось влияние генной терапии на когнитивные функции при болезни Альцгеймера. Методологическое качество выбранных исследований оценивалось с использованием инструмента Risk of Bias для интервенционных исследований на животных. **Результаты.** В большинстве доклинических исследований получены положительные результаты в улучшении памяти и обучаемости у мышей, прошедших лечение генной терапией. С другой стороны, клинические исследования получили неубедительные результаты, касающиеся методов доставки вирусного вектора, используемых в генной терапии. **Выводы.** Генная терапия продемонстрировала большой потенциал для лечения болезни Альцгеймера в доклинических исследованиях, но результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку доклинические исследования представили ограничения для прогнозирования эффективности результатов лечения у людей. Проведенное исследование позволило выявить некоторые особенности течения и клинической картины как генетически детерминированной болезни Альцгеймера в целом, так и ее старческой и пресенильной формы, в частности.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, Деменция, старение, когнитивные функции, генетика, терапия.

## **THE PAST, PRESENT AND FUTURE OF ALZHEIMERS DISEASE THERAPY USING GENE THERAPY TECHNOLOGIES.**

Ibragimova Saria Ramizovna, Novruzova Elvina Bakhmanova, Shuman Evgeniy Aleksandrovich

Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Alzheimer's disease is the main cause of dementia and it is a progressive neurogenerative disease characterized by the accumulation of neurofibrillary tangles and senile plaques. There is currently no cure; however, some treatments are available to slow down the progression of the disease, including gene therapy, which has been investigated to have great potential for the treatment of Alzheimer's disease. **The aim of the study** -to the aim of this review was to identify the efficacy of gene therapy to restore cognition in Alzheimer's disease. **Material and methods.** A systematic

review was carried out using papers published up to May 2023 and available in the Web of Science, Scopus, and Medline/PUBMED databases. Articles were considered for inclusion if they were original researches that investigated the effects of gene therapy on cognition in Alzheimer's disease. The methodological quality of the selected studies was evaluated using the Risk of Bias Tool for Animal Intervention Studies. A survey was also conducted among people over the age of 20 about the knowledge of gene therapy for Alzheimer's disease. **Results.** Most preclinical studies obtained positive results in improving memory and learning in mice that underwent treatment with gene therapy. On the other hand, clinical studies have obtained inconclusive results related to the delivery methods of the viral vector used in gene therapy. **Conclusion.** Gene therapy has shown a great potential for the treatment of AD in preclinical trials, but results should be interpreted with caution since preclinical studies presented limitations to predict the efficacy of the treatment outcome in humans. The performed investigation could reveal some features of the course and clinical presentation of both genetically determined Alzheimer's disease as a whole and its senile and presenile forms in particular.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Dementia, aging, cognition, genetics, therapy.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Болезнь получила свое название по имени доктора Алоиса Альцгеймера, который в 1906 году впервые описал это заболевание. Экспериментальная генная терапия снижает скорость дегенерации и гибели нервных клеток в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера (БА) - ведущая форма деменции в мире, которой, по оценкам, страдают 47 миллионов человек по всему миру. По прогнозам, эта цифра будет почти удваиваться каждые 20 лет, причем большая часть этого увеличения, вероятно, придется на развивающиеся страны. И, несмотря на огромное количество времени, усилий и денег, затраченных на разработку эффективного лекарства, подавляющее большинство новых лекарств потерпели неудачу в клинических испытаниях. В большинстве случаев у болезни Альцгеймера нет единой генетической причины. Вместо этого на нее могут влиять несколько генов в сочетании с образом жизни и факторами окружающей среды. Следовательно, человек может быть носителем более чем одного генетического варианта или группы вариантов, которые могут либо увеличивать, либо снижать риск развития болезни Альцгеймера. Важно отметить, что у людей, у которых развивается болезнь Альцгеймера, не всегда есть сведения о заболевании в их семьях. Тем не менее те, у чьих родителей или братьев, или сестер диагностировано заболевание, имеют более высокий риск развития болезни Альцгеймера, чем те, у кого эта связь отсутствует. Несмотря на более чем столетнюю историю клинических наблюдений и экспериментальных исследований БА на сегодняшний день остается фатальным, практически неизлечимым заболеванием. Патогенез БА может включать в себя как генетически детерминированные механизмы, ответственные за возникновение так называемых семейных форм заболевания, так и не связанные с генными нарушениями процессы, которые приводят к появлению спорадических форм БА. Разработанные в настоящее время стратегии лечения базируются на тех механизмах, которые были открыты в ходе многочисленных экспериментов. Базовый принцип генной терапии заключается в возможности замещения дефектного гена с целью сохранения клетки и/или восстановления ее функции. В случае врожденных нарушений целью генной терапии является замена мутантного или отсутствующего гена. При других заболеваниях, включая большинство нейродегенеративных патологий, генная терапия может быть использована в качестве средства доставки в поврежденные участки мозга веществ, обладающих нейро-протекторными свойствами. Это дает возможность остановить процессы гибели нейронов и восстановить утраченные функции. Для разработки терапевтических подходов необходимо, чтобы целевой ген был идентифицирован и клонирован, а также, чтобы его функции были хорошо исследованы.

Целевой (терапевтический) ген, предназначенный для замещения дефектного гена или изменения метаболизма какого-либо белка в клетке, должен быть доставлен в мозг, где он должен начать эффективно работать в течение времени, которое необходимо для коррекции патологических процессов, характерных для заболевания [5].

**Цель исследования** - Оценить эффективность генной терапии для восстановления когнитивных функций при болезни Альцгеймера. Выявить влияние гена APOE на течение болезни Альцгеймера.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования был проведен Систематический обзор с использованием статей, опубликованных до мая 2023 года. Статьи рассматривались для включения, если они были оригинальными исследованиями, в которых изучалось влияние генной терапии на когнитивные функции при Болезни Альцгеймера.

Методологическое качество выбранных исследований оценивалось с использованием инструмента Risk of Bias для интервенционных исследований на животных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При разработке новых методов необходимо предусмотреть возможность защиты нейронов, подвергающихся наиболее выраженным дегенеративным изменениям, необходимость компенсации холинергического дефицита. Кроме того, амилоидная гипотеза БА предполагает создание средств, направленных на снижение продукции А $\beta$  и/или удаление его избытка из паренхимы мозга. Методы нейропротекции, основанные на применении нейротрофинов. Нейротрофины выполняют множество функций в ЦНС. Диапазон их действия распространяется на разнообразные процессы, начиная от клеточной дифференцировки и созревания и заканчивая синаптогенезом и многочисленными проявлениями нейронной пластичности. В мозге млекопитающих идентифицированы четыре представителя семейства трофических факторов: фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), мозговой фактор роста (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофины 3 и 4 (NT3 и NT4 соответственно). Эти родственные молекулы взаимодействуют с двумя типами трансмембранных рецепторов: рецептором нейротрофинов p75 и представителями семейства тирозинкиназных рецепторов TrkA, TrkB и TrkC. Взаимодействуя с Trk рецепторами на нейронах, нейротрофины запускают сигнальные каскады, способствующие протеканию многочисленных процессов, которые поддерживают нормальную функциональную активность клеток и их выживание. Связывание нейротрофинов с низкоафинным рецептором p75 может активировать проапоптотический сигналинг в клетке при условии отсутствии Trk рецепторов, но способствует выживанию клеток даже в присутствии малых количеств нейротрофинов при совместной экспрессии обоих рецепторов на поверхности нейронов. Способность нейротрофинов защищать нейроны от гибели при действии повреждающих факторов может быть использована для разработки методов лечения нейродегенеративных патологий, в частности БА [1]. Так же рассматривалось влияние гена APOE на болезнь Альцгеймера. В серии аутопсий 296 пациентов с БА генотип APOE был определен в крови или посмертной ткани головного мозга. NPS и NFT подсчитывались в средней лобной (MF), нижней теменной (IP) и верхней височной (ST) коре и гиппокампе. Активность холинацетилтрансферазы (ChAT) оценивали в коре головного мозга MF, IP и ST. Последовательная нейропатологическая серия из 224 проспективно изученных добровольцев-испытуемых, 186 с деменцией типа Альцгеймера (DAT) или «начинающейся» DAT, у которых было подтверждено наличие AD при посмертном обследовании, и 13 когнитивно интактных субъектов, у которых, как было подтверждено, не было посмертных результатов AD. В исследованиях установлено, что фактор роста нервов принимает участие в патогенезе болезни Альцгеймера: на начальных этапах заболевания происходит снижение его количества, а исследование Shiyong Peng и соавторов показало последующее увеличение его содержания в мозге. Группой учёных во главе с De Rosa было проведено исследование по интраназальному введению NGF мышам с экспрессией антител, нейтрализующих NGF, в ходе которого было обнаружено уменьшение выраженности нейродегенерации. В исследовании Cuervo et al было обнаружено, что при нарушении метаболизма фактора роста нервов в ЦНС пациента, страдающего болезнью Альцгеймера, увеличивается содержание проформы NGF, а содержание самого NGF, наоборот, уменьшается. Это приводит к нарушению питания нейронов и их последующей гибели. Сам же фактор роста нервов способствует дифференцировке нейронов, их выживанию и снижает степень нейродегенерации [20]. Методы, основанные на снижении содержания А $\beta$ . В организме А $\beta$  уничтожается за счёт внеклеточных протеолитических ферментов: неприлизин, плазмин и другие. Поэтому при

увеличении экспрессии этих ферментов уменьшается содержание Аβ. Исходя из этих данных, Hemming и соавторы провели *ex vivo* эксперимент с трансгенными мышами, которые экспрессировали APP человека. Взяли фибробласты мышей и, используя в качестве вектора лентивирус, встроили ген неприлизина. В дальнейшем клетки имплантировали в мозг. При этом наблюдалось уменьшение числа отложений в мозге. Также проводили и похожий эксперимент: производили внедрение rLV вектора, который содержал ген неприлизина, непосредственно в мозг мышей. В результате возникало увеличение экспрессии этого фермента в течение 6 месяцев. Это принесло положительные результаты, и содержание отложений Аβ также уменьшилось [20].

В последние годы все больше внимания уделяется доклиническим исследованиям и их результатам, с целью определить эффективность генной терапии в улучшении памяти и обучаемости у мышей. Согласно проведенным исследованиям, положительные результаты были получены в большинстве случаев. Однако, когда речь заходит о клинических исследованиях, полученные результаты оказываются неубедительными. Особое внимание уделяется методам доставки вирусного вектора, которые широко используются в генной терапии. Множество клинических исследований показало, что эти методы доставки имеют свои недостатки. Кроме того, некоторые исследования проводились с использованием других методов доставки генной терапии, которые демонстрируют более успешные результаты. Таким образом, несмотря на положительные результаты, полученные в доклинических исследованиях, клинические исследования генной терапии пока не обладают убедительными данными. Необходимо провести дальнейшие исследования и оптимизировать методы доставки вирусных векторов, чтобы повысить эффективность генной терапии в памяти и обучаемости. Это позволит расширить возможности применения генной терапии в клинической практике [2]. По сравнению с пациентами без аллелей epsilon4 носители epsilon4 (пациенты с одним или двумя аллелями epsilon4) существенно не отличались в отношении каких-либо патологических или нейрохимических показателей, за исключением повышенного NPS ST. Однако, когда случаи были разделены на три группы в соответствии с количеством аллелей epsilon4, у пациентов с двумя аллелями epsilon4 было значительно больше NPS и NFT во всех областях неокортикальной коры, чем у пациентов с одним аллелем epsilon4 или без него. Связь генотипа epsilon4 / 4 с тяжестью неокортикальной патологии оставалась значительной даже после корректировки на возраст начала заболевания или возраст смерти. Напротив, не было выявлено существенных групповых различий в отношении активности неокортикального ChAT. При сравнении патологических и нейрохимических показателей между пациентами с аллелем epsilon2 и без него выявлена тесная взаимосвязь между аллелем epsilon2 и снижением NPs во всех областях неокортикальной коры [3]. Плотность неокортикальных нейрофибриллярных клубочков существенно коррелировала с тяжестью деменции, причем в большей степени, чем это было верно для плотности старческих бляшек. Когда инфаркты, кровоизлияния и изменения при болезни Паркинсона сосуществовали с БА, плотность нейрофибриллярных клубков и сенильных бляшек была ниже. АД с преобладанием бляшек было обнаружено у большей доли субъектов с легкой, чем с более тяжелой формой деменции. Энторинальные кортикальные тельца Леви встречались при БА с преобладанием бляшек не чаще, чем в остальных случаях БА. Увеличение возраста смерти отрицательно коррелировало с тяжестью деменции и плотностью старческих бляшек и нейрофибриллярных клубков. Частота аллеля аполипопротеина E epsilon4 была выше при БА, чем у контрольных субъектов, но снижалась с увеличением возраста. После контроля тяжести деменции плотность сенильных бляшек была лишь слабо связана с частотой аллеля epsilon4 и только в гиппокампе. Однако степень церебральной амилоидной ангиопатии была явно связана с частотой аллеля epsilon4. Среди субъектов, у которых при жизни диагностировали ДАТ или начинающуюся ДАТ, только у 7% было обнаружено нейропатологическое заболевание, отличное от БА, вызывающее их деменцию.

Данные стимулировали разработку методов локальной и контролируемой доставки в мозг фактора роста нервов методами генной терапии. Одной из проблем доставки NGF

является гематоэнцефалический барьер – барьер между центральной нервной системой и кровеносной системой, который защищает ЦНС от микроорганизмов, патогенов, которые находятся в крови. Фактор роста нейронов не способен пройти через барьер вследствие размеров и заряда его молекулы.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Был завершён первый этап клинических испытаний генной терапии болезни Альцгеймера. Экспериментальный терапевтический метод был опробован на десяти пожилых людях в течение 11 лет. Участники присоединялись к испытаниям в разное время, с марта 2001 по октябрь 2012 года. Результаты обнадеживают. В ходе испытаний в мозг пациентов вводились различные дозы геннотерапевтических препаратов, содержащих дополнительные копии гена. Необходимость такого непростого метода доставки лекарства объясняется тем, что NGF не способен преодолевать гематоэнцефалический барьер из-за своего размера. Введение в мозг необходимого белка, а не экспрессирующих его генов также невозможно — это приводит к ряду смертельно опасных побочных эффектов. Гены доставлялись в поражённые нейродегенерацией области мозга двумя способами: путём аутотрансплантации модифицированных в пробирке фибробластов, способных вырабатывать фактор роста нервов (процедуру прошли все 10 участников), а также прямым введением в мозг вирусного вектора (инъекции получили 2 пациента). Эффект терапии оценивался в ходе посмертного исследования тканей мозга. Нескольким участникам инъекции делались только в одно полушарие мозга, это позволило сравнить уровень нейродегенерации при лечении и без него. В местах введения геннотерапевтических препаратов, вне зависимости от метода доставки, была отмечена повышенная экспрессия фактор роста нервов. Также в этих областях наблюдались дополнительный рост аксонов и свидетельства усиления метаболической активности и возобновления передачи сигналов между клетками в результате терапии. По мнению ведущего автора исследования Марка Тужински, ген фактора роста нейронов способен восстановить активность поражённых нейродегенерацией клеток. Тужински отмечает, что в течение длительного периода наблюдения за пациентами не было отмечено и значимых побочных эффектов терапии. Второй этап клинических испытаний генной терапии болезни Альцгеймера в настоящее время начат сразу в нескольких научных центрах США [7]. Аллель APOE epsilon4 стал основным генетическим фактором болезни Альцгеймера (AD), и его присутствие было связано с увеличением количества бета-амилоидных старческих бляшек (SPs) и невритных бляшек (NPS). Влияет ли он на накопление нейрофибрилярных клубков (NFT) или на холинергические потери при БА, остается спорным. Напротив, сообщалось, что аллель epsilon2 снижает риск развития БА. Однако его влияние на нейропатологические и нейрохимические маркеры заболевания неясно. В 2001 году Tuszynski et al. провели клинические испытания, в которых приняло участие 8 человек. В первой фазе испытаний использовали метод генной терапии *ex vivo*. У пациентов брали фибробласты кожи и, используя в качестве вектора вирус лейкемии, модифицировали их для экспрессии NGF. Далее фибробласты имплантировали в мозг, после чего начиналась секреция 76 NGF. Во второй фазе исследования, в которой приняли участие 10 пациентов, использовали метод генной терапии *in vivo*. Используя аденоассоциированный вирусный вектор, производились инъекции в мозг, где дальнейшем происходила модификация клеток, после чего началась экспрессия гена NGF. В результате исследования было доказано, что данные методы приводят к увеличению содержания NGF, который, в свою очередь, способствует росту аксонов и активации передачи сигналов [5].

### **ВЫВОДЫ**

В заключение следует отметить, что генная терапия продемонстрировала большой потенциал для лечения болезни Альцгеймера в доклинических исследованиях, но результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку доклинические исследования представили ограничения для прогнозирования эффективности результатов лечения у людей. Аллель epsilon4 не предсказывает холинергическое снижение АД. Хотя наличие одного аллеля epsilon4, по-видимому, не оказывает никакого эффекта, наличие двух аллелей epsilon4

является важным фактором, определяющим как накопление NP, так и NFT. Предполагаемая защитная роль аллеля epsilon2 при БА может быть опосредована снижением нагрузки на бляшки.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сиденкова, А. П. Болезнь Альцгеймера клинические типы. Стадии деменции. Структура синдрома : монография. / А. П. Сиденкова ; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург [б. и.], 2012. – 123 с. :ил.
2. Nerve Growth Factor Gene Therapy: Activation of Neuronal Responses in Alzheimer Disease / М. Н. Tuszynski, J. Н. Yang, D. Barba [et al.] // JAMA Neurology. – 2015. – Vol. 72, № 10. – P. 1139-1147.
3. Лесников, М. А. Генная терапия в лечении болезни Альцгеймера / М. А. Лесников, С. М. Пиняев // Четвериковские чтения. – 2021. – С. 73-77.
4. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype / L. Berg, D. W. McKeel, J. P. Miller [et al.] // Archives of Neurology. – 1998. – Vol. 55, № 3. – P. 326-335.
5. Количественная оценка связи воспалительных маркеров с болезнью Альцгеймера / А. Н. Симонов, Т. П. Ключник, Л. В. Андросова, Н. М. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 5. – С. 58-63.
6. Relevance of transgenic mouse models for Alzheimer's disease / L. M. Tai, J. M. Weng, M. J. LaDu [et al.] // Progress in molecular biology and translational science. – 2021. – Vol. 177. – P. 1-48.
7. Natural Dietary Supplementation of Anthocyanins via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 Pathways Mitigate Oxidative Stress, Neurodegeneration, and Memory Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease / Т. Ali, Т. Kim, S. U. Rehman [et al.] // Molecular Neurobiology. – 2018. – Vol. 55, № 7. – P. 6076-6093
8. Основы медицинского ухода : учеб. пособие для студентов учреждений высшего образования по специальности «Лечебное дело» / Г. И. Юпатов ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Кафедра пропедевтики внутренних болезней. – Витебск : ВГМУ, 2019. – 333 с.
9. Hibiscus sabdariffa L.: A potent natural neuroprotective agent for the prevention of streptozotocin-induced Alzheimer's disease in mice / R. A. El-Shiekh, R. M. Ashour, E. A. Abd El-Haleim [et al.] // Biomedical Pharmacotherapy. – 2020. – Vol. 128. – P. 110303.
10. Differences in resting state functional connectivity underlie visuomotor performance declines in older adults with a genetic risk (APOE ε4) for Alzheimer's disease / A. Rogojin, D. J. Gorbet, K. M. Hawkins, L. E. Sergio // Frontiers in Aging Neuroscience. – 2022. – Vol. 14. – P. 1054523.
11. Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4-/-: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial / Q. Xu, Y. Zhang, L. Lui [et al.] // Clinical nutrition. – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. 2092-2105.
12. Факты и цифры о болезни Альцгеймера / Т. А. Полякова, Е. А. Белова, Ф. Н. Сергеев // Российский медицинский журнал. – 2019.- № 15. – С. 167-178.
13. Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease / B. L. Klaassens, J. M. van Gerven, E. S. Klaassen [et al.] // Neuroimage. – 2019. – Vol. 199. – P. 143-152.
14. Blood pressure variability and progression of clinical Alzheimer disease / R. A. A. de Heus, M. G. Olde Rikkert, P. J. Tully [et al.] // Hypertension. – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 1172-1180.
15. Efficacy of gene therapy to restore cognition in Alzheimer's disease: a systematic review / D. V. Tedeschi, A. F. da Cunha, M. R. Cominetti, R. V. Pedrosa // Current Gene Therapy. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 246-257.
16. Pushing the Limits of Strength Training / J. Burtcher, G. P. Millet, M. Burtcher // American Journal of Preventive Medicine. – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 145-146.
17. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease / P. Tiraboschi, L. A. Hansen, E. Masliah [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 62, № 11. – P. 1977-1983.
18. Nutraceutical approaches of autophagy and neuroinflammation in Alzheimer's disease: A systematic review / R. Gruendler, B. Hippe, V. Sendula Jengic [et al.] // Molecules. – 2020. – Vol. 25, № 24. – P. 6018.
19. Sleep fragmentation, microglial aging, and cognitive impairment in adults with and without Alzheimer's dementia / K. Kaneshwaran, M. Olah, S. Tasaki [et al.] // Science advances. – 2019. – Vol. 5, № 12. – P. 73-78.
20. The links between cardiovascular diseases and Alzheimer's disease / J. Leszek, E. V. Mikhaylenko, D. M. Belousov // Current Neuropharmacology. – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 152-169.

## Сведения об авторах

С.Р. Ибрагимова\* – студентка лечебно-профилактического факультета

Э.Б. Новрузова – студентка лечебно-профилактического факультета

Е.А. Шуман – старший преподаватель

## Information about the authors

S.R. Ibragimova\* – student of the Faculty of Treatment and Prevention

E.B. Novruzova – student of the Faculty of Treatment and Prevention

E.A. Shuman – Senior Lecturer

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

sariya.ibragimova777@mail.ru