



Сучасні підходи до моделювання когнітивних порушень в експерименті (огляд літератури)

Д. В. Тимофіїв ^{*B,C,D,E}, О. В. Ганчева ^{A,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – огляд фахових літературних джерел з наукової бази даних PubMed переважно за останні 20 років з аналізом сучасного погляду на підходи до моделювання когнітивних порушень в експерименті.

Матеріали та методи. Здійснили огляд наукової літератури за останні 20 років. З'ясували, що відсутність необхідних знань про патогенез когнітивних порушень, наявність великої кількості факторів ризику цих станів і дотепер залишаються основною проблемою під час розроблення принципів ранньої діагностики та лікування. Аналіз відомостей фахової літератури показав, що нині розрізняють 2 групи експериментальних підходів до моделювання когнітивних порушень: на культурах клітин і моделі на тваринах.

Висновки. Крім клінічних і популяційних спостережень, важливим залишається експериментальне моделювання когнітивних розладів. Останніми роками проблема вибору адекватної моделі для дослідження когнітивних порушень, що є важливим клінічним проявом багатьох неврологічних захворювань (хвороб Альцгеймера та Паркінсона, черепно-мозкових травм, судинних, демієлінізуючих та інфекційних захворювань, метаболічних і гормональних порушень, нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи), набуває все більшої актуальності.

Вибір моделі та експериментального матеріалу – клітинні культури або тварини (від безхребетних до ссавців) – базується на чіткому розумінні дизайну дослідження та залежить від кінцевої мети, яку ставить перед собою дослідник.

Ключові слова: когнітивні порушення, моделювання, клітинні культури, тваринні моделі, щури.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 208–214

Current modeling approaches to experimental cognitive impairment (a literature review)

D. V. Tymofiiiv, O. V. Hancheva

The aim of the work is to review the professional literature sources from the scientific database PubMed mainly for the last 20 years analyzing the modern view on approaches to experimental modeling of cognitive impairment.

Materials and methods. A review of the scientific literature over the past 20 years was performed. The lack of requisite knowledge about the pathogenesis of cognitive impairment and the wide range of risk factors for these conditions continue to be major challenges in the development of guidelines on early diagnosis and treatment. The literary analysis suggests that all modeling approaches to experimental cognitive impairment are currently divided into two groups: cell culture and animal models.

Conclusions. Experimental modeling of cognitive impairment remains important in addition to clinical and population-based studies. In recent years, the problem of selecting an adequate model to study cognitive impairment, which is a central clinical manifestation of various neurological diseases (Alzheimer's and Parkinson's diseases, traumatic brain injury, vascular, demyelinating, and infectious diseases, metabolic aberrations and hormonal imbalance, neurodegenerative diseases of the central nervous system) is becoming increasingly relevant.

The choice of model and experimental material – animals or cultures (invertebrate and mammalian cells) is based on a clear understanding of the study design and depends on the ultimate goal of research.

Key words: cognition disorders, experimental model, cell cultures, animal models, rats.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 208–214

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259429>

UDC 616-092.4:[004.81:159.9]

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.259429](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259429)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 208–214

Key words: cognition disorders, experimental model, cell cultures, animal models, rats.

*E-mail: dimatumofiiiv@gmail.com

Received: 30.04.2022 // Revised: 11.05.2022 // Accepted: 20.05.2022

Когнітивні порушення (КП) мають важливі наслідки для людей похилого віку та їхніх сімей, і це зумовлює необхідність наявності в лікарів навичок діагностики та лікування цього поширеного розладу. За останні роки проблема таких відхилень набула більшої актуальності в зв'язку зі старінням населення та віковим характером багатьох когнітивних порушень [1–3].

Згідно зі звітами Програми ООН з проблем старіння, прогнозують, що частка людей віком понад 65 років у світі збільшиться та становитиме у 2030 році 16,5 % всього населення (в 2000 році – 9,9 %, в 2015 – 12,3 %) [4]. Зазначимо, що для хворих цієї групи характерні різноманітні розлади функцій головного мозку, як-от сприйняття, уваги, мовлення, мислення, навчання та пам'яті, планування дій, розуміння, міркування [1–4].

Своєчасна діагностика, лікування та, особливо, запобігання розвитку тяжких симптомів, що знижують якість життя, не можливі без чіткого розуміння етіології та патогенетичних механізмів їхнього формування. Серед цілої низки факторів ризику виникнення розладів мозкової діяльності найчастішим і статистично значущим чинником зниження когнітивних функцій є вік, але точна причина та основні патогенетичні ланцюги цих порушень не відомі [5].

Саме тому для визначення симптомів початку КП від «здорового» старіння, що іноді може розвиватися з некритичними змінами названих функцій, виникає необхідність спрямувати дослідження на розв'язання невирішених питань, а це потребує не тільки популяційного та клінічного спостережень – актуальним стає експериментальне моделювання когнітивних розладів.

Чимало дослідів та експериментів вже відкрили для науковців і клініцистів доступ до розуміння етіопатогенетичних механізмів формування цих станів, але і досі залишається багато нез'ясованих питань, як-от методологічні підходи до адекватності моделей КП, відповідність етіопатогенетичних механізмів експериментально сформованої патології хвороби людини, збереження загальнобіологічних паралелей і закономірностей у біологічних системах. Це зумовило актуальність дослідження, що здійснили.

Мета роботи

Огляд фахових літературних джерел з наукової бази даних PubMed переважно за останні 20 років з аналізом сучасного погляду на підходи до моделювання когнітивних порушень в експерименті.

Детальний аналіз даних наукової літератури показав: відсутність необхідних знань про патогенез когнітивних порушень і наявність багатьох факторів ризику цих станів залишаються основною проблемою під час розроблення принципів ранньої діагностики та лікування. Саме ця проблематика постійно потребує розроблення нових актуальних експериментальних моделей, що будуть демонструвати перебіг класичного процесу при КП, враховуючи нові факти і досягнення [7].

Хоча перші спроби моделювання когнітивних порушень були ще у 1970 роках і більшість мали важливе значення для вивчення цих мультифакторних станів, досі не існує моделі, яка резюмувала б усі аспекти [6]. Переваги та недоліки кожного з експериментів дали змогу розширити горизонт досліджень, продемонструвати патологічні та поведінкові характеристики когнітивних розладів.

Нині розрізняють дві групи експериментальних підходів до моделювання КП: на культурах клітин та моделі на тваринах.

Відносно нові, але перспективні моделі з використанням клітинних культур відбивають патогенез захворювань, що виявляються когнітивними порушеннями, на молекулярному та клітинному рівнях, а також дають змогу дослідити спадкові фактори. З-поміж них треба виділити індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, що можуть диференціюватись у нейрони.

Такі моделі забезпечують швидкий і прямий спосіб виявлення патологічних змін, що відбуваються при КП, а також вивчення відповідей нервових клітин на лікування [7]. Нині створюють тривимірні моделі культури нервових клітин людини, що відтворюють патологію захворювань, які виявляються когнітивними порушеннями, через нейродегенерацію [8]. Втім повністю відтворити процес розвитку та патогенез на рівні організму моделі клітинних культур не можуть і досі залишаються малодоступними.

Тваринні моделі використовують для відтворення різних компонентів патологічних, біохімічних і поведінкових характеристик когнітивних порушень, щоб зрозуміти наслідки патологічних і біохімічних змін, що відбуваються з прогресуванням захворювання, а також щоб дослідити ефективність потенційних фармакотерапій. У результаті пошуку ідеальної тваринної моделі, що відбивала б механізми виникнення цієї патології, розроблено різні – від моделей на безхребетних і до ссавців [6].

Зрозуміло, що безхребетні організми, як і клітинні культури, не можуть дати цілісної та динамічної картини сформованої патології, але, враховуючи еволюційні закони та закономірності, доведено: ці організми містять гени, пов'язані з захворюваннями людини, тобто є ортологами (гомологічними білками з різних організмів, що розійшлися в процесі видоутворення і виконують ту саму функцію). Отже, можна генетично та фармакологічно маніпулювати цими генами, і в результаті поліпшити розуміння функції їхніх ортологів та участь у патогенезі різних захворювань [6].

Серед таких модельних безхребетних організмів особливо слід виділити *Caenorhabditis elegans* і *Drosophila melanogaster*, які активно використовують під час дослідження хвороби Альцгеймера. І нематода, і муха містять ортологи білків попередника бета-амілоїда (APP) (*C. elegans* – «Apl-1», *D. melanogaster* – «Apl») та протеїну Tau (*C. elegans* – «ptl-1», *D. melanogaster* – «dtau»). Це дає змогу експериментатору за короткий час і з мінімальними витратами визначити характер їхньої ней-

ротоксичності, вплив на Ca^{2+} -гомеостаз, спрямованість окисного стресу та запалення, ексайтотоксичність [9–11]. Саме тому чимало науковців активно використовують цих безхребетних під час досліджень, аргументуючи легкістю розведення, утримання та здійснення маніпуляцій в ході експерименту, коротким терміном життя та низькою вартістю. Проте відсутність складної нервової системи обмежує їх застосування в моделюванні складних аспектів когнітивних порушень [6].

Цей недолік вирішено в іншій моделі – риби Даніо (*Danio rerio*). Наявність складної нервової системи, швидкий розвиток, вищий ступінь організації генома робить їх перспективним модельним організмом [11]. Значущу перевагу вона має завдяки можливості вивчати вікові аспекти: і ранні стадії розвитку (аналіз процесів ЦНС та аномалії), і дорослі організми (для аналізу спектра складних функцій мозку хребетних). Треба виділити ідентифіковані у *D. rerio* ортологи APP (appa та appb), пресенілінів (psen1 та psen2) та протеїну Tau (mapta/maptb) [12,13]. Хоча гени рибок Даніо на 50–80 % гомологічні більшості послідовностей людини, але все ж необхідно поглибити розуміння порівняльної анатомії мозку та фізіології для моделювання когнітивних розладів [6].

Понад 100 років універсальним організмом для експериментальних досліджень більшості патологій людини залишаються гризуни. Нині взагалі складно уявити дослідження якоїсь патології без їх використання, когнітивні порушення та хвороба Альцгеймера – не виняток [6].

У 1990 роках завдяки створенню перших моделей трансгенних мишей розширилися знання про основи патогенезу хвороби Альцгеймера та його молекулярні механізми. Завдяки ідентифікації мутацій у генах білка-попередника амілоїда, пресеніліну 1 та пресеніліну 2, ці моделі дали змогу унаочнити різні аспекти цього когнітивного порушення, включаючи накопичення амілоїда, аномальне фосфорилування тау-білка та зміну поведінки [14]. Моделі хвороби Альцгеймера у трансгенних мишей допомогли розшифрувати секреторний шлях APP, визначити утворення β -амілоїда при дії β - і γ -секретаз на APP, а також поглибили розуміння фізіологічної ролі APP, фрагментів APP і α -секретазу в механізмі, що лежить в основі консолідації пам'яті [15–17].

Наступні експериментальні дослідження з гризунами показали: щури мають численні переваги порівняно з мишами під час вивчення патологій, пов'язаних із когнітивними розладами. Щур фізіологічно, генетично та морфологічно ближчий до людини, ніж миша. Більший розмір тіла та головного мозку полегшує нейрохірургічні, нейровізуалізаційні та електрофізіологічні процедури [14,18]. До переваг моделі щура належить і те, що в нього можливі 6 ізоформ тау-білка (як і в людини), а також хороша гомологія амінокислотних послідовностей аполіпропротеїну E, генетичного фактора ризику нейродегенеративних захворювань [14,19]. Не менш важлива перевага цього виду – добре вивчена поведінка; щури мають тонку та точну координацію рухів, багаті поведінкові прояви та складну соціальну поведінку. Це дає змогу точніше

оцінювати вплив моделювання когнітивної патології на розумову діяльність тварини [14,20].

Зважаючи на наведені факти, створено широкий спектр трансгенних щурів на основі експресії генів людини, що стосуються когнітивних порушень і проявів хвороби Альцгеймера. Нині найчастіше використовують Tg478/Tg1116/Tg11587, McGill-R-Thy1-APP та TgF344-AD [14,21].

Модель Tg478/Tg1116/Tg11587 містить мутантні гени людини APP (шведські та шведо-лондонські мутації) та преселіну, має підвищені рівні APP, A β 40-42, формування амілоїдних бляшок у віці 9 місяців. Навколо компактних бляшок спостерігають активацію астроцитів і мікроглії, гіперфосфорилування тау [14,21]. У цих щурів не виявляють нейрофібрилярну патологію з загибеллю нейронів, але є тенденція до передчасної смерті, що пов'язана з захворюванням нирок, гіпертонією та імуносупресією [14,22,23].

Модель McGill-R-Thy1-APP може масштабю відтворити амілоїдну патологію завдяки експресії людського APP751 (несе шведські й індійські мутації під контролем промотора Thy1.2) [24]. У таких щурів внутрішньоклітинний A β виявляють вже через 1 тиждень після народження, а відкладення нейритних бляшок, що прогресує, починається вже з 6–9-місячного віку [25]. Наголосимо, що прогресивні порушення поведінки та когнітивні розлади спостерігають уже з 3 місяців життя, але амілоїдних бляшок у цей строк ще немає [14].

Одна з найновіших – модель трансгенного щура з бляшками, патологією тау, поведінковими порушеннями, олігомерним A β і повною втратою нейронів – TgF344-AD, яка експресує мутантний APP і пресенілін 1 (PS1 Δ E9) [26]. Особливість та унікальність цих щурів полягає у виявленні в них структур, що нагадують нейрофібрилярні клубки, які містять протеїн тау [14,26].

Незважаючи на суттєві переваги наведених генетичних моделей, вони також мають недоліки, оскільки можуть відбивати неповну картину, характеризують дуже рідкісні в популяції випадки, мають високу летальність, короткий вік і погано розмножуються. На відміну моделі зі стереотаксичним моделюванням патології, досі залишаються цінними експериментальними об'єктами.

Нетрансгенні моделі більше стосуються спорадичних випадків виникнення когнітивних розладів, що є більшістю. Під час опрацювання нових гіпотез виникнення КП створили кілька моделей, перші з них були спрямовані на підтвердження амілоїдогенезу як основи когнітивних порушень [15]. Спроби відтворити відкладення бета-амілоїда в паренхімі головного мозку вперше здійснили шляхом стереотаксичного введення очищених амілоїдних бляшок, вилучених із мозку пацієнта з хворобою Альцгеймера, в кору та гіпокамп дорослих щурів. Це призводило до утворення бляшок і судинного амілоїдогенезу в їхньому головному мозку [27]. Пізніше виявили різні форми β -амілоїда (A β 1-42), що поклато початок моделюванню амілоїдного каскаду когнітивних розладів інтрацеребровентрикулярними ін'єкціями. Під

час дослідження поведінкових і гістологічних змін у таких щурів виявляли дисфункції мозку, суттєві когнітивні порушення та атрофію мозку [15,28].

Хоча зміни, що пов'язані з накопиченням амілоїда, допомогли дати відповіді на чимало питань, науковці продовжували вивчати нові патофізіологічні гіпотези. Одна з перспективних – гіпотеза окислювального стресу. Згідно з нею, асоційований із β -амілоїдом вільнорадикальний окислювальний стрес має високий нейротоксичний вплив, призводить до гіперфосфорилування протеїну tau, утворення нейрофібрилярних клубків, гибелі нейронів і втрати синапсів [29,30]. Для підтвердження цієї гіпотези існує модель щурів з інфузією в шлуночки головного мозку розчину, що містить амілоїдний пептид A β 1-42, інгібітор синтезу глутатіону – бутіонін сульфоксидин і сульфат заліза (FAB) [15,31]. Інфузія розчину FAB викликає когнітивні порушення, що супроводжуються підвищенням рівня гіперфосфорильованого tau-білка, амілоїдними відкладеннями, втратою нейронів і гліозом [31].

Протягом останніх двох десятиліть активно досліджують гіпотезу, в основі якої – зниження експресії інсуліну, інсуліноподібного фактора росту та відповідних рецепторів у головному мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Зважаючи на це, на думку деяких дослідників, когнітивні та нейродегенеративні розлади можуть бути «цукровим діабетом 3 типу» [32]. Для моделювання такого стану виконують інтрацеребровентрикулярну ін'єкцію стрептозоцину, що має токсичний вплив для β -клітин підшлункової залози та пригнічує функцію рецепторів інсуліну [15]. Введення стрептозоцину індукує фосфорилування протеїну tau, відкладення амілоїда, когнітивні порушення, десенсбілізацію інсуліну та дегенерацію нейронів [15,33,34].

У щурів можна викликати патологію, схожу на хворобу Альцгеймера. Вона виявлятиметься порушеннями поведінки та когнітивними розладами при введенні колхіцину в бокові шлуночки. Нейротоксичний вплив колхіцину полягає у блокуванні аксоплазматичного транспорту, порушенні полімеризації та руйнуванні мікротрубочок. Внаслідок цього відбувається загибель нейронів, що визначають як порушення когнітивних функцій і поведінки [35,36].

Для вивчення когнітивних порушень використовують також моделі собак і приматів, оскільки вони філогенетично більш схожі на людину і функціонально, і нейроанатомічно [37]. Синдром когнітивної дисфункції собак, який виявлений під час дослідження нейродегенеративних захворювань у тварин, схожий на хворобу Альцгеймера та когнітивні розлади людини [38]. У собак спостерігають когнітивні порушення, що можна порівняти з людськими симптомами, як-от дезорієнтація, втрата пам'яті, зміни в поведінці; у їхньому мозку зазвичай виявляють бета-амілоїдні бляшки [39]. Виявили, що у тварин похилого віку (≥ 8 років) породи бігль, яких досліджують при синдромі когнітивної дисфункції собак, діагностують нейропатологію. Вона включає зменшення об'єму мозку, втрату нейронів і порушення нейрогенезу,

як і в людей на початкових стадіях нейродегенеративних захворювань [40].

Отже, собаки можуть бути хорошою моделлю для вивчення патологічного процесу когнітивних розладів людини. Але тварини цього виду мають складну поведінку, і це ускладнює здійснення когнітивних досліджень. Під час такої роботи треба враховувати тривалість, оскільки для отримання результатів потрібні місяці, а для оцінювання – ще більше часу. Ба більше, робота з моделлю собак трудомістка та дуже затратна фінансово і під час експерименту, і щодо утримання цих тварин. Ці фактори спричиняють використання меншої кількості особин і груп у дослідженні, а отже обмежує статистичну вірогідність результатів [37].

Моделі нелюдиноподібних приматів сприяли поглибленню розуміння порушень когнітивних функцій. Це важливі моделі тварин, оскільки вони філогенетично близькі до людини. Будова, функції, розвиток та організація кори головного мозку людини і приматів дуже схожі. Так, у людини неокортекс становить майже 80 % об'єму мозку, а в макаки – 72 % [41,42]. Наявність функціональних ділянок префронтальної кори та відділів зорової кори характерна для мозку і людини, і приматів [41,43].

Серед нелюдиноподібних приматів найбільш вивченим і поширеним видом для досліджень є макака-резус. Під час багатьох дослідів у тварин похилого віку цього виду виявили відкладення β -амілоїда, експресії білка-попередника β -амілоїда, що майже повністю гомологічні з їхніми ізоформами в людини в разі хвороби Альцгеймера [43]. Тому модель нелюдиноподібних приматів важлива для розуміння механізму виникнення розладів когнітивних функцій. Проте в практичному аспекті її використання утруднене через такі обмеження, як вартість, тривалість дослідження, вимоги до умов проживання, а головне – з етичних і моральних міркувань [44].

Висновки

1. Крім клінічних і популяційних спостережень, важливим залишається експериментальне моделювання когнітивних розладів.

2. Останніми роками проблема вибору адекватної моделі для дослідження когнітивних порушень, що є важливим клінічним проявом багатьох неврологічних захворювань (хвороб Альцгеймера та Паркінсона, черепно-мозкових травм, судинних, демієлінізуючих та інфекційних захворювань, метаболічних і гормональних порушень, нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи), набуває все більшої актуальності.

3. Вибір моделі та експериментального матеріалу – клітинні культури або тварини (від безхребетних до ссавців) – базується на чіткому розумінні дизайну дослідження та залежить від кінцевої мети, яку ставить перед собою дослідник.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Тимофіїв Д. В., асистент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7666-1468](https://orcid.org/0000-0002-7666-1468)

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7339-7078](https://orcid.org/0000-0001-7339-7078)

Information about authors:

Tymofiy D. V., Assistant of the Department of Pathophysiology with Normal Physiology Course, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology with Normal Physiology Course, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Hugo J., Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2014. Vol. 30, Iss. 3. P. 421-442. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
- [2] Diagnostic Criteria and Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Older Adults Living in the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. M. P. Pessoa, A. J. L. Bomfim, B. L. C. Ferreira, M. H. N. Chagas. *Revista de Psiquiatria Clinica*. 2019. Vol. 46, Iss. 3. P. 72-79. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000197>
- [3] Qiu C., Kivipelto M., von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2009. Vol. 11, Iss. 2. P. 111-128. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu>
- [4] World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390) / Department of Economic and Social Affairs. New York : United Nations, 2015. URL : https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
- [5] Mild cognitive impairment and its management in older people / S. A. Eshkooor, T. A. Hamid, C. Y. Mun, C. K. Ng. *Clinical interventions in aging*. 2015. Vol. 10. P. 687-693. <https://doi.org/10.2147/CLIA.S73922>
- [6] Modeling Alzheimer's disease: from past to future / C. Saraceno, S. Musardo, E. Marcello et al. *Frontiers in pharmacology*. 2013. Vol. 4. P. 77. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00077>
- [7] Li X., Bao X., Wang R. Experimental models of Alzheimer's disease for deciphering the pathogenesis and therapeutic screening (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2016. Vol. 37. P. 271-283. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2428>
- [8] A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease / S. H. Choi, Y. H. Kim, M. Hebisch et al. *Nature*. 2014. Vol. 515, Iss. 7526. P. 274-278. <https://doi.org/10.1038/nature13800>
- [9] Daigle I., Li C. Apl-1, a Caenorhabditis elegans gene encoding a protein related to the human beta-amyloid protein precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993. Vol. 90, Iss. 24. P. 12045-12049. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.12045>
- [10] Luo L. Q., Martin-Morris L. E., White K. Identification, secretion, and neural expression of APPL, a Drosophila protein similar to human amyloid protein precursor. *The Journal of neuroscience*. 1990. Vol. 10, Iss. 12. P. 3849-3861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-12-03849.1990>
- [11] A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in Drosophila melanogaster / L. T. Reiter, L. Potocki, S. Chien et al. *Genome research*. 2001. Vol. 11, Iss. 6. P. 1114-1125. <https://doi.org/10.1101/gr.169101>
- [12] Musa A., Lehrach H., Russo V. A. Distinct expression patterns of two zebrafish homologues of the human APP gene during embryonic development. *Development genes and evolution*. 2001. Vol. 211, Iss. 11. P. 563-567. <https://doi.org/10.1007/s00427-001-0189-9>
- [13] Bai Q., E. Burton A. Zebrafish models of Tauopathy. *Biochimica et biophysica acta*. 2011. Vol. 1812, Iss. 3. P. 353-363. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.004>
- [14] Do Carmo S., Cuello A. C. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Molecular Neurodegeneration*. 2013. Vol. 8, P. 37. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-37>
- [15] Lecanu L., Papadopoulos V. Modeling Alzheimer's disease with non-transgenic rat models. *Alzheimer's research & therapy*. 2013. Vol. 5, Iss. 3. P. 17. <https://doi.org/10.1186/alzrt171>
- [16] Alzheimer's disease: molecular genetics and transgenic animal models / L. Lannfelt, R. Folkesson, A. H. Mohammed et al. *Behavioural brain research*. 1993. Vol. 57, Iss. 2. P. 207-213. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90137-f](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90137-f)
- [17] The role of APP and APLP for synaptic transmission, plasticity, and network function: lessons from genetic mouse models / M. Korte, U. Herrmann, X. Zhang, A. Draguhn. *Experimental brain research*. 2012. Vol. 217, Iss. 3-4. P. 435-440. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2894-6>
- [18] Transgenic modifications of the rat genome / L. Tesson, J. Cozzi, S. Ménoret et al. *Transgenic research*. 2005. Vol. 14, Iss 5. P. 531-546. <https://doi.org/10.1007/s11248-005-5077-z>
- [19] McLean J. W., Fukazawa C., Taylor J. M. Rat apolipoprotein E mRNA. Cloning and sequencing of double-stranded cDNA. *The Journal of biological chemistry*. 1983. Vol. 258, Iss 14. P. 8993-9000.
- [20] Accelerated nervous system development contributes to behavioral efficiency in the laboratory mouse: a behavioral review and theoretical proposal / I. Q. Whishaw, G. A. Metz, B. Kolb, S. M. Pellis. *Developmental psychobiology*. 2001. Vol. 396 Iss. 3. P. 151-170. <https://doi.org/10.1002/dev.1041>
- [21] A transgenic rat model of Alzheimer's disease with extracellular Abeta deposition / D. G. Flood, Y. G. Lin, D. M. Lang et al. *Neurobiology of aging*. 2009. Vol. 30, Iss. 7. P. 1078-1090. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.006>
- [22] A transgenic rat that develops Alzheimer's disease-like amyloid pathology, deficits in synaptic plasticity and cognitive impairment / L. Liu, I. J. Orozco, E. Planel et al. *Neurobiology of disease*. 2008. Vol. 31, Iss. 1. P. 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.03.005>
- [23] Maintaining longevity in a triple transgenic rat model of Alzheimer's disease / J. Zahorsky-Reeves, G. Lawson, D. K. Chu et al. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2007. Vol. 46. P. 124.
- [24] A novel transgenic rat model with a full Alzheimer's-like amyloid pathology displays pre-plaque intracellular amyloid-beta-associated cognitive impairment / W. C. Leon, F. Canneva, V. Partridge et al. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010. Vol. 20, Iss. 1. P. 113-126. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1349>
- [25] Monoclonal antibodies that target pathological assemblies of Abeta / M. P. Lambert, P. T. Velasco, L. Chang et al. *Journal of neurochemistry*. 2007. Vol. 100, Iss. 1. P. 23-35. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04157.x>
- [26] A transgenic Alzheimer rat with plaques, tau pathology, behavioral impairment, oligomeric aβ, and frank neuronal loss / R. M. Cohen, K. Rezaei-Zadeh, T. M. Weitz et al. *The Journal of neuroscience*. 2013. Vol. 33, Iss. 15. P. 6245-6256. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3672-12.2013>
- [27] Frautschy S. A., Cole G. M., Baird A. Phagocytosis and deposition of vascular beta-amyloid in rat brains injected with Alzheimer beta-amyloid. *The American journal of pathology*. 1992. Vol. 140, Iss.6. P. 1389-1399.
- [28] Progressive brain dysfunction following intracerebroventricular infusion of beta(1-42)-amyloid peptide / S. Nakamura, N. Murayama, T. Noshita et al. *Brain research*. 2001. Vol. 912, Iss. 2. P. 128-136. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02704-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02704-4)
- [29] Butterfield D. A. Beta-Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Chemical research in toxicology*. 1997. Vol. 10, Iss. 5. P. 495-506. <https://doi.org/10.1021/tx960130e>
- [30] Utility of Animal Models to Understand Human Alzheimer's Disease, Using the Mastermind Research Approach to Avoid Unnecessary Further Sacrifices of Animals / T. Qin, S. Prins, G. J. Groeneveld et al. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 9. P. 3158. <https://doi.org/10.3390/ijms21093158>
- [31] Lecanu L., Greeson J., Papadopoulos V. Beta-amyloid and oxidative stress jointly induce neuronal death, amyloid deposits, gliosis, and memory impairment in the rat brain. *Pharmacology*. 2006. Vol. 76, Iss. 1. P. 19-33. <https://doi.org/10.1159/000088929>
- [32] Pilcher H. Alzheimer's disease could be «type 3 diabetes». *The Lancet. Neurology*. 2006. Vol. 5, Iss. 5. P. 388-389. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70434-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70434-3)
- [33] De la Monte S. M., Tong M. Mechanisms of nitrosamine-mediated neurodegeneration: potential relevance to sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2009. Vol. 17, Iss. 4. P. 817-825. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1098>

- [34] Grünblatt E., Hoyer S., Riederer P. Gene expression profile in streptozotocin rat model for sporadic Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*. 2004. Vol. 111, Iss. 3. P. 367-386. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0030-x>
- [35] Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease / A. Nazem, R. Sankowski, M. Bacher, Y. Al-Abed. *Journal of neuroinflammation*. 2015. Vol. 12. P. 74. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0291-y>
- [36] Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type / A. Kumar, N. Seghal, P. S. Naidu et al. *Pharmacological reports : PR*. 2007. Vol. 59, Iss. 3. P. 274-283.
- [37] Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's Association Business Consortium Think Tank / M. P. Vitek, J. A. Araujo, M. Fossel et al. *Alzheimer's & dementia*. 2021. Vol. 6, Iss. 1. <https://doi.org/10.1002/trc2.12114>
- [38] Dogs with Cognitive Dysfunction as a Spontaneous Model for Early Alzheimer's Disease: A Translational Study of Neuropathological and Inflammatory Markers / T. Schütt, L. Helboe, L. Ø. Pedersen et al. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016. Vol. 52, Iss. 2. P. 433-449. <https://doi.org/10.3233/JAD-151085>
- [39] Prpar Mihevc S., Majdič G. Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease?. *Frontiers in neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 604. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00604>
- [40] Cognitive Aging in Dogs / D. Chapagain, F. Range, L. Huber, Z. Virányi. *Gerontology*. 2018. Vol. 64, Iss. 2. P. 165-171. <https://doi.org/10.1159/000481621>
- [41] Why primate models matter / K. A. Phillips, K. L. Bales, J. P. Capitanio et al. *American journal of primatology*. 2014. Vol. 76, Iss. 9. P. 801-827. <https://doi.org/10.1002/ajp.22281>
- [42] Hutchison R. M., Everling S. Monkey in the middle: why non-human primates are needed to bridge the gap in resting-state investigations. *Frontiers in neuroanatomy*. 2012. Vol. 6. P. 29. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00029>
- [43] Uylings H. B., Groenewegen H. J., Kolb B. Do rats have a prefrontal cortex?. *Behavioural brain research*. 2003. Vol. 146, Iss. 1-2. P. 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- [44] Nonhuman primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy / E. Heuer, R. F. Rosen, A. Cintron, L. C. Walker. *Current pharmaceutical design*. 2012. Vol. 18, Iss. 8. P. 1159-1169. <https://doi.org/10.2174/138161212799315885>
- References**
- [1] Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*, 30(3), 421-442. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>
- [2] Pessoa, R. M. P., Bomfim, A. J. L., Ferreira, B. L. C., & Chagas, M. H. N. (2019). Diagnostic criteria and prevalence of mild cognitive impairment in older adults living in the community: A systematic review and meta-analysis. *Revista de Psiquiatria Clinica*, 46(3), 72-79. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000197>
- [3] Qiu, C., Kivipelto, M., & von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 111-128. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu>
- [4] United Nations. Department of Economic and Social Affairs (2015). *World Population Ageing 2015* (ST/ESA/SER.A/390). https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
- [5] Eshkoor, S. A., Hamid, T. A., Mun, C. Y., & Ng, C. K. (2015). Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clinical interventions in aging*, 10, 687-693. <https://doi.org/10.2147/CIA.S73922>
- [6] Saraceno, C., Musardo, S., Marcello, E., Pelucchi, S., & Di Luca, M. (2013). Modeling Alzheimer's disease: from past to future. *Frontiers in pharmacology*, 4, 77. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00077>
- [7] Li, X., Bao, X., & Wang, R. (2016). Experimental models of Alzheimer's disease for deciphering the pathogenesis and therapeutic screening (Review). *International journal of molecular medicine*, 37(2), 271-283. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2428>
- [8] Choi, S. H., Kim, Y. H., Hebisch, M., Sliwinski, C., Lee, S., D'Avanzo, C., Chen, H., Hooli, B., Asselin, C., Muffat, J., Klee, J. B., Zhang, C., Wainger, B. J., Peitz, M., Kovacs, D. M., Woolf, C. J., Wagner, S. L., Tanzi, R. E., & Kim, D. Y. (2014). A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature*, 515(7526), 274-278. <https://doi.org/10.1038/nature13800>
- [9] Daigle, I., & Li, C. (1993). *apl-1*, a *Caenorhabditis elegans* gene encoding a protein related to the human beta-amyloid protein precursor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(24), 12045-12049. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.12045>
- [10] Luo, L. Q., Martin-Morris, L. E., & White, K. (1990). Identification, secretion, and neural expression of APPL, a *Drosophila* protein similar to human amyloid protein precursor. *The Journal of neuroscience*, 10(12), 3849-3861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-12-03849.1990>
- [11] Reiter, L. T., Potocki, L., Chien, S., Gribskov, M., & Bier, E. (2001). A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome research*, 11(6), 1114-1125. <https://doi.org/10.1101/gr.169101>
- [12] Musa, A., Lehrach, H., & Russo, V. A. (2001). Distinct expression patterns of two zebrafish homologues of the human APP gene during embryonic development. *Development genes and evolution*, 211(11), 563-567. <https://doi.org/10.1007/s00427-001-0189-9>
- [13] Bai, Q., & Burton, E. A. (2011). Zebrafish models of Tauopathy. *Biochimica et biophysica acta*, 1812(3), 353-363. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.09.004>
- [14] Do Carmo, S., & Cuello, A. C. (2013). Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Molecular neurodegeneration*, 8, 37. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-37>
- [15] Lecanu, L., & Papadopoulos, V. (2013). Modeling Alzheimer's disease with non-transgenic rat models. *Alzheimer's research & therapy*, 5(3), 17. <https://doi.org/10.1186/alzrt171>
- [16] Lannfelt, L., Folkesson, R., Mohammed, A. H., Winblad, B., Hellgren, D., Duff, K., & Hardy, J. (1993). Alzheimer's disease: molecular genetics and transgenic animal models. *Behavioural brain research*, 57(2), 207-213. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90137-f](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90137-f)
- [17] Korte, M., Herrmann, U., Zhang, X., & Draguhn, A. (2012). The role of APP and APLP for synaptic transmission, plasticity, and network function: lessons from genetic mouse models. *Experimental brain research*, 217(3-4), 435-440. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2894-6>
- [18] Tesson, L., Cozzi, J., Ménoret, S., Rémy, S., Usal, C., Fraichard, A., & Anegón, I. (2005). Transgenic modifications of the rat genome. *Transgenic research*, 14(5), 531-546. <https://doi.org/10.1007/s11248-005-5077-z>
- [19] McLean, J. W., Fukazawa, C., & Taylor, J. M. (1983). Rat apolipoprotein E mRNA. Cloning and sequencing of double-stranded cDNA. *The Journal of biological chemistry*, 258(14), 8993-9000.
- [20] Whishaw, I. Q., Metz, G. A., Kolb, B., & Pellis, S. M. (2001). Accelerated nervous system development contributes to behavioral efficiency in the laboratory mouse: a behavioral review and theoretical proposal. *Developmental psychobiology*, 39(3), 151-170. <https://doi.org/10.1002/dev.1041>
- [21] Flood, D. G., Lin, Y. G., Lang, D. M., Trusko, S. P., Hirsch, J. D., Savage, M. J., Scott, R. W., & Howland, D. S. (2009). A transgenic rat model of Alzheimer's disease with extracellular Abeta deposition. *Neurobiology of aging*, 30(7), 1078-1090. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.006>
- [22] Liu, L., Orozco, I. J., Planel, E., Wen, Y., Bretteville, A., Krishnamurthy, P., Wang, L., Herman, M., Figueroa, H., Yu, W. H., Arancio, O., & Duff, K. (2008). A transgenic rat that develops Alzheimer's disease-like amyloid pathology, deficits in synaptic plasticity and cognitive impairment. *Neurobiology of disease*, 31(1), 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.03.005>
- [23] Zahorsky-Reeves, J., Lawson, G., Chu, D. K., Schimmel, A., Ezell, P. C., Dang, M., & Couto, M. (2007). Maintaining longevity in a triple transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 46, 124.
- [24] Leon, W. C., Canneva, F., Partridge, V., Allard, S., Ferretti, M. T., DeWilde, A., Vercauteren, F., Atifeh, R., Ducatenzeiler, A., Klein, W., Szyf, M., Alhonen, L., & Cuello, A. C. (2010). A novel transgenic rat model with a full Alzheimer's-like amyloid pathology displays pre-plaque intracellular amyloid-beta-associated cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 20(1), 113-126. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1349>
- [25] Lambert, M. P., Velasco, P. T., Chang, L., Viola, K. L., Fernandez, S., Lacor, P. N., Khuon, D., Gong, Y., Bigio, E. H., Shaw, P., De Felice, F. G., Krafft, G. A., & Klein, W. L. (2007). Monoclonal antibodies that target pathological assemblies of Abeta. *Journal of neurochemistry*, 100(1), 23-35. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04157.x>
- [26] Cohen, R. M., Rezaei-Zadeh, K., Weitz, T. M., Rentsendorj, A., Gate, D., Spivak, I., Bholat, Y., Vasilevko, V., Glabe, C. G., Breunig, J. J.,

- Rakic, P., Davtayan, H., Agadjanyan, M. G., Kepe, V., Barrio, J. R., Bannykh, S., Szekely, C. A., Pechnick, R. N., & Town, T. (2013). A transgenic Alzheimer rat with plaques, tau pathology, behavioral impairment, oligomeric $\text{A}\beta$, and frank neuronal loss. *The Journal of neuroscience*, 33(15), 6245-6256. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3672-12.2013>
- [27] Frautschy, S. A., Cole, G. M., & Baird, A. (1992). Phagocytosis and deposition of vascular beta-amyloid in rat brains injected with Alzheimer beta-amyloid. *The American journal of pathology*, 140(6), 1389-1399.
- [28] Nakamura, S., Murayama, N., Noshita, T., Annoura, H., & Ohno, T. (2001). Progressive brain dysfunction following intracerebroventricular infusion of beta(1-42)-amyloid peptide. *Brain research*, 912(2), 128-136. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02704-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02704-4)
- [29] Butterfield D. A. (1997). beta-Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease. *Chemical research in toxicology*, 10(5), 495-506. <https://doi.org/10.1021/tx960130e>
- [30] Qin, T., Prins, S., Groeneveld, G. J., Van Westen, G., de Vries, H. E., Wong, Y. C., Bischoff, L., & de Lange, E. (2020). Utility of Animal Models to Understand Human Alzheimer's Disease, Using the Mastermind Research Approach to Avoid Unnecessary Further Sacrifices of Animals. *International journal of molecular sciences*, 21(9), 3158. <https://doi.org/10.3390/ijms21093158>
- [31] Lecanu, L., Greeson, J., & Papadopoulos, V. (2006). Beta-amyloid and oxidative stress jointly induce neuronal death, amyloid deposits, gliosis, and memory impairment in the rat brain. *Pharmacology*, 76(1), 19-33. <https://doi.org/10.1159/000088929>
- [32] Pilcher H. (2006). Alzheimer's disease could be "type 3 diabetes". *The Lancet. Neurology*, 5(5), 388-389. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70434-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70434-3)
- [33] De la Monte, S. M., & Tong, M. (2009). Mechanisms of nitrosamine-mediated neurodegeneration: potential relevance to sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 17(4), 817-825. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1098>
- [34] Grünblatt, E., Hoyer, S., & Riederer, P. (2004). Gene expression profile in streptozotocin rat model for sporadic Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*, 111(3), 367-386. <https://doi.org/10.1007/s00702-003-0030-x>
- [35] Nazem, A., Sankowski, R., Bacher, M., & Al-Abed, Y. (2015). Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 12, 74. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0291-y>
- [36] Kumar, A., Seghal, N., Naidu, P. S., Padi, S. S., & Goyal, R. (2007). Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacological reports : PR*, 59(3), 274-283.
- [37] Vitek, M. P., Araujo, J. A., Fossel, M., Greenberg, B. D., Howell, G. R., Rizzo, S., Seyfried, N. T., Tenner, A. J., Territo, P. R., Windisch, M., Bain, L. J., Ross, A., Carrillo, M. C., Lamb, B. T., & Edelmayer, R. M. (2021). Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's Association Business Consortium Think Tank. *Alzheimer's & dementia*, 6(1), e12114. <https://doi.org/10.1002/trc2.12114>
- [38] Schütt, T., Helboe, L., Pedersen, L. Ø., Waldemar, G., Berendt, M., & Pedersen, J. T. (2016). Dogs with Cognitive Dysfunction as a Spontaneous Model for Early Alzheimer's Disease: A Translational Study of Neuropathological and Inflammatory Markers. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 52(2), 433-449. <https://doi.org/10.3233/JAD-151085>
- [39] Prpar Mihevc, S., & Majdič, G. (2019). Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer's Disease – Two Facets of the Same Disease?. *Frontiers in neuroscience*, 13, 604. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00604>
- [40] Chapagain, D., Range, F., Huber, L., & Virányi, Z. (2018). Cognitive Aging in Dogs. *Gerontology*, 64(2), 165-171. <https://doi.org/10.1159/000481621>
- [41] Phillips, K. A., Bales, K. L., Capitanio, J. P., Conley, A., Czoty, P. W., 't Hart, B. A., Hopkins, W. D., Hu, S. L., Miller, L. A., Nader, M. A., Nathanielsz, P. W., Rogers, J., Shively, C. A., & Voytko, M. L. (2014). Why primate models matter. *American journal of primatology*, 76(9), 801-827. <https://doi.org/10.1002/ajp.22281>
- [42] Hutchison, R. M., & Everling, S. (2012). Monkey in the middle: why non-human primates are needed to bridge the gap in resting-state investigations. *Frontiers in neuroanatomy*, 6, 29. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00029>
- [43] Uylings, H. B., Groenewegen, H. J., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex?. *Behavioural brain research*, 146(1-2), 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- [44] Heuer, E., Rosen, R. F., Cintron, A., & Walker, L. C. (2012). Non-human primate models of Alzheimer-like cerebral proteopathy. *Current pharmaceutical design*, 18(8), 1159-1169. <https://doi.org/10.2174/138161212799315885>