

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующая кафедрой

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

подпись                      инициалы, фамилия  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_ г.

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

06.03.01 – Биология  
код – наименование направления

Нейровоспаление при болезни Альцгеймера  
тема

Руководитель \_\_\_\_\_ профессор, д-р мед. Н.А. Малиновская  
наук  
подпись, дата                      должность, ученая степень

Выпускник \_\_\_\_\_ А.В. Яценко  
подпись, дата

Красноярск 2021

## Реферат

Выпускная квалифицированная работа на тему «Нейровоспаление при болезни Альцгеймера» содержит 33 страницы текстового документа, 23 использованных источника, 9 иллюстраций.

Ключевые слова: НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ, БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА, МАРКЕРЫ НЕЙРОСПАЛЕНИЯ, ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ТЕСТЫ, ИММУНОГИСТОХИМИЯ, ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ МИКРОСКОПИЯ.

Цель исследования - оценка выраженности нейровоспалительного процесса, сопряженного с развитием экспериментальной болезни Альцгеймера у крыс.

Исследование проводилось на крысах линии Wistar, самцах в возрасте 8 месяцев, с однократным введением  $\beta$ -амилоида или буферного раствора. Оценка изменений в поведении животных проводилась с помощью поведенческих тестов – NSS-тест, водный лабиринт Морриса. Было проведено иммуногистохимическое исследование свободно-плавающих срезов мозга, флуоресцентная микроскопия.

Результаты показали, что у животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера наблюдается выраженный неврологический дефицит с нарушением когнитивной функции. В иммуногистохимическом исследовании выявлено значительное увеличение процента положительных клеток с маркерами нейровоспаления (CD18, CD38, P2X7, IL1 $\beta$ ) у опытной группы животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера в сравнении с ложно-оперированной группой и значительное понижение MAP2. Между выраженностью поведенческих изменений и изменением экспрессии маркеров нейровоспаления наблюдается положительная корреляционная взаимосвязь.

## Содержание

Реферат .....	3
Введение.....	6
1. Обзор литературы.....	8
1.1. Нейровоспалительный процесс.....	8
1.2. Маркеры нейровоспаления.....	9
1.3. Основные теории и гипотезы развития нейровоспаления при болезни Альцгеймера .....	10
1.3.1. Генетические факторы риска .....	10
1.3.2. Роль патологически измененных макромолекул .....	11
1.3.3. Инфламмасомная теория.....	12
1.3.4. Инфекционная теория.....	13
1.3.5. Гипотеза воспаления при поздней БА .....	13
2. Материалы и методы.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.1. Объект исследования .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.2. Поведенческое тестирование животных	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.2.1. NSS-тест .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.2.2. Водный лабиринт Морриса.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.3. Моделирование экспериментальной БА	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.4. Подготовка материала и приготовление срезов	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.5. Иммуногистохимическое исследование	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.6. Флуоресцентная микроскопия .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.7. Обработка и анализ изображений с помощью ImageJ.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.8. Статистический анализ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3. Результаты и обсуждение.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.1. Результаты тестов.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.1.1. NSS-тест .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.1.2. Водный лабиринт Морриса.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>

3.2.	Результаты иммуногистохимии .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.2.1.	Экспрессия CD18 .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.2.2.	Экспрессия CD38 .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.2.3.	Экспрессия P2X7.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.2.4.	Экспрессия MAP2 .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.2.5.	Экспрессия IL1B.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.3.	Корреляционный анализ.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.4.	Обсуждение.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
	Заключение .....	16
	Список использованных источников .....	31

## Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее распространенная форма деменции, которая составляет порядка 50–75% всех случаев, а это более 30 миллионов человек во всем мире. Распространенность заболевания примерно удваивается каждые 5 лет после 65 [1]. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза БА, до сих пор не существует какой-либо терапии для излечения или модификации болезни.

Патологическое исследование мозга людей с БА выявило наличие нейровоспалительного процесса. Точные механизмы, приводящие к развитию этих изменений при БА, не ясны, и дискуссия о том, является ли нейровоспаление причинным фактором или следствием заболевания, до сих пор остается открытой. Обнаружение и отслеживание нейровоспаления необходимо для установления роли нейровоспалительного процесса в инициации и прогрессировании БА. Методы выявления нейровоспалительного процесса могут помочь в ранней диагностике, терапевтическом мониторинге и лечении нейродегенеративных заболеваний.

На данный момент для изучения и диагностики нейровоспалительного процесса наиболее активно используют ферменты, участвующие в синтезе эйкозаноидов, генерации реактивных форм кислорода и азота, различные цитокины, ферменты метаболизма НАД<sup>+</sup> и др. [2].

Исходя из выше сказанного, была поставлена следующая цель исследования – оценка выраженности нейровоспалительного процесса, сопряженного с развитием экспериментальной болезни Альцгеймера у крыс.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести поведенческое тестирование животных до и после создания экспериментальной БА;
2. Провести иммуногистохимическую оценку экспрессии маркеров нейровоспаления на свободно-плавающих срезах у животных опытной группы в сравнении с контролем;

3. Провести корреляционный анализ выраженности поведенческих изменений с изменением экспрессии маркеров нейровоспаления.

## **1. Обзор литературы**

### **1.1. Нейровоспалительный процесс**

Воспаление - реакция, направленная на устранение первичной причины повреждения клеток, а также некротических клеток, пораженных в результате первоначального повреждения.

Характерные признаки воспаления, такие как отек, жар и боль, отсутствуют в мозге, и здесь стоит говорить о хроническом, а не остром, характере течения воспаления. Типичной особенностью хронического воспаления тканей является повышенное число фагоцитов – моноцитов, нейтрофилов, макрофагов и микроглиальных клеток, последние играют особую роль в центральной нервной системе [3].

Микроглия в физиологических условиях является нейротрофическим фактором, который играет ключевую роль в фагоцитозе и высвобождении нейротрофинов, поддерживающих нормальное состояние мозговой среды. Микроглия активируется в ответ на заболевание или повреждение, что приводит к выработке и выделению провоспалительных цитокинов, приводящих к воспалительному ответу. Активированная микроглия также синтезирует протеолитические ферменты, повреждая внеклеточный матрикс и вызывая дисфункцию нейронов. Воспаление обычно проходит без серьезных последствий и дефекта тканей и имеет важное значение для процесса восстановления. Тем не менее, если воспаление продолжается, патологическое (то есть хроническое) воспаление приводит к пагубным воздействиям на функцию мозга из-за чрезмерного или постоянного выделения цитотоксических факторов. Эта постоянная чрезмерная активация провоспалительных реакций вовлечена во многие нейродегенеративные расстройства, включая БА [4].

Таким образом, нейровоспаление является причиной дистрофического статуса микроглии – «гиперреактивного» режима, при котором микроглия остается неспособной выполнять свои физиологические функции по очистке нейротоксических агрегатов, подобно олигомерам Аβ, и продуцирует



нейротрофические факторы, что позволяет прогрессировать процессу нейродегенерации [5].

## **1.2. Маркеры нейровоспаления**

Нейровоспаление характеризуется резким повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, активацией ферментов, участвующих в образовании низкомолекулярных медиаторов воспаления и обеспечивающих регуляцию активности клеток в очаге воспаления [6].

Трансмембранные и поверхностные белки являются первой линией распознавания патогенов. Маркерный белок микроглии CD18 (также называемым интегрином бета-цепь-2, ITGB2) совместно с CD11b (также известный как интегрин альфа-M, ITGAM) создает рецептор комплемента интегрин 3 (CR3, также известный как антиген макрофага 1, MAC-1). Он участвует в процессах адгезии и поглощения молекул, покрытых комплементом [7].

CD38 – фермент, который катализирует синтез циклической аденозиндифосфат-рибозы из никотинамидадениндинуклеотида. Повышение экспрессии CD38 наблюдается при воспалении и нейровоспалении, за счет участия этого пути в повышении чувствительности к хемокинам, в активации НАД(Ф)Н-оксидазы и генерации активных форм кислорода [2].

Рецепторы P2X7 (P2X7R) являются членами семейства ионотропных рецепторов, управляемых АТФ. Их активность может быть обнаружена в ограниченном количестве типов клеток, но легко обнаруживается в клетках гемопозитического происхождения, включая макрофаги, микроглию и определенные лимфоциты, и опосредует приток  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$ , а также высвобождение провоспалительных цитокинов. Среди P2X рецепторов P2X7R действует как бифункциональная молекула. Активация P2X7R обеспечивает воспалительный стимул [8].

MAP2 (Microtubule Associated Protein 2) – белок, связанный с микротрубочками. Считается, что белки этого семейства участвуют в сборке

микротрубочек, что является важным этапом нейрогенеза [9]. Уровни MAP2 обычно снижаются при нейродегенерации, вызванной болезнью Альцгеймера на нескольких моделях животных.

Активация микроглии и экспрессия провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (IL1) в ЦНС стали практически синонимами нейровоспаления. В многочисленных исследованиях повышенная экспрессия IL1 в ЦНС и измененная морфология микроглии использовались как признаки воспаления ЦНС. Центральная концепция того, как IL1 и микроглия влияют на функции нервной системы, была получена из концепции, изначально возникшей в периферической иммунной системе: IL1 стимулирует моноциты/макрофаги (периферические аналоги микроглии) для усиления воспаления [10].

### **1.3. Основные теории и гипотезы развития нейровоспаления при болезни Альцгеймера**

Развитие нейровоспаления может быть обусловлено воздействием инфекционных агентов, а также может носить стерильный характер: стресс, гипоксически-ишемические повреждения, аккумуляция продуктов повреждения клеток, эксайтотоксичность, действие патологически измененных макромолекул и другие патологические состояния [11]. Возможны также генетические предпосылки к течению заболевания.

#### **1.3.1. Генетические факторы риска**

Подавляющее большинство пациентов с БА имеют спорадический характер заболевания, тем не менее мутации в генах белка-предшественника амилоида (APP), пресенилина 1 и 2 (PSEN1, PSEN2), вызывают редкую семейную форму БА (<5%). Симптомы при семейной форме БА развиваются значительно раньше, чем при спорадической, как правило, в возрасте от 30 до 50 лет [12].

Возникновение спорадической формы БА ассоциировано как с генетическими факторами, так и с факторами окружающей среды. Около 70%

риска возникновения БА связано с генетическими факторами. Ген аполипопротеина Е (APOE), имеет три варианта:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$  (отличаются по 112 и 158 позиции), является наиболее выраженным фактором риском для спорадической БА [13]. Также обнаружено более 20 генетических факторов риска, которые влияют на пути воспалительного, холестерина обмена и рециркуляции эндосомальных пузырьков. По отдельности они незначительно повышают риск развития БА, однако в совокупности полигенный риск может почти удвоить вероятность развития БА [14]. Генетические исследования с использованием секвенирования нового поколения также выявили ряд других низкочастотных генов, связанных с относительно высоким риском развития БА, которые, в свою очередь, дают представление о ее патогенезе (рисунок 1).

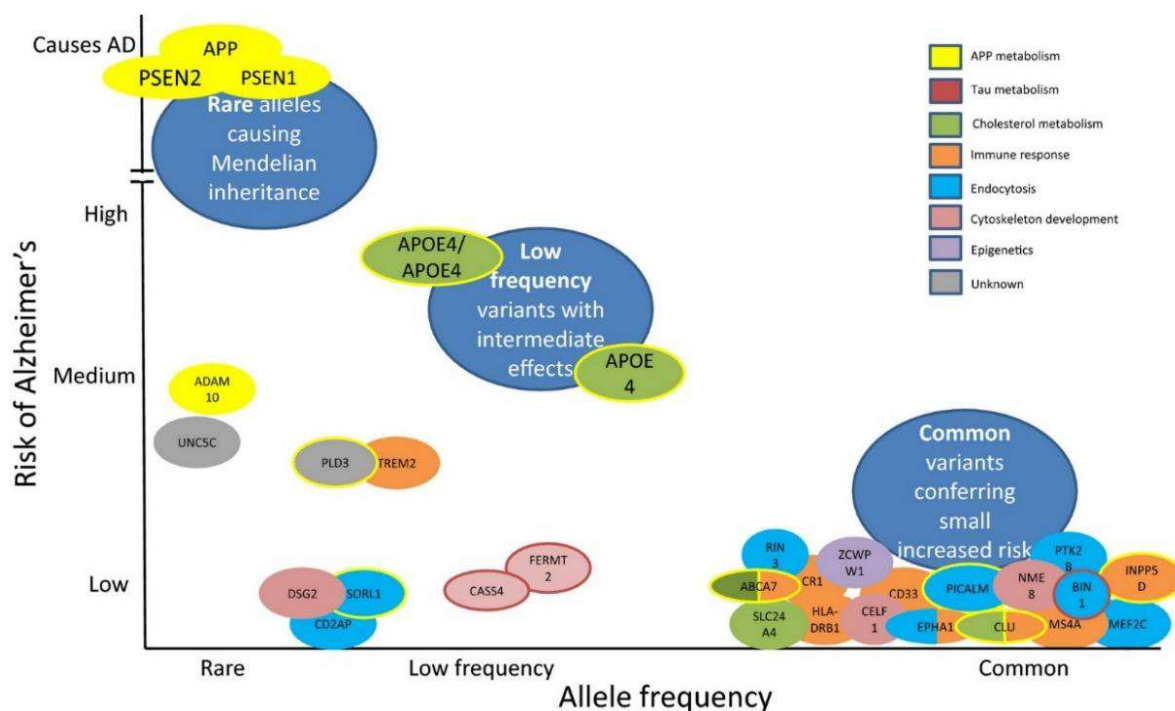


Рисунок 1 - Обзор генов, которые могут быть вовлечены в болезнь Альцгеймера [15]

### 1.3.2. Роль патологически измененных макромолекул

Эта гипотеза предполагает, что  $\beta$  -амилоид ( $A\beta$ ) вызывает воспалительный ответ, который усиливается присутствием тау. Избыток растворимых видов  $A\beta$ , а также агрегированные  $A\beta$  и

гиперфосфорилированные тау-белки влияют на функцию нейронов и запускают воспалительную активность микроглии [1].

$\beta$ -амилоид является результатом расщепления белка-предшественника APP, объем которого высок при БА. APP выполняет важные функции развития в дифференцировке клеток и, возможно, в создании синапсов. Он также экспрессируется нейронами в ответ на повреждение клеток. APP является, например, маркером повреждения аксонов после травмы головы [16]. Амилоидные бляшки – внеклеточные скопления, в основном состоящие из аномально свернутого  $\beta$ -амилоида с 40 или 42 аминокислотами (A $\beta$ 40 и A $\beta$ 42). A $\beta$ 42 из-за его более высокой скорости фибриллизации и нерастворимости более распространен в бляшках, чем A $\beta$ 40.

Нейрофибриллярные клубки состоят из парных спиральных нитей, образованных гиперфосфорилированным  $\tau$ -белком. В здоровых нейронах  $\tau$ -белок является неотъемлемым компонентом микротрубочек, которые являются внутренними опорными структурами, выполняют функции транспортировки питательных веществ, везикул и т.д., после фосфорилирования он стабилизирует микротрубочки. При БА  $\tau$ -белок подвергается избыточному фосфорилированию, что приводит к связыванию нитей белка друг с другом, слипанию в нейрофибриллярные клубки и разрушению транспортной системы нейрона [17].

### **1.3.3. Инфламмасомная теория**

В последнее время активно изучается активация и вклад инфламмасом NLRP3 в патогенез БА. NLRP3 являются уникальными белковыми комплексами в системе врожденного иммунитета и активируются в ответ на эндогенные метаболические нарушения. В тканях головного мозга пациентов с БА обнаружено повышение уровня IL-18, IL-1 $\beta$  и каспазы-1, что ассоциировано с активацией инфламмасом NLRP3 [18]. NLRP3 могут быть активированы и немикробными молекулярными агентами, например жирными кислотами, свободным холестерином, мочевой кислотой, АТФ и др. Стоит отметить, что

концентрация этих агентов повышается в процессе старения, что впоследствии запускает воспалительные реакции за счет действия NLRP3 [5].

### 1.3.4. Инфекционная теория

Развитие нейровоспаления может быть индуцировано инфекционными патогенами (таблица 1) [19]. В качестве факторов риска рассматриваются различные представители микромира – от вирусов до простейших. В совокупности с генетическими факторами, факторами окружающей среды (в особенности факторами патологического старения) инфекционные агенты способны привести к развитию БА.

Таблица 1 – Инфекционные агенты развития нейровоспаления

Вирусы	Бактерии	Грибы	Простейшие
Герпесвирус человека 1 (HHV-1)	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Candida Albicans</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Герпесвирус человека 2 (HHV-2)	<i>Helicobacter pylori</i>		
Цитомегаловирус (CMV), (HHV-3)	<i>Borelia burgdorferi</i>		
Вирус Эпштейна-Барра (EBV), (HHV-4)	<i>Treponema pallidum</i>		
Вирус ветряной оспы (VZV), (HHV -5)	<i>Porphyromonas gingivalis</i>		
Вирус герпеса человека 6 (HHV-6)	<i>Fusobacterium nucleatum</i>		
Вирус гепатита С (HCV)			

### 1.3.5. Гипотеза воспаления при поздней БА

Гипотеза воспаления при поздней БА, заключается в том, что естественный ответ нейронов на воспалительный стресс включает

гиперфосфорилирование тау (hp-Tau) и неправильную локализацию hp-Tau в направлении соматодендритного компартмента, а также усиление синтеза APP. В физиологических условиях полученные агрегаты APP очищаются нейропротективной микроглией. Тем не менее, в условиях патологического старения, например, при наличии в среднем возрасте избыточного веса и ожирения, микроглия становится гиперреактивной с повышенным выделением провоспалительных цитокинов и дисфункциональным фагоцитозом [20]. Это приводит к дальнейшему воздействию нейронов на нейротоксическую провоспалительную среду без защиты нейропротективной микроглии. Последующее повреждение нейронов включает разрушение аксонального цитоскелета, приводящее к нарушению аксонального транспорта, образованию аксонных набуханий, агрегатов APP и, в конечном итоге, дистрофических нейритов, которые невозможно удалить гиперреактивной микроглией. Вторично этой нейрональной дегенерации бляшки A $\beta$  образуются из внутриклеточных агрегатов APP. Эти бляшки будут вызывать дальнейшее высвобождение провоспалительных молекул, что приводит к замкнутому кругу нейротоксических провоспалительных реакций.

Гиперреактивный режим микроглии может объяснить реакцию на ранней стадии заболевания на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по сравнению с его обострением, вызванным НПВП на более поздних стадиях. Ограничение активности микроглии на ранней стадии замедлит течение болезни, но на более поздних стадиях это ускорит процесс заболевания, вероятно, за счет ограничения остаточной нейропротекторной и клиренс-функции дистрофической микроглии [21].

#### **1.4. Модели нейровоспаления при БА**

Идеальная модель заболевания должна повторять причины, повреждения и симптомы в хронологическом порядке, аналогичном фактическому заболеванию. При выборе той или иной экспериментальной модели БА стоит обратить внимание на следующие условные критерии «идеальной» модели:

1. Доступность – низкая стоимость, простота исполнения;
2. Невысокие затраты времени на исполнение модели;
3. Визуализация патогенеза на молекулярном и\или клеточном уровне;
4. Визуализация патогенеза на организменном уровне;
5. Возможность исследования генетических факторов, влияющих на развитие заболевания.

В экспериментальных моделях БА выделяют 2 основные категории: *in vivo* (модели на животных) и *in vitro* (модели на клеточных культурах). Принципиальное отличие заключается в том, что в животных моделях можно исследовать развитие заболевания, при необходимости наблюдать влияние экспериментального лечения на организм.

Животные модели также подразделяются на 2 основные категории: стереотаксические (инъекционные) и трансгенные модели. Ключевым преимуществом трансгенных моделей является возможность исследования генетических факторов риска, наблюдение за патогенезом заболевания с ранних этапов, однако данные модели менее доступны и более сложны в исполнении.

Стереотаксические (инъекционные) модели осуществляются путем стереотаксического введения вещества в мозг животного. Наиболее распространенная модель БА – введение в гиппокамп животного  $\beta$ -амилоида 1-42, поскольку именно его экстраклеточная агрегация считается одним из основных патогенных факторов развития БА [22].

С 15 по 29 страницы изъяты в связи с авторскими правами.



## Заключение

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

1. Поведенческое тестирование показало, что у животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера наблюдается выраженный неврологический дефицит с нарушением когнитивной функции;
2. В иммуногистохимическом исследовании выявлено значительное увеличение числа положительных клеток с маркерами нейровоспаления (CD18, CD38, P2X7, IL1 $\beta$ ) у опытной группы животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера в сравнении с ложно-оперированной группой и значительное понижение MAP2. Число положительных клеток уменьшается в ряду – гиппокамп-кора-миндалины. Наиболее выраженным маркером во всех структурах головного мозга является P2X7, одна из молекул, играющих важную роль в гибели клеток при воспалении и необходимая для реализации самого воспаления;
3. Между выраженностью поведенческих изменений и изменением экспрессии маркеров нейровоспаления наблюдается положительная корреляционная взаимосвязь.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Crews L., Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease //Human molecular genetics. – 2010. – V. 19. – №. R1. – P. R12-R20.
2. Малиновская Н. А., Прокопенко С. В. и др. Молекулы-маркеры активации глии при нейровоспалении: новые возможности для фармакотерапии нейродегенерации //Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №. 5 (89).
3. Bateman R. J. et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease //Alzheimer's research & therapy. – 2011. – V. 3. – №. 1. – P. 1.
4. Chaney A., Williams S. R., Boutin H. In vivo molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease //Journal of neurochemistry. – 2019. – V. 149. – №. 4. – P. 438-451.
5. Caldeira C. et al. Microglia change from a reactive to an age-like phenotype with the time in culture //Frontiers in cellular neuroscience. – 2014. – V. 8. – P. 152.
6. Горина Я. В. и др. Нейровоспаление и инсулинорезистентность при болезни Альцгеймера //Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №. 4 (88). – С. 11-19.
7. Jurga A. M., Paleczna M., Kuter K. Z. Overview of general and discriminating markers of differential microglia phenotypes //Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2020. – V. 14. P. 198.
8. Chen Y. H., Lin R. R., Tao Q. Q. The role of P2X7R in neuroinflammation and implications in Alzheimer's disease //Life Sciences. – 2021. – P. 119187.
9. Fifre A. et al. Microtubule-associated protein MAP1A, MAP1B, and MAP2 proteolysis during soluble amyloid  $\beta$ -peptide-induced neuronal apoptosis: Synergistic involvement of calpain and caspase-3 //Journal of Biological Chemistry. – 2006. – V. 281. – №. 1. – P. 229-240.
10. Liu X., Quan N. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts //Frontiers in neurology. – 2018. – V. 9. – P. 8.

- 11.Салмина А. Б. и др. Воспаление и старение мозга //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – V. 70. – №. 1. – С. 17-25.
- 12.Karch C. M., Goate A. M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis //Biological psychiatry. – 2015. – V. 77. – №. 1. – P. 43-51.
- 13.Verghese P. B., Castellano J. M., Holtzman D. M. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders //The Lancet Neurology. – 2011. – V. 10. – №. 3. – P. 241-252.
- 14.Escott-Price V. et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease //Brain. – 2015. – V. 138. – №. 12. – P. 3673-3684.
- 15.Lane CA. et al. Alzheimer's disease//Eur J Neurol. – 2018. – V. 25. – №1. – P. 59- 70.
- 16.Iba M. et al. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy //Journal of Neuroscience. – 2013. – V. 33. – №. 3. – P. 1024-1037.
- 17.Buee L. et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders //Brain Research Reviews. – 2000. – V. 33. – №. 1. – P. 95-130.
- 18.Горина Я. В. и др. Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций и социального взаимодействия у мышей с возрастзависимой нейродегенерацией //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12. – №. 2. – С. 27-32.
- 19.Sochocka M., Zwolinska K., Leszek J. The infectious etiology of Alzheimer's disease //Current neuropharmacology. – 2017. – V. 15. – №. 7. – P. 996-1009.
- 20.Xu W. L. et al. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study //Neurology. – 2011. – V. 76. – №. 18. – P. 1568-1574.
- 21.Krstic D. et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice //Journal of neuroinflammation. – 2012. – V. 9. – №. 1. – P. 151.

- 22.Иптышев А. М. и др. Экспериментальные модели болезни Альцгеймера: преимущества и недостатки //Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – №. 4 (100). – С. 5-22.
- 23.Комлева Ю. К. и др. Экспрессия молекул CD38 и CD157 в ольфакторных луковицах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера //Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – №. 5 (95). С. 45-49.

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ

Заведующая кафедрой

В. Крашова В.А. Крашова  
подпись инициалы, фамилия  
«21» июня 2021 г.

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

06.03.01 – Биология

код – наименование направления

Нейровоспаление при болезни Альцгеймера

тема

Руководитель

М.А. Малиновская  
подпись, дата

профессор, д-р мед. наук  
должность, ученая степень

Н.А. Малиновская

Выпускник

А.В. Яценко 21.06.21  
подпись, дата

А.В. Яценко

Красноярск 2021