

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АРОЕ: ВЛИЯНИЕ АЛЛЕЛЯ АРОЕ4 НА СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ЕГО РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Малашенкова И.К.^{1,2}, Крынский С.А.^{1,2}, Мамошина М.В.^{1,3},
Дидковский Н.А.²

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва, Россия

Резюме. ApoE – белок семейства липопротеинов, наиболее высокий уровень его экспрессии отмечается в печени и в центральной нервной системе (ЦНС). ApoE секретируется астроцитами, микроглией, нейронами, а также иммунокомпетентными клетками, включая лимфоциты, моноциты и макрофаги. Согласно данным последних лет, этот белок, помимо участия в обмене липидов в ЦНС, имеет эндотелиотропные функции (индуцирует синтез NO-синтазы, уменьшает адгезию моноцитов к эндотелию), а также оказывает иммуномодулирующее действие: подавляет воспалительную активацию фагоцитов и антиген-стимулированную пролиферацию Т-клеток. Полиморфный аллель *APOE4* гена *APOE* – основной генетический фактор риска болезни Альцгеймера, повышающий вероятность заболевания более чем в 3 раза. Белок, кодируемый данным аллелем, имеет измененную функциональную активность. Механизмы, способствующие более раннему развитию нейродегенерации у носителей полиморфизма, связаны с рядом факторов, среди которых нарушение обмена липидов в ЦНС, предрасположенность к формированию нейротоксичных олигомеров амилоида-бета, замедленный клиренс амилоида-бета из ЦНС, нарушение регуляции иммунных процессов в ЦНС. В настоящем обзоре рассматриваются современные представления о функциях белка ApoE в центральной нервной системе и иммунной системе, описываются изменения функциональной активности белка у носителей аллеля *APOE4*. Приводятся данные о влиянии полиморфизма гена *APOE* на фенотип моноцитов человека и их воспалительную активацию, метаболизм амилоида-бета, на специфический клеточный ответ к антигенам амилоида-бета и на проявления нейровоспаления при болезни Альцгеймера. Обсуждается возможное участие иммунотропных эффектов ApoE в формировании повышенного риска болезни Альцгеймера, характерного для носителей *APOE4*.

Ключевые слова: амилоид-бета, болезнь Альцгеймера, воспаление, иммунный ответ, нейродегенерация, ApoE

Адрес для переписки:

Крынский Сергей Андреевич
Национальный исследовательский центр
«Курчатовский институт»
123182, Россия, Москва,
площадь академика Курчатова, 1.
Тел.: 8 (499) 196-95-39.
Факс: 8 (499) 196-17-04.
E-mail: srgkr002@gmail.com

Address for correspondence:

Krynskiy Sergey A.
National Research Center “Kurchatov Institute”
123182, Russian Federation, Moscow, Acad. Kurchatov
Square, 1.
Phone: 7 (499) 196-95-39.
Fax: 7 (499) 196-17-04.
E-mail: srgkr002@gmail.com

Образец цитирования:

И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, М.В. Мамошина,
Н.А. Дидковский «Полиморфизм гена АРОЕ: влияние аллеля
АРОЕ4 на системное воспаление и его роль в патогенезе
болезни Альцгеймера» // Медицинская иммунология, 2018.
Т. 20, № 3. С. 303–312.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-303-312

© Малашенкова И.К. и соавт., 2018

For citation:

I.K. Malashenkova, S.A. Krynskiy, M.V. Mamoshina,
N.A. Didkovskiy “APOE gene polymorphism: the impact of APOE4
allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis
of Alzheimer’s disease”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 303–312.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-303-312

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-303-312

APOE GENE POLYMORPHISM: THE IMPACT OF APOE4 ALLELE ON SYSTEMIC INFLAMMATION AND ITS ROLE IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Malashenkova I.K.^{a, b}, Krynskiy S.A.^{a, b}, Mamoshina M.V.^{a, c},
Didkovskiy N.A.^b

^a National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russian Federation

^b Federal Clinical Research Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

^c Moscow Institute of Physics and Technology (The State University), Moscow, Russian Federation

Abstract. ApoE is a member of lipoprotein family. It is the most common lipoprotein in the central nervous system (CNS), secreted by astrocytes, microglia, neurons and immunocompetent cells, including lymphocytes, monocytes and macrophages. According to recent data, it has endotheliotropic and immunomodulatory functions, regulating inflammatory activation of mononuclear phagocytes and antigen-induced lymphocyte proliferation. *APOE4* allele is a major genetic risk factor of Alzheimer's disease, with prevalence 3-12 times higher in those who have this allele. Mechanisms that predispose carriers of the allele to earlier clinical presentation of neurodegeneration include changes in lipid metabolism in the CNS, in the buildup of neurotoxic amyloid-beta oligomers, in the clearance of amyloid-beta peptides from the CNS and in regulation of immune response. In this review the functions of ApoE protein in central nervous and immune system and changes in functional activity of the protein in *APOE4* carriers are discussed. The impact of *APOE4* allele on monocyte phenotype and inflammatory activation of monocytes, on specific cell-mediated immune response to amyloid-beta antigens and on effectiveness of immunomodulatory therapy in patients with Alzheimer's disease summarized, as well as the possible role of changes in the immune response characteristic for *APOE4* carriers in the increased risk of Alzheimer's disease.

Keywords: amyloid-beta, Alzheimer's disease, inflammation, immune response, neurodegeneration, ApoE

Введение

Аполипопротеин Е (АпоЕ) – белок семейства липопротеинов, входящий в состав хиломикрон и липопротеинов промежуточной плотности. Наиболее высокий уровень его экспрессии отмечается в печени и в центральной нервной системе [52]. Ген *APOE* у человека имеет два распространенных и клинически значимых однонуклеотидных полиморфизма (SNP) в позициях 112 и 158, наследуемых кодоминантно. В зависимости от их сочетания различают три аллеля: *APOE2* (cys112, cys158), *APOE3* (cys112, arg158), *APOE4* (arg112, arg158) (табл. 1). Распространенность их варьирует в различных популяциях и составляет около 5-10%, 60-70% и 12-20% соответственно. В российской популяции распространенность аллеля *APOE4* составляет 12-13% [1, 2, 3].

Болезнь Альцгеймера (БА) – первая по частоте причина деменции у лиц старше 65 лет. Примерно в половине случаев развитию БА предшествует синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа (amnesic mild cognitive impairment, аМСИ). Деменция развивается в среднем у 15% больных аМСИ за 1 год и более чем у 50%

больных за 5 лет [40]. Наличие аллеля *APOE4* является наиболее важным генетическим фактором риска БА: вероятность развития БА возрастает примерно в 3 раза у носителей гетерозиготного генотипа *APOE3/APOE4* и приблизительно в 12 раз при гомозиготном генотипе *APOE4/APOE4* (по сравнению с лицами, имеющими генотип *APOE3/APOE3*). Сходным образом носительство *APOE4* влияет на риск развития БА у пациентов с аМСИ: по данным одной из работ, деменция развивается у 53% *APOE4+* пациентов с аМСИ и у 22% больных, не имеющих этого аллеля [23]. Наличие *APOE4* ассоциируется с неблагоприятными исходами при инсульте, ЧМТ и травме спинного мозга и является фактором риска когнитивного снижения после химиотерапии, при рассеянном склерозе, ВИЧ-инфекции [30, 50]. Так, показано, что у *APOE4+* пациентов отмечаются более низкие результаты по шкалам зрительной памяти и пространственного мышления при оценке через 8 лет после химиотерапии по поводу рака молочной железы или лимфомы [4]. Кроме того, в подгруппе здоровых пожилых носителей *APOE4* (средний возраст 66 лет), имеющих низ-

кий (в пределах нормы) уровень долговременной памяти, отмечается более длительное негативное воздействие на долговременную память после приема анксиолитика лоразепама [47].

Со времени обнаружения связи между полиморфизмами *APOE* и риском БА интенсивно изучается роль кодируемого этим геном белка в нормальном метаболизме ЦНС (участие в обмене липидов, влияние на метаболизм амилоида-бета [A β], нейропротективные, эндотелиотропные, иммуномодулирующие функции) и значение нарушений его функций у носителей *APOE4* в патогенезе БА. В следующем разделе будут представлены современные данные о нормальных функциях белка ApoE в ЦНС.

Синтез и функции ApoE в центральной нервной системе

В ЦНС ApoE является наиболее распространенным аполипопротеином и обеспечивает наибольший вклад в местный обмен липидов и холестерина. Всего же в ЦНС на значимом уровне экспрессируются 8 из 22 известных липопротеинов. Средний уровень ApoE в ЦНС составляет $0,3 \pm 0,2$ мг/дл [27]. Главным источником ApoE в ЦНС выступают астроциты (так, у мышей 75% астроцитов экспрессируют ApoE), меньшая часть продуцируется микроглией (у мышей – около 10% микроглии после введения каината), клетками эндими, олигодендроцитами, гладкими миоцитами сосудов ЦНС [52]. Повышение синтеза ApoE происходит в ответ на активацию рецепторов LXR (печеночные X-рецепторы) и RXR (ретиноидные X-рецепторы), сигнализирующую о повышении уровня холестерина, а также в ответ на действие транскрипционного фактора NF- κ B, участвующего в запуске воспалительного ответа. *In vivo* синтез ApoE индуцируется в ответ на повреждение нервной системы: так, при травме периферического нерва продукция ApoE местными резидентными макрофагами повышается в 100–200 раз. По современным представлениям, повышение синтеза ApoE оказывает при повреждении ЦНС нейропротективное действие и стимулирует аксональную регенерацию. В частности, ApoE участвует в перераспределении липидного материала поврежденных аксонов к регенерирующим нервным волокнам [58]. Кроме того, ApoE участвует в местной активации астроцитов, происходящей в ответ на повреждение и способствующей оптимальной нейрогенерации [17].

ApoE может синтезироваться и нейронами ЦНС, однако лишь в условиях повреждения, например, при эксайтотоксическом или гипоксическом воздействии [59]. Так, у крыс через 30 мин после экспериментально вызванного субдурального кровоизлияния ApoE обнаруживается в нейронах головного мозга, и детектируемые

уровни белка сохраняются через 2 и 4 часа. Аналогичный эффект отмечается при ишемическом воздействии: через 72 часа после транзиторной окклюзии сонных артерий у крыс ApoE обнаруживается в перикарионах и отростках пирамидных клеток гиппокампа [28]. В последние годы появились данные, что экспрессия ApoE в нейронах контролируется специфичным для этих клеток вариантом мРНК, *ApoE13* mRNA (мРНК ApoE с сохранением интрона 3), обнаруживаемым в основном в нейронах коры больших полушарий и гиппокампа. В нормальных условиях *ApoE13* mRNA локализуется почти исключительно в ядрах клеток, и трансляция белка происходит на очень низком уровне. Однако повреждающие воздействия способствуют вырезанию интрона 3 из *ApoE13* mRNA, после чего она может перемещаться из ядра в цитоплазму и подвергаться трансляции [60].

Большая часть синтезируемого в ЦНС ApoE входит в состав липопротеиновых частиц, схожих с липопротеинами высокой плотности и содержащих фосфолипиды и холестерол [34]. Эти частицы содержатся также в спинномозговой жидкости, где уровень ApoE составляет около 5 мкг/мл. Имеются данные, что метаболизм липопротеинов в ЦНС включает цикл изменений белкового и липидного состава, сравнимый с аналогичным циклом существования липопротеинов плазмы [61]. ApoE в составе липопротеиновых частиц присоединяет холестерол, взаимодействуя с клеточным рецептором ABCA1, экспрессируемым микроглией, астроцитами и нейронами. В дальнейшем холестерол транспортируется к другим клеткам, захватывается с помощью рецепторов LDLR, LRP1, VLDLR, LR8/ApoER-2 и LRP2 и может использоваться нейронами при синаптогенезе и аксональной регенерации [39]. Обмена синтезированным ApoE между ЦНС и периферическими тканями не происходит [27].

ApoE также обладает эндотелиотропными функциями: взаимодействуя с рецептором эндотелиальных клеток LR8/ApoER-2, он индуцирует такие эффекты, как синтез NO-синтазы, повышение миграционной способности эндотелиоцитов и уменьшение адгезии моноцитов к эндотелию. Однако изоформа ApoE4 обладает сниженной функциональной активностью и выступает антагонистом рецептора LR8/ApoER-2. С этим может быть связан повышенный риск атеросклероза и кардиоваскулярных расстройств, характерный для носителей *APOE4* [52].

Еще одна недавно описанная функция ApoE – влияние на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Проницаемость ГЭБ повышена у мышей, нокаутных по *APOE*, и у трансгенных мышей-носителей

АРОЕ4. Повышение проницаемости ГЭБ у этих мышей происходит за счет активации провоспалительного пути «циклоспорин А – NF-κB – матриксная металлопротеиназа 9» в перicyтах сосудов ГЭБ [14]. В условиях повышенной проницаемости ГЭБ увеличивается влияние периферического воспаления на иммунный ответ в ЦНС, что может способствовать развитию нейровоспаления и усиливать нейродегенеративные изменения у лиц, предрасположенных к БА.

К другим описанным функциям АроЕ относятся влияние на окислительный стресс, влияние на стабильность микротрубочек нейронов, влияние на синаптическую пластичность, влияние на апоптоз [8, 19, 35, 36, 41].

АроЕ и болезнь Альцгеймера

В начале 90-х гг. было обнаружено, что белок АроЕ в ЦНС имеет свойство накапливаться в амилоидных бляшках. В 1993 г. показано, что наличие аллеля *АРОЕ4* – фактор риска развития БА [39].

В настоящее время известно, что наличие аллеля *АРОЕ4* усиливает и ускоряет формирование нерастворимых отложений Аβ в мозге при когнитивных нарушениях, а также у здоровых лиц. В частности, у здоровых носителей *АРОЕ4* среднего и пожилого возраста, а также у пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих этот аллель, ПЭТ-исследования показывают увеличение отложений Аβ в ЦНС [5, 11, 31]. При МС1 *АРОЕ4* также ассоциируется с более выраженной амилоидной нагрузкой [11].

Эксперименты на трансгенных животных, предрасположенных к БА, показывают, что носительство *АРОЕ4* ускоряет образование амилоидных бляшек и развитие дистрофии прилежащей к бляшкам паренхимы ЦНС. Кроме того, как показано на мышцах, при наличии аллеля *АРОЕ4* образующиеся амилоидные бляшки имеют тенденцию к локализации не в паренхиме, а поблизости от стенок артериол (периваскулярно) [26]. Согласно недавно полученным данным, у человека периваскулярный характер локализации амилоидных отложений является независимым фактором риска БА (относительный риск 6,26 у лиц с выраженными периваскулярными отложениями Аβ по сравнению с теми, у кого они отсутствуют или незначительны) [10].

Механизмы влияния изоформы АроЕ4 на формирование амилоидных бляшек и на нейротоксическое действие Аβ в настоящее время изучаются. Частично они связаны с нарушением у носителей полиморфизма регуляции метаболизма Аβ. Показано *in vitro*, что АроЕ, как свободный, так и входящий в состав липопротеинов, связывает Аβ, при этом прочность образуемого комплекса уменьшается в ряду

АроЕ2 > АроЕ3 > АроЕ4 [15, 51]. Образование комплекса с АроЕ способствует клиренсу внеклеточного амилоида, облегчая его эндоцитоз микроглией и астроцитами ЦНС посредством взаимодействия АроЕ с мембранными рецепторами-мусорщиками LRP1. По данным, полученным на мышцах, клиренс Аβ из интерстициальной жидкости ЦНС у носителей *АРОЕ4* замедлен [16]. Кроме влияния АроЕ на эндоцитоз амилоида, эти различия могут быть связаны с особенностями транспорта Аβ через ГЭБ в зависимости от изоформы АроЕ. Показано, что АроЕ замедляет транспорт растворимых форм Аβ через ГЭБ, причем наиболее сильный эффект оказывает АроЕ4, а наиболее слабый – АроЕ2 [27]. Также изоформы АроЕ различаются по способности стимулировать транспорт в лизосомы амилоида, захваченного клетками микроглии, и его последующий протеолиз. Изоформа АроЕ4 в меньшей степени стимулирует эти процессы [30].

Однако изоформа *АноЕ4* участвует в патогенезе БА не только за счет сниженной функциональной активности, но и за счет вовлечения неактивных у носителей *АноЕ3* механизмов. По данным исследований *in vitro*, связываясь с Аβ, АроЕ4 способствует образованию и стабилизации его формы, наиболее токсичной для нейронов – олигомерных амилоидных фибрилл [24]. После инактивации разлагающего Аβ фермента неприлизина у мышечных, экспрессирующих АроЕ4, (в отличие от мышечных, экспрессирующих АроЕ3) отмечается повышение экспрессии рецептора LRP1 нейронами области СА1 гиппокампа, и в этой же области у них имеет место накопление Аβ [25]. Поскольку белок АроЕ4 не влияет на уровень экспрессии mRNA LRP1, вероятно, речь идет о посттранскрипционной регуляции.

Роль иммуномодулирующего действия АроЕ в патогенезе хронической нейродегенерации при болезни Альцгеймера

Влияние АроЕ на врожденный иммунитет

Патогенез БА, согласно современным представлениям, в значительной степени обусловлен нарушением регуляции иммунного ответа в ЦНС [46]. Отмечается патологическая активация микроглии (специализированных макрофагов ЦНС), при которой нейроны подвергаются токсическому действию свободных радикалов и нарушается эффективный захват амилоидных отложений микроглией. Избыточная активация микроглии может поддерживаться системным воспалением за счет нескольких механизмов: активного транспорта провоспалительных цитокинов через ГЭБ, активации окончаний *nervus vagus*, модулирующего воспалительный ответ в ЦНС, синтеза медиаторов воспаления клетками ГЭБ (см., например, обзор [38]). В связи

с этим представляет интерес вопрос о влиянии на системный иммунный ответ и иммунный ответ в ЦНС различных изоформ ApoE.

Показано, что ApoE модулирует воспалительную активацию мононуклеарных фагоцитов. Трансгенная экспрессия ApoE мышинными макрофагами снижает поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа M1, характеризуемого продукцией цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α (в больших концентрациях токсичны для нейронов), и повышает их поляризацию в сторону противовоспалительного фенотипа M2, характеризуемого продукцией цитокинов IL-4, IL-10, оказывающих нейропротективный эффект. Механизмы этого воздействия ApoE подробно не изучены, но, по некоторым данным, связаны с регуляцией фосфорилирования внутриклеточных киназ семейства p38 MAPK при связывании ApoE с мембранными рецепторами-мусорщиками LRP1 [22].

Для изоформы ApoE4 характерна сниженная иммунорегуляторная активность [9]. Так, показано в исследованиях на культурах клеток и *in vivo* на грызунах, что экспрессия *APOE4* ассоциируется с повышением выраженности воспалительного ответа макрофагов [29, 55]. Трансгенные мышинные макрофаги, экспрессирующие эту изоформу белка, характеризуются при стимуляции липополисахаридом (ЛПС), более высокой продукцией провоспалительного цитокина TNF α и сниженной продукцией противовоспалительного IL-10, синтезируют большее количество гем-1-оксигеназы (белка, ассоциируемого с окислительным стрессом) и демонстрируют большую активацию транскрипционного фактора NF- κ B, чем экспрессирующие ApoE3 макрофаги [29]. Кроме того, макрофаги и клетки микроглии *APOE4+* мышей более активно, чем в контрольной группе, отвечают на стимуляцию провоспалительными цитокинами синтезом медиатора воспаления оксида азота (NO) [18, 54]. Также показано, что клетки мышинной микроглии, экспрессирующие ApoE4, *in vitro* секретируют более высокий уровень провоспалительных цитокинов и оказывают более выраженное цитотоксическое действие на мышинные нейроны, чем при экспрессии ApoE3 (промежуточный уровень воспалительной активации) и ApoE2 (наименьший уровень воспалительной активации) [33]. Эффект аллеля *APOE4* на активацию микроглии является дозозависимым (сильнее у гомозиготных, чем у гетерозиготных носителей) и сопровождается усилением экспрессии мРНК транскрипционного фактора NF- κ B [45, 53].

In vivo у трансгенных мышей-носителей *APOE4* при введении ЛПС отмечается более выраженное повышение уровня провоспалитель-

ных цитокинов TNF α и IL-6 [32]. Также для них по сравнению с мышами-носителями *APOE3* характерен повышенный уровень летальности при моделировании сепсиса методом перевязки и пункции слепой кишки [55].

У людей-носителей аллеля ApoE4 (генотип *ApoE3/ApoE4*) отмечаются аналогичные изменения врожденного иммунитета. Так, полученные от них макрофаги характеризуются повышенной продукцией NO в ответ на стимуляцию [18]. Кроме того, при введении носителям ApoE4 ЛПС внутривенно отмечается более высокая лихорадка, большее повышение TNF α и большее повышение IL-6 на ранних сроках. У пациентов с тяжелым сепсисом наличие аллеля ApoE4 ассоциируется с большей выраженностью коагулопатии [27]. В одном исследовании с небольшой выборкой изучалась спонтанная и индуцированная фитогемагглютинином А продукция провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови у пациентов с БА. У носителей *APOE4* по сравнению с теми, кто не имел этого аллеля, был показан повышенный уровень продукции IL-1 β [44].

Другой аспект иммуномодулирующих функций ApoE связан с тем, что этот белок, связывая липидные антигены, способствует их рецептор-зависимому эндоцитозу антиген-представляющими клетками (АПК), в результате которого антигены попадают в CD1-содержащие эндосомы [13, 20]. В дальнейшем в комплексе с CD1 они презентуются на поверхности АПК для распознавания инвариантными рецепторами НКТ-клеток. Таким образом, секреция ApoE АПК выступает в качестве одного из механизмов оценки антигенного состава среды. Предполагается, что ApoE-зависимая активация НКТ-клеток играет роль в патогенезе атеросклероза [37] и, следовательно, может влиять и на риск БА, вероятность развития которой возрастает при атеросклерозе сосудов ЦНС.

Влияние ApoE на адаптивный (гуморальный и клеточный) иммунитет

Нормальное функционирование механизмов гуморального иммунитета препятствует формированию отложений A β в ЦНС и развитию хронического нейровоспаления. Особое значение при этом принадлежит антителам класса IgG, специфичным к A β , которые *in vitro* способны угнетать агрегацию A β и его цитотоксическое действие, а при моделировании БА на мышах их введение улучшает память и другие когнитивные функции [56]. Такие антитела присутствуют в естественном репертуаре IgG, хотя у пациентов с БА их уровень снижен [57]. Помимо воздействия на клиренс амилоида, антитела класса IgG оказывают иммуномодулирующее действие.

У предрасположенных к БА мышей с сопутствующим комбинированным иммунодефицитом, включающим дефицит гуморального иммунитета (мышь Rag-5xfAD), отмечаются признаки нейровоспаления (выраженная активация микроглии с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и уменьшением фагоцитарной функции), а также более чем двукратное увеличение отложения Аβ в ЦНС. Внутривенное введение IgG улучшает у этих мышей клиренс амилоидных отложений и уменьшает проявления нейродегенерации [31]. Показано, что IgG способны частично проникать через ГЭБ.

Эти данные служат патогенетическим обоснованием применения внутривенного введения нормального человеческого иммуноглобулина (ВВИГ) при БА. Терапия ВВИГ отличается значительно большей безопасностью по сравнению с введением моноклональных антител, специфичных к Аβ. Представляет интерес изучение репертуара антител к Аβ и других особенностей гуморального иммунитета при различных фенотипах БА и, в частности, при БА у носителей *APOE4*.

Имеющиеся в настоящее время данные о влиянии изоформы ApoE4 на гуморальный иммунный ответ недостаточны и получены в основном в экспериментах на мышах. У этих животных генотип по *APOE* влияет на уровень и соотношение подтипов иммуноглобулинов в ЦНС: мыши *APOE4+* имеют достоверно более низкий уровень общего IgG и антител подкласса IgG2b в мозге, чем мыши *APOE3+* [62]. У человека различий по содержанию IgG в ЦНС и сыворотке крови в зависимости от генотипа по ApoE не было показано. Однако у *APOE4+* пациентов с БА, в отличие от не имеющих этого аллеля, в метаанализе клинических исследований отмечено положительное влияние на когнитивные функции от применения ВВИГ [48].

Влияние ApoE на клеточный адаптивный ответ является, по имеющимся данным, в основном супрессирующим. Показано, что ApoE угнетает митоген- и антиген-стимулированную пролиферацию Т-клеток *in vitro*. *In vivo* у мышей, нокаутных по ApoE, отмечается более выраженное повышение плазменного уровня Th1-цитокинов IFNγ и IL-12 в ответ на введение ЛПС и других

иммуностимуляторов [6]. При этом для угнетающего действия на Th1-ответ достаточно фрагмента молекулы ApoE, содержащего рецептор-связывающий участок 133-149 [32].

В исследованиях показано, что CD4⁺Т-клетки (Т-хелперы), специфичные к эпитопам Аβ, оказывают защитное действие при БА. Так, у мышей их внутривенное введение улучшает когнитивные функции, уменьшает число амилоидных бляшек в головном мозге и увеличивает способность микроглии к фагоцитозу Аβ [21, 22, 42]. По мере старения у человека отмечается уменьшение числа специфичных к Аβ CD4⁺ клеток, что может после некоторого латентного периода способствовать когнитивному снижению и развитию БА. При этом у носительниц аллеля *APOE4* двукратное снижение в крови числа естественных специфичных к Аβ CD4⁺ клеток наступает в среднем на 10 лет раньше (в возрасте 45-52 лет), чем у женщин, не имеющих данного аллеля [12]. Эти данные представляют особый интерес в свете того факта, что у женщин аллель *APOE4* в большей степени повышает риск БА, чем у мужчин, причем наиболее ярко это различие проявляется у лиц в возрасте старше 70 лет [7, 43]. Следует, впрочем, отметить, что оно характерно лишь для гетерозиготных носителей *APOE4*, в то время как у гомозиготных мужчин и женщин повышение риска БА является приблизительно равнозначным [49]. Можно предположить, что больший риск БА – у женщин – гетерозиготных носительниц *APOE4* частично обусловлен особенностями возрастной динамики специфичных к Аβ CD4⁺ клеток. Другое возможное объяснение – повышенный кардиоваскулярный риск у мужчин-носителей *APOE4*, в связи с которым не исключено, что для таких мужчин, достигающих старшей возрастной группы, характерно наличие дополнительных генетических факторов, уменьшающих риск сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, риск БА. Однако проверка этой гипотезы не проводилась.

Заключение

Генетический полиморфизм *APOE4* является фактором риска БА с поздним началом и ряда других заболеваний ЦНС, носители полиморфизма имеют повышенный риск когнитивного

ТАБЛИЦА 1. АЛЛЕЛИ ApoE У ЧЕЛОВЕКА

TABLE 1. ApoE ALLELES IN HUMANS

Аллели ApoE ApoE alleles	112	158	Средняя частота Mean prevalence
<i>APOE2</i>	Cys	Cys	5-10%
<i>APOE3</i>	Cys	Arg	60-70%
<i>APOE4</i>	Arg	Arg	15-20%

снижения при инфекциях и травмах ЦНС, лекарственных интоксикациях. В рамках современных представлений о патогенезе БА, нарушение нейроиммунных взаимодействий у носителей аллеля *APOE4* может выступать важным компонентом в механизмах формирования у них предрасположенности к БА (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Так, хорошо изучены особенности фенотипа и ответа на активационные стимулы макрофагов и клеток микроглии при естественной или индуцированной в эксперименте экспрессии изоформы ApoE4, свидетельствующие о повышенной чувствительности этих клеток системы врожденного иммунитета к воспалительной активации у носителей данного генетического варианта. Имеются данные о повышенном нейротоксическом действии микроглии, экспрессирующей ApoE4, в экспериментальных моделях нейродегенерации. Эти изменения укладываются в рамки представлений о склонности к развитию хронического нейровоспаления, связанного с повышенной чувствительностью клеток микроглии к активационным стимулам, у лиц, имеющих повышенный риск БА. Их патогенетическую значимость необходимо рассматривать в комплексе с влиянием ApoE4 на метаболизм A β , способствующим образованию токсичных для нейронов и вызывающих воспалительную активацию микроглии

олигомеров амилоида и формированию периваскулярных амилоидных бляшек в ЦНС, а также с воздействием ApoE4 на проницаемость гематоэнцефалического барьера, неблагоприятным для клиренса A β из ЦНС.

Сведения о влиянии ApoE на адаптивный иммунитет являются фрагментарными и получены в большей степени на животных и с помощью *in vitro* моделей. Имеющиеся данные, приведенные в настоящем обзоре, свидетельствуют о нарушении клеточных и гуморальных механизмов адаптивного иммунного ответа на A β у *APOE4*+ лиц, что может способствовать патогенезу БА и влиять на эффективность пассивной и активной иммунотерапии этого заболевания, а также на вероятность побочных эффектов иммунотерапии.

Таким образом, носители генетического полиморфизма *APOE4* имеют ряд особенностей иммунного ответа, которые играют роль в формировании у них предрасположенности к БА. Дальнейшее комплексное изучение влияния изоформы ApoE4 на показатели иммунитета у пациентов, входящих в группы риска по развитию БА, в частности у больных амнестическим мягким когнитивным снижением, представляется важным для поиска новых методов прогнозирования течения когнитивных расстройств и разработки индивидуализированных подходов к их терапии.

Список литературы / References

1. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Ромащенко А.Г. Полиморфизм гена аполипопротеина E и атеросклероз // Атеросклероз, 2008. Т. 4, № 1. С. 11-26. [Voevoda M.I., Schakhtschneider E.V., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Romaschenko A.G. Polymorphism of apolipoprotein E gene and atherosclerosis. *Ateroskleroz = Atherosclerosis*, 2008, Vol. 4, no. 1, pp. 11-26. (In Russ.)]
2. Глотов А.С., Вашукова Е.С., Канаева М.Д., Двоглазова М.О., Данилова М.М., Пашкин М.М., Марочкина Е.Ю., Бикмуллина Д.Р., Глебова М.А., Махрова И.А., Образцова Г.И., Глотов О.С., Зайнулина М.С., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Исследование ассоциации полиморфизма генов APOE, LPL и NOS3 с риском сосудистой патологии у детей и беременных женщин // Экологическая генетика, 2011. Т. IX, № 4. С. 25-34. [Glotov A.S., Vashukova E.S., Kanaeva M.D., Dvoeglazova M.O., Danilova M.M., Marochkina E.Yu., Bikmullina D.R., Glebova M.A., Makhrova I.A., Obratsova G.I., Glotov O.S., Zainulina M.S., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Association study of APOE, LPL and NOS3 polymorphisms with the risk of common cardio pathology in children and pregnant women. *Ekologicheskaya genetika = Ecological Genetics*, 2011, Vol. IX, no. 4, pp. 25-34. (In Russ.)]
3. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Шахтшнейдер Е.В., Куликов И.В., Воевода М.И. Полиморфизм гена ApoE и литогенность желчи у женщин с желчнокаменной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. № 8. С. 56-60. [Grigorieva I.N., Nikitenko T.M., Shahtshneider E.V., Kulikov I.V., Voevoda M.I. Polymorphism of ApoE gene and bile lithogenicity in women with cholelithiasis. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2009, no. 8, pp. 56-60. (In Russ.)]
4. Ahles T.A., Saykin A.J., Noll W.W., Furstenberg C.T., Guerin S., Cole B., Mott L.A. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*, 2003, Vol. 12, no. 6, pp. 612-619.
5. Akhtar R.S., Xie S.X., Chen Y.J., Rick J., Gross R.G., Nasrallah I.M., van Deerlin V.M., Trojanowski J.Q., Chen-Plotkin A.S., Hurtig H.I., Siderowf A.D., Dubroff J.G., Weintraub D. Regional brain amyloid- β accumulation associates with domain-specific cognitive performance in Parkinson disease without dementia. *PLoS ONE*, 2017, Vol. 12, no. 5, e0177924. doi: 10.1371/journal.pone.0177924.
6. Ali K., Middleton M., Puré E., Rader D.J. Apolipoprotein E suppresses the type I inflammatory response *in vivo*. *Circ. Res.*, 2005, Vol. 97, no. 9, pp. 922-927.

7. Altmann A., Tian L., Henderson V.W., Greicius M.D. Alzheimer's disease neuroimaging initiative investigators. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann. Neurol.*, 2014, Vol. 75, no. 4, pp. 563-573.
8. Arai H., Kashiwagi S., Nagasaka Y., Uchida K., Hoshii Y., Nakamura K. Oxidative modification of apolipoprotein E in human very-low-density lipoprotein and its inhibition by glycosaminoglycans. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1999, Vol. 367, no. 1, pp. 1-8.
9. Baitsch D., Bock H.H., Engel T., Telgmann R., Müller-Tidow C., Varga G., Bot M., Herz J., Robenek H., von Eckardstein A., Nofer J.R. Apolipoprotein E induces antiinflammatory phenotype in macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011, Vol. 31, no. 5, pp. 160-168.
10. Banerjee G., Kim H.J., Fox Z., Jäger H.R., Wilson D., Charidimou A., Na H.K., Na D.L., Seo S.W., Werring D.J. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden. *Brain*, 2017, Vol. 140, no. 4, pp. 1107-1116.
11. Bangen K.J., Clark A.L., Werhane M., Edmonds E.C., Nation D.A., Evangelista N., Libon D.J., Bondi M.W., Delano-Wood L. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Cortical amyloid burden differences across empirically-derived mild cognitive impairment subtypes and interaction with APOE ϵ 4 Genotype. *J. Alzheimers Dis.*, 2016, Vol. 52, no. 3, pp. 849-861.
12. Begum A.N., Cunha C., Sidhu H., Alkam T., Scolnick J., Rosario E.R., Ethell D.W. Women with the Alzheimer's risk marker ApoE4 lose A β -specific CD4(+) T cells 10-20 years before men. *Transl. Psychiatry*, 2014, no. 4, e414. doi: 10.1038/tp.2014.51.
13. Borg N.A., Wun K.S., Kjer-Nielsen L., Wilce M.C., Pellicci D.G., Koh R., Besra G.S., Bharadwaj M., Godfrey D.I., McCluskey J., Rossjohn J. CD1d-lipid-antigen recognition by the semi-invariant NKT T-cell receptor. *Nature*, 2007, Vol. 448, no. 7149, pp. 44-49.
14. Bell R.D., Winkler E.A., Singh I., Sagare A.P., Deane R., Wu Z., Holtzman D.M., Betsholtz C., Armulik A., Sallstrom J., Berk B.C., Zlokovic B.V. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature*, 2012, Vol. 485, no. 7399, pp. 512-516.
15. Carter D.B. The interaction of amyloid-beta with ApoE. *Subcell Biochem.*, 2005, Vol. 38, pp. 255-272.
16. Castellano J.M., Kim J., Stewart F.R., Jiang H., deMattos R.B., Patterson B.W., Fagan A.M., Morris J.C., Mawuenyega K.G., Cruchaga C., Goate A.M., Bales K.R., Paul S.M., Bateman R.J., Holtzman D.M. Human ApoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci. Transl. Med.*, 2011, Vol. 3, no. 89, 89ra57. doi: 10.1126/scitranslmed.3002156.
17. Champagne D., Rochford J., Poirier J. Effect of apolipoprotein E deficiency on reactive sprouting in the dentate gyrus of the hippocampus following entorhinal cortex lesion: role of the astroglial response. *Exp. Neurol.*, 2005, Vol. 194, no. 1, pp. 31-42.
18. Colton C.A., Brown C.M., Cook D., Needham L.K., Xu Q., Czapiga M., Saunders A.M., Schmechel D.E., Rasheed K., Vitek M.P. APOE and the regulation of microglial nitric oxide production: a link between genetic risk and oxidative stress. *Neurobiol. Aging.*, 2002, Vol. 23, no. 5, pp. 777-785.
19. Elliott D.A., Kim W.S., Jans D.A., Garner B. Apoptosis induces neuronal apolipoprotein-E synthesis and localization in apoptotic bodies. *Neurosci. Lett.*, 2007, Vol. 416, no. 2, pp. 206-210.
20. Elzen P., Garg S., León L., Brigl M., Leadbetter E.A., Gumperz J.E., Dascher C.C., Cheng T.Y., Sacks F.M., Illarionov P.A., Besra G.S., Kent S.C., Moody D.B., Brenner M.B. Apolipoprotein-mediated pathways of lipid antigen presentation. *Nature*, 2005, Vol. 437, no. 7060, pp. 906-910.
21. Ethell D.W., Shippey D., Cao C., Cracchiolo J.R., Runfeldt M., Blake B., Arendash G.W. Abeta-specific T-cells reverse cognitive decline and synaptic loss in Alzheimer's mice. *Neurobiol. Dis.*, 2006, Vol. 23, no. 2, pp. 351-361.
22. Fisher Y., Nemirovsky A., Baron R., Monsonego A. T cells specifically targeted to amyloid plaques enhance plaque clearance in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 2010, Vol. 5, no. 5, e10830. doi: 10.1371/journal.pone.0010830.
23. Fleisher A. S., Sowell B.B., Taylor C., Gamst A.C., Petersen R.C., Thal L.J. Alzheimer's disease cooperative study. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 2007, Vol. 68, no. 19, pp. 1588-1595.
24. Garai K., Verghese P.B., Baban B., Holtzman D.M., Frieden C. The binding of apolipoprotein E to oligomers and fibrils of amyloid- β alters the kinetics of amyloid aggregation. *Biochemistry*, 2014, Vol. 53, no. 40, pp. 6323-6331.
25. Gilat-Frenkel M., Boehm-Cagan A., Liraz O., Xian X., Herz J., Michaelson D.M. Involvement of the Apoer2 and Lrp1 receptors in mediating the pathological effects of ApoE4 *in vivo*. *Curr. Alzheimer Res.*, 2014, Vol. 11, no. 6, pp. 549-557.
26. Hawkes C.A., Sullivan P.M., Hands S., Weller R.O., Nicoll J.A., Carare R.O. Disruption of arterial perivascular drainage of amyloid- β from the brains of mice expressing the human APOE ϵ 4 allele. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 7, e41636. doi: 10.1371/journal.pone.0041636.
27. Holtzman D.M., Herz J., Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, Vol. 2, no. 3, a006312. doi: 10.1101/cshperspect.a006312.
28. Horsburgh K., Nicoll J.A. Selective alterations in the cellular distribution of apolipoprotein E immunoreactivity following transient cerebral ischaemia in the rat. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1996, Vol. 22, no. 4, pp. 342-349.
29. Jofre-Monseny L., Loboda A., Wagner A.E., Huebbe P., Boesch-Saadatmandi C., Jozkowicz A., Minihane A.M., Dulak J., Rimbach G. Effects of ApoE genotype on macrophage inflammation and heme oxygenase-1 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, Vol. 357, no. 1, pp. 319-324.

30. Li J., Kanekiyo T., Shinohara M., Zhang Y., La Du M.J., Xu H., Bu G. Differential regulation of amyloid- β endocytic trafficking and lysosomal degradation by apolipoprotein E isoforms. *J. Biol. Chem.*, 2012, Vol. 287, no. 53, pp. 44593-44601.
31. Lim Y.Y., Williamson R., Laws S.M. Effect of APOE genotype on amyloid deposition, brain volume, and memory in cognitively normal older individuals. *J. Alzheimers Dis.*, 2017, Vol. 58, no. 4, pp. 1293-1302.
32. Lynch J.R., Tang W., Wang H., Vitek M.P., Bennett E.R., Sullivan P.M., Warner D.S., Laskowitz D.T. APOE genotype and an ApoE-mimetic peptide modify the systemic and central nervous system inflammatory response. *J. Biol. Chem.*, 2003, Vol. 278, no. 49, pp. 48529-48533.
33. Maezawa I., Nivison M., Montine K.S., Maeda N., Montine T.J. Neurotoxicity from innate immune response is greatest with targeted replacement of E4 allele of apolipoprotein E gene and is mediated by microglial p38MAPK. *FASEB J.*, 2006, Vol. 20, no. 6, pp. 797-799.
34. Mahley R.W. Central nervous system lipoproteins: ApoE and regulation of cholesterol metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016, Vol. 36, no. 7, pp. 1305-1315.
35. Mahley R.W., Nathan B.P., Pitas R.E., Apolipoprotein E. Structure, function, and possible roles in Alzheimer's disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1996, Vol. 777, pp. 139-145.
36. Mahley R.W., Rall S.C. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.*, 2000, no. 1, pp. 507-537.
37. Major A.S., Wilson M.T., McCaleb J.L., Ru Su Y., Stanic A.K., Joyce S., van Kaer L., Fazio S., Linton M.F. Quantitative and qualitative differences in proatherogenic NKT cells in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, Vol. 24, no. 12, pp. 2351-2357.
38. Malashenkova I., Krynskiy S., Khailov N., Kazanova G., Velichkovsky B., Didkovsky N. The role of cytokines in memory consolidation. *Biology Bulletin Reviews*, 2016, Vol. 6, no. 2, pp. 126-140.
39. Mayeux R., Stern Y., Ottman R., Tatemichi T.K., Tang M.X., Maestre G., Ngai C., Tycko B., Ginsberg H. The apolipoprotein epsilon 4 allele in patients with Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1993, Vol. 34, no. 5, pp. 752-754.
40. Michaud T.L., Su D., Siahpush M., Murman D.L. The risk of incident mild cognitive impairment and progression to dementia considering mild cognitive impairment subtypes. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra*, 2017, Vol. 7, no. 1, pp. 15-29.
41. Miyata M., Smith J.D. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β -amyloid peptides. *Nat. Genet.*, 1996, Vol. 14, no. 1, pp. 55-61.
42. Monsonogo A., Nemirovsky A., Harpaz I. CD4 T cells in immunity and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Immunology*, 2013, Vol. 139, no. 4, pp. 438-446.
43. Mortensen E.L., Høgh P. A gender difference in the association between APOE genotype and age-related cognitive decline. *Neurology*, 2001, Vol. 57, no. 1, pp. 89-95.
44. Olgiate P., Politis A., Malitas P., Albani D., Dusi S., Polito L., de Mauro S., Zisaki A., Piperi C., Stamouli E., Mailis A., Batelli S., Forloni G., De Ronchi D., Kalofoutis A., Liappas I., Serretti A. APOE epsilon-4 allele and cytokine production in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2010, Vol. 25, no. 4, pp. 338-344.
45. Ophir G., Amariglio N., Jacob-Hirsch J., Elkon R., Rechavi G., Michaelson D.M. Apolipoprotein E4 enhances brain inflammation by modulation of the NF-kappaB signaling cascade. *Neurobiol. Dis.*, 2005, Vol. 20, no. 3, pp. 709-718.
46. Perry V.H., Teeling J. Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin. Immunopathol.*, 2013, Vol. 35, pp. 601-612.
47. Pomara N., Willoughby L., Wesnes K., Greenblatt D.J., Sidtis J.J. Apolipoprotein E epsilon4 allele and lorazepam effects on memory in high-functioning older adults. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005, Vol. 62, no. 2, pp. 209-216.
48. Relkin N. Clinical trials of intravenous immunoglobulin for Alzheimer's disease. *J. Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 34, Suppl. 1, pp. S74-S79.
49. Riedel B.C., Thompson P.M., Brinton R.D. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2016, Vol. 160, pp. 134-147.
50. Shi J., Tu J.L., Gale S.D., Baxter L., Vollmer T.L., Campagnolo D.I., Tyry T.M., Zhuang Y., Kuniyoshi S.M. APOE ϵ 4 is associated with exacerbation of cognitive decline in patients with multiple sclerosis. *Cogn. Behav. Neurol.*, 2011, Vol. 24, no. 3, pp. 128-133.
51. Tai L.M., Mehra S., Shete V., Estus S., Rebeck G.W., Bu G., LaDu M.J. Soluble apoE/A β complex: mechanism and therapeutic target for APOE4-induced AD risk. *Mol. Neurodegener.*, 2014, Vol. 9, p. 2.
52. Ulrich V., Konaniah E.S., Herz J., Gerard R.D., Jung E., Yuhanna I.S., Ahmed M., Hui D.Y., Mineo C., Shaul P.W. Genetic variants of ApoE and ApoER2 differentially modulate endothelial function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, Vol. 111, no. 37, pp. 13493-13498.
53. Vitek M.P., Brown C.M., Colton C.A. APOE genotype-specific differences in the innate immune response. *Neurobiol. Aging*, 2009, Vol. 30, pp. 1350-1360.
54. Vitek M.P., Snell J., Dawson H., Colton C.A. Modulation of nitric oxide production in human macrophages by apolipoprotein-E and amyloid-beta peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, Vol. 240, no. 2, pp. 391-394.
55. Wang H., Christensen D.J., Vitek M.P., Sullivan P.M., Laskowitz D.T. APOE genotype affects outcome in a murine model of sepsis: implications for a new treatment strategy. *Anaesth. Intensive Care*, 2009, Vol. 37, no. 1, pp. 38-45.

56. Wang T., Xie X.X., Ji M., Wang S.W., Zha J., Zhou W.W., Yu X.L., Wei C., Ma S., Xi Z.Y., Pang G.L., Liu R.T. Naturally occurring autoantibodies against A β oligomers exhibited more beneficial effects in the treatment of mouse model of Alzheimer's disease than intravenous immunoglobulin. *Neuropharmacology*, 2016, Vol. 105, pp. 561-576.
57. Weksler M.E., Relkin N., Turkenich R., LaRusse S., Zhou L., Szabo P. Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals. *Exp. Gerontol.*, 2002, Vol. 37, no. 7, pp. 943-948.
58. White F., Nicoll J.A., Horsburgh K. Alterations in ApoE and ApoJ in relation to degeneration and regeneration in a mouse model of entorhinal cortex lesion. *Exp. Neurol.*, 2001, Vol. 169, no. 2, pp. 307-318.
59. Xu Q., Bernardo A., Walker D., Kanegawa T., Mahley R.W., Huang Y. Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *J. Neurosci.*, 2006, Vol. 26, no. 19, pp. 4985-4994.
60. Xu Q., Walker D., Bernardo A., Brodbeck J., Balestra M.E., Huang Y. Intron-3 retention/splicing controls neuronal expression of apolipoprotein E in the CNS. *J. Neurosci.*, 2008, Vol. 28, no. 6, pp. 1452-1459.
61. Yu C., Youmans K.L., LaDu M.J. Proposed mechanism for lipoprotein remodeling in the brain. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2010, Vol. 1801, no. 8, pp. 819-823.
62. Zhou Y., Zhao W., Al-Muhtasib N., Rebeck G.W. APOE genotype alters immunoglobulin subtypes in knock-in mice. *J. Alzheimers Dis.*, 2015, Vol. 46, no. 2, pp. 365-374.

Авторы:

Малашенкова И.К. — к.м.н., начальник лаборатории иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; лаборатория клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России», Москва, Россия

Крынский С.А. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; лаборатория клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России», Москва, Россия

Мамошина М.В. — студент, лаборатория иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва, Россия

Дидковский Н.А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России», Москва, Россия

Authors:

Malashenkova I.K., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Immunology and Virology, National Research Center "Kurchatov Institute"; Laboratory of Clinical Immunology, Federal Clinical Research Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Krynskiy S.A., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology and Virology, National Research Center "Kurchatov Institute"; Laboratory of Clinical Immunology, Federal Clinical Research Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Mamoshina M.V., Student, Laboratory of Immunology and Virology, National Research Center "Kurchatov Institute"; Moscow Institute of Physics and Technology (The State University), Moscow, Russian Federation

Didkovskiy N.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Clinical Immunology, Federal Clinical Research Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Поступила 11.08.2017
Принята к печати 25.09.2017

Received 11.08.2017
Accepted 25.09.2017