

## МНЕНИЕ



УДК 57.017.67+593.711+616-053.9+616-009.8+616.894-053.8+616.89-02-084

## Почему у пресноводной гидры не бывает болезни Альцгеймера

А.Н. Хохлов 

*Сектор эволюционной цитогеронтологии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12  
e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

Кратко рассматривается история исследования фундаментальных механизмов патогенеза болезни Альцгеймера (БА). Анализируются концепции, в которых решающая роль в развитии данной болезни приписывалась алюминию или свободным радикалам. Подчеркивается отсутствие на сегодняшний день надежных данных в поддержку этих концепций. Излагается точка зрения автора, согласно которой практически все результаты, свидетельствующие о целесообразности использования антиоксидантов (а также других потенциальных лекарств от БА) для предотвращения и лечения БА, были получены на модельных животных с теми или иными патологиями (например, с сильным окислительным стрессом), которые и способствуют формированию симптомов, сходных с симптомами БА у людей. В этой связи проводятся параллели с экспериментально-геронтологическими работами, направленными на изучение влияния калорийно ограниченного питания на старение и продолжительность жизни. Отмечается, что и в этих исследованиях использовали животных, которые либо не являлись совершенно нормальными, либо находились в неблагоприятных условиях. По мнению автора, отсутствие серьезных успехов в разработке эффективных геропротекторов или препаратов для профилактики/лечения БА связано с игнорированием большинством специалистов принципов классической геронтологии — в частности, определений старения и возрастных болезней, а также корректных подходов к выбору контрольных объектов для своих исследований. Подчеркивается, что человек, к сожалению, не может использовать для борьбы со старением и возрастными болезнями метод пресноводной гидры. Она в определенных условиях непрерывно обновляет все клетки (включая нервные) своего организма и тем самым обеспечивает свое «бессмертие». У человека замена «старых» нейронов может привести к утрате личности/индивидуальности, а «ремонт» этих клеток на сегодняшний день представляется невозможным. В связи с этим автор считает целесообразным проводить исследования старения постмитотических клеток в экспериментах на стационарных клеточных культурах, что может ускорить, в частности, расшифровку механизмов накопления в нейронах бета-амилоида и старческих пигментов типа липофусцина. Отмечается необходимость проведения клинических исследований БА как дополняющих экспериментальные работы, хотя первые и являются гораздо более дорогими и длительными. Только подтверждение в исследованиях на людях эффективности препаратов, разработанных в экспериментах на модельных животных, позволит рекомендовать их для использования в клинике.

**Ключевые слова:** *болезнь Альцгеймера, алюминий, свободные радикалы, старение, клеточная пролиферация, бета-амилоид, постмитотические клетки, нестареющие организмы, пресноводная гидра*

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-78-3-3

В конце 80-х гг. прошлого автор этой статьи — тогда еще совсем молодой ученый-геронтолог — сидел на московской международной конференции, посвященной нейробиологии старения, и слушал доклад коллеги из Канады, посвященный роли алюминия в патогенезе спорадической (возникающей в позднем возрасте в отсутствие очевидных генетических аномалий) болезни Альцгеймера (БА). Все присутствующие восприняли приведенные им факты как указание на то, что

именно алюминий, поступающий с водой и пищей, приводит к развитию этой болезни. Хотя докладчик, судя по всему, имел в виду не совсем такую интерпретацию приведенных им данных. Звали его Д.Р. Краппер Маклоклен (D.R. Crapper McLachlan), и он уже был хорошо известен среди специалистов своими публикациями на эту тему в серьезных научных журналах. Судя по всему, до 1980 г. он публиковался под фамилией Crapper, а потом взял себе двойную фамилию — Crapper

McLachlan. Это обстоятельство несколько усложняет поиск его статей, т.к. в Интернете (Google Scholar, PubMed и т. п.) можно обнаружить самые разные варианты (очень часто — ошибочные) написания его инициалов и фамилии. Однако поиск по ключевым словам (Crapper, aluminum, Alzheimer's disease, neurofibrillary degeneration) позволяет практически безошибочно вычислить соответствующие публикации этого ученого как до 1980 г., так и после [1–9]. Впрочем, 100%-ной уверенности в правильности поиска у меня все равно нет. Идеи Краппера Маклоклена были суммированы в 1986 г. (как раз перед его приездом в Москву с докладом) в развернутом обзоре, озаглавленном «Алюминий и болезнь Альцгеймера» [9]. В работе отмечалось, что алюминий, без сомнения, накапливается в сером веществе мозга при нейрофибриллярной дегенерации, ассоциированной с БА. При этом автор выделил четыре основных объекта, связанные с накоплением алюминия: ДНК-содержащие участки ядра мозга, белковые фрагменты нейрофибриллярных клубков, амилоидные ядра сенильных бляшек и церебральный ферритин. С одной стороны, предполагалось, что токсические эффекты алюминия в этих объектах наверняка связаны с патогенезом наблюдаемой нейродегенерации. С другой стороны, автор отмечал, что имеющиеся данные не позволяют с уверенностью судить об этиологической роли алюминия в развитии БА. Краппер Маклоклен в своем обзоре сформулировал идею о том, что «первичные патогенетические процессы», ответственные за возникновение и развитие БА, нарушают, по-видимому, генетически запрограммированные барьеры для алюминия, что и приводит к увеличению его содержания в перечисленных «критических» участках.

Однако результаты работ Краппера Маклоклена и его коллег были подвергнуты серьезной критике. При этом авторы критических публикаций восприняли идеи Краппера Маклоклена именно как признание ведущей роли алюминия в этиологии и патогенезе БА. В частности, сразу после упомянутого выше обзора 1986 г. в том же выпуске журнала был напечатан комментарий Висневского с соавт. [10], в котором подчеркивается, что Краппер Маклоклен однобоко рассмотрел данные об алюминии и БА, не вникая в детали биологии этой болезни, а также патологических и биохимических ее проявлений. По мнению авторов данного комментария, на момент публикации не было никаких доказательств участия алюминия в формировании патологических признаков и симптомов БА. Они подчеркнули, что, судя по всему, главной причиной когнитивных нарушений при БА являются возникающие проблемы с функционированием холинергической системы. Странно, что при этом авторы проигнорировали вывод Краппера Маклоклена о «вторичности» накопления алюминия в мозге.

Впрочем, Краппер Маклоклен не сдался и опубликовал в последующие годы еще несколько работ, в которых подчеркивалась теперь уже «активная роль» алюминия в патогенезе БА. В частности, одна из них [11] так и называлась — «New evidence for an active role of aluminum in Alzheimer's disease». В ней отмечалось, что использование современных молекулярно-биологических подходов позволило авторам подтвердить, что алюминий действительно является важным фактором в даун-регуляции белкового метаболизма в нейронах. Авторы предположили, что при БА алюминий действует как агент, обеспечивающий «электростатическое поперечное связывание» ДНК, а также белков (в частности, метионин-содержащего гистона H1<sup>o</sup>). Образующиеся поперечные сшивки подавляют транскрипцию по крайней мере одного конкретного гена нейронов, ответственного за синтез низкомолекулярного фрагмента нейрофиламентов. В верхней височной извилине при БА даун-регуляция этого гена происходит примерно у 86% выживших нейронов, и, следовательно, алюминий должен рассматриваться как играющий активную роль в патогенезе. Авторы проанализировали эпидемиологические исследования, которые, по их мнению, независимо подтверждали гипотезу о том, что алюминий в окружающей среде является значительным фактором риска. По их мнению, предварительные данные также свидетельствовали о том, что нарушение фосфорилирования может быть важным иницирующим фактором процесса.

Впрочем, интерес к алюминию в связи с БА не утих. Исследования продолжаются, но определенных выводов так и нет, хотя большинство авторов склоняется все-таки к выводу, что не существует реальных доказательств гипотезы, согласно которой патогенез БА запускается алюминием, получаемым с пищей и водой — по крайней мере, в дозах, в которых его потребляют жители Северной Америки и Западной Европы (см., например, обзор Уилхайта с сотр. [12]).

В 1991 г. автор этой статьи на конференции по старению, организованной в Денвере известным геронтологом Денхамом Харманом (Denham Harman), позволил себе задать коллегам вопрос, как они относятся к идее о роли алюминия в возникновении БА. Вопрос был встречен со смехом, т.к. все присутствующие были абсолютно уверены, что в основе патогенеза этой болезни лежат образующиеся в организме свободные радикалы. И эта идея до сих пор очень популярна, статей на данную тему публикуется очень много (например, [13–18]), да и в соцсетях эти работы набирают очень большое количество просмотров и «лайков» (см., например, фантастически высокие альтметрики у статьи Хуанга с соавт. [15] на сайте издательства Spandidos Publications).

Казалось бы, признание ведущей роли свободных радикалов в этиологии и патогенезе БА

должно было автоматически означать, что бороться с этим заболеванием нужно с помощью антиоксидантов. И таких попыток было предпринято огромное количество. С одним «но». На сайте организации Alzheimer's Society в разделе «Антиоксиданты и деменция» написано, что хотя лабораторные испытания на животных перспективных в этом плане препаратов давали обнадеживающие результаты, на сегодняшний день, к сожалению, не существует надежных данных о возможности использования антиоксидантов для предотвращения или лечения БА у людей.

Во всех упомянутых выше лабораторных экспериментах ученые использовали животных с так называемой «модельной» БА, симптомы которой в первом приближении соответствовали симптомам «настоящей» БА. Действительно, в таких работах были получены очень интересные данные о роли окислительного стресса в развитии патологических процессов в головном мозге, но, на наш взгляд, они не никак не продвинули человечество в понимании того, как возникает БА и каким образом ее можно было бы лечить. Видимо, этот вывод касается большей части работ, посвященных попыткам повлиять на БА.

Значительное количество исследований такого плана были проведены Н.Г. Колосовой и ее коллегами на крысах OXYS с рано развивающимся окислительным стрессом. В частности, они продемонстрировали [19, 20], что митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 снижает у этих животных выраженность развития симптомов, сходных с симптомами БА у людей. И похожие работы, обосновывающие целесообразность исследований БА на разных модельных животных, появляются с завидной регулярностью (см., например, [21–23]).

Очевидно, что модельные объекты – особенно в геронтологических исследованиях – необходимы. Они позволяют сильно сократить финансовые затраты и, что самое важное, время, необходимое для получения каких-либо значимых результатов. Проведение фундаментальных лонгитудинальных исследований на людях может потребовать нескольких десятков лет, а на модельных животных их можно провести в 10–15 раз быстрее. Однако при этом возникает проблема корректного подбора таких объектов, о чем мы с коллегами уже писали ранее [24].

Это положение можно проиллюстрировать на примере геронтологических исследований ограничения калорийности питания – по-видимому, наиболее известного (и, возможно, единственного подтвержденного на сегодняшний день) геропротекторного воздействия [25]. Эти исследования были инициированы выполненной в 1935 г. пионерской работой Клайва Маккея (Clive McCay) с коллегами [26].

В экспериментах на крысах линии Фишер-344 Маккей обнаружил, что уменьшение калорийности потребляемой пищи (за счет снижения количества жиров и углеводов, но не белков) при сохранении полноценности ее состава приводит не только к замедлению роста, но и к значительному увеличению как средней, так и максимальной продолжительности жизни животных [26]. Сходные эксперименты многократно проводились впоследствии в различных геронтологических лабораториях на разных объектах, а также в рамках клинических исследований, однако далеко не всегда результаты были такими же обнадеживающими. В связи с этим надо подчеркнуть, что, ссылаясь на работы Маккея, ученые часто игнорируют три важных обстоятельства:

1) Крысы Фишер-344 являются короткоживущими. Насколько нам известно, их продолжительность жизни не превышает 1192 сут [27]. В дикой природе крысы могут жить четыре года и более [28] (хотя, конечно, вероятность дожить до такого возраста достаточно мала). Таким образом, даже с учетом значительного увеличения в опытах Маккея максимальной продолжительности жизни животных (вплоть до 1421 сут), она не достигала значений этого показателя для крыс дикого типа или даже некоторых долгоживущих чистых линий (например, Вистар [29]).

2) У крыс Фишер-344 высока частота развития спонтанных опухолей [30], так что ограничение питания могло влиять не столько на сам процесс старения, сколько на канцерогенез. Собственно, это отмечал и сам Маккей в своих последующих публикациях (см., например, работу, опубликованную им с коллегами в 1956 г. [31]).

3) Контрольные животные в экспериментах Маккея питались *ad libitum*, что, по-видимому, не является для них нормой. Иначе говоря, не исключено, что они просто слишком много ели и поэтому старели быстрее, а вот опытные крысы как раз питались «нормально».

Таким образом, складывается впечатление, что результаты исследований Маккея могли определяться не воздействием на фундаментальные механизмы старения, а лишь «удачным» выбором как контрольных животных, так и условий (не совсем благоприятных) их содержания. К сожалению, в последние десятилетия такой подход стал чрезвычайно популярным среди ученых-геронтологов, занимающихся поиском потенциальных геропротекторов, а также лекарств против возрастных болезней.

Сходные соображения возникают у нас и при анализе широко известных экспериментально-геронтологических работ, выполненных на мышах SAM (senescence-accelerated mouse), крысах OXYS и так называемых «шведских» мышах с дефектной митохондриальной ДНК-полимеразой. Подробно эти вопросы были рассмотрены нами ранее [24].

Интересно, что в экспериментах В.Н. Анисимова с соавт. [32] на мышах нескольких линий было обнаружено, что антиоксидант SkQ1 проявляет свое геропротекторное действие только при содержании животных в не очень благоприятных условиях — в виварии, недостаточно хорошо защищенном от инфекционных агентов. При содержании мышей в другом, полностью защищенном от инфекций, виварии геропротекторный эффект SkQ1 исчезал.

Можно полагать, что во всех применяемых для изучения старения и возрастных болезней (в том числе — БА) модельных системах геропротекторное действие изучаемых соединений может определяться лишь тем, что использованные животные не являются «практически здоровыми» либо содержатся в неблагоприятных условиях. Помимо этого, у них у всех наблюдаются проявления окислительного стресса, связанного с усиленным образованием свободных радикалов, а изучаемые потенциальные геропротекторы, как правило, обладают антиоксидантными свойствами. В то же время существует точка зрения, согласно которой антиоксиданты проявляют свое геропротекторное действие как раз тогда, когда в экспериментах используются животные с различными патологиями (например, с высокой частотой спонтанных опухолей) или находящиеся в плохих условиях [33].

По-видимому, имеет смысл при проведении экспериментально-геронтологических исследований потенциальных геропротекторов усилить акцент на оценке продолжительности жизни (причем максимальной/видовой, а не средней, изменение которой может быть никак не связано с влиянием на процесс старения) нормальных высших животных и людей, находящихся в нормальных условиях, иначе мы будем относить к этому классу соединений все, что обеспечивает существование организма, в том числе — воду, пищу, витамины, микроэлементы и т.п. [34, 35]. Можно полагать, что этот вывод относится и к поиску средств борьбы с БА.

Еще одна известная история [36] касается исследований возможности применения для лечения/предотвращения БА известного онкологического препарата бексаротена. В 2012 г. в престижном журнале *Science* появилась публикация [37], посвященная изучению влияния этого препарата на мышей с модельной БА. Авторы обнаружили, что под влиянием бексаротена количество бета-амилоида в мозгу мышей уменьшается и это сопровождается улучшением памяти и когнитивных способностей животных. В результате был сделан вывод, что бексаротен должен быть очень эффективен в лечении болезни Альцгеймера у людей. Лично у меня использованная модельная система вызвала определенные сомнения (к сожалению, как уже отмечалось выше, очень часто перенесе-

ние на людей данных, полученных в экспериментально-геронтологических исследованиях на животных, является довольно проблематичным), и я написал коллегам, попытавшись узнать, что они думают о клинических испытаниях препарата. Мне сообщили, что такие испытания уже начинаются, ибо препарат давно утвержден Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) и с изучением его действия на болезнь Альцгеймера в клинике не будет этических проблем, а в его эффективности авторы не сомневаются. К сожалению, из этого у них ничего не получилось. В последующие годы появилось большое количество публикаций (см., например, [38–40]), опровергнувших идею авторов о возможности лечения бексаротеном БА у людей. Более того, даже результаты опытов на модельных животных не были подтверждены. Так печально закончилась история, которую в своих многочисленных докладах на симпозиумах по старению и БА я назвал «сагой о бексаротене и болезни Альцгеймера».

Складывается впечатление, что результаты экспериментов на модельных животных подтверждают вывод «удобно» — это не всегда «хорошо». А также — что многократно цитируемые публикации в «крутых» высокорейтинговых журналах не всегда обеспечивают нас корректными результатами [41]. Впрочем, «надежда всегда умирает последней». Работы, в которых с оптимизмом смотрели на перспективы использования бексаротена для лечения БА у людей, продолжали появляться (см., например, статью Г. Аикарди [42]) даже после опубликования опровержений данных экспериментов на модельных животных.

Если зайти на страницу «Болезнь Альцгеймера» в Википедии, то в глаза сразу бросается три вывода: 1) в настоящее время нет понимания причин и хода БА; 2) на данный момент не существует лекарств для предотвращения и лечения этой болезни; 3) какие-то положительные результаты в этой области были получены только на модельных животных.

По-видимому, развитие БА все-таки определяется не столько временем существования организма, сколько его старением, так как частота этого заболевания, за редкими исключениями, растет с возрастом экспоненциально (параллельно смертности) — так же, как растет частота онкологических или сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся классическими примерами возрастных болезней. Поэтому исследователи, изучающие этиологию и патогенез БА, а также возможные способы ее предотвращения и лечения, должны обязательно учитывать положения «классической» геронтологии и, в частности, придерживаться «правильного» определения старения как совокупности возрастных изменений организма, ведущих к увеличению вероятности его смер-

ти [36, 43–45]. И конечно, важно соблюдение уже давно разработанных правил «корректного» проведения геронтологических исследований [46, 47].

Хотелось бы также заметить, что совсем не обязательно знать механизмы возникновения и течения болезни, чтобы научиться ее лечить. Нужно только грамотно спланировать эксперименты и правильно проанализировать полученные результаты, в том числе – корректными статистическими методами [48]. Об этом, в частности, свидетельствует история с изобретением в конце XVIII в. Эдвардом Дженнером вакцинации против оспы [48, 49]. Правда, Дженнеру не нужно было соблюдать требования комитетов по этике, которые в настоящее время вряд ли позволили ему экспериментировать на маленьком мальчике и его матери.

По-видимому, без длительных клинических исследований потенциальных средств борьбы с БА нам не обойтись, но проводить их, конечно, гораздо труднее, дороже и дольше, чем экспериментировать на модельных животных. Впрочем, если планируется не предотвращать болезнь, а лечить ее, то исследования могут быть значительно более короткими. Только что-то никому пока такие вещи не удаются. Если набрать в Google Scholar слова «cerebrolysin Alzheimer's», можно получить несколько тысяч ссылок на статьи, посвященные различным подходам к воздействию на БА церебролизин. К сожалению, ни нам, ни кому-либо из наших коллег не известны случаи излечения от БА с помощью данного препарата.

Как ни печально, данный вывод относится и к таким препаратам, официально одобренным FDA, как, например, адуканумаб или мемантин. На сегодняшний день так и нет доказательств их эффективности в лечении БА у людей.

Но что же все-таки с пресноводной гидрой (в названии статьи было «повешено на стенку ружье»)? Ситуация с этим нестареющим организмом уже была нами подробно рассмотрена ранее [50]. У гидры в оптимальных условиях существования все клетки, включая нервные, обновляются, так что ее организм непрерывно сбрасывает все «потенциально сенильные» клетки, слущивающиеся либо с аборальной поры, либо с концов щупалец. Возможно, поэтому у нее никогда не накапливаются старческие пигменты или бета-амилоид и не возникает даже модельной БА. И, по-видимому, никогда не болит голова, как мы отметили в одном из наших недавних докладов на геронтологической конференции. К сожалению, люди в принципе не могут использовать этот подход для борьбы со старением и БА. Не стареют те организмы, которым не важна личность/индивидуальность, обеспечиваемая с помощью постмитотических нейронов. А людям (как правило :)), важна. Так что, по-видимому, ни старения, ни болезни Альцгеймера нам не избежать. Если мы, конечно,

не изобретем все-таки какой-то способ либо избавления от «портящихся» нейронов (а также кардиомиоцитов и других постмитотических и очень медленно размножающихся клеток типа гепатоцитов), либо их «ремонта». К сожалению, на сегодняшний день эта задача представляется нам очень трудноразрешимой.

### Заключение

БА в настоящее время является одним из основных нейропатологических заболеваний, уносящим огромное количество человеческих жизней и налагающим на наше общество огромный груз как в финансовом, так и в морально-психологическом плане. Для изучения БА часто используются модельные животные (мыши, крысы и др.), причем правомочность таких исследований вполне обоснованно вызывает определенные опасения, о чем я уже неоднократно писал [36]. В частности, это касается исследований возможности использования онкологического препарата бексаротена для лечения БА. Полученные результаты впоследствии были неоднократно опровергнуты. Впрочем, такие опасения вызывают почти все экспериментально-геронтологические исследования, выбор контрольных животных для которых довольно часто делается не совсем корректно [24, 36]. Если мы берем в качестве контроля животных с различными патологиями, то в большинстве случаев изучаемые препараты действуют не на сам процесс старения, а на эти конкретные нарушения у модельных объектов. В том числе, это касается успешного применения антиоксидантов для замедления старения животных с окислительным стрессом. Надо полагать, что любые результаты, касающиеся возможных подходов к профилактике или лечению БА и полученные на модельных животных, нуждаются в обязательной верификации в соответствующих клинических исследованиях. К сожалению, такие исследования сопряжены с огромными затратами денег и труда и, кроме того, во многих случаях требуют очень длительного времени, сопоставимого со временем жизни проводящих их ученых. Так что без экспериментов на модельных объектах нам в принципе не обойтись. Существует мнение, согласно которому возникновение многих (если не всех) нейропатологических заболеваний связано с наличием в организме высших животных, включая человека, нейронов, являющихся постмитотическими клетками, не способными к делению [25]. Можно полагать, что исследования роли ограничения клеточной пролиферации в формировании «сенильной» нейропатологии (в том числе и БА) можно было бы интенсифицировать либо с помощью экспериментов на «стационарно стареющих» клеточных культурах, клетки которых претерпевают «возрастные» изменения после достижения насыщающей плотности и остановки пролиферации

из-за контактного торможения [51, 52], либо на «бессмертных» организмах, полностью лишенных постмитотических клеток. Скажем, на пресноводной гидре [50], у которой в оптимальных условиях существования все клетки, включая нервные, обновляются, так что ее организм непрерывно сбрасывает все «потенциально сенильные» клетки. Повторюсь — не исключено, что именно из-за этого у нее никогда не накапливаются бета-ами-

лоид и старческие пигменты типа липофусцина, а также не возникает даже модельной БА.

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ, ч. 2 (фундаментальные научные исследования, №121032300215-6), без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Crapper D.R., Dalton A.J. Alterations and short-term retention, conditioned avoidance response acquisition and motivation following aluminum induced neurofibrillary degeneration. *Physiol. Behav.* 1973;10(5):925–933.
- Crapper D.R., Krishnan S.S., Dalton A.J. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science.* 1973;180(4085):511–513.
- Crapper D.R., Krishnan S.S., Quittkat S. Aluminum, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease. *Brain.* 1976;99(1):67–80.
- Crapper D.R., Quittkat S., De Boni U. Altered chromatin conformation in Alzheimer's disease. *Brain.* 1979;102(3):483–495.
- Crapper D.R., Quittkat S., Krishnan S.S., Dalton A.J., De Boni U. Intracellular aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy and experimental aluminum encephalopathy. *Acta Neuropathol. (Berl).* 1980;50(1):19–24.
- De Boni U., Crapper McLachlan D.R. Senile dementia and Alzheimer's disease: A current view. *Life Sci.* 1980;27(1):1–14.
- Crapper McLachlan D.R., Krishnan S.S., Quittkat S., De Boni U. Brain aluminum in Alzheimer's disease: influence of sample size and case selection. *NeuroToxicology.* 1980;1(4):25–32.
- Crapper McLachlan D.R., Lewis P.N., Lukiw W.J., Senia A., Bergeron C., De Boni U. Chromatin structure in dementia. *Ann. Neurol.* 1984;15(4):329–334.
- McLachlan D.R.C. Aluminum and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 1986;7(6):525–532.
- Wisniewski H.M., Moretz R.C., Iqbal K. No evidence for aluminum in etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 1986;7(6):532–535.
- McLachlan D.C., Lukiw W.J., Kruck T.P.A. New evidence for an active role of aluminum in Alzheimer's disease. *Canad. J. Neurol. Sci.* 1989;16(S4):490–497.
- Willhite C.C., Ball G.L., McLellan C.J. Total allowable concentrations of monomeric inorganic aluminum and hydrated aluminum silicates in drinking water. *Crit. Rev. Toxicol.* 2012;42(5):358–442.
- Tuppo E.E., Forman L.J. Free radical oxidative damage and Alzheimer's disease. *J. Osteopath. Med.* 2001;101(s121):11–15.
- Retz W., Gsell W., Münch G., Rösler M., Riederer P. Free radicals in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease—From Basic Research to Clinical Applications.* Ed. H.J. Hertz and Th. Arendt. Wien: Springer-Verlag; 1998:221–236.
- Huang W.J., Zhang X.I.A., Chen W.W. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed. Rep.* 2016;4(5):519–522.
- Peña-Bautista C., Baquero M., Vento M., Cháfer-Pericás C. Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. *Clin. Chim. Acta.* 2019;491:85–90.
- Ionescu-Tucker A., Cotman C.W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2021;107:86–95.
- Sharma C., Kim S., Nam Y., Jung U.J., Kim S.R. Mitochondrial dysfunction as a driver of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4850.
- Stefanova N.A., Muraleva N.A., Skulachev V.P., Kolosova N.G. Alzheimer's disease-like pathology in senescence-accelerated OXYS rats can be partially retarded with mitochondria-targeted antioxidant SkQ1. *J. Alzheimer's Dis.* 2014;38(3):681–694.
- Kolosova N.G., Tyumentsev M.A., Muraleva N.A., Kiseleva E., Vitovtov A.O., Stefanova N.A. Antioxidant SkQ1 alleviates signs of Alzheimer's disease-like pathology in old OXYS rats by reversing mitochondrial deterioration. *Curr. Alzheimer Res.* 2017;14(12):1283–1292.
- Chin J. Selecting a mouse model of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. Methods in Molecular Biology, vol. 670.* Ed. E. Roberson. Totowa: Humana Press; 2010:169–189.
- Hassanzadeh G., Hosseini A., Pasbakhsh P., Akbari M., Ghaffarpour M., Takzare N., Zahmatkesh M. Trimetazidine prevents oxidative changes induced in a rat model of sporadic type of Alzheimer's disease. *Acta Med. Iran.* 2015;53(1):17–24.
- Saleem S., Kannan R.R. Zebrafish: an emerging real-time model system to study Alzheimer's disease and neurospecific drug discovery. *Cell Death Discov.* 2018;4(1):45.
- Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Morgunova G.V. On choosing control objects in experimental gerontological research. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2018;73(2):59–62.
- Morgunova G.V., Shilovsky G.A., Khokhlov A.N. Effect of caloric restriction on aging: Fixing the problems of nutrient sensing in postmitotic cells? *Biochemistry (Mosc.).* 2021;86(10):1352–1367.
- McCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J. Nutr.* 1935;10(1):63–79.
- Chesky J.A., Rockstein M. Life span characteristics in the male Fischer rat. *Exp. Aging Res.* 1976;2(5):399–407.
- Carey J.R., Judge D.S. *Longevity records: life spans of mammals, birds, amphibians, reptiles, and fish. Odense monographs on population aging, 8.* Odense: Odense Univ. Press; 2000. 241 pp.
- Nistiari F., Raczy O., Lukacinova A., Hubkova B., Novakova J., Lovasova E., Sedlakova E. Age dependency on

some physiological and biochemical parameters of male Wistar rats in controlled environment. *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng.* 2012;47(9):1224–1233.

30. Maronpot R.R., Nyska A., Foreman J.E., Ramot Y. The legacy of the F344 rat as a cancer bioassay model (a retrospective summary of three common F344 rat neoplasms). *Crit. Rev. Toxicol.* 2016;46(8):641–675.

31. McCay C.M., Pope F., Lunsford W. Experimental prolongation of the life span. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1956;32(2):91–101.

32. Anisimov V.N., Egorov M.V., Krasilshchikova M.S., et al. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents. *Aging (Albany N.Y.)*. 2011;3(11):1110–1119.

33. Frolkis V.V., Muradian Kh.K. *Life span prolongation*. Boca Raton: CRC Press; 1991. 427 pp.

34. Khokhlov A.N., Morgunova G.V. Testing of geroprotectors in experiments on cell cultures: pros and cons. *Anti-aging drugs: From basic research to clinical practice*. Ed. A.M. Vaiserman. Royal Society of Chemistry; 2017:53–74.

35. Khokhlov A.N., Klebanov A.A., Morgunova G.V. Anti-aging drug discovery in experimental gerontological studies: from organism to cell and back. *Aging: exploring a complex phenomenon*. Ed. Sh.I. Ahmad. Boca Raton: Taylor & Francis; 2018:577–595.

36. Khokhlov A.N. Reflections of a pessimistic gerontologist or why we still do not live 1000 years. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2021;76(4):239–243.

37. Cramer P.E., Cirrito J.R., Wesson D.W., Lee C.D., Karlo J.C., Zinn A.E., Casali B.T., Restivo J.L., Goebel W.D., James M.J., Brunden K.R. ApoE-directed therapeutics rapidly clear  $\beta$ -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*. 2012;335(6075):1503–1506.

38. Balducci C., Paladini A., Micotti E., Tolomeo D., La Vitola P., Grigoli E., Richardson J.C., Forloni G. The continuing failure of bexarotene in Alzheimer's disease mice. *J. Alzheimer's Dis.* 2015;46(2):471–482.

39. O'Hare E., Jeggo R., Kim E.M., Barbour B., Walczak J.S., Palmer P., Lyons T., Page D., Hanna D., Meara J.R., Spanwick D. Lack of support for bexarotene as a treatment for Alzheimer's disease. *Neuropharmacol.* 2016;100:124–130.

40. Vidal V., Puente A., García-Cerro S., García Unzueta M.T., Rueda N., Riancho J., Martínez-Cué C.

Bexarotene impairs cognition and produces hypothyroidism in a mouse model of Down syndrome and Alzheimer's disease. *Front. Pharmacol.* 2021;12:613211.

41. Khokhlov A.N. How scientometrics became the most important science for researchers of all specialties. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2020;75(4):159–163.

42. Aicardi G. New hope from an old drug: fighting Alzheimer's disease with the cancer drug bexarotene (targretin)? *Rejuvenation Res.* 2013;16(6):524–528.

43. Khokhlov A.N. The immortality of the germ line: the neverending story. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2019;74(4):189–193.

44. Khokhlov A.N., Morgunova G.V., Klebanov A.A. Demographic approaches to the study of aging on cell cultures. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2019;74(4):262–267.

45. Morgunova G.V., Khokhlov A.N. Signs of similarities and differences in cellular models of aging: A scoping review. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2022;77(3):139–146.

46. Khokhlov A.N. On the cholesterol theory of aging—2022. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2022;77(4):292–296.

47. Khokhlov A.N. Basics of biology of aging for MSU non-biologists. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2023;78(2):115–120.

48. Khokhlov A.N., Morgunova G.V. Is it worth teaching biology students the basics of scientometrics and the instructions for the design of scientific articles, and if so, why? *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2021;76(3):77–82.

49. Jenner E. *An inquiry into the causes and effects of variolae vaccinae, a disease discovered in some western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox*. London: Sampson Low; 1798. 75 pp.

50. Khokhlov A.N. On the immortal hydra. Again. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2014;69(4):153–157.

51. Khokhlov A.N. Does aging need its own program, or is the program of development quite sufficient for it? Stationary cell cultures as a tool to search for anti-aging factors. *Curr. Aging Sci.* 2013;6(1):14–20.

52. Khokhlov A.N. Impairment of regeneration in aging: appropriateness or stochastics? *Biogerontology*. 2013;14(6):703–708.

Поступила в редакцию 03.07.2023

После доработки 04.09.2023

Принята в печать 15.09.2023

## OPINION ARTICLE

### Why freshwater hydra does not get Alzheimer's disease

A.N. Khokhlov 

*Evolutionary Cyto gerontology Sector, School of Biology, Lomonosov Moscow State University,  
1–12 Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia  
\*e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru*

The history of research into the basic mechanisms of the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) is briefly considered. Concepts are analyzed in which a decisive role in the development of this disease was attributed to aluminum or free radicals. The lack of reliable data to date to support these concepts is emphasized. The point of view of the author is presented, according to which almost all the results indicating the feasibility of using antioxidants (as well as other potential drugs for AD) for the prevention and treatment of AD were obtained on model animals

with certain pathologies (for example, with severe oxidative stress), which contribute to the formation of symptoms similar to those of AD in humans. In this regard, parallels are drawn with experimental gerontological research aimed at studying the effect of a calorie-restricted diet on aging and life span. It is noted that in these studies, animals were used that were either not completely normal or were in unfavorable conditions. According to the author, the lack of significant progress in the development of effective geroprotectors or drugs for the prevention/treatment of AD is due to the fact that most specialists ignore the principles of classical gerontology, in particular, the definitions of aging and age-related diseases, as well as the correct approaches to the selection of control objects for their studies. It is emphasized that humans, unfortunately, cannot use the freshwater hydra method to combat aging and age-related diseases. Under certain conditions, it continuously renews all cells (including nerve ones) of its body and thereby ensures its “immortality.” In humans, the replacement of “old” neurons can lead to the loss of personality/individuality, and the “repair” of these cells today seems impossible. In this regard, the author considers it expedient to study the aging of postmitotic cells in experiments on stationary cell cultures, which can accelerate, in particular, the deciphering of the mechanisms of accumulation of beta-amyloid and senile pigments such as lipofuscin in neurons. The need for clinical studies of AD is noted as complementary to experimental work, although the first ones are much more expensive and time-consuming. Only confirmation in human studies of the effectiveness of drugs developed in experiments on model animals will allow them to be recommended for use in the clinical practice.

**Keywords:** *Alzheimer's disease, aluminum, free radicals, aging, cell proliferation, beta-amyloid, postmitotic cells, non-senescing organisms, freshwater hydra*

**Funding:** This work was performed under the state assignment of Moscow State University, project number 121032300215-6.

#### Сведения об авторе

*Хохлов Александр Николаевич* — докт. биол. наук, зав. сектором эволюционной цитогеронтологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-15-90; e-mail: khokhlov@mail.bio.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7454-7023>