

Оригинальное исследование

DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_5_19-27
EDN: VYAXXT**Регрессионный анализ зависимости концентрации молекул-индукторов внутреннего пути апоптоза, окислительного стресса и показателей клеточного дыхания в ткани гиппокампа крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера****Д. И. Поздняков** ^{1,2}, **А. А. Вихорь** ¹¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ВолгГМУ, Пятигорск, Россия² Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии — филиал Федерального научно-клинического центра медицинской реабилитации и курортологии ФМБА, Пятигорск, Россия✉ Поздняков Дмитрий Игоревич — pozdniackow.dmitry@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ. Апоптоз является главной причиной непосредственной гибели нейронов и клеток глии при болезни Альцгеймера.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Установить взаимосвязь между концентрацией митохондриальных проапоптотических молекул, окислительным стрессом и показателями активности клеточного дыхания в ткани гиппокампа крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование выполнено на крысах Wistar обоего пола, которым моделировали болезнь Альцгеймера путём прямой инъекции агрегатов Аβ в СА1-часть гиппокампа. Через 60 дней у животных в ткани гиппокампа оценивали изменение концентрации проапоптотических молекул: белка SMAC/DIABLO, апоптоз-индуцирующего фактора и цитохрома С в зависимости от содержания митохондриального пероксида водорода и активности аэробного/анаэробного клеточного дыхания. В ходе анализа для характеристики регрессионных моделей использовали следующие параметры: критерий Фишера, информационный критерий Акаике и коэффициент детерминации R².

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ходе исследования было показано, что у крыс обоего пола после введения Аβ в гиппокамп наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) повышение концентрации проапоптотических молекул. Проведённый регрессионный анализ позволил установить, что высвобождение белка SMAC/DIABLO и апоптоз-индуцирующего фактора в наибольшей степени зависит от концентрации митохондриального пероксида водорода, а цитохрома С — от активности анаэробных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У крыс обоего пола в ткани гиппокампа отмечается сопоставимое повышение концентрации белка SMAC/DIABLO и апоптоз-индуцирующего фактора, высвобождение которых зависит от концентрации митохондриального пероксида водорода, а также цитохрома С, содержание которого более всего зависит от активности анаэробных процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, апоптоз, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, регрессионный анализ



ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Поздняков ДИ, Вихорь АА. Регрессионный анализ зависимости концентрации молекул-индукторов внутреннего пути апоптоза, окислительного стресса и показателей клеточного дыхания в ткани гиппокампа крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера. *Juvenis Scientia*. 2024;10(5):19-27. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_5_19-27. EDN: VYAXXT.



Original article

DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_5_19-27
EDN: VYAXXT

Regression Analysis of Mitochondrial Proapoptotic Molecules, Oxidative Stress, and Cellular Respiration Parameters in the Hippocampus of Rats with Experimental Alzheimer's Disease

Dmitry I. Pozdnyakov ^{1,2}, Anastaiya A. Vichor ¹¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia² Pyatigorsk State Medical Research Institute Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency, Pyatigorsk, Russia✉ Dmitry I. Pozdnyakov — pozdniackow.dmitry@yandex.ru

BACKGROUND. Apoptosis is a key mechanism contributing to the loss of neurons and glial cells in Alzheimer's disease (AD).

AIM. To establish the relationship between the concentrations of mitochondrial proapoptotic molecules, oxidative stress, and cellular respiration parameters in the hippocampal tissue of rats with experimental Alzheimer's disease.

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted on male and female Wistar rats in which Alzheimer's disease was experimentally induced by direct injection of amyloid beta-peptides (A β) aggregates into the CA1 region of the hippocampus. Sixty days post-injection, the concentrations of proapoptotic mitochondrial molecules — SMAC/DIABLO protein, apoptosis-inducing factor (AIF), and cytochrome c — were measured in hippocampal tissue. These concentrations were analyzed in relation to mitochondrial hydrogen peroxide levels and the activities of aerobic and anaerobic cellular respiration. Regression models were characterized using the F-test, Akaike information criterion (AIC), and the coefficient of determination (R²).

RESULTS. A significant increase ($p < 0.05$) in the concentrations of proapoptotic molecules was observed in the hippocampal tissue of both male and female rats following A β injection. Regression analysis revealed that the release of SMAC/DIABLO protein and apoptosis-inducing factor was most strongly associated with mitochondrial hydrogen peroxide levels, whereas the release of cytochrome c was primarily dependent on anaerobic respiration activity.

CONCLUSION. In both male and female rats with experimental Alzheimer's disease, the increased concentrations of SMAC/DIABLO protein and apoptosis-inducing factor in hippocampal tissue are associated with elevated mitochondrial hydrogen peroxide levels. The increased concentration of cytochrome c is primarily linked to enhanced anaerobic respiration activity.

KEYWORDS: Alzheimer disease, apoptosis, mitochondria, oxidative stress, regression analysis

FOR CITATION: Pozdnyakov DI, Vichor AA. Regression Analysis of Mitochondrial Proapoptotic Molecules, Oxidative Stress, and Cellular Respiration Parameters in the Hippocampus of Rats with Experimental Alzheimer's Disease. *Juvenis Scientia*. 2024;10(5):19-27. DOI: 10.32415/jscientia_2024_10_5_19-27.



ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, представляющее собой одну из самых распространённых форм деменции. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, БА является седьмой по частоте причиной смертности населения, при этом важным эпидемиологическим фактором БА признаётся «омоложение» заболевания [1]. В связи с этим активно ведутся исследования, направленные на разработку новых и модификацию уже имеющихся стратегий терапии БА [2]. Следует отметить, что на сегодняшний день всё более пристальное внимание уделяется возможности коррекции митохондриальной дисфункции, что отражено в «митохондриальной» концепции развития и лечения БА [3].

Нарушение структуры и функциональной активности митохондрий, прежде всего, ассоциируют с возникновением энергодефицита и повышением генерации активных форм кислорода, в результате чего активируется внутренний (митохондриальный) путь апоптоза, приводящий в конечном счёте к гибели клетки и усилению нейродегенеративного процесса. Внутренний путь апоптоза связан с высвобождением из повреждённых митохондрий в цитозоль клетки трёх основных молекул-индукторов апоптоза: белка гомолога DIABLO (SMAC/DIABLO — второй митохондриальный активатор каспазы), апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ) и цитохрома С [4]. Непосредственным эффектором для SMAC/DIABLO является каспаза-3, активность которой повышается за счёт блокады белков-ингибиторов апоптоза. Высокая концентрация цитохрома С также приводит к активации каспазы-3, через путь «полимеризация APAF-1 → образование апоптосомы → активация каспазы-9». АИФ — белок, не обладающий каталитической активностью, но повышение его концентрации в клетке ведёт к активации неспецифических эндонуклеаз (в частности, эндонуклеазы G), которые напрямую расщепляют ДНК [5]. Несмотря на очевидную взаимосвязь апоптоза, энергодефицита и окислительного стресса, остаётся спорным вопрос о первичном митохондриальном повреждении, которое инициирует выброс проапоптотических молекул [6].

Кроме того, в настоящее время установлена взаимосвязь между развитием митохондриальной дисфункции и образованием β -амилоида (А β). В работе Huang et al. (2020) продемонстрировано, что накопление в клетке А β ведёт к нарушению энергетического метаболизма, опосредуемого митохондриями клетки. Так, значительно уменьшается образование НАДН и ФАДН₂, снижается синтез АТФ, увеличивается способность митохондрий к генерации активных форм кислорода, подавляются процессы митофагии [7]. Также Chen et al. показали, что А β может накапливаться в митохондриальном матриксе и вызывать необратимое повреждение митохондрий, что связывают с нарушением активности комплексов III и IV [8]. Указанные свойства А β успешно используются в процессе моделирования БА на лабораторных животных [9].

Цель исследования. Установить взаимосвязь между концентрацией митохондриальных проапоптотических молекул, окислительным стрессом и показателями активности клеточного дыхания в ткани гиппокампа крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 48 половозрелых крысах Wistar обоего пола (24 самца и 24 самки) массой тела 210–230 г, четырехмесячного возраста, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия). Оперативные манипуляции выполнены под хлоралгидратной анестезией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата (PanReac Applichem, Испания) в дозе 350 мг/кг). Концепция работы была одобрена Локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол № 8 от 07.07.2023), соответствовала положениям Директивы ЕС 2010/63 и принципам ARRIVE 2.0. Животных разделяли на две равные группы: ЛО — ложнооперированные животные (12 самцов, 12 самок) и БА — группа крыс с воспроизведённой БА (12 самцов, 12 самок). БА спорадического фенотипа моделировали у крыс путём введения агрегатов β -амилоида 1–42 (А β _{1–42}) в конечной концентрации 1 ммоль/л в СА1 фрагмент гиппокампа (стереотаксические координаты согласно Paxinos G.: переднезадняя —

Таблица 1 / Table 1

Концентрация биомаркеров внутреннего пути апоптоза, окислительного стресса и показатели клеточного дыхания в ткани гиппокампа крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера, Me (Q1-Q3) / Concentration of biomarkers of the intrinsic apoptosis pathway, oxidative stress, and cellular respiration indicators in the hippocampal tissue of rats with experimental Alzheimer's disease, Me (Q1-Q3)

Группа / Group	SMAC/ DIABLO, пг/ мл / pg/ml	АИФ, нг/мл / AIF, ng/ml	Цитохром С, нг/мл / Cytochrome c, ng/ml	Mito H ₂ O ₂ , мкмоль/л / μmol/l	Аэробное дыхание, ppm/г белка/мин / Aerobic respiration, ppm/g protein/min	Анаэроб- ное дыха- ние, ΔрН/г белка/мин / Anaerobic respiration, ΔрН/g protein/min
ЛО ♂ / CG ♂	69,0 (58,3– 74,1)	2,1 (1,85–2,7)	2,2 (2,0–4,5)	1,5 (1,2–1,6)	88,2 (86,6– 88,5)	6,2 (5,5–6,9)
ЛО ♀ / CG ♀	68,5 (62,0– 73,5)	2,3 (1,83–2,4)	2,5 (1,6–2,9)	1,2 (1,1–1,4)	87,3 (86,2– 87,7)	6,1 (5,3–6,8)
БА ♂ / AD ♂	272,8 (264,9– 281,8)*	7,1 (6,8–7,8)*	7,0 (6,9–8,6)*	5,4 (4,6–5,8)*	30,2 (28,9– 31,4)*	17,5 (16,8– 19,1)*
БА ♀ / AD ♀	273,0 (267,5– 289,4)#	7,7 (7,3–8,1)#	7,9 (7,5–8,2)#	5,2 (4,4–5,7)#	26,7 (25,9– 27,1)#	19,1 (17,1– 20,8)#

Примечание / Note: ♂ — крысы самцы / male rats; ♀ — крысы самки / female rats; * — статистически значимые различия с ЛО группой крыс самцов (тест Манна-Уитни) / statistically significant differences with the CG male rats group (Mann-Whitney test); # — статистически значимые различия с ЛО группой крыс самок (тест Манна-Уитни) / statistically significant differences with the CG female rats group (Mann-Whitney test), AD — Alzheimer's disease, CG — control group.

3,8 мм, медиально-латеральная — 2 мм, дорсально-вентральная — 2,6 мм от брегмы; установка RWD Life Science (КНР) [10]. Развитие БА подтверждали в ходе оценки пространственной рабочей памяти крыс в тесте Y-образный лабиринт [11].

Через 60 дней животных декапитировали, извлекали головной мозг, механически отделяли гиппокамп (m=10 мг). Подготовка биоматериала для анализа и проведённый в дальнейшем респирометрический анализ соответствовали таковым, описанным ранее [12]. Также в супернатанте головного мозга определяли изменение концентрации SMAC/DIABLO, АИФ, цитохрома С и митохондриального пероксида водорода (MitoH₂O₂). Содержание SMAC/DIABLO, АИФ, цитохрома С оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием видоспецифичных наборов производства CloudClone (КНР) и системы микропланшетного ридера Infinite F50 (Тесап, Австрия). Концентрацию MitoH₂O₂ опреде-

ляли в реакции с резазурином (набор реактивов AmplexRed, Thermo Fisher Scientific, Германия). Статистический анализ полученных результатов производили с применением пакета статистического анализа «Statplus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Данные выражали в виде Me (Q₁-Q₃). Межгрупповые отличия определяли с использованием U-теста Манна-Уитни при уровне значимости p<0,05. Сравнение регрессионных моделей производили с использованием критерия Фишера, информационного критерия Акаике и коэффициента детерминации R².

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было показано, что у группы крыс самцов с экспериментальной БА в ткани гиппокампа наблюдается повышение (относительно ЛО животных) концентрации SMAC/DIABLO, АИФ и цитохрома С в 3,9 (p=0,034); 3,4 (p=0,026) и 3,2 (p=0,018) раза, соответственно (табл. 1).

Таблица 2 / Table 2

Результаты регрессионного анализа зависимости концентрации SMAC/DIABLO, АИФ и цитохрома С от содержания Mito H₂O₂ и показателей активности клеточного дыхания у крыс самцов с экспериментальной болезнью Альцгеймера / Results of regression analysis of the dependence of SMAC/DIABLO, Apoptosis-inducing factor, and cytochrome c concentrations on Mito H₂O₂ content and cellular respiration activity in male rats with experimental Alzheimer's disease

Зависимость / Dependence	R ²	F	p	Критерий Акаике / Akaike criterion
SMAC/DIABLO — Mito H ₂ O ₂	0,9085	79,4012	<0,0001	5,55
SMAC/DIABLO — Аэробное дыхание / SMAC/DIABLO — Aerobic respiration	0,8612	49,6390	0,0001	5,97
SMAC/DIABLO — Анаэробное дыхание / SMAC/DIABLO — Anaerobic respiration	0,8059	33,2158	0,0004	6,31
АИФ — Mito H ₂ O ₂ / Apoptosis-inducing factor — Mito H ₂ O ₂	0,9529	161,7883	<0,0001	-0,01
АИФ — Аэробное дыхание / Apoptosis-inducing factor — Aerobic respiration	0,9184	90,0000	<0,0001	0,54
АИФ — Анаэробное дыхание / Apoptosis-inducing factor — Anaerobic respiration	0,8011	32,2225	0,0005	1,43
Цитохром С — Mito H ₂ O ₂ / Cytochrome c — Mito H ₂ O ₂	0,7964	31,2921	0,0005	1,53
Цитохром С — Аэробное дыхание / Cytochrome c — Aerobic respiration	0,8205	36,5609	0,0003	1,41
Цитохром С — Анаэробное дыхание / Cytochrome c — Anaerobic respiration	0,8264	38,0769	0,0003	1,37

В то же время у крыс самцов с БА содержание Mito H₂O₂ было выше аналогичного у ЛО крыс в 3,6 раза (p=0,042), при этом активность аэробного дыхания уменьшилась на 65,8% (p=0,041), а анаэробного — увеличилась в 2,8 раза (p=0,023). У крыс самок с экспериментальной БА отмечено повышение содержания в ткани гиппокампа SMAC/DIABLO, АИФ, цитохрома С и Mito H₂O₂ по отношению к группе ЛО животных в 4,0 (p=0,025), 3,4 (p=0,019), 3,2 (p=0,021) и 4,3 (p=0,029) раза, соответственно. У крыс самок с БА активность анаэробного дыхания увеличилась в 3,1 раза (p=0,014), а аэробного, напротив, уменьшилась на 69,4% (p=0,043).

Проведённый регрессионный анализ зависимости изменения концентрации митохондриальных проапоптотических молекул от содержания Mito H₂O₂ и процессов клеточного дыхания позволил установить, что у крыс самцов (табл. 2) с БА наиболее достоверной моделью, описывающей измене-

ние концентрации SMAC/DIABLO и АИФ, является зависимость от содержания Mito H₂O₂. Напротив, изменение концентрации цитохрома С в большей степени зависит от активности анаэробных процессов.

У крыс самок (табл. 3) была отмечена тенденция, аналогичная самцам. Так, изменение содержания проапоптотических молекул SMAC/DIABLO и АИФ в наибольшей степени зависело от концентрации Mito H₂O₂. Содержание цитохрома С в ткани гиппокампа крыс самок с экспериментальной БА в наибольшей степени зависело от активности анаэробного дыхания (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакции апоптоза являются неотъемлемой частью патогенеза многочисленных заболеваний, в том числе носящих нейродегенеративный характер, например, БА. В настоящее время обще-

Таблица 3 / Table 3

Результаты регрессионного анализа зависимости концентрации SMAC/DIABLO, АИФ и цитохрома С от содержания Mito H₂O₂ и показателей активности клеточного дыхания у крыс самок с экспериментальной болезнью Альцгеймера / Results of regression analysis of the dependence of SMAC/DIABLO, Apoptosis-inducing factor, and cytochrome c concentrations on Mito H₂O₂ content and cellular respiration activity in female rats with experimental Alzheimer's disease

Зависимость / Dependence	R ²	F	p	Критерий Акаике / Akaike criterion
SMAC/DIABLO — Mito H ₂ O ₂	0,8686	52,9059	<0,0001	6,1636
SMAC/DIABLO — Аэробное дыхание / SMAC/DIABLO — Aerobic respiration	0,7341	22,0809	0,0015	6,8690
SMAC/DIABLO — Анаэробное дыхание / SMAC/DIABLO — Anaerobic respiration	0,8503	45,4460	0,0001	6,2942
АИФ — Mito H ₂ O ₂ / Apoptosis-inducing factor — Mito H ₂ O ₂	0,8728	54,9049	<0,0001	0,4945
АИФ — Аэробное дыхание / Apoptosis-inducing factor — Aerobic respiration	0,8151	35,2754	0,0003	0,8685
АИФ — Анаэробное дыхание / Apoptosis-inducing factor — Anaerobic respiration	0,7963	31,2696	0,0005	0,9657
Цитохром С — Mito H ₂ O ₂ / Cytochrome c — Mito H ₂ O ₂	0,9160	87,2329	<0,0001	-0,6825
Цитохром С — Аэробное дыхание / Cytochrome c — Aerobic respiration	0,6837	17,2892	0,0032	0,6434
Цитохром С — Анаэробное дыхание / Cytochrome c — Anaerobic respiration	0,9636	211,8715	<0,0001	-1,5192

признано, что массовая гибель нейронов и глиальных клеток у пациентов с БА протекает по механизмам апоптоза, что, в свою очередь, открывает определённые перспективы для целенаправленного терапевтического воздействия. Несмотря на перспективность изучения апоптоза в качестве терапевтической мишени для патогенетического лечения БА, углублённому исследованию апоптотических реакций уделяется не столь пристальное внимание. Как правило, данный процесс рассматривается в контексте сопряжённого каскада амилоидогенеза и нейровоспаления [13]. Также стоит отметить, что большинство доклинических исследований, в которых анализируется ход апоптотического процесса при БА, выполнено на крысах-самцах, что в свою очередь актуализирует оценку пол-ассоциированных изменений реакций апоптоза.

В связи с этим было проведено исследование, посвящённое изучению зависимости высвобождения молекул-биомаркеров внутреннего пути апоптоза от основных проапоптотических митохондриальных стимулов: образования активных форм кислорода и изменения клеточного дыхания.

В результате было показано, что у крыс обоего пола высвобождение белка SMAC/DIABLO и АИФ находится в большей зависимости от изменения содержания Mito H₂O₂, тогда как релизинг цитохрома С зависит от активности анаэробных процессов. Полученные результаты согласуются с гипотезой «митохондриального каскада» патогенеза БА, описанной Ashleigh et al. Данная концепция предполагает, что образование патологических форм Аβ, нейрофибриллярных агрегатов тау-белка и синаптическая дисфункция находятся в тесной взаимосвязи с нарушением биоэнергетики клетки,

генерацией активных форм кислорода и апоптозом [14]. Также необходимо отметить отсутствие значимых отличий концентрации биомаркеров апоптоза (SMAC/DIABLO — $p=0,098$; АИФ — $p=0,12$ цитохром С — $p=0,25$) и MitoH₂O₂ ($p=0,19$) и показателей клеточного дыхания (аэробное — $p=0,096$; анаэробное — $p=0,085$) между самцами и самками с экспериментальной БА, что согласуется с данными, полученными Lopez-Lee et al. [15].

Проведённый регрессионный анализ позволил установить, что высвобождение из дефектных митохондрий SMAC/DIABLO и АИФ в большей степени зависит от способности митохондрий генерировать АФК. Данный факт может объясняться особенностями их локализации в митохондриальном матриксе [16], а также способностью Аβ повреждать митохондриальные мембраны с образованием проапоптотического 4-гидроксиноненала [17]. В то же время высвобождение цитохрома С сопряжено с активацией анаэробного метаболизма, что, по всей видимости, связано с его непосредственным участием в реакциях окислительного фосфорилирования, дисбаланс которых отмечается при наличии митохондриальной дисфункции [18]. Стоит отметить, что значимых пол-ассоциированных отличий течения реакций апоптоза у крыс с экспериментальной БА установлено не было.

Отсутствие пол-ассоциированных отличий реакций окислительного стресса, апоптоза и клеточного дыхания, вероятно, связано с особенностями действия Аβ на головной мозг животных при наличии сопутствующих генетических дефектов. Например, в работе Chaudry et al. (2022) показано, что самки крыс TgF344-AD по сравнению с самцами более склонны к когнитивным нарушениям, но в то же время у самок наблюдается менее выраженное (по сравнению с самцами) повреждение гиппокампа. Таким образом, можно предположить, что лабораторные животные с мутацией генов белка-предшественника амилоида и пресенилина (линия животных TgF344-AD) характеризуются диффе-

ренциацией патофизиологических особенностей течения БА (наиболее выражены у самцов) и проявлением симптомов, характерных для данного заболевания (наиболее выражены у самок) [19].

В отличие от трансгенных животных (у которых симптомы заболевания, например, когнитивный дефицит, более выражены у самок), для животных «дикого фенотипа» не характерны выраженные пол-ассоциированные патофизиологические особенности течения БА [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что у крыс обоего пола с экспериментальной БА в ткани гиппокампа отмечается сопоставимое повышение, относительно ложнооперированных животных, концентрации молекул-индукторов внутреннего пути апоптоза: SMAC/DIABLO, АИФ и цитохрома С. При этом, основываясь на результатах регрессионного анализа, можно предположить, что высвобождение SMAC/DIABLO и АИФ связано с генерацией АФК, а цитохрома С — с активностью анаэробных процессов. Результаты данного исследования можно использовать в ходе доклинической оценки новых нейропротекторных соединений, избирательно подавляющих реакции митохондриального пути апоптоза.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: Исследование выполнено в соответствии с требованиями Директивы ЕС 2010/63, ARRIVE 2.0. и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 07.07.2023).

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* **2023**;19(4):1598-1695. doi:10.1002/alz.13016

2. Khan S, Barve KH, et al. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. **2020**;18(11):1106-1125. doi:10.2174/1570159X18666200528142429
3. Alshial EE, Abdulghaney MI, Wadan AS, et al. Mitochondrial dysfunction and neurological disorders: A narrative review and treatment overview. *Life Sci*. **2023**;334:122257. doi:10.1016/j.lfs.2023.122257
4. Nguyen TT, Wei S, Nguyen TH, et al. Mitochondria-associated programmed cell death as a therapeutic target for age-related disease. *Exp Mol Med*. **2023**;55(8):1595-1619. doi:10.1038/s12276-023-01046-5
5. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic potentials. *Biosci Rep*. **2019**;39(1):BSR20180992. doi:10.1042/BSR20180992
6. Klemmensen MM, Borrowman SH, et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*. **2024**;21(1):e00292. doi:10.1016/j.neurot.2023.10.002
7. Huang Z, Yan Q, Wang Y, et al. Role of Mitochondrial Dysfunction in the Pathology of Amyloid- β . *J Alzheimers Dis*. **2020**;78(2):505-514. doi:10.3233/JAD-200519
8. Chen JX, Yan SD. Amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction. *J Alzheimers Dis*. **2007**;12(2):177-184. doi:10.3233/jad-2007-12208
9. Dos Santos Petry F, Hoppe JB, Klein CP, et al. Genistein prevents the decrease in ganglioside levels induced by amyloid-beta in the frontal cortex of rats. *Neurol Res*. **2022**;44(7):598-604. doi:10.1080/01616412.2021.2024731
10. Kim HY, Lee DK, Chung BR, et al. Intracerebroventricular Injection of Amyloid- β Peptides in Normal Mice to Acutely Induce Alzheimer-like Cognitive Deficits. *J Vis Exp*. **2016**;(109):53308. doi:10.3791/53308
11. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods Mol Biol*. **2019**;1916:105-111. doi:10.1007/978-1-4939-8994-2_10
12. Поздняков ДИ, Вихорь АА, Руковицина ВМ, Оганесян ЭТ. Коррекция митохондриальной дисфункции триметокси-замещенными монокарбонильными аналогами куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера. *Фармация и фармакология*. **2023**;11(6):471-481. [Pozdnyakov DI, Vikhor A.A., Rukovitsina V.M., Oganesyanyan E.T. Correction of mitochondrial dysfunction with trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease. *Pharmacy & Pharmacology*. **2023**;11(6):471-481. (in Russ.)]. doi:10.19163/2307-9266-2023-11-6-471-481. EDN: FIGMIF.
13. Dailah HG. Potential of Therapeutic Small Molecules in Apoptosis Regulation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: An Updated Review. *Molecules*. **2022**;27(21):7207. doi:10.3390/molecules27217207
14. Ashleigh T, Swerdlow RH, Beal MF. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis. *Alzheimers Dement*. **2023**;19(1):333-342. doi:10.1002/alz.12683
15. Lopez-Lee C, Torres ERS, Carling G, Gan L. Mechanisms of sex differences in Alzheimer's disease. *Neuron*. **2024**;112(8):1208-1221. doi:10.1016/j.neuron.2024.01.024
16. Li T, Sun Y, Zhang S, et al. AIF Overexpression Aggravates Oxidative Stress in Neonatal Male Mice After Hypoxia-Ischemia Injury. *Mol Neurobiol*. **2022**;59(11):6613-6631. doi:10.1007/s12035-022-02987-0
17. Tong Z, Chu G, Wan C, et al. Multiple Metabolites Derived from Mushrooms and Their Beneficial Effect on Alzheimer's Diseases. *Nutrients*. **2023**;15(12):2758. doi:10.3390/nu15122758
18. Kulikov AV, Shilov ES, Mufazalov IA, et al. Cytochrome c: the Achilles' heel in apoptosis. *Cell Mol Life Sci*. **2012**;69(11):1787-1797. doi:10.1007/s00018-011-0895-z
19. Chaudry O, Ndukwe K, Xie L, et al. Females exhibit higher GluA2 levels and outperform males in active place avoidance despite increased amyloid plaques in TgF344-Alzheimer's rats. *Sci Rep*. **2022**;12(1):19129. doi:10.1038/s41598-022-23801-w
20. Do Carmo S, Cuello AC. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Mol Neurodegener*. **2013**;8:37. doi:10.1186/1750-1326-8-37

АВТОРЫ | AUTHORS

✉ Поздняков Дмитрий Игоревич, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии; ORCID: 0000-0002-5595-8182; email: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Вихорь Анастасия Алексеевна, студентка 6-го курса лечебного факультета Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала ВолгГМУ; ORCID: 0009-0009-9892-0326.

✉ *Dmitry Igorevich Pozdnyakov*, MD, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology; ORCID: 0000-0002-5595-8182; email: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Anastasia Alekseevna Vichor, 6th year student of the Faculty of Medicine, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University; ORCID: 0009-0009-9892-0326.

Поступила в редакцию: | Received: 19.07.2024
Поступила после доработки: | Revised: 18.09.2024
Принята: | Accepted: 27.09.2024