

УДК 616-092.9:615.21/26



Коррекция митохондриальной дисфункции триметокси-замещенными монокарбонильными аналогами куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера

Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Получена 15.10.2023

После рецензирования 16.12.2023

Принята к печати 29.12.2023

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, представляющее собой терминальную форму деменции с угрожающими темпами распространения. Лечение БА подразумевает, как правило, симптоматическую терапию, однако области поиска новых средств для коррекции БА сосредотачиваются на патогенетических особенностях заболевания, например, митохондриальной дисфункции.

Цель. Изучить влияние триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина на изменение митохондриальной функции гиппокампа у крыс с экспериментальной БА.

Материалы и методы. БА моделировали у крыс-самок линии Wistar путем введения агрегатов β -амилоида 1-42 в СА1 часть гиппокампа. Анализируемые соединения с шифрами AZBAX4 и AZBAX6 в дозе 20 мг/кг каждое, а также препарат сравнения донепезил в дозе 50 мг/кг вводили перорально на протяжении 30 дней с момента проведения оперативного вмешательства. По истечении указанного времени в митохондриальной фракции гиппокампа крыс оценивали изменение клеточного дыхания, активности цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы, сукцинатдегидрогеназы и концентрации аденозинтрифосфата (АТФ), апоптоз-индуцирующего фактора и митохондриального пероксида водорода.

Результаты. В ходе исследования было показано, что применение соединений AZBAX4 и AZBAX6 способствовало повышению интенсивности аэробного метаболизма на 83,9 ($p < 0,05$) и 35,9% ($p < 0,05$) соответственно, при снижении активности анаэробного на 27,7 ($p < 0,05$) и 20,6% ($p < 0,05$) соответственно. Также на фоне введения анализируемых соединений AZBAX4 и AZBAX6 отмечено достоверное повышение активности цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, а также уровня АТФ в ткани гиппокампа на 112,8 ($p < 0,05$) и 117,1% ($p < 0,05$) соответственно. Применение донепезила приводило к статистически значимому увеличению интенсивности аэробных реакций – на 24,0% ($p < 0,05$), активности цитратсинтазы – на 80,0% ($p < 0,05$) и концентрации АТФ – на 68,5% ($p < 0,05$). Также стоит отметить уменьшение апоптоз-индуцирующего фактора и митохондриального пероксида водорода на фоне применения анализируемых веществ.

Заключение. На основании полученных данных можно предполагать, что применение соединений AZBAX4 и AZBAX6 способствовало повышению функциональной активности митохондрий клеток гиппокампа крыс с БА, превосходя при этом референт донепезил. Целесообразно продолжить дальнейшее изучение соединений AZBAX4 и AZBAX6 как возможных средств патогенетической коррекции БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; митохондриальная дисфункция; аналоги куркумина; нейропротекция

Список сокращений: БА – болезнь Альцгеймера; А β – амилоид β ; ГМ – головной мозг; ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; СоХ – цитохром-с-оксидаза; ЦС – цитратсинтаза; АТФ – аденозинтрифосфат; ТОММ – транспортер внешней митохондриальной мембраны; А β РР – белок предшественник β -амилоида, OCR – потребление кислорода; АИФ – апоптоз-индуцирующий фактор; MitoH₂O₂ – митохондриальный пероксид водорода.

Для цитирования: Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян. Коррекция митохондриальной дисфункции триметокси-замещенными монокарбонильными аналогами куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):471-481. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-471-481

© Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян, 2023

For citation: D.I. Pozdnyakov, A.A. Vichor, V.M. Rukovitsina, E.T. Oganessian. Correction of mitochondrial dysfunction with trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):471-481. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-471-481

Correction of mitochondrial dysfunction with trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease

D.I. Pozdnyakov, A.A. Vichor, V.M. Rukovitsina, E.T. Oganessian

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 15 Oct 2023

After peer review 16 Dec 2023

Accepted 29 Dec 2023

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that is a terminal form of dementia with an alarming spread rate. The treatment of AD usually involves symptomatic therapy, but the research field for new medicines to correct AD focus on the pathogenetic keys of the disease, i.e., a mitochondrial dysfunction.

The aim of the work was to evaluate the effect of trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues on changes in the mitochondrial function of the hippocampus in AD rats.

Materials and methods. AD was modeled in female Wistar rats by the injection of β -amyloid aggregates 1-42 into the CA1 part of the hippocampus. The tested compounds AZBAX4 and AZBAX6 at a dose of 20 mg/kg each, as well as the reference donepezil at a dose of 50 mg/kg, were administered orally for 30 days after the surgery. After the specified time had passed, the changes in the cellular respiration, a citrate synthase activity, cytochrome-c-oxidase, succinate dehydrogenase, and adenosine triphosphate (ATP) concentrations were evaluated in the mitochondrial fraction of the rat hippocampus.

Results. During the study, it was shown that the use of AZBAX4 and AZBAX6 compounds contributed to an increase in the intensity of aerobic metabolism by 83.9 ($p < 0.05$) and 35.9% ($p < 0.05$), respectively, while reducing the activity of anaerobic one by 27.7 ($p < 0.05$) and 20.6% ($p < 0.05$), respectively. Against the background of the tested compounds AZBAX4 and AZBAX6 administration, there was also a significant increase in the activity of citrate synthase, succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase, as well as the level of ATP in the hippocampal tissue by 112.8 ($p < 0.05$) and 117.1% ($p < 0.05$), respectively. The use of donepezil led to a significant increase in the intensity of aerobic reactions – by 24.0% ($p < 0.05$), a citrate synthase activity – by 80.0% ($p < 0.05$) and the ATP concentration – by 68.5% ($p < 0.05$). Against the background of the use of the analyzed substances, a decrease in the apoptosis-inducing factor and mitochondrial hydrogen peroxide is also worth noting.

Conclusion. Based on the obtained data, it can be assumed that the use of AZBAX4 and AZBAX6 compounds contributes to an increase in the functional activity of the mitochondria of hippocampal cells of AD rats, while surpassing the reference donepezil. It is perspective to continue a further study of AZBAX4 and AZBAX6 compounds as possible medicines of a pathogenetic correction of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; mitochondrial dysfunction; curcumin analogues; neuroprotection

Abbreviations: AD – Alzheimer's disease; A β – amyloid β ; SO – sham-operated animals; NC – negative control; SDH – succinate dehydrogenase; CoX – cytochrome-c-oxidase; CS – citrate synthase; ATP – adenosine triphosphate; TOMM – transporter of the outer mitochondrial membrane; A β PP – precursor protein β -amyloid; OCR – oxygen consumption rate, AIF – apoptosis-inducing factor; MitoH₂O₂ – mitochondrial hydrogen peroxide.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) – хроническое нейродегенеративное заболевание, основным клиническим симптомом которого является прогрессирующий когнитивный дефицит. БА занимает 6 место среди ведущих причин смертности, при этом уровень летальности от БА в период с 2000 по 2019 год увеличился на 145% [1], тогда как смертность от сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции с течением времени снижалась. Помимо высокой эпидемиологической составляющей БА оказывает значительное влияние на экономику здравоохранения. Так, в 2022 году на уход за пациентами, страдающими от БА, было затрачено 339,5 млрд. долларов США [2].

Патогенетически БА характеризуется потерей

нейронов, синаптической дисфункцией и образованием агрегатов гиперфосфорилированного тау-белка, а также патологических включений β -амилоида [3]. Важными элементами патогенеза БА являются: окислительный стресс, реакции воспаления, эксайтотоксичность, дисбаланс стероидных гормонов (эстрогенов, андрогенов и кортикостероидов) и эндоканабиноидной системы [4]. Однако, несмотря на накопленный научный и практический опыт в области изучения патофизиологии и терапевтических стратегий БА, многие вопросы остаются нерешенными. Одним из них остается вопрос об механизмах нейротоксичности β -амилоида и опосредованной им потери когнитивных функций, что является главным недостатком амилоидной теории развития БА. С целью интерпретации существующей

амилоидной гипотезы БА было предложено несколько концепций, ведущей из которых можно считать теорию «митохондриального каскада» [5]. Основные положения гипотезы «митохондриального каскада» подразумевают, что в основе большинства патологических изменений ткани головного мозга (ГМ) при БА лежит дисфункция митохондрий.

Митохондрии, прежде всего, известны как органеллы, выполняющие энергосинтетическую, редокс- и апоптоз-регулирующую функции. Кроме того, митохондрии необходимы для синтеза нейрональных железосернистого белка и гема, а также работы транспортеров обратного нейронального захвата. Митохондрии обеспечивают важный буферный механизм регулирования концентрации кальция. Учитывая тот факт, что нейроны ГМ являются клетками, чрезвычайно зависимыми от дефицита энергии, содержат высокие концентрации кальция и чувствительны к окислительному повреждению, нарушение функции митохондрий будет значительно сказываться на их выживаемости [6]. На сегодняшний день большое количество исследований продемонстрировало, что нарушение функции митохондрий неизменно предшествует клиническому проявлению БА, при этом под данным позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтор-2-дезоксиглюкозы наиболее негативные изменения происходят в гиппокампе и коре больших полушарий [7].

Поскольку митохондриальная дисфункция (МД) является основным связующим звеном между всеми предполагаемыми частями патогенеза БА, таргетное воздействие на митохондрии клетки может являться новым подходом лечения БА. При этом, вещества, корректирующие нарушенные процессы в митохондриях, по-видимому, компенсируют дефицит энергии и устраняют окислительный стресс, что приводит к восстановлению работы различных метаболических путей, включая цикл Кребса, β -окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование, биосинтез гема и гликолиз [8].

По данным Bhatia S. и соавт., на 2022 год зарегистрировано 14 клинических исследований, направленных на изучение возможности коррекции митохондриальной дисфункции при БА. При этом, в большинстве исследований отмечается, что наиболее выраженным эффектом обладают вещества-антиоксиданты: MitoQ, эпигаллокатехингаллат, прамипексол, ресвератрол, экстракт центеллы азиатской, комбинация омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и альфа-липоевой кислоты [9]. Также было показано, что некоторые производные коричной кислоты [10] и глицетеин [11] могут уменьшать проявления МД нейронов при БА. Однако поиск новых соединений–корректоров МД остается актуальным. Chainoglou E. и соавт. указывают, что перспективными объектами для изучения в качестве

средств терапии БА в контексте восстановления митохондриальной функции нейронов могут являться бис-симметричные соединения, имеющие структуру, аналогичную куркумину (1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион)–куркуминоидов [12].

ЦЕЛЬ. Оценить влияние триметокси-замещенных монокарбонильных куркуминоидов на изменение митохондриальной функции гиппокампа у крыс с экспериментальной БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование выполнено на 50 половозрелых крысах-самках линии Wistar массой тела 200–220 г., полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия). Во время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета (ПМФИ) в полипропиленовых клетках по 5 особей. Доступ крыс к полнорационному экструдируемому корму и воде не ограничивали. Подстил (гранулированную фракцию твердых пород древесины) меняли не реже чем 1 раз в 3 дня. Условия содержания исключали стрессирование животных: температура окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность 55–65% при 12-часовом цикле день / ночь. Оперативные манипуляции выполнены под хлоралгидратной анестезией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата (PanReas Applichem, Испания) в дозе 350 мг/кг). Эвтаназию животных осуществляли после анестезии и забора биоматериала путем цервикальной дислокации.

Концепция работы была одобрена Локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол № 8 от 07.07.2023). Исследование соответствовало положениям Директивы ЕС 2010/63¹ и принципам ARRIVE 2.0 [13].

Экспериментальная модель болезни Альцгеймера

БА спорадического фенотипа моделировали у крыс путем инъекции фрагментов β -амилоида 1-42 ($\text{A}\beta_{1-42}$) в CA1 фрагмент гиппокампа (стереотаксические координаты: переднезадняя – 3,8 мм, медиально-латеральная – 2 мм, дорсально-вентральная – 2,6 мм от брегмы). Агрегаты $\text{A}\beta_{1-42}$ (Sigma-Aldrich, Германия) получали путем растворения белковых фрагментов $\text{A}\beta_{1-42}$ в смеси диметилсульфоксида (Вектон, Россия) и

¹ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. Под ред. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. – 48 с.

фосфатно-солевого буферного раствора (pH=7,4) в соотношении 1:10 при температуре 4°C. Полученный раствор инкубировали на протяжении 3-х дней при непрерывном перемешивании. Агрегаты AB_{1-42} вводили анестезированным хлоралгидратом животным, для чего скальпировали теменную область и проделывали трепанационное отверстие. Далее при помощи микродозатора с иглой G30 вводили агрегаты AB_{1-42} в конечной концентрации 1 ммоль/л в объеме 5 мкл. Игла оставалась в месте инъекции в течение 5 мин, после чего ее извлекали. Рану ушивали и обрабатывали 10% раствором повидон-йода («Бетадин» Эгис Фармацевтический завод ЗАО, Россия) [14].

Анализируемые соединения

Исследуемые вещества (1E, 4E)-1,5-бис(3,4,5-триметоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (шифр AZBAX4) и (1E, 4E)-1,5-бис(2,4,6-триметоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (шифр AZBAX6) были получены на кафедре органической химии ПМФИ. Идентификацию структуры анализируемых веществ проводили методом ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопии [15]. Исследуемые соединения вводили перорально в дозе 20 мг/кг в виде тонкодисперсной суспензии, приготовленной *ex tempore* на основе фосфатно-солевого буферного раствора с pH=7,4 [16]. В качестве препарата сравнения использовали донепезил (Алзепил®, Эгис Фармацевтический завод ЗАО, Россия) в дозе 50 мг/кг, перорально в виде суспензии [17]. Продолжительность введения изучаемых веществ и референта была аналогичной и составила 30 дней с момента моделирования БА.

Экспериментальные группы

Все животные были рандомизированы по массе тела (не более 10% отклонения в группе и между группами) на 5 равных групп по 10 особей в каждой: ложнооперированные животные (ЛО); негативный контроль (НК); группа животных, получавшая референтный препарат (донепезил); группа животных, получавшая анализируемое соединение под шифром AZBAX4; группа животных, получавшая анализируемое соединение под шифром AZBAX6. Крысам всех групп, за исключением ЛО, моделировали БА по описанной выше методике. К ЛО группе крыс последовательно применялись манипуляции аналогичные таковым при воспроизведении БА, за исключением введения фрагментов AB_{1-42} .

Подготовка биоматериала

По окончании 30-дневного периода введения анализируемых соединений и референта животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией, извлекали ГМ и помещали на ледяную баню (температура не выше 4°C). Далее отделяли мозжечок, по центральной борозде

разделяли полушария, выделяли гиппокамп, который гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 0,1% раствор бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, Германия)+215 ммоль маннита (Sigma-Aldrich, Германия)+1 ммоль этиленгликольтетраацетата натрия (Sigma-Aldrich, Германия)+75 ммоль сахарозы (Sigma-Aldrich, Германия)+20 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты (Sigma-Aldrich, Германия). Гомогенат центрифугировали (здесь и далее центрифуга CM-50, ELMi, Латвия) в течение 2 мин при 1 100 g. Полученный супернатант разделяли на две части. Первую аликвоту в количестве 700 мкл переносили в пробирки Эппендорфа и наслаивали 75 мкл 10% перколлы (Sigma-Aldrich, Германия). Полученную смесь центрифугировали в течение 10 мин при 18 000 g. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и повторно центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 g. В полученном супернатанте (митохондриальная фракция) определяли интенсивность аэробного и анаэробного дыхания, активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитохром-с-оксидазы (CoX) и цитратсинтазы (ЦС). Вторую аликвоту супернатанта использовали для определения аденозинтрифосфата (АТФ), митохондриального пероксида водорода ($MitoH_2O_2$) и апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ) [18, 19].

Оценка интенсивности клеточного дыхания

Интенсивность аэробного дыхания определяли по изменению потребления кислорода (OCR) в анализируемой среде при добавлении 4-(трифлуорометокси)фенилгидразона) малонитрила в концентрации 1 μ М/л и пирувата (15 ммоль/л) в качестве субстрата. Активность анаэробного обмена оценивали респирометрически при внесении в среду глюкозы (15 ммоль/л) в качестве субстрата и олигомицина (1 мкг/мл). Потребление кислорода регистрировали на лабораторном респирометре АКПМ 1-01Л (Альфа-Бассенс, Россия) и выражали в промилле (ppm)/мг белка, содержание которого определяли по методу Бредфорда. Реактивы, используемые при проведении респирометрического анализа, предоставлены Sigma-Aldrich (Германия) [20, 21].

Оценка активности сукцинатдегидрогеназы

Активность СДГ оценивали спектрофотометрически (здесь и далее спектрофотометр СФ-102, Аквилон, Россия) с помощью реакции сукцинатзависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм. Среда реакции содержала: 40 мкм дихлорфенолиндофенола, 1 мМ цианида калия, 10 μ М ротенона и 50 μ М кофермента Q_2 . Реакцию инициировали добавлением 10 мМ сукцината. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Реактивы, используемые в ходе анализа, предоставлены Sigma-Aldrich (Германия) [22].

Оценка активности цитохром-с-оксидазы

Активность CoX определяли по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии цианида калия при 500 нм. Среда инкубации содержала цитохром С (II) – 15 μM и додецилсульфатнатрия 0,03% раствор. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Реактивы, используемые в ходе анализа, предоставлены Sigma-Aldrich (Германия) [23].

Оценка активности цитратсинтазы

Активность ЦС оценивали спектрофотометрическим методом, основанным на определении окрашенных продуктов реакции деградации 5,5'-ди-тиобис-(2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетил-КоА и оксалоацетата при 412 нм. Среда реакции содержала: 0,1 мМ 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойную кислоту, 50 мМ ацетил-КоА и 50 мМ оксалоацетат. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Реактивы, используемые в ходе анализа, предоставлены Sigma-Aldrich (Германия) [24].

Определение концентрации аденозинтрифосфата и апоптоз-индуцирующего фактора

Содержание АТФ и АИФ в супернатанте гиппокампа и коры больших полушарий определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием видоспецифичных наборов реактивов. Наборы для анализа были предоставлены Cloud Clone Corp. (США, лот № L231018913). Ход анализа соответствовал рекомендациям производителя. Аналитический сигнал считывали с применением микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия).

Определение концентрации митохондриального пероксида водорода

Содержание MitoH_2O_2 определяли флуоресцентным методом (спектрофлуориметр Hitachi MPF-4, Япония) с использованием стандартного набора Amplex Red (Thermo Fisher Scientific, США). Концентрацию MitoH_2O_2 выражали в ммоль/мг белка.

Статистический анализ

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «StatPlus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные были проверены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы ANOVA с пост-тестом Ньюмена–Кейлса и непараметрические методы статического анализа – тест Крускаллы–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение процессов клеточного дыхания в митохондриальной фракции гиппокампа крыс с БА

В ходе исследования было показано, что у НК группы крыс в сравнении с ЛО животными отмечено уменьшение интенсивности аэробного дыхания (Рис. 1) на 60,5% ($p < 0,05$), при повышении анаэробного – на 164,8% ($p < 0,05$). На фоне применения донепезила наблюдалось увеличение активности аэробных процессов по отношению к нелеченым крысам на 24,0% ($p < 0,05$), тогда как интенсивность анаэробного дыхания статистически достоверно не изменилась. В тоже время у животных, которым вводили соединения AZBAX4 и AZBAX6, активность аэробного метаболизма превосходила аналогичную у НК группы крыс на 83,9 ($p < 0,05$) и 35,9% ($p < 0,05$) соответственно, что сопровождалось снижением анаэробных реакций на 27,7 ($p < 0,05$) и 20,6% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что при введении животным соединения AZBAX4 интенсивность аэробного метаболизма была выше, а анаэробного соответственно ниже, чем у крыс, получавших донепезил, на 48,3 ($p < 0,05$) и 30,8% ($p < 0,05$) соответственно. Введение соединения AZBAX4 способствовало снижению активности анаэробных реакций в сравнении с животными, которым вводили донепезил, на 24,0% ($p < 0,05$).

Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение активности ферментов в митохондриальной фракции гиппокампа крыс с БА

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у животных НК группы наблюдалось снижение активности СДГ, CoX и ЦС по отношению к ЛО группе крыс на 77,0 ($p < 0,05$), 90,5 ($p < 0,05$) и 60,3% ($p < 0,05$) соответственно. Применение донепезила способствовало повышению активности ЦС в сравнении с НК группой животных на 80,0% ($p < 0,05$), тогда как активность СДГ и CoX статистически значимо не изменилась. На фоне введения соединения AZBAX4 отмечено увеличение (по отношению к НК группе крыс) активности СДГ на 154,3% ($p < 0,05$), CoX – на 180,4% ($p < 0,05$), ЦС – 97,8% ($p < 0,05$), тогда как при применении AZBAX6 активность ферментов СДГ, CoX и ЦС повысилась относительно показателей НК группы на 115,9 ($p < 0,05$), 180,4 ($p < 0,05$) и 71,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение концентрации АТФ в ткани гиппокампа крыс с БА

Анализируя изменение концентрации АТФ (Рис. 2) в ткани гиппокампа у крыс с БА было установлено, что у НК группы животных содержание

АТФ снизилось на 61,1% ($p < 0,05$) по отношению к ЛО крысам. На фоне введения донепезила, соединений AZBAX4 и AZBAX6 уровень АТФ увеличился в сравнении с показателем НК группы животных на 68,5% ($p < 0,05$), 112,8 ($p < 0,05$) и 117,1% ($p < 0,05$) соответственно.

**Влияние анализируемых соединений
и донепезила на изменение концентрации
апоптоз-индуцирующего фактора
в ткани гиппокампа крыс с БА**

При оценке изменения концентрации АИФ тапки гиппокампа крыс (Рис. 3) было установлено, что у НК группы животных данный показатель был выше, чем у ЛО крыс в 3,8 раза ($p < 0,05$). В тоже время на фоне введения донепезила, соединений AZBAX4 и AZBAX6 концентрация АИФ уменьшилась в сравнении с НК группой животных на 24,2 ($p < 0,05$), 46,1 ($p < 0,05$) и 42,8% ($p < 0,05$) соответственно.

**Влияние анализируемых соединений
и донепезила на изменение концентрации
MitoH₂O₂ в ткани гиппокампа крыс с БА**

В ходе исследования было показано, что у НК группы крыс концентрация MitoH₂O₂ превосходила аналогичный показатель ЛО животных в 5,4 раза ($p < 0,05$). При применении соединений AZBAX4 и AZBAX6 содержание MitoH₂O₂ уменьшилось по отношению к нелеченым животным на 63,7 ($p < 0,05$) и 54,8% ($p < 0,05$), тогда как введение донепезила не оказало значимого влияния на изменение концентрации MitoH₂O₂ в ткани гиппокампа крыс (Рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

БА – одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, является главной причиной деменции. В последние годы заболеваемость БА не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к росту, что, вероятно, связано с увеличением продолжительности жизни населения. На сегодняшний день не существует эффективных методов лечения БА, а имеющиеся терапевтические стратегии сосредоточены, как правило, на коррекции симптомов. Во многом отсутствие лечения связано с не до конца установленным этиопатогенезом заболевания. Для объяснения особенностей этиологии и патогенеза БА было выдвинуто несколько гипотез, которые как указывает Swerdlow R.H., должны учитывать возрастные особенности, патофизиологию амилоидогенеза и тау-патологии, генетический полиморфизм апополипротеина Е, изменения в церебральной сосудистой системе, воспаление и инсулинорезистентность [25]. Одной из гипотез, позволяющих объяснить практически все выявленные на данный момент патофизиологические

механизмы БА, является теория «митохондриального каскада» [26].

Известно, что при последовательном расщеплении белка предшественника β -амилоида (A β PP) образуется побочный продукт – A β , олигомерные конформации которого длиной в 42 аминокислоты инициируют нейродегенерацию. В тоже время A β PP и A β могут частично проникать в митохондрии, используя транспортер внешней митохондриальной мембраны (ТОММ). Однако, данный транспорт является неполным, поскольку этому препятствует кислотный домен A β PP, в результате чего нарушается архитектура митохондриальных мембран, снижается интенсивность реакций окислительного фосфорилирования и активность митохондриальных ферментов, в частности CoX [27]. Кроме того, A β нарушает кальциевую буферную емкость митохондрий, усугубляя тем самым дефицит макроэргических соединений [28]. Учитывая важную роль митохондрий в патогенезе БА неудивительно, что данные органеллы стали перспективными фармакотерапевтическими мишенями.

В связи с этим данное исследование было посвящено изучению влияния двух триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина на изменение митохондриальной функции клеток гиппокампа крыс с экспериментальной БА. Куркуминоиды представляет собой класс соединений, обладающих обширным спектром фармакологической активности, включая влияние на внутриклеточные сигнальные пути, регулирующие пролиферацию [29]. Важной особенностью монокарбонильных куркуминоидов, в отличие от полных структурных аналогов куркумина, является лучший фармакокинетический профиль и более высокая липофильность, что может обеспечивать проникновение веществ в ткань ГМ в значительных терапевтических концентрациях, увеличивая тем самым уровень эффективности [30]. Кроме того, некоторые монокарбонильные куркуминоиды могут представлять собой перспективные соединения, предназначенные для патогенетической коррекции БА. Так Hussain H. и соавт. в своей работе продемонстрировали, что монометокси-замещенный монокарбонильный куркумин оказывает антиоксидантный эффект *in vitro* и *in vivo* у мышей в условиях БА, индуцируемой введением скополамина. Авторы показали, что введение данного соединения приводит к повышению активности антиоксидантных ферментов и снижению концентрации малонового диальдегида в ткани гиппокампа животных. При этом, авторы связывали антиоксидантную активность анализируемого ими вещества с наличием метокси-группы [31].

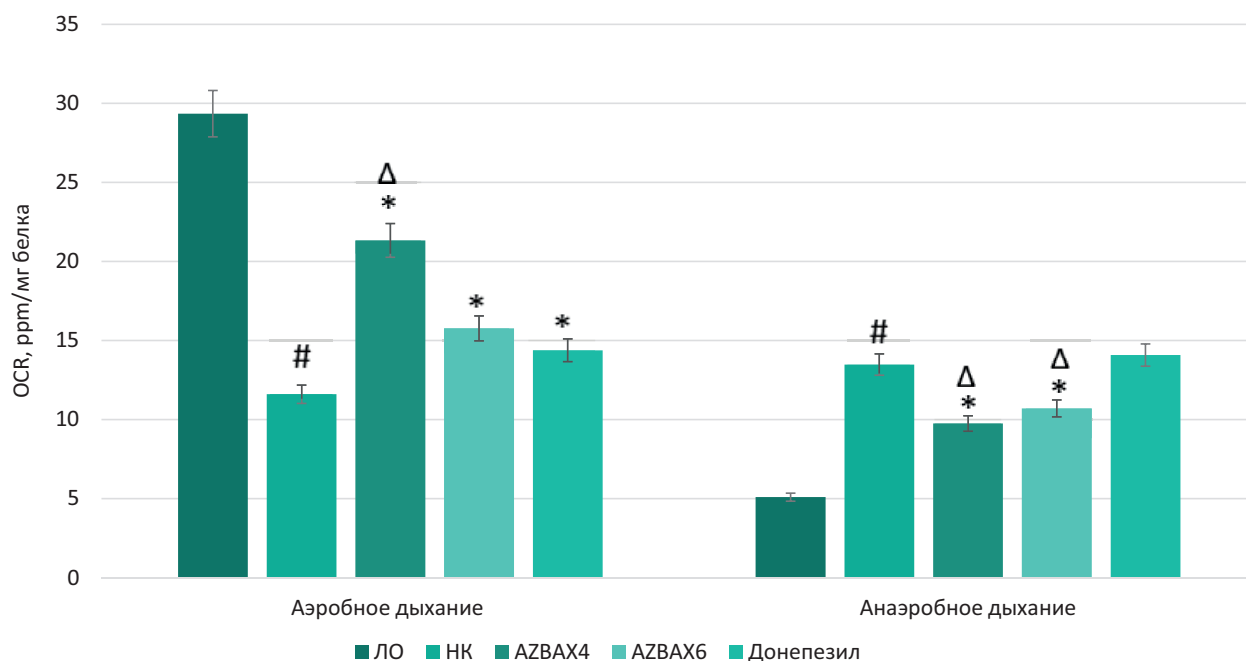


Рисунок 1 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение процессов клеточного дыхания в митохондриальной фракции гиппокампа крыс с БА

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших донепезил (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

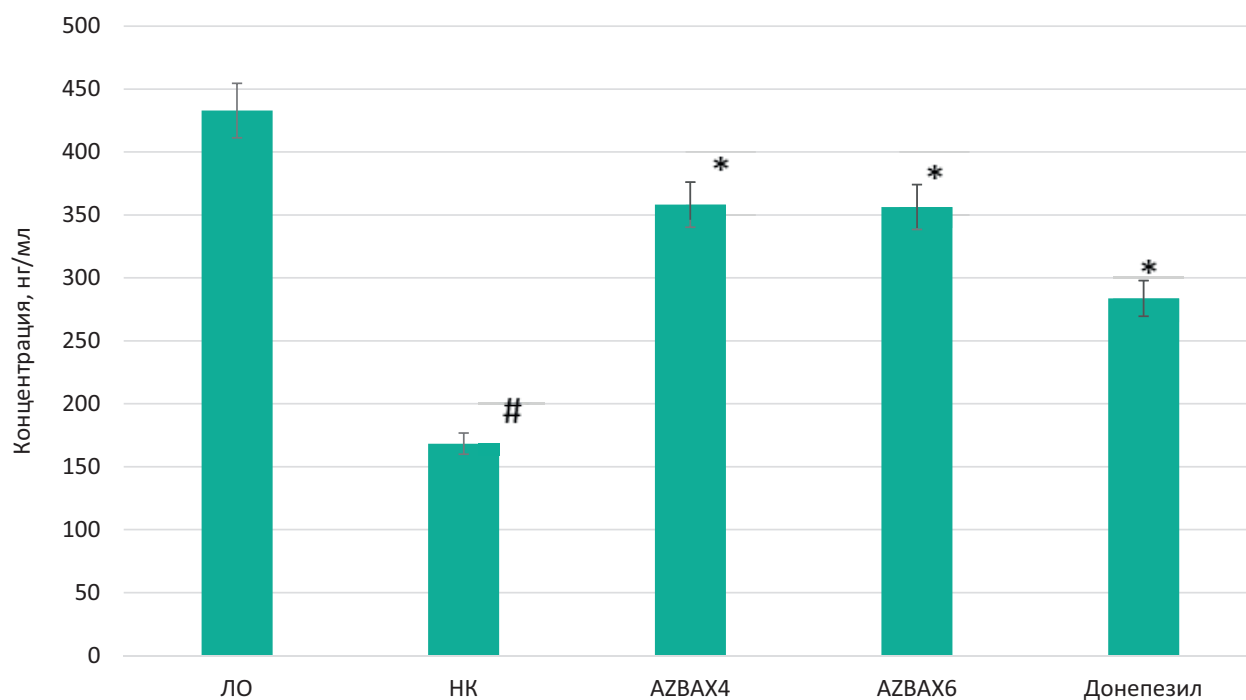


Рисунок 2 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение концентрации АТФ в ткани гиппокампа крыс с БА

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших донепезил (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

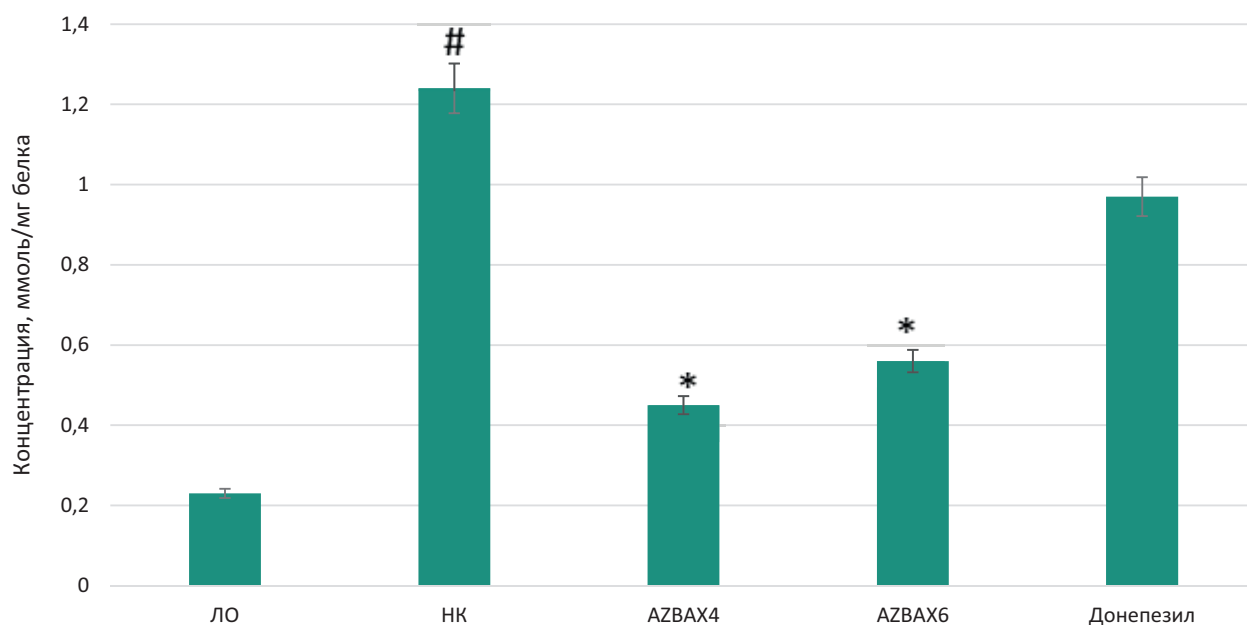


Рисунок 3 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение концентрации апоптоз-индуцирующего фактора в ткани гиппокампа крыс с БА

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших донепезил (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

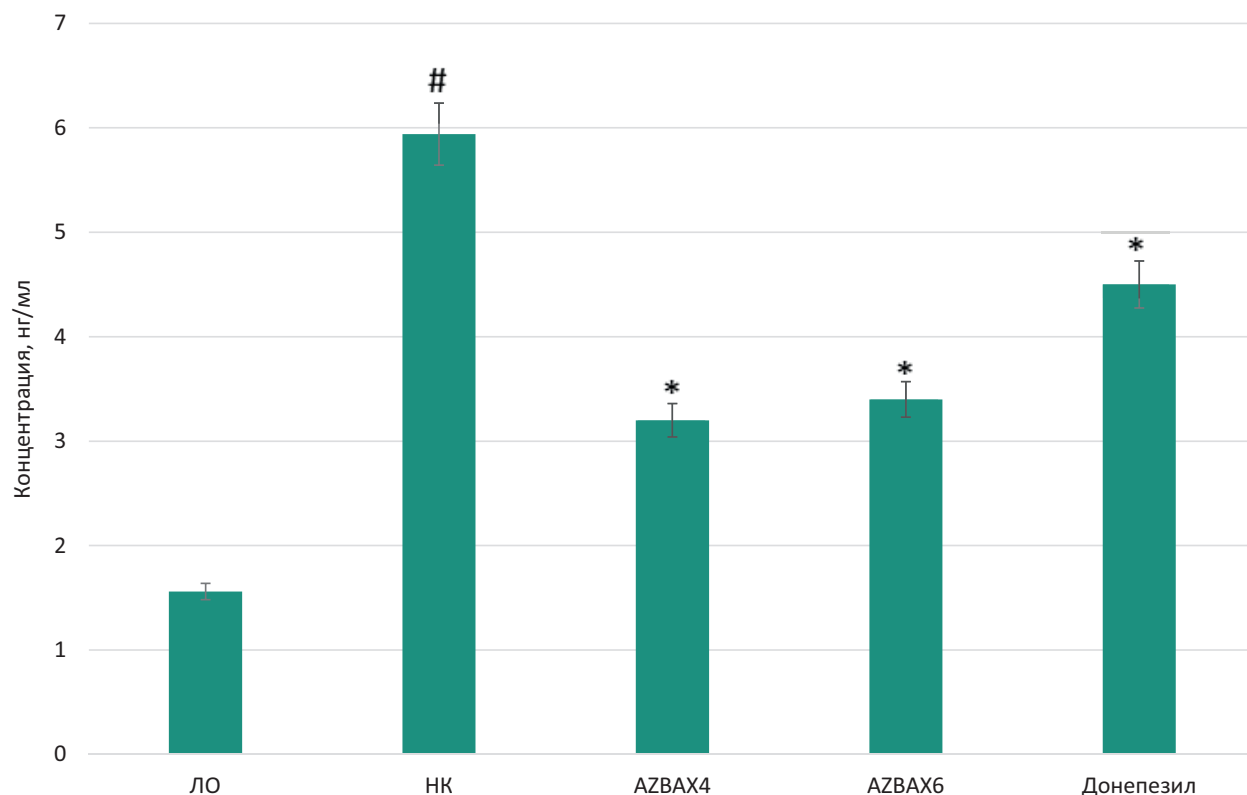


Рисунок 4 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение концентрации MitoH₂O₂ в ткани гиппокампа крыс с БА

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших донепезил (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

Таблица 1 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение активности ферментов в митохондриальной фракции гиппокампа крыс с БА

Группа	СДГ, Ед/мг белка	СоХ, Ед/мг белка	ЦС, Ед/мг белка
ЛО	1,19±0,4	4,47±1,12	4,19±0,29
НК	0,27±0,08#	0,43±0,11#	1,66±0,58#
AZBAX4	0,7±0,25*	1,19±0,11*	3,29±0,94*
AZBAX6	0,59±0,31*	1,21±0,15*	2,85±0,97*
Донепезил	0,6±0,16	0,65±0,19	2,99±0,35*

Примечание: СДГ – сукцинатдегидрогеназа; СоХ – цитохром-с-оксидаза; ЦС – цитратсинтаза; ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что курсовое введение животным триметоксизамещенных монокарбонильных куркуминоидов способствовало повышению интенсивности клеточного дыхания, выражаемого в увеличении интенсивности аэробных процессов и уменьшении анаэробных. Дальнейший ход исследования позволил установить, что на фоне применения анализируемых соединений наблюдалось повышение концентрации АТФ в ткани гиппокампа животных, а также активности СДГ, СоХ и ЦС, что отражает существенное влияние исследуемых веществ на изменение митохондриальной функции. Так увеличение активности СДГ и СоХ может свидетельствовать об усилении процессов митохондриального биогенеза и аутофагии, приводящих к элиминации поврежденных митохондрий нейронов, склонных к генерации активных форм кислорода и про-апоптотических молекул, таких как цитохром С или апоптоз-индуцирующий фактор [32]. В тоже время повышение активности ЦС, вероятно, свидетельствует об увеличении образования интактных митохондрий *de novo*, нормализуя тем самым аэробную продукцию АТФ [33]. Стоит отметить, что при введении животным донепезила, наблюдалось достоверное по отношению к НК группе животных повышение активности ЦС, аэробных реакций и концентрации АТФ. При этом применение донепезила не оказывало влияния на ход анаэробных реакций, активность СДГ и СоХ, что согласуется с результатами, представленными Ye C.Y. и соавт. [34]. Также важно, что на фоне применения изучаемых веществ отмечено снижение концентрации MitoH_2O_2 и АИФ, что отражающее уменьшении интенсивности генерации митохондриями активных форм кислорода и про-апоптотических молекул. Известно, что MitoH_2O_2 образуется в результате разобщения реакций электронного транспорта митохондриальной дыхательной цепи с делецией

электрона на уровне комплекса III, и является одним из самых мощных факторов, провоцирующих окислительный стресс. В этой связи уменьшение его концентрации, регистрируемое на фоне введения изучаемых веществ, может свидетельствовать не только о снижении перекисных процессов в клетке, но и о стабилизации активности митохондриальных суперкомплексов [35].

В совокупности полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне введения анализируемых соединений AZBAX4 и AZBAX6 наблюдается более выраженные изменения митохондриальной функции клеток гиппокампа, чем при применении референта донепезила.

Ограничения исследования

Данное исследование выполнено на крысах-самках в монодозовом режиме применения анализируемых соединений, в связи с чем в дальнейшем необходимо установить возможные гендерные и дозозависимые отличия в эффективности применения изучаемых веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что курсовое введение животным с экспериментальной БА соединений (1Е, 4Е)-1,5-бис (3,4,5-триметоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (AZBAX4) и (1Е, 4Е)-1,5-бис (2,4,6-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он (AZBAX6) приводит к улучшению митохондриальной функции клеток гиппокампа. При этом, отмечается повышение активности митохондриальных ферментов СДГ, ЦС и СоХ, концентрации АТФ, а также некоторое восстановление реакций аэробного обмена. Важно отметить, что эффект от применения анализируемых соединений превосходил таковой от введения референта – донепезила, что делает их перспективными для дальнейшего изучения.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Д.И. Поздняков – разработка концепции исследования, проведение эксперимента, подготовка рукописи; А.А. Вихорь – проведение эксперимента, подготовка рукописи; В.М. Руковицина – проведение эксперимента, статистический анализ данных; Э.Т. Оганесян – разработка концепции исследования, подготовка рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 2023 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement.* – 2023. – Vol. 19, No. 4. – P. 1598–1695. DOI: 10.1002/alz.13016
2. Pasnoori N., Flores-Garcia T., Barkana B.D. Histogram-based features track Alzheimer's progression in brain MRI // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14, No. 1. – Art. ID: 257. DOI: 10.1038/s41598-023-50631-1
3. Rostagno A.A. Pathogenesis of Alzheimer's Disease // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 24, No. 1. – P. 107. DOI: 10.3390/ijms24010107
4. Beata B.K., Wojciech J., Johannes K., Piotr L., Barbara M. Alzheimer's Disease-Biochemical and Psychological Background for Diagnosis and Treatment // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, No. 2. – Art. ID: 1059. DOI: 10.3390/ijms24021059
5. Ashleigh T., Swerdlow R.H., Beal M.F. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis // *Alzheimers Dement.* – 2023. – Vol. 19, No. 1. – P. 333–342. DOI: 10.1002/alz.12683
6. Reiss A.B., Ahmed S., Dayaramani C., Glass A.D., Gomolin I.H., Pinkhasov A., Stecker M.M., Wisniewski T., De Leon J. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: A potential pathway to treatment // *Exp Gerontol.* – 2022. – Vol. 164. – Art. ID: 111828. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111828
7. Zhang B., Zhang C., Wang Y., Cheng L., Wang Y., Qiao Y., Peng D. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Associations of liver function with plasma biomarkers for Alzheimer's Disease // *Neurol Sci.* – 2024. – Vol. 4. – Art. ID: 4. DOI: 10.1007/s10072-023-07284-9
8. Ahmad F., Sachdeva P. Critical appraisal on mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease // *Aging Med (Milton).* – 2022. – Vol. 5, No. 4. – P. 272–280. DOI: 10.1002/agm2.12217
9. Bhatia S., Rawal R., Sharma P., Singh T., Singh M., Singh V. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Opportunities for Drug Development // *Curr Neuropharmacol.* – 2022. – Vol. 20, No. 4. – P. 675–692. DOI: 10.2174/1570159X19666210517114016
10. Поздняков Д. И. Оксикоричные кислоты как ингибиторы NOX4 в терапии болезни Альцгеймера. Экспериментальное исследование // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 45–49. DOI: 10.29296/25877313-2023-06-07
11. Поздняков Д.И. Митохондриальная нейропротекция при болезни Альцгеймера, опосредованная применением глицитина, в эксперименте // *Крымский терапевтический журнал.* – 2022. – № 1. – С. 59–64.
12. Chainoglou E., Hadjipavlou-Litina D. Curcumin in health and diseases: Alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 6. – Art. ID: 1975. DOI: 10.3390/ijms21061975
13. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T., Baker M., Browne W.J., Clark A., Cuthill I.C., Dirnagl U., Emerson M., Garner P., Holgate S.T., Howells D.W., Karp N.A., Lazic S.E., Lidster K., MacCallum C.J., Macleod M., Pearl E.J., Petersen O.H., Rawle F., Reynolds P., Rooney K., Sena E.S., Silberberg S.D., Steckler T., Würbel H. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research // *PLoS Biol.* – 2020. – Vol. 18, No. 7. – Art. ID: e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410
14. Kim H.Y., Lee D.K., Chung B.R., Kim H.V., Kim Y. Intracerebroventricular Injection of amyloid- β peptides in normal mice to acutely induce Alzheimer-like cognitive deficits // *J Vis Exp.* – 2016. – Vol. 106. – Art. ID: 53308. DOI: 10.3791/53308
15. Оганесян Э.Т., Руковицина В.М., Абаев В.Т., Поздняков Д.И. Исследование закономерностей взаимосвязи структура-активность в ряду производных хромона, содержащих заместители в положении с-3 // *Медицинский Вестник Башкортостана.* – 2023. – Т. 18, № 2 (104). – С. 44–47.
16. Rukovitsina V., Oganessian E., Pozdnyakov D. Synthesis and study of the effect of 3-substituted chromone derivatives on changes in the activity of mitochondrial complex III under experimental cerebral ischemia // *Journal of Research in Pharmacy.* – 2022. – Vol. 26, No. 2. – P. 408–420. DOI: 10.29228/jrp.138
17. Gao Y., Ma K., Zhu Z., Zhang Y., Zhou Q., Wang J., Guo X., Luo L., Wang H., Peng K., Liu M. Modified Erchen decoction ameliorates cognitive dysfunction in vascular dementia rats via inhibiting JAK2/STAT3 and JNK/BAX signaling pathways // *Phytomedicine.* – 2023. – Vol. 114. – Art. ID: 154797. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154797
18. Connolly N.M.C., Theurey P., Adam-Vizi V., Bazan N.G., Bernardi P., Bolaños J.P., Culmsee C., Dawson V.L., Deshmukh M., Duchon M.R., Düsselmann H., Fiskum G., Galindo M.F., Hardingham G.E., Hardwick J.M., Jekabsons M.B., Jonas E.A., Jordán J., Lipton S.A., Manfredi G., Mattson M.P., McLaughlin B., Methner A., Murphy A.N., Murphy M.P., Nicholls D.G., Polster B.M., Pozzan T., Rizzuto R., Satrustegui J., Slack R.S., Swanson R.A., Swerdlow R.H., Will Y., Ying Z., Joselin A., Gioran A., Moreira Pinho C., Watters O., Salvucci M., Llorente-Folch I., Park D.S., Bano D., Ankarcrona M., Pizzo P., Prehn J.H.M. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases // *Cell Death Differ.* – 2018. – Vol. 25, No. 3. – P. 542–572. DOI: 10.1038/s41418-017-0020-4
19. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нигарян С.А., Хури Е.И., Мирошниченко К.А., Сосновская А.В., Олохова Е.А.

- Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 20–31. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31
20. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Аджирахметова С.Л., Червонная Н.М., Мирошниченко К.А., Сосновская А.В., Шерешкова Е.И. Влияние экстракта тыквы обыкновенной (*Cucurbita pepo* L.) и экстракта бархатцев распростертых (*Tagetes patula* L.) на функциональную активность митохондрий гиппокампа в условиях экспериментального острого гипометаболизма головного мозга // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 198–207. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207
 21. Поздняков Д.И. Влияние производных хиназолинона на митохондриальную функцию клеток головного мозга крыс с фокальной церебральной ишемией // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 5. – С. 24–29. DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-5-24-29
 22. Wang H., Huwaimel B., Verma K., Miller J., Germain T.M., Kinarivala N., Pappas D., Brookes P.S., Trippier P.C. Synthesis and antineoplastic evaluation of mitochondrial complex ii (succinate dehydrogenase) inhibitors derived from atpenin A5 // ChemMedChem. – 2017. – Vol. 12, No. 13. – P. 1033–1044. DOI: 10.1002/cmdc.201700196
 23. Li Y., D'Aurelio M., Deng J.H., Park J.S., Manfredi G., Hu P., Lu J., Bai Y. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria // J Biol Chem. – 2007. – Vol. 282, No. 24. – P. 17557–17762. DOI: 10.1074/jbc.M701056200
 24. Grassi M., Laubscher B., Pandey A.V., Tschumi S., Graber F., Schaller A., Janner M., Aeberli D., Hewer E., Nuoffer J.M., Gautschi M. Expanding the p.(Arg85Trp) variant-specific phenotype of HNF4A: Features of glycogen storage disease, liver cirrhosis, impaired mitochondrial function, and glomerular changes // Mol Syndromol. – 2023. – Vol. 14, No. 4. – P. 347–361. DOI: 10.1159/000529306
 25. Swerdlow R.H. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: A current overview // J Alzheimers Dis. – 2023. – Vol. 92, No. 3. – P. 751–768. DOI: 10.3233/JAD-221286
 26. Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis // J Alzheimers Dis. – 2010. – Vol. 20, No. S2. – P. 265–279. DOI: 10.3233/JAD-2010-100339
 27. Swerdlow R.H. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease // J Alzheimers Dis. – 2018. – Vol. 62, No. 3. – P. 1403–1416. DOI: 10.3233/JAD-170585
 28. Tsering W., Hery G.P., Phillips J.L., Lolo K., Bathe T., Villareal J.A., Ruan I.Y., Prokop S. Transformation of non-neuritic into neuritic plaques during AD progression drives cortical spread of tau pathology via regenerative failure // Acta Neuropathol Commun. – 2023. – Vol. 11, No. 1. – Art. ID: 190. DOI: 10.1186/s40478-023-01688-6
 29. Zrinej J.E., Larbi A.M., Lakhilfi T., Bouachrine M. Computational Approach: 3D-QSAR, molecular docking, ADMET, molecular dynamics simulation investigations, and retrosynthesis of some curcumin analogues as PARP-1 inhibitors targeting colon cancer // New J Chem. – 2023. – Vol. 74. – P. 20987–21009. DOI: 10.1039/D3NJ03981A
 30. Bhandari S.V., Kuthe P., Patil S.M., Nagras O., Sarkate A.P. A review: Exploring synthetic schemes and structure-activity relationship (SAR) studies of mono-carbonyl curcumin analogues for cytotoxicity inhibitory anticancer activity // Curr Org Synth. – 2023. – Vol. 20, No. 8. – P. 821–837. DOI: 10.2174/1570179420666230126142238
 31. Hussain H., Ahmad S., Shah S.W.A., Ullah A., Rahman S.U., Ahmad M., Almeahmadi M., Abdulaziz O., Allahyani M., Alsaiani A.A., Halawi M., Alamer E. Synthetic Mono-Carbonyl Curcumin Analogues Attenuate Oxidative Stress in Mouse Models // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, No. 10. – Art. ID: 2597. DOI: 10.3390/biomedicines10102597
 32. Li P.A., Hou X., Hao S. Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration // J Neurosci Res. – 2017. – Vol. 95, No. 10. – P. 2025–2029. DOI: 10.1002/jnr.24042
 33. Chhimpia N., Singh N., Puri N., Kayath H.P. The novel role of mitochondrial citrate synthase and citrate in the pathophysiology of Alzheimer's disease // J Alzheimers Dis. – 2023. – Vol. 94, No. S1. – P. S453–S472. DOI: 10.3233/JAD-220514
 34. Ye C.Y., Lei Y., Tang X.C., Zhang H.Y. Donepezil attenuates A β -associated mitochondrial dysfunction and reduces mitochondrial A β accumulation in vivo and in vitro // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 95. – P. 29–36. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.02.020
 35. Yan J., Jiang J., He L., Chen L. Mitochondrial superoxide/hydrogen peroxide: An emerging therapeutic target for metabolic diseases // Free Radic Biol Med. – 2020. – Vol. 152. – P. 33–42. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.029

АВТОРЫ

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Вихорь Анастасия Алексеевна – студентка 5-го курса лечебного факультета ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0009-9892-0326. E-mail: nastyavichori@gmail.com

Руковицина Виктория Михайловна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4104-9217. E-mail: rucovitinavika@mail.ru

Оганесян Эдуард Тонилович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru