

УДК 57.577.2

# Патологическое взаимодействие $\beta$ -амилоида и митохондрий: роль в возникновении и развитии болезни Альцгеймера

Н. С. Николаева\*, Е. Ю. Яндулова, Ю. Р. Александрова, А. С. Стариков, М. Е. Неганова\*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

\*E-mail: nikolaevans@bk.ru; neganova83@mail.ru

Поступила в редакцию 27.04.2022

Принята к печати 05.07.2022

DOI: 10.32607/actanaturae.11723

**РЕФЕРАТ** Болезнь Альцгеймера – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующееся нарушением когнитивных функций из-за прогрессирующей потери нейронов в головном мозге. Основным патологическим признаком заболевания являются внеклеточные  $\beta$ -амилоидные (A $\beta$ ) бляшки. При болезни Альцгеймера наблюдаются не только нарушения в агрегации белка, но и усиление фрагментации митохондрий, изменения в экспрессии генов митохондриального биогенеза, а также взаимодействия эндоплазматического ретикулума и митохондрий, митофагии. Известно, что на уровень экспрессии и процессы агрегации A $\beta$  влияют активные кислородные радикалы. В свою очередь, олигомерные или агрегированные формы A $\beta$  вызывают митохондриальные нарушения. В этом обзоре нами обобщены данные о патологическом действии A $\beta$  на митохондрии, а также о потенциальных молекулярных мишенях, связанных с протеинопатией, для фармакологической коррекции болезни Альцгеймера.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, бета-секретаза, митохондрии, митофагия, эндоплазматический ретикулум.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** БА – болезнь Альцгеймера; A $\beta$  – бета-амилоидный пептид; APP – белок-предшественник бета-амилоида; МММ – мембрана эндоплазматического ретикулума, связанная с мембраной митохондрий; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; ТОМ – транслоказа внешней мембраны; ТИМ – транслоказа внутренней мембраны; BACE1 –  $\beta$ -секретаза 1; NEP – неприлизин, нейтральная эндопептидаза; IDE – фермент, расщепляющий инсулин человека; PreP – протеаза препоследовательности; ECE – эндотелинпревращающий фермент; ABAD – алкогольдегидрогеназа, связывающая бета-амилоид; VDAC – потенциалзависимый анион-селективный канал; PGC-1 $\alpha$  – коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1-альфа; PINK1 – рецептор-опосредованная киназа 1, индуцируемая PTEN; GSK-3 $\beta$  – киназа гликогенсинтазы-3-бета; Fis1 – белок митохондриального деления 1; Drp1 – белок, подобный динамину-1, регулирует деление митохондрий; OPA1 – белок-продукт гена атрофии зрительного нерва 1; SOD – супероксид-дисмутаза; GPx – глутатионпероксидаза; CAT – каталаза; GSH – глутатион.

## ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания – заболевания, характеризующиеся прогрессирующей гибелью нейронов, связанной с отложением белков с измененными физико-химическими свойствами, а также с выраженными когнитивными нарушениями. Согласно прогнозам, к 2050 году число людей с деменцией во всем мире увеличится до 131.5 млн [1]. Болезнь Альцгеймера (БА) является самой распространенной формой нейродегенеративных заболева-

ний, она возникает в основном у людей после 65 лет [2]. К основным патоморфологическим признакам БА относятся отложение и накопление аномально свернутого  $\beta$ -амилоидного (A $\beta$ ) пептида и укороченных гиперфосфорилированных тау-белков [3, 4]. Причина развития БА остается спорной и до конца неизвестной. Выдвинуты различные гипотезы патогенеза БА, среди которых наиболее распространены гипотезы амилоидного [5, 6] и митохондриального каскадов [7]. Предложены также холинергическая

[8] и тау [9] гипотезы, теория окислительного стресса [10, 11], гипотеза гомеостаза кальция [12], нейровоспаления [13], нейрососудистая гипотеза [14], гипотезы металлов с переменной степенью окисления [15] и вирусного происхождения [16]. К настоящему времени не существует лекарственного средства, способного предотвратить развитие БА. В клинической практике используют четыре препарата: три ингибитора холинэстеразы (галантамин, ривастигмин и донепезил) и мемантин (неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов), однако они обладают лишь симптоматическим действием, поэтому на основании данных, постулируемых в современных гипотезах патогенеза БА, ведется интенсивный поиск новых потенциальных лекарственных средств.

Выделяют спорадическую (встречается в большинстве случаев) и семейную (наследуется по аутосомно-доминантному типу, имеет раннее начало) формы БА. Семейная форма БА возникает в результате мутаций в генах белка-предшественника  $\beta$ -амилоида (APP, расположен на 21-й хромосоме [17]), пресенилина 1 (PSEN1, расположен на 14-й хромосоме) [18] и пресенилина 2 (PSEN2, расположен на 1-й хромосоме [19]). Наличие одной или нескольких мутаций в этих генах приводит к нарушению расщепления APP, в результате чего увеличивается соотношение пептидов  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  [20, 21], что, в свою очередь, приводит к отложению фибриллярного  $A\beta$  и раннему началу заболевания [22, 23]. Спорадическая форма БА, имеющая позднее начало, представляет собой многофакторный патологический процесс, возникающий в результате мутаций в аллельных вариантах гена аполипопротеина E (APOE), сосудистых патологий, дефектов иммунной системы, митохондриальной дисфункции, дисгомеостаза металлов с переменной степенью окисления [24].

Один из важных патогенетических механизмов БА – нарушение работы основных энергетических органелл клетки – митохондрий. Митохондрии представляют собой двумембранные органеллы, которые подвергаются циклам деления и слияния, что приводит к изменению их перемещений, морфологии и функций [25]. Нарушение в работе митохондрий играет важную роль в патологии нейродегенеративных заболеваний [26–28]. Физиологическое состояние новообразованных митохондрий обычно контролируется балансом деления/слияния митохондрий, путей их биогенеза, убиквитиновых протеасомных путей и сигнальных белков митофагии и аутофагии.  $A\beta$  и гиперфосфорилированный тау-белок вовлечены в процессы окислительного повреждения митохондриальных мембран, мтДНК, что в конечном итоге приводит к дисбалансу в дина-

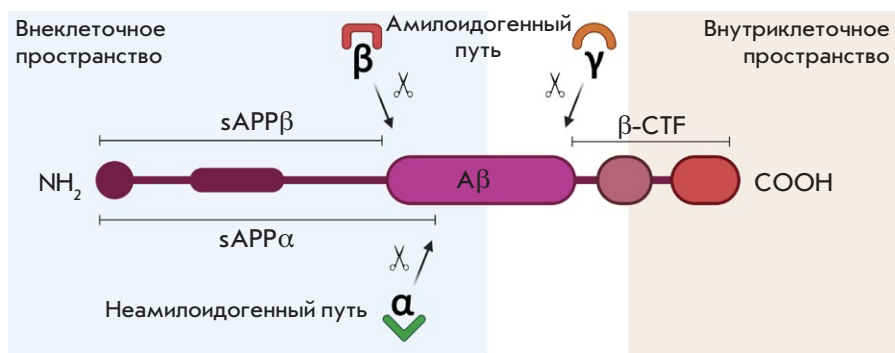
мике митохондрий [29].  $A\beta$ -индуцированный окислительный стресс изменяет процесс слияния/деления митохондрий, в результате чего состояние органелл ухудшается, увеличивается уровень образования активных форм кислорода (АФК) – молекулярных маркеров окислительного стресса, что, в свою очередь, приводит к накоплению патологического  $A\beta$ . Основные пути поступления  $A\beta$  в митохондрии – область эндоплазматического ретикулума, связанная с мембраной митохондрий (МММ), и комплекс транслоказ внешней и внутренней мембраны (ТОМ-ТИМ) [30, 31].

В нашем обзоре рассмотрены основные пути взаимодействия митохондрий и  $A\beta$ , связанные с поступлением, выведением, а также с влиянием  $A\beta$  на различные функции митохондрий. Эти пути могут служить потенциальными мишенями воздействия нейропротекторных препаратов, сочетающих в себе способность препятствовать формированию отложений  $A\beta$  и митохондриальной дисфункции, что, в итоге, приведет к замедлению прогрессирования БА.

#### ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ $A\beta$ ИЗ БЕЛКА-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АМИЛОИДА

$A\beta$ -пептид образуется в результате последовательного расщепления APP  $\alpha$ -/ $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазами [32]. APP представляет собой мембранный белок типа I (110–130 кДа), содержащий большой внеклеточный гликозилированный N-концевой домен и более короткую цитоплазматическую C-концевую область, расположенную в направлении внутриклеточного пространства. APP синтезируется в ЭПР, а затем транспортируется в комплекс Гольджи (АГ), где завершает созревание, и в зрелом виде переносится к плазматической мембране [33]. Расщепление APP происходит двумя путями: неамилоидогенным, который предотвращает отложение  $A\beta$ , и амилоидогенным – ведущим к образованию  $A\beta$  (рис. 1).

При неамилоидогенном пути первое разрезание APP катализируется  $\alpha$ -секретазой, ферментом, который принадлежит к семейству дезинтегринов, и металлопротеазами ADAM (Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein, в нейронах ADAM10 [EC 3.4.24.81] и ADAM17 [EC 3.4.24.86]). Основными местами расщепления APP  $\alpha$ -секретазой считаются плазматическая мембрана и транс-сеть комплекса Гольджи [34]. Фермент  $\alpha$ -секретаза расщепляет APP по 16–17 аминокислотным остаткам в последовательности  $A\beta$  с образованием небольшого закрепленного в мембране 83 аминокислотного C-концевого фрагмента APP ( $\alpha$ -CTF, C83) и растворимого белка APP- $\alpha$  (sAPP $\alpha$ ) [35]. sAPP $\alpha$  известен многочисленными нейроза-



**Рис. 1.** Упрощенная схема структуры и расщепления APP. APP подвергается последовательному протеолизу β-секретазой (β), α-секретазой (α) и γ-секретазой (γ) для высвобождения Aβ из плазматической мембраны нейронов. sAPPα – растворимый альфа-фрагмент APP; sAPPβ – растворимый бета-фрагмент APP; фрагмент β-CTF (C99, связанный с мембраной)

щитными функциями, в частности, он противодействует токсическим эффектам Aβ [36, 37]. Затем α-CTF расщепляется γ-секретазой до гидрофобного фрагмента P3 (3 кДа) и внутриклеточного домена белка-предшественника амилоида (AICD) [38]. Функциональный γ-секретазный комплекс включает в себя следующие белки: пресенилин 1 (PS-1) или пресенилин 2 (PS-2), которые относятся к каталитическому домену, а также никастрин, служащий рецептором субстрата [39], усилитель пресенилина 1 (Pen-1, или aph-1, anterior pharynx-defective 1) и усилитель пресенилина 2 (Pen-2) [40]. Aph-1 и Pen-2 функционируют подобно трансмембранной аспартилпротеазе, играя важную роль в соотношении Aβ<sub>1-40</sub>/Aβ<sub>1-42</sub> [41].

Амилоидогенный путь начинается с N-концевого расщепления APP β-секретазой (BACE1; фермент-1, расщепляющий APP по β-сайту [EC 3.4.23.46]) [42], в результате чего образуются растворимые sAPPβ и β-С-концевой фрагмент (β-CTF; С-концевой фрагмент APP из 99 аминокислотных остатков; C99). Впоследствии комплекс γ-секретазы расщепляет β-CTF с образованием Aβ (4 кДа) и AICD [35]. Форма Aβ<sub>1-42</sub> токсичнее, чем Aβ<sub>1-40</sub>, за счет более высокой способности к агрегации [43]. Aβ<sub>1-42</sub> запускает сигнальные пути, которые приводят к развитию синаптической и митохондриальной дисфункции, нарушению гомеостаза Ca<sup>2+</sup>, окислительному стрессу и, в конечном итоге, к апоптозу нейронов [44]. Накопление Aβ и C99 стимулирует нейровоспаление в модели БА у мышей [45, 46]. Показано, что Aβ локализуется во внеклеточных и внутриклеточных компартментах, включая эндосомы, лизосомы и митохондриальную мембрану [47, 48].

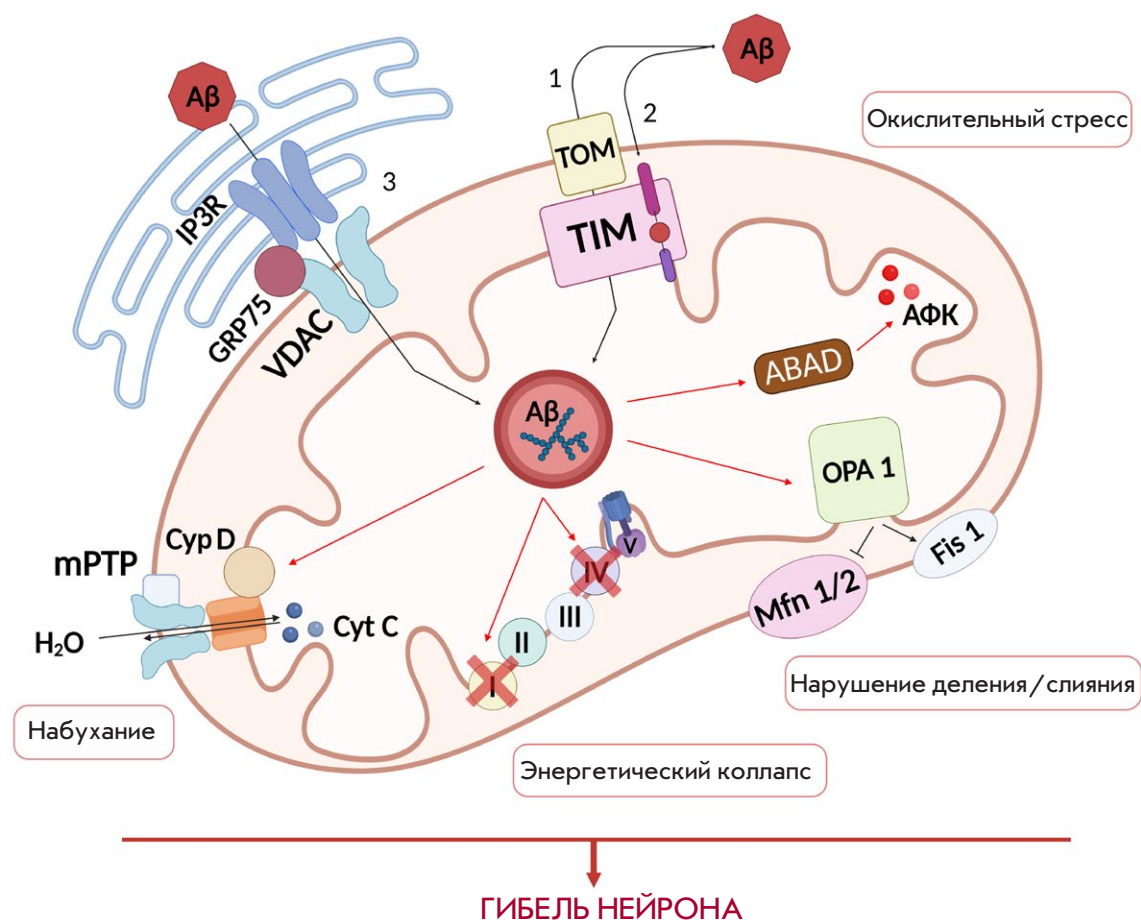
Таким образом, Aβ образуется по патологическому амилоидогенному пути в случае мутаций в генах, кодирующих белки комплекса γ-секретазы, либо при нарушении экспрессии ферментов α- и β-секретаз, в результате чего и образуется более длинный Aβ, способный к агрегации.

### ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ Aβ В МИТОХОНДРИИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ

Для нормального функционирования митохондрий необходимо большое количество белков, основная часть которых (около 99%) синтезируется в цитозольных рибосомах [49] и посттрансляционно импортируется в различные субкомпарменты органелл. В настоящее время известно несколько путей, посредством которых Aβ, как и многие митохондриальные белки, транспортируется непосредственно в митохондрии: с помощью транслоказ внешней (ТОМ) и внутренней (ТИМ) мембраны или в местах контактов митохондриальной мембраны с ЭПР (МAM) (рис. 2). Кроме того, Aβ может образовываться непосредственно в митохондриях в результате расщепления APP γ-секретазой [50, 51].

Комплекс ТОМ состоит из центрального белка ТОМ40 и дополнительных ТОМ70, ТОМ22, ТОМ20 (больших) и ТОМ7, ТОМ6 и ТОМ5 (малых). Большие ТОМ участвуют в распознавании белков, тогда как малые – в образовании пор [52]. Для импорта белков со стороны внутренней мембраны необходимы комплексы ТИМ (ТИМ23 и ТИМ22) [53]. Снижение импорта Aβ<sub>1-40</sub> и Aβ<sub>1-42</sub> в присутствии антител к митохондриальным рецепторам ТОМ20, ТОМ70 или к общей поре импорта митохондрий внешней мембраны ТОМ40 подтверждает поступление Aβ в митохондрии через комплекс ТОМ–ТИМ [50]. Aβ-пептид не влияет на структуру транслоказных систем, но значительно затрудняет транспортную способность препротейнов, находящихся в митохондриях, посредством внемитохондриальной коагрегации [54].

Перемещение Aβ из мембраны ЭПР в митохондрии осуществляется через точки контакта между этими органеллами – МAM [55], которые обладают характеристиками липидного рафта, богаты холестерином и сфингомиелином [56]. К физиологическим функциям МAM относятся регуляция гомеостаза фосфолипидов и Ca<sup>2+</sup>, процессов сли-



**Рис. 2.** Схематичное изображение путей поступления  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ ) в митохондрии и его патологическое действие внутри данных органелл. Через комплекс TOM–TIM имеет два варианта: (1)  $A\beta$  проходит в матрицу митохондрий; (2)  $A\beta$  связывается с TIM, что нарушает импорт важных митохондриальных белков. Через места контактов митохондриальной мембраны с эндоплазматическим ретикуломом (ЭПР) – МЭПР (3). Образование  $A\beta$  в МЭПР усиливает поступление  $Ca^{2+}$  в митохондрии из ЭПР через канал IP3R–GRP75–VDAC. Комплекс  $A\beta$ –алкогольдегидрогеназа (ABAD) индуцирует образование АФК.  $A\beta$  блокирует белки слияния (OPA1 и Mfn1/2) и активирует белок деления (Fis1), что приводит к образованию дефектных митохондрий. Связывание  $A\beta$  с циклофилином D (CypD) приводит к открытию митохондриальной поры (mPTP). Накопление  $A\beta$  в митохондриях нарушает работу электрон-транспортной цепи, что приводит к образованию АФК и гибели нейрона

яния/деления митохондрий, апоптоза и аутофагии, а также этерификация холестерина [57, 58]. МЭПР обогащены кальциевой АТФ-азой sarco-ЭПР (sarco/ER calcium ATPase (SERCA)) [59], рецепторами сигма-1 (Sig-1R) [60] и рецепторами инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3R) [61]. Взаимодействие ЭПР и митохондрий осуществляется через митофузин-2 (Mfn-2) и цитозольный шаперон Grp75 (член семейства белков теплового шока 70), который связан с IP3R со стороны ЭПР и потенциалзависимым анион-селективным каналом 1 (VDAC1) со стороны митохондрий. VDAC1 представляет собой многофункциональный белок, который экспрессируется в митохондриях и других компартментах клетки,

включая плазматическую мембрану, и является ключевым регулятором гомеостаза  $Ca^{2+}$ , окислительного стресса и апоптоза [62]. Комплекс IP3R–GRP75–VDAC регулирует перенос  $Ca^{2+}$  из ЭПР в митохондрии [63]. При развитии патологических состояний в клетке функции МЭПР нарушаются, что приводит к повышению ЭПР-стресса (накопление в просвете ЭПР aberrantных несвернутых или неправильно свернутых белков с их последующей агрегацией) [64], нарушению гомеостаза кальция. Hedskog и соавт. показали способность  $A\beta$ -пептида в наномолярных концентрациях увеличивать экспрессию IP3Rs и VDAC, а также повышать количество точек контакта ЭПР–митохондрии

и увеличивать тем самым концентрацию кальция в органеллах [65]. Взаимодействие VDAC1 с A $\beta$  приводит к прекращению работы митохондриальной поры, что нарушает транспорт митохондриальных белков и метаболитов массой до 150 кДа (ADP и неорганический фосфат), необходимых для завершения окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Аномальный транспорт белков и метаболитов приводит к нарушению окислительного фосфорилирования и дисфункции митохондрий [66]. Сверхэкспрессия VDAC1 в коре головного мозга человека коррелирует со стадиями БА, а также наблюдается у старых трансгенных мышей по гену *APP* и в клетках нейробластомы, подвергнутых воздействию A $\beta$ . Снижение экспрессии VDAC1 сопровождается уменьшением уровня мРНК *APP*, а также *BACE1* [62].

Опубликованы данные о возможности образования A $\beta$  непосредственно в МАМ [67]. Присутствие в МАМ пресенилинов и остатка С99 [68], который расщепляется  $\gamma$ -секретазой [69], может объяснить локализацию A $\beta$  в митохондриях [50]. Кроме того, МАМ представляет собой липидный рафт-подобный домен [70], а, как известно, расщепление *APP* по амилоидогенному пути зависит от липидного рафта [71, 72]. Изменение активности  $\gamma$ -секретазы приводит к накоплению фрагмента С99 в МАМ, вызывая этерификацию холестерина и гидролиз сфинголипидов, а также митохондриальную дисфункцию [73]. Высказано предположение, что церамид, продукт гидролиза сфингомиелина, и A $\beta$  могут синергически вызывать гибель нейронов при БА [74]. Мутации в генах *PSEN1*, *PSEN2* и *APP* приводят к усилению функции МАМ и значительному увеличению связи ЭПР-митохондрии [75].

Такума и соавт. показали, что перемещению A $\beta_{1-40}$  из внеклеточного во внутриклеточное пространство также способствует рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE, трансмембранный белок типа I), что, возможно, является одним из механизмов импорта A $\beta$  в митохондрии [76]. Накопление A $\beta$  в мозге приводит к увеличению экспрессии RAGE в пораженных сосудах, нейронах и микроглии [77], которая, в свою очередь, индуцирует образование АФК в основном за счет активности NADPH-оксидаз [78].

Накопление A $\beta$  происходит на внутренней мембране митохондрий [79], что приводит к нарушению способности импорта белков-предшественников, необходимых для митохондриального биогенеза [54]. A $\beta$  также взаимодействует с цитохром-с-оксидазой, F1 $\alpha$  АТФ-синтазой, субъединицами цепи переноса электронов, ингибируя при этом работу комплексов [80]. Так, у трансгенных мышей (pR5/A $\beta$ PP/

PS2) выявлено нарушение регуляции 24 белков, треть из которых – митохондриальные белки, связанные в основном с комплексами I и IV системы окислительного фосфорилирования (OXPHOS) [81]. Примечательно, что нарушение регуляции комплекса IV зависело от количества и степени активности A $\beta$ . Кроме того, накопление A $\beta$  в митохондриях коррелирует с проявлениями раннего синаптического дефицита в модели БА у мышей [82, 83].

Показано, что поступление A $\beta$  в митохондрии осуществляется через транслоказы митохондриальной мембраны и в местах контактов митохондриальной мембраны с ЭПР. Кроме того, A $\beta$  синтезируется непосредственно в митохондриях в результате расщепления *APP* локализованной в них  $\gamma$ -секретазой, что приводит к транспортной дисфункции митохондрий.

### ВЛИЯНИЕ A $\beta$ НА ДИНАМИКУ И БИОГЕНЕЗ МИТОХОНДРИЙ

Биогенез митохондрий – это сложный процесс, в котором участвуют ядерные и митохондриальные геномы, приводящие к увеличению количества митохондрий в ответ на повышенную потребность в энергии. Коактиватор 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 $\alpha$ ), является главным регулятором биогенеза митохондрий, энергетического метаболизма и дыхания посредством взаимодействия с различными факторами транскрипции, включая ядерные респираторные факторы 1 (NRF-1) и 2 (NRF-2) [84]. Qin и соавт. впервые показали снижение экспрессии PGC-1 $\alpha$  у пациентов с БА и в модели БА у трансгенных мышей [85]. Введение PGC-1 $\alpha$  в гиппокамп и кору головного мозга трансгенных мышей *APP23* приводило к снижению количества отложений A $\beta$  в результате снижения экспрессии *BACE1* и сохранению большинства нейронов [86]. Экспрессия экзогенного PGC-1 $\alpha$  в клетках нейробластомы N2a вызывает подавление транскрипции *BACE1*, что, в свою очередь, снижает уровень секретируемого A $\beta$  и увеличивает уровень sAPP $\alpha$  [87]. Активность PGC-1 $\alpha$  регулируется AMP-активируемой протеинкиназой (AMPK) и сиртуинами (SIRT). Обнаружено, что A $\beta$  вызывает сверхэкспрессию поли(ADP-рибоза)полимеразы 1 (PARP1 [EC 2.4.2.30]), которая сопровождается истощением NAD<sup>+</sup> с последующим подавлением активности SIRT1. Ингибирование PARP1 вызывает экспрессию SIRT1, что приводит к увеличению экспрессии  $\alpha$ -секретазы, подавлению *BACE1* и снижению A $\beta$  [88]. На работу SIRT влияют также малые интерферирующие РНК (миРНК) – группа небольших одноцепочечных некодирующих РНК, участвующих в биогенезе митохондрий и посттранскрипци-

онной регуляции мРНК посредством подавления их трансляции или деградации [89]. миРНК вовлечены также в патогенез БА [90–93].

Митофагия – процесс, в результате которого поврежденные митохондрии специфически поглощаются аутофагосомами и подвергаются лизосомальному разрушению, что предотвращает накопление дисфункциональных митохондрий [94]. Основной путь митофагии это регулируемая убиквитином рецепторно-опосредованная митофагия, в которой важную роль играют PТEN-индуцированная киназа 1 (PINK1) и белок Parkin. При БА наблюдается аномальное увеличение аутофагических вакуолей, содержащих дефектные (аберрантные) митохондрии с измененной активностью PINK1 [ЕС 2.7.11.1] и Parkin [ЕС 2.3.2.31] [95]. Аβ и гиперфосфорилированный тау вызывают окислительное повреждение митохондрий, в результате которого содержание данных белков снижается [96–98], что приводит к уменьшению количества завершенных процессов митофагии и способствует увеличению количества агрегатов Аβ и тау. Vaillant-Beuchot и соавт. показали, что независимо от Аβ С-концевые фрагменты APP запускают чрезмерную дезорганизацию митохондриальных крист, усиливают образование АФК и вызывают снижение митофагии, связанное с недостаточным слиянием митохондрий с лизосомами [99].

При БА наблюдаются не только изменения морфологии митохондрий, но также нарушается распределение этих органелл в клетках головного мозга. Антероградный транспорт (на основе кинезина) способствует доставке в аксоны новообразованных митохондрий; ретроградный транспорт (на основе динеина) способствует удалению поврежденных органелл и поддерживает их здоровую популяцию [100]. Нарушение транспортной системы и баланса между здоровыми/поврежденными митохондриями способно изменить распределение органелл, что, в свою очередь, оказывает значительное влияние на синаптическую и нейрональную функцию [101]. Показано, что Аβ снижает экспрессию антероградных моторных белков KIF5A [102], в то время как взаимодействие олигомерного Аβ с промежуточной цепью динеина негативно влияет на связывание динеин–снапин (адапторный белок) [103]. Мутации в гене *PSEN1* нарушают аксональный транспорт за счет активации киназы гликогенсинтазы-3β (GSK-3β), которая фосфорилирует легкую цепь кинезина и высвобождает его из мест встраивания в мембрану [104].

Транспорт митохондрий важен для выживания нейронов, учитывая необходимость правильного распределения митохондрий по областям с большей потребностью в АТФ и кальции. Кроме того, мито-

хондрии организованы в динамическую сеть через непрерывные циклы слияния и деления, необходимые для гомеостаза митохондрий и адаптации к клеточным потребностям [105, 106]. Слияние и деление митохондрий контролируют белки семейства динаминов, обладающие GTP-азной активностью. Деление митохондрий происходит с участием белков Fis1 (белок 1 деления митохондрий) и Drp1 (динаминоподобный белок 1, DLP1), а слияние – с помощью митофузинов (митофузины Mfn-1 и Mfn-2 участвуют в слиянии наружной мембраны) и белка, кодируемого геном *OPA1* [107, 108]. Нарушение баланса между слиянием и делением митохондрий подтверждено в исследованиях *in vivo* [109]. Сверхэкспрессия APP дикого типа (APPwt) и мутантного (APPswe) в клетках нейробластомы M17 и в первичных нейронах приводит к фрагментации митохондрий и их перинуклеарному распределению в результате снижения уровней белков слияния, в частности Drp1, OPA1, Mfn-1 и Mfn-2, и увеличению уровня митохондриального Fis1. Подобные эффекты блокируются ингибитором BACE1, указывая на то, что Аβ влияет на фрагментацию митохондрий [110, 111].

Митофузины, расположенные на внешней мембране митохондрий, вовлечены в процесс слияния путем формирования гомотипических и гетеротипических взаимодействий с белком OPA1 внутренней мембраны митохондрий [112]. Сообщалось также, что Mfn-2 присутствует в МАМ, регулирует аксональный транспорт [113], а также влияет на активность γ-секретазы и образование Аβ [114].

Drp1 является митохондриальным модулем деления, участвует во фрагментации, фосфорилировании, убиквитинировании и гибели клеток [115, 116]. Обнаружено взаимодействие олигомерного Аβ и гиперфосфорилированного тау с Drp1 в головном мозге пациентов с БА и трансгенных мышей [117]. При взаимодействии Аβ с Drp1 образуются АФК, которые способствуют фрагментации митохондрий [118] с последующим истощением митохондрий в аксонах и дендритах и, как результат, с потерей синапсов [119]. С другой стороны, индуцированный Аβ окислительный стресс и вход кальция в клетку приводят к фосфорилированию Drp1, вызывая повышение активности киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), и Akt соответственно [120, 121].

Таким образом, патологический Аβ негативно влияет на многие важные функции митохондрий, что приводит к нарушению их биогенеза, работы транспортной системы, баланса между поврежденными и здоровыми митохондриями, и, как результат, изменяет распределение данных органелл в нейронах, что, в свою очередь, влияет на синаптическую и нейрональную функции.

### ФЕРМЕНТЫ, РАСЩЕПЛЯЮЩИЕ А $\beta$

Нарушение баланса между образованием и выведением А $\beta$  приводит к его аномальному отложению в ткани мозга [122, 123]. Основные пути, посредством которых происходит выведение А $\beta$ , включает его удаление через гематоэнцефалический барьер, ферментативное расщепление, клеточное поглощение и последующее разрушение [124, 125]. К основным ферментам, участвующим во внеклеточном расщеплении А $\beta$ , относятся представители цинковых металлопептидаз: неприлизин (NEP [EC 3.4.24.11]), фермент, расщепляющий инсулин (IDE [EC 3.4.24.56]), эндотелинпревращающий фермент (ECE [EC 3.4.24.71]), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9 [EC 3.4.24.35]) [126, 127]. Каталитическую активность в отношении А $\beta$  проявляют также пептидазы PreP [128] и транстиртин, способные выводить амилоид по механизму, подобному NEP [129]. В матриксе митохондрий млекопитающих обнаружена еще одна пептидаза, нейрוליзин (NLN [EC 3.4.24.16]), способная разрушать митохондриальные белки-предшественники (<20 аминокислотных остатков) и более длинные митохондриальные пептиды. Анализ расщепления пептидов *in vitro* выявил взаимодействие NLN с PreP в деградации длинных пептидов, в частности, гидрофобного фрагмента А $\beta_{35-40}$  [130].

Фермент, расщепляющий инсулин (IDE), – внеклеточная цинк-металлопептидаза, способная регулировать уровень инсулина в плазме и внеклеточный А $\beta$ . IDE локализуется преимущественно в цитозоле клетки [131], но также находится в митохондриях, эндосомах [132]. IDE избирательно взаимодействует с мономерами А $\beta$  [133]. Ее активность опосредована динамическим равновесием между растворимыми мономерами А $\beta$  и его агрегатами [134]. У трансгенных мышей СВ2R-/-А $\beta_{1-42}$ , у которых отсутствует рецептор каннабиноидов типа 2 (СВ2R), наблюдается снижение уровня IDE и ангиотензинпревращающего фермента (ACE [EC 3.4.15.1]) по сравнению с мышами WT-А $\beta_{1-42}$ , а также повышение уровня А $\beta$  в результате более медленного экзогенного расщепления белка [135]. Неприлизин (NEP) – это интегральный мембранный белок типа II, расположенный в плазматической мембране, большая часть которого, включая активный центр, расположена во внеклеточном пространстве [136]. Получены данные, показывающие, что активность NEP и IDE регулируется уровнем холестерина. Ферменты IDE и NEP чувствительны к окислительному стрессу, вызванному высоким уровнем холестерина. Кроме того, активность IDE и NEP была связана с геном *APOE*. В мозге людей, несущих  $\epsilon$ 2-аллель *APOE*, отмечалась высокая активность NEP,

в то время как у пациентов с  $\epsilon$ 4-аллелем – снижение уровней IDE и NEP [137]. На активность IDE и NEP влияют также протеинкиназы A и C (PKA, PKC), регулирующие прямое (ферментативное) расщепление APP, которое приводит к снижению количества А $\beta$ . В эксперименте на первичной культуре астроцитов крыс [138] обнаружено, что активация PKA замедляет разрушение А $\beta$  путем снижения уровней белка NEP, но не IDE, в то время как активация PKC стимулирует высвобождение NEP во внеклеточное пространство и повышение уровня белка IDE в мембранах астроцитов.

Митохондриальная пептидазома (PreP, или PITRM1) – это металлопептидаза 1, которая располагается в матриксе митохондрий и участвует в расщеплении препоследовательностей белков после их импорта в митохондрии. В головном мозге мышей, гетерозиготных по гену *PITRM1*, выявлено накопление А $\beta$  [139]. Недавние исследования выявили роль PreP в метаболизме А $\beta$  [140]. Так, PreP расщепляет А $\beta_{1-40}$ , А $\beta_{1-42}$ , А $\beta$  Arctic (E22G) и митохондриальную препоследовательность pF1 $\beta$  из 53 аминокислот [141, 142]. Важно отметить значительное снижение протеолитической активности PreP в отношении как А $\beta$ , так и не-А $\beta$ -пептидов в митохондриях головного мозга трансгенных мышей mAPP или mAPP/ABAD [143], при этом сверхэкспрессия и повышение активности PreP способствуют снижению уровня митохондриального А $\beta$  [140]. Повышенная экспрессия PreP не только разрушает митохондриальный А $\beta$ , но также влияет на общий уровень А $\beta$  в головном мозге. Снижение активности PreP в митохондриях головного мозга связано с его функциональным изменением, например, в результате окисления белка [26]. Показано, что инактивация PreP в кислой среде обусловлена окислением остатков цистеина и последующей олигомеризацией через межмолекулярные дисульфидные связи [144]. Нарушения в работе PreP при окислительном стрессе подтверждаются полученными Teixeira и соавт. [145] данными, которые выявляют концентрационную зависимость ингибирования активности PreP пероксидом водорода. Таким образом, можно предположить, что в результате накопления А $\beta$  в митохондриях [146] происходит увеличение образования АФК, что вызывает ингибирование активности PreP.

Кроме того, кислая среда в митохондриях препятствует выведению А $\beta$  за счет его быстрого взаимодействия с циклофилином D (CypD) и/или с А $\beta$ -связывающей алкогольдегидрогеназой (ABAD) [147]. ABAD – это митохондриальный белок, расположенный в митохондриях, способствующий токсичному действию А $\beta$  в митохондриях пациентов

с БА и в модели БА у мышей за счет увеличения образования АФК и снижения уровней АТФ [148, 149]. Формирование комплекса АВАД–Аβ нарушает связывание NAD<sup>+</sup> с АВАД, что приводит к изменению проницаемости митохондриальной мембраны [150] и, как результат, усиливает дисфункцию митохондрий [151]. СурD – важная часть mPTP, отвечающий за ее открытие [152]. Образование комплексов СурD–Аβ вызывает открытие mPTP, что приводит к набуханию матрикса, образованию АФК [153] с последующим разрывом внешней мембраны и неспецифическим высвобождением в цитозоль таких белков межмембранного пространства, как цитохром с, эндонуклеазы G и прокаспазы, Smac/DIABLO, которые активируют апоптоз [154, 155]. Снижение экспрессии СурD приводит к подавлению Аβ-связанных нарушений, в частности, кальций-зависимого набухания митохондрий, снижению захвата кальция и нарушения дыхательной функции митохондрий [156].

Таким образом, отмечена важность регуляции работы ферментов, расщепляющих Аβ как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространствах, а также факторов, ингибирующих их активность, с целью снижения токсического действия Аβ на нейроны.

### **ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ ОДНОВРЕМЕННО НА ОТЛОЖЕНИЕ Аβ И МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ**

Одно из самых распространенных направлений поиска потенциальных лекарственных средств для лечения БА – синтез соединений, снижающих уровни отложений Аβ или предотвращающих их образование. Однако, как показано в различных исследованиях, недостаточно влиять лишь на одну мишень, чтобы получить перспективный нейропротектор, поэтому мы рассматриваем взаимосвязь Аβ и митохондрий в попытке объединить в одной молекуле и влияние на процесс агрегации Аβ, и митопroteкцию. Объединение и систематизация данных об исследуемых в настоящее время соединениях для терапии БА помогут определить перспективные направления и возможные модификации молекул для синтеза более эффективных соединений.

Принимая во внимание многофакторность БА, в частности, взаимосвязь Аβ, митохондрий и окислительного стресса, перспективным направлением представляется фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции с параллельным воздействием на образование, отложение или выведение Аβ. Некоторые потенциальные мультитаргетные соединения, воздействующие на перечис-

ленные патологические процессы, представлены в табл. 1.

Терапевтическими мишенями при БА являются модуляторы фермента NEP [157], способствующие выведению Аβ из внеклеточного пространства и, как следствие, предотвращающие поступление Аβ в митохондрии и нарушение митохондриальных функций, индуцированных Аβ. Введение известного антиоксиданта и ингибитора HDAC эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG) снижает уровни Аβ и увеличивает экспрессию NEP в коре головного мозга мышей с ускоренным старением (SAMP8) [158] и крыс, подвергшихся пренатальной гипоксии [159]. Кроме того, EGCG подавляет экспрессию BACE1 и снижает уровень Аβ<sub>1-42</sub>, улучшая обучаемость и память в модели БА у крыс [160]. Li и соавт. выяснили, что (E)-N-((6-аминопиридин-2-ил)метил)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-акриламид ингибирует активность BACE1 и проявляет сильную антиоксидантную активность в отношении 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (DPPH) и 2,2'-азинобис-(3-этилбензтиазолин-6-сульфоната) (ABTS), превышающую действие EGCG [161]. Другое потенциальное соединение – Kai-Xin-San (KXS, китайский травяной отвар, используемый для лечения амнезии), которое повышает уровни NEP в гиппокампе мышей [162]. В моделях окислительного стресса, вызванного доксорубицином [163] и скополамином [164], показана антиоксидантная активность KXS, вызывающего одновременное снижение уровней малонового диальдегида (МДА) и повышение активности супероксид-дисмутазы (SOD), глутатионпероксидазы (GPx) и каталазы (CAT). Антиоксидантная активность KXS показана также Guo и соавт. [165].

Потенциальным соединением для лечения БА является природный полифенол куркумин, обладающий сильной антиоксидантной активностью [166, 167]. Куркумин нейтрализует АФК и повышает уровни SOD, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФ-азы, глутатиона и ферментов митохондриального комплекса, защищает митохондрии от пероксинитрита [168–171]. Другое важное свойство куркумина – способность ингибировать олигомеризацию и образование фибрилл Аβ, а также Аβ-индуцированную нейротоксичность в мозге трансгенных мышей [172]. Куркумин прочно связывается с пептидами Аβ за счет широкого спектра межмолекулярных взаимодействий: водородных связей, гидрофобных взаимодействий, π-π-стекинга и катион-π-притяжения. Куркумин осуществляет π-π-взаимодействия с ароматическими остатками в Аβ (Phe4, Tyr10, Phe19 и Phe20) и катион-π-взаимодействия с катионными остатками (Arg5, Lys16 и Lys28) [173]. Zhao и соавт. изучали влияние



куркумина на стабильность димеров Аβ и обнаружили, что куркумин действует как разрушитель β-листо́в, снижая содержание β-слоев в олигомерах Аβ [174]. Кроме того, куркумин прочно связывается с преформой фибрилл Аβ, занимая связывающий карман внутри фибриллы, где образует водородные связи и гидрофобные взаимодействия с протофибриллами и вызывает структурные искажения [175–177]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* выявлен еще один механизм, с помощью которого куркумин снижает накопление и отложение Аβ, а именно, подавление экспрессии BACE1 [178, 179].

Гидроксированные производные монокарбонил-куркумина, содержащие циклогексанон, повышают уровень NER [180]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что куркумин обладает многоцелевой активностью и требует дальнейшего изучения.

В качестве другого перспективного соединения можно рассмотреть флавоноид силибинин (силибин), обладающий антиоксидантной активностью [181]. Силибинин взаимодействует с митохондриальной мембраной, препятствуя дисфункции изолированных митохондрий [182]. Введение сили-

**Таблица 1.** Потенциальные химические соединения для лечения болезни Альцгеймера, обладающие мультитаргетным действием

Название	Мишени, связанные с Аβ	Митохондриальные мишени	Основное действие	Ссылка
Эпигалло-катехин-3-галлат (EGCG)	NER; BACE1	АФК и NO	↓ отложение Аβ; ↓ ОС; ↑ обучение и память	[158] [160] [193]
Kai-Xin-San	NER	ПОЛ; SOD, GPx, CAT	↓ уровни Аβ; ↑ обучение и память; ↑ антиоксидантную систему	[163, 164]
Куркумин	Фибриллы и олигомеры Аβ; BACE1	АФК; SOD, GSH	предотвращает отложение Аβ; ↑ антиоксидантную систему; ↓ ОС	[178, 179] [216]
Силибинин	Гены APP и BACE; NER	ПОЛ; CAT, SOD, NO, GSH	↑ антиоксидантную систему; улучшает память животных	[183–187]
Кверцетин	APP, BACE, APH1 и PSEN1; ADAM10 и ADAM17	АФК, МДА, GPx и SOD	↓ дисфункцию митохондрий; ↓ уровни Аβ	[190–194]
Байкалейн	Аβ; стимулирует нейрогенез	ОС	↓ гибель нейронов; улучшая; ↑ память мышей	[197, 198]
Берберин	BACE1	АФК; SOD	↓ уровни Аβ; улучшает когнитивные функции мышей	[202]
Ресвератрол	APP; Аβ; микроглия	CAT, SOD, NO, GSH; ионы переходных металлов; АФК; PGC-1α	↓ агрегацию Аβ в гиппокампе и коре трансгенных мышей APP/PS1pa	[208, 209]
Феруловая кислота	≠ активность BACE1	SOD; ПОЛ; Drp1; Mfn-2	↓ образование Аβ; поддерживает функциональное состояние митохондрий	[214–216]
Идебенон	ADAM17 и NER; RAGE/каспаза-3	АФК	↓ отложение Аβ у мышей 5xFAD; ↓ митохондриальную дисфункцию	[217, 218]
α-Липоевая кислота	Аβ-фибриллы	АФК CAT, SOD, NO, GSH	↓ образование Аβ <i>in vitro</i> ; ↓ ОС	[219]
SS31	Аβ	Drp1 и Fis1; Mfn-1/2 и OPA1; PGC-1α и Nrf1/2	↓ образование Аβ; ↓ митохондриальную дисфункцию; ↑ митохондриальный биогенез	[220]
SkQ1	Аβ <sub>1-40</sub> и Аβ <sub>1-42</sub>	Drp1 и Mfn-2	↑ митохондриальный биогенез; ↑ память крыс OXYS; ↑ количество нейронов в областях CA1 и CA3 и в зубчатой извилине крыс OXYS; ↓ образование Аβ-отложений	[221]

Примечание: ↓ – снижает; ↑ – повышает; ≠ – ингибирует.

бинина снижает содержание МДА и повышает активность антиоксидантных ферментов CAT, SOD, оксида азота (NO) и глутатиона (GSH) [183–186]. Кроме антиоксидантной активности, силибинин способен уменьшать отложение Аβ в гиппокампе мышей APP/PS1, подавляя экспрессию генов APP и BACE1 и повышая уровень NER. Ранее обнаруженную неспособность силибинина проходить через ГЭБ удалось преодолеть инкапсулированием его в экзосомы, полученные из макрофагов (Exo-Slb). После проникновения в мозг мышей с БА Exo-Slb селективно взаимодействует с мономерами Аβ, препятствуя их агрегации, и эффективно улучшает память животных [187]. Изучено также действие силибинина, инкапсулированного в наночастицы сывороточного альбумина человека (САЧ). Показано, что нейропротекторная и антиоксидантная активность наночастиц силибинин-САЧ выше, чем у свободного силибинина [188]. Антиоксидантной и железохелатирующей активностями обладает еще один флавоноид – кверцетин, который также модулирует экспрессию генов и сигнальных путей [189]. Кверцетин защищает нейроны от действия H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> за счет снижения высвобождения лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровней АФК и МДА, одновременно повышая активность GPx и SOD [190]. Кверцетин уменьшает дисфункцию митохондрий, снижая образование АФК, восстанавливая потенциал митохондриальной мембраны и синтез АТФ; регулирует экспрессию AMP-активируемой протеинкиназы (АМПК), которая участвует в модулировании энергетического метаболизма; снижает отложение Аβ, способствует его выведению и регулирует процессинг APP [191]. Исследования на трансгенных мышках, моделирующих БА, показали, что кверцетин снижает уровни внеклеточного Аβ [192, 193]. Пероральное введение кверцетина крысам, у которых симптомы БА индуцировали AlCl<sub>3</sub>, уменьшало агрегацию Аβ в гиппокампе в результате снижения уровней экспрессии генов APP, BACE1, APH1 и PSEN1 и повышения уровней экспрессии генов ADAM10 и ADAM17 [194]. Флавоноиды таксифолин и изорамнетин ингибируют активность BACE1 и проявляют антиоксидантное действие [195]. Таксифолин ингибирует образование фибрилл Аβ *in vitro*, а также улучшает мозговой кровоток, облегчая выведение Аβ [196]. Байкалейн обладает рядом важных для нейропротектора фармакологических свойств, а именно, снижает окислительный стресс, ингибирует агрегацию Аβ, стимулирует нейрогенез [197]. Байкалейн также предотвращает Аβ-индуцированную атрофию нейронов и улучшал память мышшей [198]. Комбинация байкалейна и *транс*-халкона значи-

тельно снижала уровни АФК и Аβ<sub>1-42</sub> в клетках дрожжей, экспрессирующих Аβ<sub>1-42</sub>, не влияя на их рост [199]. Нейропротекторный механизм действия лутеолина заключается в прямом ингибировании АФК и активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ), а также в предотвращении накопления Аβ<sub>42</sub> [200].

Многочисленные исследования *in vivo*, проведенные за последнее время, показали нейропротекторное действие алкалоида хинолина – берберина [201]. Берберин ингибирует активность BACE1 и АХЭ, снижает уровень АФК, повышает уровень глутатиона, препятствует апоптозу и улучшает когнитивные функции [202, 203]. Внесение берберина в наноструктурированные липидные носители повысило его биодоступность и эффективность в эксперименте *in vivo* [204]. Установлено также, что еще один природный алкалоид – пиперин и его метаболиты – обладают способностью ингибировать BACE1, а также снижают уровень АФК, уменьшая повреждение митохондрий [205]. Сесквитерпеновый алкалоид гуперзин А (HupA) также обладает полифункциональной активностью: уменьшает накопление отложений Аβ в коре и гиппокампе, улучшает митохондриальные функции и ингибирует активность АХЭ у трансгенных мышшей APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> с моделью БА [206]. Аналоги HupA, синтезированные в последние годы, продемонстрировали еще более высокую эффективность [207].

Полифенол ресвератрол, как показано в многочисленных исследованиях, проявляет различную биологическую активность, включая антиоксидантную и нейропротекторную. Ресвератрол повышает экспрессию и активность антиоксидантных ферментов, связывает ионы переходных металлов и инактивирует свободные радикалы, а также улучшает функции митохондрий за счет повышения экспрессии и активации основного индуктора биогенеза митохондрий PGC-1α [208]. Ресвератрол снижает агрегацию отложений Аβ через активацию неамилоидогенного пути расщепления APP и выведения Аβ, а также активирует микроглию в гиппокампе и коре трансгенных мышшей APP/PS1 [209]. Перспективные соединения, проявляющие одновременно антиоксидантную активность и способность ингибировать BACE1, выявлены среди производных стирилбензамида [210], N-циклогексилимидазо[1,2-а]пиридина [211] и галогенированных производных триметоксикалона [212, 213].

Нейропротекторное действие феруловой кислоты (ФК) может определяться несколькими механизмами. ФК проявляет антиоксидантное и митопротекторное действие. На модели БА у мышшей показано, что введение ФК повышает активность SOD и снижает содержание МДА [215]. Кроме того, ФК

восстанавливает баланс между делением и слиянием митохондрий, регулируя работу белков деления и слияния (уменьшает экспрессию Drp1, увеличивая при этом экспрессию Mfn-2) [216] и уровня белка PGC-1 $\alpha$  [222]. Поддержание уровня PGC-1 предотвращает потерю потенциала митохондриальной мембраны и уменьшает Drp1-зависимое деление митохондрий. Второе важное действие – способность ингибировать BACE1, что предотвращает образование A $\beta$  [214]. Среди производных ФК также выявлены перспективные соединения с антиагрегационной и антиоксидантной активностями [223, 224].

Еще одно направление поиска препаратов от БА – исследование соединений, аналогичных эндогенным антиоксидантам. Так, антиоксидантом, одобренным FDA, является идебенон – аналог коэнзима Q10, способный проходить через гематоэнцефалический барьер. Идебенон ингибирует A $\beta$ -индуцированное образование АФК и митохондриальную дисфункцию [217]. Показано, что введение идебенона значительно снижает накопление отложений A $\beta$  у мышей 5xFAD за счет повышения уровней  $\alpha$ -секретазы ADAM17 и NEP, а также подавляет передачу сигналов RAGE/каспазы-3 [218]. Предшественник глутатиона N-ацетилцистеин (NAC) в экспериментах *in vitro* и *in vivo* снижал уровни A $\beta$ -пептида, фосфорилированного тау и маркеров окислительного стресса, улучшая когнитивные функции у животных [225].  $\alpha$ -Липоевая кислота ( $\alpha$ -ЛК), синтез которой с возрастом снижается, рассматривается как многообещающее средство для профилактики или лечения БА.  $\alpha$ -ЛК нейтрализует АФК, повышает уровень глутатиона, хелатирует переходные металлы, нарушает синтез A $\beta$  и способствует его выведению [219]. Кроме того,  $\alpha$ -ЛК действует как кофактор ферментов, способный регулировать метаболизм, выработку энергии и биогенез митохондрий [226]. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали, что комбинация омега-3-жирной кислоты и  $\alpha$ -ЛК замедляет снижение когнитивных функций у пациентов с БА при приеме препаратов в течение 12 месяцев [227].

Антиоксидантный пептид SS31 снижает образование A $\beta$ -пептида и восстанавливает митохондриальные и синаптические функции в мышечной модели БА [228]. Совместное применение этого пептида и ингибитора 1 деления митохондрий (Mdivi1) оказывает положительное действие на культивируемые клетки. Этот результат позволяет предположить, что комбинированное лечение антиоксидантами, воздействующими на митохондрии, может иметь более высокую эффективность [229]. Соединение SkQ (10(6'-plastoquinonyl) decylrhodamine 19), ко-

торое накапливается в основном в митохондриях нейронов, улучшает структурное и функциональное состояние органелл, тем самым предотвращает потерю нейронов, синаптические повреждения, снижает уровни A $\beta$  и гиперфосфорилирование тау-белка в гиппокампе, что, в свою очередь, приводит к улучшению обучаемости и памяти у животных [221].

Ингибиторы ABAD также являются перспективным направлением в поиске лекарственных средств от БА. Они предотвращают быстрое связывание A $\beta$  с ABAD в митохондриальном матриксе, в результате чего нормализуется работа PreP [230–234].

Таким образом, подход к конструированию и созданию нейротекторных лекарственных препаратов, основанный на объединении в одной молекуле различных фармакофорных фрагментов, способных воздействовать на мишени, связанные с протеинопатией и митохондриальной дисфункцией, рассматривается как перспективная и востребованная стратегия медицинской химии и фармакологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ввиду отсутствия эффективных препаратов для лечения болезни Альцгеймера, способных оказывать не только симптоматическое действие, но и радикально влиять на патологические каскады, на сегодняшний день актуальным остается направленный поиск и создание лекарственных средств для фармакологической коррекции данного нейрозаболевания. Для этого необходимо понимать не отдельные процессы патогенеза, а их взаимосвязь и взаимное влияние. Так, взаимодействие между митохондриями и A $\beta$  является тесно связанным процессом. Токсические формы A $\beta$  приводят к митохондриальной дисфункции за счет нарушения гомеостаза Ca<sup>2+</sup>, процессов слияния и деления митохондрий, импорта белков, увеличения проницаемости мембраны митохондрий и ингибирования комплексов дыхательной цепи митохондрий. С другой стороны, нарушение функционирования митохондрий приводит к развитию окислительного стресса, энергетическому коллапсу, запуску каскадов гибели клетки, что, в свою очередь, способствует процессингу белка-предшественника APP и приводит к агрегации и формированию  $\beta$ -амилоидных отложений. Таким образом, более точное представление о свойствах, которыми должны обладать потенциальные лекарственные препараты нейротекторной направленности, указывает, что необходимо сфокусировать внимание на объединении в одной молекуле фармакофорных фрагментов, способных воздействовать одновременно на каскады, связанные с протеинопатией и препятствующие дисфункции митохондрий.

В данном обзоре мы постарались объединить и проанализировать имеющиеся на сегодняшний день данные о роли взаимодействия Аβ с митохондриями в патогенезе болезни Альцгеймера, и проиллюстрировали эффективность поиска потенциальных нейропротекторных препаратов, нацеленных

на патологические процессы, связанные с протеинопатией и митохондриальной дисфункцией. ●

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 22-23-00995).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sengoku R. // *Neuropathology*. 2020. V. 40. № 1. P. 22–29.
- Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. // *Eur. J. Neurol*. 2018. V. 25. № 1. P. 59–70.
- Chen S., Jiang Q., Huang P., Hu C., Shen H., Schachner M., Zhao W. // *Brain. Res. Bull*. 2020. V. 162. P. 141–150.
- Scheltens P., Blennow K., Breteler M.M.B., de Strooper B., Frisoni G.B., Salloway S., Vander Flier W.M. // *Lancet*. 2016. V. 388. P. 505–517.
- Hardy J., Allsop D. // *Trends Pharmacol. Sci*. 1991. V. 12. P. 383–388.
- Winblad B., Amouyel P., Andrieu S., Ballard C., Brayne C., Brodaty H., Cedazo Minguez A., Dubois B., Edvardsson D., Feldman H., et al. // *Lancet. Neurol*. 2016. V. 15. P. 455–532.
- Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1842. № 8. P. 1219–1231.
- Stanciu G.D., Luca A., Rusu R.N., Bild V., Chiriac S.I.B., Solcan C., Bild W., Ababei D.C. // *Biomolecules*. 2020. V. 10. № 1. P. 40.
- Arnsten A.F.T., Datta D., Tredici K.D., Braak H. // *Alzheimer's Dement*. 2021. V. 17. № 1. P. 115–124.
- Cheignon C., Tomas M., Bonnefont-Rousselot D., Faller P., Hureau C., Collin F. // *Redox. Biol*. 2018. V. 14. P. 450–464.
- Pohanka M. // *Bratisl. Lek. Listy*. 2018. V. 119. № 9. P. 535–543.
- Tong B.C., Wu A.J., Li M., Cheung K.H. // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Res*. 2018. V. 1865. № 11. Pt B. P. 1745–1760.
- Akiyama H., Barger S., Barnum S., Bradt B., Bauer J., Cole G.M., Cooper N.R., Eikelenboom P., Emmerling M., Fiebich B.L., et al. // *Neurobiol. Aging*. 2000. V. 21. № 3. P. 383–421.
- Scheffer S., Hermkens D.M.A., van der Weerd L., de Vries H.E., Daemen M.J.A.P. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2021. V. 41. P. 1265–1283.
- Ward R.J., Zucca F.A., Duyn J.H., Crichton R.R., Zecca L. // *Lancet. Neurol*. 2014. V. 13. № 10. P. 1045–1060.
- Seaks C.E., Wilcock D.M. // *PLoS Pathog*. 2020. V. 16. № 11. P. e1008596.
- Asai M., Kawakubo T., Mori R., Nobuhisa I. // *Yakugaku. Zasshi*. 2017. V. 137. № 7. P. 801–805.
- An S.S., Bagyinszky E., Kim H.R., Seok J.W., Shin H.W., Bae S., Kim S., Youn Y.C. // *BMC Neurol*. 2016. V. 16. P. 71.
- Cai Y., An S.S., Kim S. // *Clin. Interv. Aging*. 2015. V. 10. P. 1163–1172.
- Sun L., Zhou R., Yang G., Shi Y. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. V. 114. № 4. P. E476–E485.
- Dai M.H., Zheng H., Zeng L.D., Zhang Y. // *Oncotarget*. 2018. V. 9. № 19. P. 15132–15143.
- Veugelen S., Saito T., Saido T.C., Chávez-Gutiérrez L., De Strooper B. // *Neuron*. 2016. V. 90. № 2. P. 410–416.
- Szaruga M., Munteanu B., Lismont S., Veugelen S., Horré K., Mercken M., Saido T.C., Ryan N.S., De Vos T., Savvides S.N., et al. // *Cell*. 2017. V. 170. № 3. P. 443–456.e14.
- Armstrong R.A. // *Folia. Neuropathol*. 2019. V. 57. № 2. P. 87–105.
- Tilokani L., Nagashima S., Paupe V., Prudent J. // *Essays Biochem*. 2018. V. 62. № 3. P. 341–360.
- Wang W., Zhao F., Ma X., Perry G., Zhu X. // *Mol. Neurodegener*. 2020. V. 15. № 1. P. 30.
- Wang Y., Xu E., Musich P.R., Lin F. // *CNS Neurosci. Ther*. 2019. V. 25. № 7. P. 816–824.
- Cheng H., Gang X., Liu Y., Wang G., Zhao X., Wang G. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2020. V. 318. № 5. P. E750–E764.
- Cai Q., Tamminen P. // *Front. Cell. Neurosci*. 2016. V. 10. P. 24.
- Del Prete D., Suski J.M., Oulès B., Debayle D., Gay A.S., Lacas-Gervais S., Bussiere R., Bauer C., Pinton P., Paterlini-Bréchet P., et al. // *Alzheimers Dis*. 2017. V. 55. № 4. P. 1549–1570.
- Heinemeyer T., Stemmet M., Bardien S., Neethling A. // *DNA Cell. Biol*. 2019. V. 38. № 1. P. 23–40.
- Cline E.N., Bicca M.A., Viola K.L., Klein W.L. // *J. Alzheimers Dis*. 2018. V. 64. P. 567–610.
- Chen G.F., Xu T.H., Yan Y., Zhou Y.R., Jiang Y., Melcher K., Xu H.E. // *Acta Pharmacol. Sin*. 2017. V. 38. № 9. P. 1205–1235.
- Tan J.Z.A., Gleeson P.A. // *J. Biol. Chem*. 2019. V. 294. № 5. P. 1618–1631.
- Nhan H.S., Chiang K., Koo E.H. // *Acta Neuropathol*. 2015. V. 129. № 1. P. 1–19.
- Habib A., Sawmiller D., Tan J. // *J. Neurosci. Res*. 2017. V. 95. № 4. P. 973–991.
- Fol R., Braudeau J., Ludewig S., Abel T., Weyer S.W., Roderer J.P., Brod F., Audrain M., Bemelmans A.P., Buchholz C.J., et al. // *Acta. Neuropathol*. 2016. V. 131. № 2. P. 247–266.
- Liu X., Liu Y., Ji S. // *Membranes (Basel)*. 2021. V. 11. № 12. P. 983.
- Bolduc D.M., Montagna D.R., Gu Y., Selkoe D.J., Wolfe M.S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. V. 113. № 5. P. E509–E518.
- Oikawa N., Walter J. // *Cells*. 2019. V. 8. № 3. P. 209.
- Bai X.C., Yan C., Yang G., Lu P., Ma D., Sun L., Zhou R., Scheres S.H., Shi Y. // *Nature*. 2015. V. 525. № 7568. P. 212–217.
- Hampel H., Vassar R., De Strooper B., Hardy J., Willem M., Singh N., Zhou J., Yan R., Vanmechelen E., De Vos A., et al. // *Biol. Psychiatry*. 2021. V. 89. № 8. P. 745–756.
- Anand B.G., Wu Q., Karthivashan G., Shejale K.P., Amidian S., Wille H., Kar S. // *Bioact. Mater*. 2021. V. 6. № 12. P. 4491–4505.
- Jarosz-Griffiths H.H., Noble E., Rushworth J.V., Hooper N.M. // *J. Biol. Chem*. 2016. V. 291. № 7. P. 3174–3183.
- Lauritzen I., Pardossi-Piquard R., Bourgeois A., Pagnotta S., Biferi M.G., Barkats M., Lacor P., Klein W., Bauer C., Checler F. // *Acta. Neuropathol*. 2016. V. 132. № 2. P. 257–276.
- van Gijsel-Bonnello M., Baranger K., Benech P., Rivera S., Khrestchatsky M., de Reggi M., Gharib B. // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 4. P. e0175369.
- Chadha S., Behl T., Sehgal A., Kumar A., Bungau S. // *Mitochondrion*. 2021. V. 56. P. 62–72.

48. Schützmann M.P., Hasecke F., Bachmann S., Zielinski M., Hänsch S., Schröder G.F., Zempel H., Hoyer W. // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. № 1. P. 4634.
49. Avendaño-Monsalve M.C., Ponce-Rojas J.C., Funes S. // *Biol. Chem.* 2020. V. 401. № 6–7. P. 645–661.
50. Hansson Petersen C.A., Alikhani N., Behbahani H., Wiehager B., Pavlov P.F., Alafuzoff I., Leinonen V., Ito A., Winblad B., Glaser E., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 35. P. 13145–13150.
51. Del Prete D., Suski J.M., Oulès B., Debayle D., Gay A.S., Lacas-Gervais S., Bussiere R., Bauer C., Pinton P., Paterlini-Bréchet P., et al. // *J. Alzheimers Dis.* 2017. V. 55. № 4. P. 1549–1570.
52. Araiso Y., Tsutsumi A., Qiu J., Imai K., Shiota T., Song J., Lindau C., Wenz L.S., Sakaue H., Yunoki K., et al. // *Nature.* 2019. V. 575. № 7782. P. 395–401.
53. Palmer C.S., Anderson A.J., Stojanovski D. // *FEBS. Lett.* 2021. V. 595. № 8. P. 1107–1131.
54. Cenini G., Rüb C., Bruderek M., Voos W. // *Mol. Biol. Cell.* 2016. V. 27. № 21. P. 3257–3272.
55. Zhang Z., Cui D., Zhang T., Sun Y., Ding S. // *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2020. V. 13. P. 1417–1428.
56. Area-Gomez E., Schon E.A. // *FASEB J.* 2017. V. 31. № 3. P. 864–867.
57. Yang S., Zhou R., Zhang C., He S., Su Z. // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020. V. 8. P. 571554.
58. Luan Y., Luan Y., Yuan R.X., Feng Q., Chen X., Yang Y. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. V. 2021. P. 4578809.
59. Wang N., Wang C., Zhao H., He Y., Lan B., Sun L., Gao Y. // *Cells.* 2021. V. 10. № 3. P. 657.
60. Weng T.Y., Tsai S.A., Su T.P. // *J. Biomed. Sci.* 2017. V. 24. № 1. P. 74.
61. Mangla A., Guerra M.T., Nathanson M.H. // *Cell. Calcium.* 2020. V. 85. P. 102132.
62. Shoshan-Barmatz V., Nahon-Crystal E., Shteinifer-Kuzmine A., Gupta R. // *Pharmacol. Res.* 2018. V. 131. P. 87–101.
63. Veeresh P., Kaur H., Sarmah D., Mounica L., Verma G., Kotian V., Kesharwani R., Kalia K., Borah A., Wang X., et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2019. V. 1457. № 1. P. 41–60.
64. Giacomello M., Pellegrini L. // *Cell. Death. Differ.* 2016. V. 23. № 9. P. 1417–1427.
65. Hedskog L., Pinho C.M., Filadi R., Ronnback A., Hertwig L., Wiehager B., Larssen P., Gellhaar S., Sandebring A., Westerlund M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 19. P. 7916–7921.
66. Manczak M., Reddy P.H. // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. № 23. P. 5131–5146.
67. Schreiner B., Hedskog L., Wiehager B., Ankarcrona M. // *J. Alzheimers Dis.* 2015. V. 43. № 2. P. 369–374.
68. Pera M., Larrea D., Guardia-Laguarta C., Montesinos J., Velasco K.R., Agrawal R.R., Xu Y., Chan R.B., Paolo G.D., Mehler M.F., et al. // *EMBO J.* 2017. V. 36. № 22. P. 3356–3371.
69. Area-Gomez E., de Groof A., Bonilla E., Montesinos J., Tanji K., Boldogh I., Pon L., Schon E.A. // *Cell Death Dis.* 2018. V. 9. № 3. P. 335.
70. Annunziata I., Sano R., d'Azzo A. // *Cell Death Dis.* 2018. V. 9. № 3. P. 328.
71. Cho Y.Y., Kwon O.H., Chung S. // *Molecules.* 2020. V. 25. № 23. P. 5490.
72. Brandimarti R., Hill G.S., Geiger J.D., Meucci O. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 15103.
73. Montesinos J., Pera M., Larrea D., Guardia-Laguarta C., Agrawal R.R., Velasco K.R., Yun T.D., Stavrovskaya I.G., Xu Y., Koo S.Y., et al. // *EMBO J.* 2020. V. 39. № 20. P. e103791.
74. Di Pardo A., Maglione V. // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 249.
75. Area-Gomez E., Del Carmen Lara Castillo M., Tambini M.D., Guardia-Laguarta C., de Groof A.J., Madra M., Ikenouchi J., Umeda M., Bird T.D., Sturley S.L., et al. // *EMBO J.* 2012. V. 31. № 21. P. 4106–4123.
76. Takuma K., Fang F., Zhang W., Yan S., Fukuzaki E., Du H., Sosunov A., McKhann G., Funatsu Y., Nakamichi N., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 47. P. 20021–20026.
77. Fang F., Yu Q., Arancio O., Chen D., Gore S.S., Yan S.S., Yan S.F. // *Hum. Mol. Genet.* 2018. V. 27. № 6. P. 1002–1014.
78. Piras S., Furfaro A.L., Domenicotti C., Traverso N., Marinari U.M., Pronzato M.A., Nitti M. // *Oxid. Med. Cell. Longevity.* 2016. V. 2016. P. 9348651.
79. Manczak M., Anekonda T.S., Henson E., Park B.S., Quinn J., Reddy P.H. // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. № 9. P. 1437–1449.
80. Hu W., Wang Z., Zheng H. // *J. Biol. Chem.* 2018. V. 293. № 33. P. 12681–12689.
81. Rhein V., Song X., Wiesner A., Ittner L.M., Baysang G., Meier F., Ozmen L., Bluethmann H., Dröse S., Brandt U., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 47. P. 20057–20062.
82. Pickett E.K., Koffie R.M., Wegmann S., Henstridge C.M., Herrmann A.G., Colom-Cadena M., Lleo A., Kay K.R., Vaught M., Soberman R., et al. // *J. Alzheimers Dis.* 2016. V. 53. № 3. P. 787–800.
83. Spires-Jones T.L., Hyman B.T. // *Neuron.* 2014. V. 82. № 4. P. 756–771.
84. Grimm A., Eckert A. // *J. Neurochem.* 2017. V. 143. № 4. P. 418–431.
85. Qin W., Haroutunian V., Katsel P., Cardozo C.P., Ho L., Buxbaum J.D., Pasinetti G.M. // *Arch. Neurol.* 2009. V. 66. № 3. P. 352–361.
86. Katsouri L., Lim Y.M., Blondrath K., Eleftheriadou I., Lombardero L., Birch A.M., Mirzaei N., Irvine E.E., Mazarakis N.D., Sastre M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. № 43. P. 12292–12297.
87. Katsouri L., Parr C., Bogdanovic N., Willem M., Sastre M. // *J. Alzheimers Dis.* 2011. V. 25. № 1. P. 151–162.
88. Motyl J., Wencel P.L., Cieslik M., Strosznajder R.P., Strosznajder J.B. // *Mol. Neurobiol.* 2018. V. 55. № 1. P. 727–740.
89. Mohamed J.S., Hajira A., Pardo P.S., Boriek A.M. // *Diabetes.* 2014. V. 63. № 5. P. 1546–1559.
90. Long J.M., Maloney B., Rogers J.T., Lahiri D.K. // *Mol. Psychiatry.* 2019. V. 24. № 3. P. 345–363.
91. Chen F.Z., Zhao Y., Chen H.Z. // *Int. J. Mol. Med.* 2019. V. 43. № 1. P. 91–102.
92. Kumar S., Reddy P.H. // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2020. V. 1866. № 12. P. 165937.
93. John A., Kubosumi A., Reddy P.H. // *Cells.* 2020. V. 9. № 6. P. 1345.
94. Wang Y., Liu N., Lu B. // *CNS. Neurosci. Ther.* 2019. V. 25. № 7. P. 859–875.
95. Pradeepkiran J.A., Reddy H.P. // *Ageing. Res. Rev.* 2020. V. 64. P. 101191.
96. Cai Q., Jeong Y.Y. // *Cells.* 2020. V. 9. № 1. P. 150.
97. Liu L., Liao X., Wu H., Li Y., Zhu Y., Chen Q. // *Antioxid. Redox Signal.* 2020. V. 32. № 12. P. 906–927.
98. Du F., Yu Q., Yan S., Hu G., Lue L.F., Walker D.G., Wu L., Yan S.F., Tieu K., Yan S.S. // *Brain.* 2017. V. 140. № 12. P. 3233–3251.
99. Vaillant-Beuchot L., Mary A., Pardossi-Piquard R., Bourgeois A., Lauritzen I., Eysert F., Kinoshita P.F., Cazareth J., Badot C., Fragaki K., et al. // *Acta. Neuropathol.* 2021. V. 141. № 1. P. 39–65.
100. Guillaud L., El-Agamy S.E., Otsuki M., Terenzio M. //

- Front. Mol. Neurosci. 2020. V. 13. P. 556175.
101. Cagin U, Duncan O.F, Gatt A.P, Dionne M.S., Sweeney S.T., Bateman J.M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. V. 112. № 44. P. E6000–E6009.
102. Wang Q, Tian J, Chen H, Du H, Guo L. // Neurobiol. Dis. 2019. V. 127. P. 410–418.
103. Tammineni P, Ye X., Feng T, Aikal D, Cai Q. // Elife. 2017. V. 6. P. e21776.
104. Pigino G., Morfini G., Pelsman A., Mattson M.P., Brady S.T., Busciglio J. // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 11. P. 4499–4508.
105. Yu S.B., Pekkurnaz G. // J. Mol. Biol. 2018. V. 430. № 21. P. 3922–3941.
106. Glancy B., Kim Y., Katti P., Willingham T.B. // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 541040.
107. Oliver D., Reddy P.H. // Cells. 2019. V. 8. № 9. P. 961.
108. Harland M., Torres S., Liu J., Wang X. // J. Neurosci. 2020. V. 40. № 8. P. 1756–1765.
109. Wang W., Yin J., Ma X., Zhao F., Siedlak S.L., Wang Z., Torres S., Fujioka H., Xu Y., Perry G., et al. // Hum. Mol. Genet. 2017. V. 26. № 21. P. 4118–4131.
110. Wang X., Su B., Siedlak S.L., Moreira P.I., Fujioka H., Wang Y., Casadesus G., Zhu X. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. № 49. P. 19318–19323.
111. Pradeepkiran J.A., Reddy A.P., Yin X., Manczak M., Reddy P.H. // Hum. Mol. Genet. 2020. V. 29. № 1. P. 49–69.
112. Eysert F., Kinoshita P.F., Mary A., Vaillant-Beuchot L., Checler F., Chami M. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 24. P. 9521.
113. Wang L., Gao J., Liu J., Siedlak S.L., Torres S., Fujioka H., Huntley M.L., Jiang Y., Ji H., Yan T., et al. // Cell Metab. 2018. V. 28. № 3. P. 400–414.e8.
114. Leal N.S., Schreiner B., Pinho C.M., Filadi R., Wiehager B., Karlström H., Pizzo P., Ankarcróna M. // J. Cell. Mol. Med. 2016. V. 20. № 6. P. 1686–1695.
115. Yu R., Liu T., Jin S.B., Ning C., Lendahl U., Nister M., Zhao J. // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 880.
116. Panes J.D., Godoy P.A., Silva-Grecchi T., Celis M.T., Ramirez-Molina O., Gavilan J., Munoz-Montecino C., Castro P.A., Moraga-Cid G., Yevenes G.E., et al. // Front. Pharmacol. 2020. V. 11. P. 709.
117. Manczak M., Reddy P.H. // Hum. Mol. Genet. 2012. V. 21. № 11. P. 2538–2547.
118. Kuruva C.S., Manczak M., Yin X., Ogunmokun G., Reddy A.P., Reddy P.H. // Hum. Mol. Genet. 2017. V. 26. № 17. P. 3375–3395.
119. Joshi A.U., Saw N.L., Shamloo M., Mochly-Rosen D. // Oncotarget. 2018. V. 9. № 5. P. 6128–6143.
120. Kim B., Park J., Chang K.T., Lee D.S. // Free. Radic. Biol. Med. 2016. V. 90. P. 184–194.
121. Kim D.I., Lee K.H., Gabr A.A., Choi G.E., Kim J.S., Ko S.H., Han H.J. // Biochim. Biophys. Acta. 2016. V. 1863. № 11. P. 2820–2834.
122. Kikuchi K., Kidana K., Tatebe T., Tomita T. // J. Cell. Biochem. 2017. V. 118. № 12. P. 4183–4190.
123. Jagust W. // Nat. Rev. Neurosci. 2018. V. 19. № 11. P. 687–700.
124. Tarasoff-Conway J.M., Carare R.O., Osorio R.S., Glodzik L., Butler T., Fieremans E., Axel L., Rusinek H., Nicholson C., Zlokovic B.V., et al. // Nat. Rev. Neurol. 2015. V. 11. № 8. P. 457–470.
125. Xin S.H., Tan L., Cao X., Yu J.T., Tan L. // Neurotox. Res. 2018. V. 34. № 3. P. 733–748.
126. Porter K.N., Sarkar S.N., Dakhllallah D.A., Vannoy M.E., Quintana D.D., Simpkins J.W. // Front. Aging. Neurosci. 2020. V. 12. P. 92.
127. Zuroff L., Daley D., Black K.L., Koronyo-Hamaoui M. // Cell. Mol. Life. Sci. 2017. V. 74. № 12. P. 2167–2201.
128. Brunetti D., Torsvik J., Dallabona C., Teixeira P., Stromwasser P., Fernandez-Vizarra E., Cerutti R., Reyes A., Preziuso C., D'Amati G., et al. // EMBO. Mol. Med. 2016. V. 8. № 3. P. 176–190.
129. Ciccone L., Shi C., di Lorenzo D., van Baelen A.C., Tonali N. // Molecules. 2020. V. 25. № 10. P. 2439.
130. Teixeira P.F., Masuyer G., Pinho C.M., Branca R.M.M., Kmiec B., Wallin C., Wärmländer S.K.T.S., Berntsson R.P., Ankarcróna M., Gräslund A., et al. // J. Mol. Biol. 2018. V. 430. № 3. P. 348–362.
131. Song E.S., Rodgers D.W., Hersh L.B. // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. P. 2335.
132. Song E.S., Jang H., Guo H.F., Juliano M.A., Juliano L., Morris A.J., Galperin E., Rodgers D.W., Hersh L.B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. V. 114. № 14. P. E2826–E2835.
133. Kurochkin I.V., Guarnera E., Wong J.H., Eisenhaber F., Berezovsky I.N. // Biochemistry. 2017. V. 56. № 1. P. 228–239.
134. Deprez-Poulain R., Hennuyer N., Bosc D., Liang W.G., Enée E., Marechal X., Charton J., Totobenazara J., Berte G., Jahklal J., et al. // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. 8250.
135. Wang L., Shi F.X., Xu W.Q., Cao Y., Li N., Li M., Wang Q., Wang J.Z., Tian Q., Yu L.K. // J. Alzheimers. Dis. 2018. V. 64. № 3. P. 957–971.
136. Nalivaeva N.N., Zhuravin I.A., Turner A.J. // Mech. Ageing. Dev. 2020. V. 192. P. 111363.
137. de Dios C., Bartolessis I., Roca-Agujetas V., Barbero-Camps E., Mari M., Morales A., Colell A. // Redox. Biol. 2019. V. 26. P. 101283.
138. Yamamoto N., Nakazawa M., Nunono N., Yoshida N., Obuchi A., Tanida M., Suzuki K., Ikeda-Matsuo Y., Sobue K. // Neurosci. Res. 2021. V. 166. P. 62–72.
139. Brunetti D., Catania A., Viscomi C., Deleidi M., Bindoff L.A., Ghezzi D., Zeviani M. // Biomedicines. 2021. V. 9. № 7. P. 833.
140. Fang D., Wang Y., Zhang Z., Du H., Yan S., Sun Q., Zhong C., Wu L., Vangavaragu J.R., Yan S., et al. // Hum. Mol. Genet. 2015. V. 24. № 18. P. 5198–5210.
141. Falkevall A., Alikhani N., Bhushan S., Pavlov P.F., Busch K., Johnson K.A., Eneqvist T., Tjernberg L., Ankarcróna M., Glaser E. // J. Biol. Chem. 2006. V. 281. № 39. P. 29096–29104.
142. Alikhani N., Ankarcróna M., Glaser E. // J. Bioenerg. Biomembr. 2009. V. 41. № 5. P. 447–451.
143. Alikhani N., Guo L., Yan S., Du H., Pinho C.M., Chen J.X., Glaser E., Yan S.S. // J. Alzheimers. Dis. 2011. V. 27. № 1. P. 75–87.
144. Chen J., Teixeira P.F., Glaser E., Levine R.L. // Free. Radic. Biol. Med. 2014. V. 77. P. 57–63.
145. Teixeira P.F., Pinho C.M., Branca R.M., Lehtiö J., Levine R.L., Glaser E. // Free. Radic. Biol. Med. 2012. V. 53. № 11. P. 2188–2195.
146. Xu Y.J., Mei Y., Qu Z.L., Zhang S.J., Zhao W., Fang J.S., Wu J., Yang C., Liu S.J., Fang Y.Q., et al. // Biomed. Res. Int. 2018. V. 2018. P. 4606752.
147. Hemmerová E., Špringer T., Křištofiková Z., Homola J. // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 16700.
148. Zakaria A., Hamdi N., Abdel-Kader R.M. // Mol. Neurobiol. 2016. V. 53. № 2. P. 1220–1228.
149. Xiao X., Chen Q., Zhu X., Wang Y. // Neurobiol. Aging. 2019. V. 81. P. 77–87.
150. Morsy A., Trippier P.C. // J. Med. Chem. 2019. V. 62. № 9. P. 4252–4264.
151. Reiss A.B., Arain H.A., Stecker M.M., Siegart N.M., Kas-

- selman L.J. // *Rev. Neurosci.* 2018. V. 29. № 6. P. 613–627.
152. Park I., Londhe A.M., Lim J.W., Park B.G., Jung S.Y., Lee J.Y., Lim S.M., No K.T., Lee J., Pae A.N. // *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 2017. V. 31. № 10. P. 929–941.
153. Rottenberg H., Hoek J.B. // *Aging. Cell.* 2017. V. 16. № 5. P. 943–955.
154. Marroquin L., Swiss R., Will Y. // *Curr. Protoc. Toxicol.* 2014. V. 60. № 1. P. 25.4.1–25.4.17.
155. Bhatia V., Sharma S. // *J. Neurol. Sci.* 2021. V. 421. P. 117253.
156. Guo L., Du H., Yan S., Wu X., McKhann G.M., Chen J.X., Yan S.S. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 1. P. e54914.
157. Nalivaeva N.N., Turner A.J. // *Br. J. Pharmacol.* 2019. V. 176. № 18. P. 3447–3463.
158. Chang X., Rong C., Chen Y., Yang C., Hu Q., Mo Y., Zhang C., Gu X., Zhang L., He W., et al. // *Exp. Cell. Res.* 2015. V. 334. № 1. P. 136–145.
159. Zhuravin I.A., Dubrovskaya N.M., Vasilev D.S., Kozlova D.I., Kochkina E.G., Tumanova N.L., Nalivaeva N.N. // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. № 6. P. 1387–1398.
160. Nan S., Wang P., Zhang Y., Fan J. // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2021. V. 15. P. 2013–2024.
161. Li H., Yu S., Fan T., Zhong Y., Gu T., Wu W., Wang X. // *Drug. Dev. Res.* 2020. V. 81. № 2. P. 206–214.
162. Wang N., Jia Y., Zhang B., Li Y., Murtaza G., Huang S., Liu X. // *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2020. V. 2020. P. 3862342.
163. Lyu W., Ouyang M., Ma X., Han T., Pi D., Qiu S. // *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2021. V. 2021. P. 5521739.
164. Xu Y.M., Wang X.C., Xu T.T., Li H.Y., Hei S.Y., Luo N.C., Wang H., Zhao W., Fang S.H., Chen Y.B., et al. // *Neural. Regen. Res.* 2019. V. 14. № 5. P. 794–804.
165. Guo S., Wang J., Wang Y., Zhang Y., Bi K., Zhang Z., Li Q. // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019. V. 2019. P. 1707218.
166. Farkhondeh T., Samarghandian S., Pourbagher-Shahri A.M., Sedaghat M. // *J. Cell. Physiol.* 2019. V. 234. № 10. P. 16953–16965.
167. Amalraj A., Pius A., Gopi S., Gopi S. // *J. Tradit. Complement. Med.* 2017. V. 7. № 2. P. 205–233.
168. Zia A., Farkhondeh T., Pourbagher-Shahri A.M., Samarghandian S. // *Biomed. Pharmacother.* 2021. V. 134. P. 111119.
169. Ege D. // *Materials (Basel).* 2021. V. 14. № 12. P. 3332.
170. Amato A., Terzo S., Mulè F. // *Antioxidants (Basel).* 2019. V. 8. № 12. P. 608.
171. Teter B., Morihara T., Lim G.P., Chu T., Jones M.R., Zuo X., Paul R.M., Frautschy S.A., Cole G.M. // *Neurobiol. Dis.* 2019. V. 127. P. 432–448.
172. Ege D. // *Materials (Basel).* 2021. V. 14. № 12. P. 3332.
173. Doytchinova I., Atanasova M., Salamanova E., Ivanov S., Dimitrov I. // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 9. P. 1323.
174. Zhao L.N., Chiu S.W., Benoit J., Chew L.Y., Mu Y. // *J. Phys. Chem. B.* 2012. V. 116. P. 7428–7435.
175. Ngo S.T., Li M.S. // *J. Phys. Chem B.* 2012. V. 116. P. 10165–10175.
176. Kundaikar H.S., Degani M.S. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2015. V. 86. P. 805–812.
177. Tavanti F., Pedone A., Menziani M.C. // *Molecules.* 2018. V. 23. P. 1320.
178. Zheng K., Dai X., Xiao N., Wu X., Wei Z., Fang W., Zhu Y., Zhang J., Chen X. // *Mol Neurobiol.* 2017. V. 54. № 3. P. 1967–1977.
179. Huang P., Zheng N., Zhou H.B., Huang J. // *Mol. Cell. Biochem.* 2020. V. 463. № 1–2. P. 161–173.
180. Matiadis D., Ng S.T., Chen E.H., Nigianni G., Vidali V.P., Canko A., Chen R.P., Sagnou M. // *Biomedicines.* 2021. V. 9. № 8. P. 955.
181. Amato A., Terzo S., Mulè F. // *Antioxidants (Basel).* 2019. V. 8. № 12. P. 608.
182. Esselun C., Bruns B., Hagl S., Grewal R., Eckert G.P. // *Antioxidants (Basel).* 2021. V. 10. № 10. P. 1520.
183. Bai D., Jin G., Zhang D., Zhao L., Wang M., Zhu Q., Zhu L., Sun Y., Liu X., Chen X., et al. // *J. Physiol. Sci.* 2019. V. 69. № 4. P. 643–652.
184. Saravanan K., Sugarthi S., Suganya S., Kumaradhas P. // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2021. V. 12. № 1. P. 15.
185. Shen L., Liu L., Li X.Y., Ji H.F. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019. V. 103. № 17. P. 7141–7149.
186. Wang X.-L., Lin F.-L., Xu W., Wang C., Wang Q., Jiang R.W. // *Eur. J. Pharmacol.* 2022. V. 288. P. 114938.
187. Huo Q., Shi Y., Qi Y., Huang L., Sui H., Zhao L. // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2021. V. 129. P. 112365.
188. Pan Q., Ban Y., Xu L. // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2021. V. 17. № 6. P. 1123–1130.
189. Alizadeh S.R., Ebrahimzadeh M.A. // *Phytother. Res.* 2022. V. 36. № 2. P. 778–807.
190. Ghafouri-Fard S., Shoorei H., Khanbabapour Sasi A., Taheri M., Ayatollahi S.A. // *Biomed. Pharmacother.* 2021. V. 141. P. 111847.
191. Khan H., Ullah H., Aschner M., Cheang W.S., Akkol E.K. // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 1. P. 59.
192. Zhang X.W., Chen J.Y., Ouyang D., Lu J.H. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 2. P. 493.
193. Maccioni R.B., Calfío C., González A., Lüttges V. // *Biomolecules.* 2022. V. 12. № 2. P. 249.
194. Elfiky A.M., Mahmoud A.A., Elreedy H.A., Ibrahim K.S., Ghazy M.A. // *Life. Sci.* 2021. V. 285. P. 119964.
195. Das S., Majumder T., Sarkar A., Mukherjee P., Basu S. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 165. P. 1323–1330.
196. Tanaka M., Saito S., Inoue T., Satoh-Asahara N., Ihara M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 6. P. 1992.
197. Li Y., Zhao J., Hölscher C. // *CNS Drugs.* 2017. V. 31. № 8. P. 639–652.
198. Shi J., Li Y., Zhang Y., Chen J., Gao J., Zhang T., Shang X., Zhang X. // *Front. Pharmacol.* 2021. V. 12. P. 794458.
199. Dhakal S., Ramsland P.A., Adhikari B., Macreadie I. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 17. P. 9456.
200. Ali F., Rahul, Jyoti S., Naz F., Ashafaq M., Shahid M., Siddique Y.H. // *Neurosci. Lett.* 2019. V. 692. P. 90–99.
201. Akbar M., Shabbir A., Rehman K., Akash M.S.H., Shah M.A. // *J. Food Biochem.* 2021. V. 45. № 10. P. e13936.
202. Liang Y., Ye C., Chen Y., Chen Y., Diao S., Huang M. // *ACS Chem. Neurosci.* 2021. V. 12. № 11. P. 1894–1904.
203. Fang Z., Tang Y., Ying J., Tang C., Wang Q. // *Chin. Med.* 2020. V. 15. P. 82.
204. Raju M., Kunde S.S., Auti S.T., Kulkarni Y.A., Wairkar S. // *Life Sci.* 2021. V. 285. P. 119990.
205. Azam S., Park J.Y., Kim I.S., Choi D.K. // *Biomedicines.* 2022. V. 10. № 1. P. 154.
206. Chetia P., Mazumder M.K., Mahanta S., De B., Choudhury M.D. // *Med. Hypotheses.* 2020. V. 142. № 2. P. 109839.
207. Miao S.X., Wan L.X., He Z.X., Zhou X.L., Li X., Gao F. // *J. Nat. Prod.* 2021. V. 84. № 8. P. 2374–2379.
208. Zhou D.D., Luo M., Huang S.Y., Saimaiti A., Shang A., Gan R.Y., Li H.B. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021. V. 2021. P. 9932218.
209. Noori T., Dehpour A.R., Sureda A., Sobarzo-Sanchez E., Shirooie S. // *Eur. J. Pharmacol.* 2021. V. 898. P. 173974.
210. Mphahlele M.J., Agbo E.N., More G.K., Gildenhuys S. // *Antioxidants (Basel).* 2021. V. 10. № 5. P. 647.
211. Haghhighijoo Z., Akrami S., Saeedi M., Zonouzi A., Iraj A.,

- Larijani B., Fakherzadeh H., Sharifi F., Arzaghi S.M., Mahdavi M., et al. // *Bioorg. Chem.* 2020. V. 103. P. 104146.
212. Vishal P.K., Oh J.M., Khames A., Abdelgawad M.A., Nair A.S., Nath L.R., Gambacorta N., Ciriaco F., Nicolotti O., Kim H., et al. // *Pharmaceutics*. 2021. V. 13. № 6. P. 850.
213. Singh N.A., Bhardwaj V., Ravi C., Ramesh N., Mandal A.K.A., Khan Z.A. // *Front. Aging Neurosci.* 2018. V. 10. P. 244.
214. Mori T., Koyama N., Tan J., Segawa T., Maeda M., Town T. // *J. Biol. Chem.* 2019. V. 294. № 8. P. 2714–2731.
215. Yue W., Xu W., Song Y.U., Chun W. // *Nat. Prod. Res. Dev.* 2017. V. 29. P. 762–766.
216. Qian W., Wei-wei Q., Jie-wen Z. // *Chin. Pharm. J.* 2019. V. 54. P. 703–710.
217. Wang H., Li L., Jia K., Wang Q., Sui S., Lin Y., He Y. // *Neuroreport*. 2020. V. 31. P. 1104–1110.
218. Lee H.J., Jeong H.R., Park J.H., Hoe H.S. // *Biology (Basel)*. 2021. V. 10. № 9. P. 938.
219. Kaur D., Behl T., Sehgal A., Singh S., Sharma N., Chigurupati S., Alhowail A., Abdeen A., Ibrahim S.F., Vargas-De-La-Cruz C., et al. // *Life. Sci.* 2021. V. 284. P. 119899.
220. Reddy P.H., Manczak M., Kandimalla R. // *Hum. Mol. Genet.* 2017. V. 26. № 8. P. 1483–1496.
221. Stefanova N.A., Muraleva N.A., Maksimova K.Y., Rudnitskaya E.A., Kiseleva E., Telegina D.V., Kolosova N. // *Aging (Albany NY)*. 2016. V. 8. № 11. P. 2713–2733.
222. Zafeer M.F., Firdaus F., Anis E., Mobarak Hossain M. // *Neurotoxicology*. 2019. V. 73. P. 246–257.
223. Lan J.S., Zeng R.F., Jiang X.Y., Hou J.W., Liu Y., Hu Z.H., Li H.X., Li Y., Xie S.S., Ding Y., Zhang T. // *Bioorg. Chem.* 2020. V. 94. P. 103413.
224. Benčekroun M., Pachón-Angona I., Luzet V., Martin H., Oset-Gasque M.J., Marco-Contelles J., Ismaili L. // *Bioorg. Chem.* 2019. V. 85. P. 221–228.
225. Costa M., Bernardi J., Fiuza T., Costa L., Brandão R., Pereira M.E. // *Chem. Biol. Interact.* 2016. V. 253. P. 10–17.
226. Dos Santos S.M., Romeiro C.F.R., Rodrigues C.A., Cerqueira A.R.L., Monteiro M.C. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. V. 2019. P. 8409329.
227. Shinto L., Quinn J., Montine T., Dodge H.H., Woodward W., Baldauf-Wagner S., Waichunas D., Bumgarner L., Bourdette D., Silbert L., et al. // *J. Alzheimers. Dis.* 2014. V. 38. № 1. P. 111–120.
228. Reddy P.H., Manczak M., Kandimalla R. // *Hum. Mol. Genet.* 2017. V. 26. № 8. P. 1483–1496.
229. Reddy P.H., Manczak M., Yin X., Reddy A.P. // *J. Alzheimers Dis.* 2018. V. 62. № 4. P. 1549–1565.
230. Hroch L., Benek O., Guest P., Aitken L., Soukup O., Janockova J., Musil K., Dohnal V., Dolezal R., Kuca K., et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. V. 26. № 15. P. 3675–3678.
231. Aitken L., Benek O., McKelvie B.E., Hughes R.E., Hroch L., Schmidt M., Major L.L., Vinklarova L., Kuca K., Smith T.K., et al. // *Molecules*. 2019. V. 24. № 15. P. 2757.
232. Benek O., Hroch L., Aitken L., Dolezal R., Guest P., Benkova M., Soukup O., Musil K., Kuca K., Smith T.K., et al. // *Med. Chem.* 2017. V. 13. № 4. P. 345–358.
233. Xiao X., Chen Q., Zhu X., Wang Y. // *Neurobiol. Aging*. 2019. V. 81. P. 77–87.
234. Yao J., Du H., Yan S., Fang F., Wang C., Lue L.F., Guo L., Chen D., Stern D.M., Moore F.J., et al. // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 6. P. 2313–2320.