

ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО БИОГЕНЕЗА И МИТОФАГИИ В ТКАНЯХ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И ГИППОКАМПА У КРЫС WISTAR В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© Поздняков Д.И., Вихорь А.А.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета (ПМФИ – филиал ВолГМУ)

Россия, 357532, Старовопольский край, г. Пятигорск, пр-т Калинина, д. 11

Цель – изучить изменение процессов митохондриального биогенеза и митофагии в коре больших полушарий и гиппокампе у крыс Wistar обоего пола в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера.

Материалы и методы. Болезнь Альцгеймера воспроизводили у самцов и самок крыс Wistar путем инъекции агрегатов β -амилоида 1-42 в СА1 часть гиппокампа. После 30 дней экспозиции крыс декапитировали, извлекали головной мозг, выделяли гиппокамп и кору больших полушарий с дальнейшим получением митохондриальной фракции, в которой оценивали изменение активности сукцинатдегидрогеназы, цитохром-с-оксидазы (биомаркеры митохондриального биогенеза) и цитратсинтазы (биомаркера митофагии) спектрофотометрическим методом.

Результаты. Установлено, что у крыс Wistar обоего пола в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера по сравнению с ложнооперированными животными отмечается снижение активности сукцинатдегидрогеназы, цитохром-с-оксидазы и цитратсинтазы как в коре больших полушарий, так и в гиппокампе. При этом пол-ассоциированных отличий активности изучаемых ферментов в гиппокампе не зафиксировано, тогда как в коре больших полушарий активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы у крыс самок была ниже, чем у самцов, на 23,4% ($p < 0,05$) и 25,3% ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Проведенное исследование показало, что у крыс Wistar отмечаются пол-ассоциированные отличия реакций митохондриального биогенеза в коре больших полушарий, в то время как в гиппокампе достоверных отличий в реакциях митофагии и биогенеза митохондрий у крыс самок и самцов Wistar не установлено.

Ключевые слова: митофагия; митохондриальный биогенез; болезнь Альцгеймера; крысы.

Поздняков Дмитрий Игоревич – канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdnjackow.dmitry@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Вихорь Анастасия Алексеевна – студент, ПМФИ – филиал ВолГМУ, г. Пятигорск. ORCID iD: 0009-0009-9892-0326. E-mail: nastyavichori@gmail.com

Нейродегенеративные заболевания представляют собой группу гетерогенных расстройств центральной нервной системы, в основе которых лежит прогрессирующая гибель нейронов с потерей функции определенных отделов. Заболеваемость нейродегенеративными патологиями постоянно увеличивается, причем данные состояния уже выходят за рамки возраст-ассоциированных заболеваний и все чаще регистрируются у лиц молодого возраста [1]. Согласно данным, представленным Scheltens et al., 2021, самой распространенной формой нейродегенеративной патологии является болезнь Альцгеймера (БА), на долю которой приходится подавляющее большинство случаев развития деменции [2]. БА – сложное и многофакторное заболевание, этиопатогенез которого определяется совокупностью генетических и эпигенетических факторов, некоторые из которых могут быть успешно скорректированы фармакологически [3]. Одним из таких факторов является митохондриальная дисфункция, отражающая положения гипотезы «митохондриального каскада» развития БА [4]. Известно, что при БА нарушение функции митохондрий реализуется в дефиците активности комплексов митохондриальной дыхательной цепи, пи-

руватдегидрогеназного комплекса, повышении образования активных форм кислорода (АФК) и интенсификации апоптотического сигнала [5]. Также необходимо подчеркнуть, что особое место в патогенезе митохондриальной дисфункции в условиях БА играет подавление процессов митохондриального биогенеза и митофагии [6]. Митохондриальный биогенез является адаптационным процессом, направленным на самообновление пула митохондрий клетки в ответ на различные патологические стрессоры, ведущим из которых является дефицит энергии. При БА образующиеся в ходе расщепления белка предшественника амилоида фрагменты β -амилоида ($A\beta$) подавляют сигнальный путь АМФК-SIRT-1, а также PGC-1 α , что ведет к угнетению митохондриального биогенеза и, соответственно, к снижению количества функционально активных митохондрий, усугубляя энергодефицит [7]. Процессом, альтернативным митохондриальному биогенезу и обеспечивающим митохондриальный гомеостаз, является митофагия. Митофагия представляет собой процесс элиминации поврежденных митохондрий клетки посредством их лизосомальной деградации. В условиях БА при накоплении в клетке фрагментов $A\beta$ отмечается «митофагическая дисфункция», со-

проводимая накоплением дефектных митохондрий, склонных к генерации АФК. Образующиеся АФК интенсифицируют повреждение клеточных мембран, вызывая ускоренный протеолиз белка предшественника амилоида с образованием патологичных форм А β , замыкая тем самым «порочный круг» БА [8]. В совокупности нарушение процессов митофагии и биогенеза митохондрий и в целом митохондриального гомеостаза приводит к истощению пула АТФ в клетке, в результате чего отмечается дисбаланс активности АТФ-зависимых мембранных транспортеров нейротрансмиттеров, что приводит к синаптической дисфункции [9]. Таким образом, аномалии митохондриального биогенеза и митофагии можно считать связующим звеном трех господствующих на данный момент гипотез патогенеза БА: митохондриальной, синаптической и амилоидогенной. Учитывая данный факт, процессы митофагии и биогенеза митохондрий стали объектом пристального изучения мирового научного сообщества, в том числе и в контексте их фармакологической регуляции. Однако подавляющее большинство исследований сосредоточено на оценке генетических факторов риска либо особенностей внутриклеточных трансдукционных сигналов, приводящих к митохондриальным нарушениям. Зональным или гендерным особенностям аномалий митофагии и митохондриального биогенеза отводится второстепенная роль. В значительной части исследований указанные процессы изучаются только в гиппокампе животных без сопутствующего их анализа в других структурах головного мозга. Пол-зависимые изменения биогенеза митохондрий и митофагии оцениваются в контексте постнатальных ишемически-гипоксических нарушений, как было продемонстрировано Louwagie et al., 2020 [10] и Demarest et al., 2016 [11]. В связи с этим актуальным можно считать изучение гендерных и зональных особенностей изменения процессов митофагии и митохондриального биогенеза при БА.

Цель исследования: изучить изменение процессов митохондриального биогенеза и митофагии в гиппокампе и коре больших полушарий у крыс Wistar обоего пола с экспериментальной БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве биологической модели в данной работе использованы 40 половозрелых крыс Wistar (20 самцов и 20 самок) массой тела 200-220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Во время эксперимента животные содержались в стандартных

условиях в полипропиленовых клетках по 5 особей. Полнорационный корм и воду животные получали *ad libitum*. 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. Животные были разделены на 2 равные группы (не более 10% отклонения в группе по массе тела): ЛО – ложнооперированные животные ($n=20$, 10 самок и 10 самцов) и БА – группа крыс, которой воспроизводили экспериментальную БА ($n=20$, 10 самок и 10 самцов).

БА воспроизводили у анестезированных хлоралгидратом крыс (350 мг/кг, внутривенно) путем прямого введения агрегатов А β_{1-42} в СА1 часть гиппокампа (переднезадняя – 3,8 мм, медиально-латеральная – 2 мм, дорсально-вентральная – 2,6 мм от брегмы). Введение осуществляли с использованием аппарата RWD Life Science (КНР). Стереотаксические координаты определены согласно Paxinos, 2014 [12]. Агрегаты А β_{1-42} (Sigma-Aldrich, Германия) получали путем растворения А β_{1-42} в смеси диметилсульфоксида (Вектон, Россия) и фосфатно-солевого буферного раствора в соотношении 1:10 при температуре 4°C и $\text{pH}=7,4$. Далее полученные агрегаты вводили согласно указанным координатам в конечной концентрации 1 ммоль/л и объеме 5 мкл. Игла оставалась в месте инъекции в течение 5 мин., после чего ее извлекали. Рану ушивали и обрабатывали 10% раствором повидон-йода [13]. После операции животных оставляли под согревающей лампой до пробуждения. К ЛО группе крыс применялись все последовательные хирургические манипуляции, исключая введение агрегатов А β . Время экспозиции составило 30 дней, после чего животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией, извлекали головной мозг, выделяя кору больших полушарий (масса навески 300 мг) и гиппокамп (масса навески 30 мг), которые гомогенизировали в буферной системе, состоящей из 0,1% раствора 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 в течение 2 мин. при 1100g. Полученный супернатант 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 18000g. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и повторно центрифугировали

в течение 5 мин. при 10000 g. Во вторичном супернатанте оценивали изменение активности ферментов-биомаркеров митохондриального биогенеза – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохром-с-оксидазы (CoX) [14], а также митофагии – активности цитратсинтазы (ЦС) [15]. Активность СДГ оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинатзависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм. Активность CoX определяли спектрофотометрически в ходе реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии цианида калия при 500 нм. 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. Активность выражали в единицах действия (Ед) в пересчете на концентрацию белка в образце (мг), которую определяли по методу Бредфорда [17, 17]. Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групповых средних применяли непараметрические методы: U-тест Манна-Уитни. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты экспериментов обрабатывали с помощью программы Statplus 7.0, (Analystsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было показано, что у крыс-самцов с экспериментальной БА отмечено снижение активности СДГ, CoX и ЦС в коре больших полушарий (табл. 1) в сравнении с ЛО животными на 65,4% ($p < 0,05$); 80,9% ($p < 0,05$) и 32,2% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как у крыс-самок активность данных ферментов уменьшилась на 74,6% ($p < 0,05$); 85,8% ($p < 0,05$) и 24,5% ($p < 0,05$) соответственно. Также стоит отметить, что активность СДГ и CoX у крыс-самок с экспериментальной БА была достоверно ниже, чем у крыс-самцов, на 23,4% ($p < 0,05$) и 25,3% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как активность ЦС статистически значимо не изменилась (табл. 1). Достоверных отличий активности СДГ, CoX и ЦС у ЛО крыс самок и самцов в ходе анализа полученных результатов установлено не было.

В митохондриальной фракции гиппокампа (табл. 2) животных с БА было установлено снижение активности СДГ, CoX и ЦС по отношению к ЛО крысам: у самцов – на 80,3% ($p < 0,05$); 87,9% ($p < 0,05$) и 49,7% ($p < 0,05$), у самок – на 74,1% ($p < 0,05$); 91,6% ($p < 0,05$) и 78,2% ($p < 0,05$) соответственно. При этом достоверных отличий активности анализируемых ферментов в митохон-

дриальной фракции гиппокампа у крыс самок и самцов с экспериментальной БА установлено не было. Также необходимо отметить, что активность СДГ, ЦС и CoX в гиппокампе как ЛО крыс, так и животных с БА была статистически значимо ниже таковой в митохондриальной фракции коры больших полушарий.

Проведенное исследование показало, что у крыс в условиях экспериментальной БА отмечаются пол-ассоциированные отличия в реакциях митохондриального биогенеза, причем наиболее выраженные изменения отмечены в коре больших полушарий. Так у крыс самок по сравнению с самцами наблюдалась более низкая активность СДГ и CoX, что может объясняться особенностями патогенетического действия Аβ на нейроны. Lennol et al., 2021, продемонстрировали, что Аβ в культуре астроцитов способствует активации окислительного стресса и нейровоспаления, причем клетки женского фенотипа были более восприимчивы к негативному воздействию, чем астроциты мужского фенотипа [17]. Учитывая, что между реакциями нейровоспаления, окислительного стресса и митохондриального биогенеза имеется прямая взаимосвязь, то Аβ-индуцированные цитотоксические реакции, вероятнее, будут более выражены в клетках головного мозга у крыс самок. Также важно учитывать комплексное действие андрогенов на митохондриальный гомеостаз. Известно, что андрогены в отличие от эстрогенов могут увеличивать транскрипцию PGC1α, что ведет к повышению реакции митохондриального биогенеза и на патогенетическом уровне в некоторой степени подавляет Аβ-индуцированную цитотоксичность [18].

В то же время сохранение реакций митофагии на одном уровне у крыс обоего пола может объясняться эффектом «эстроген-зависимой митохондриальной нейропротекции». Например, Simpkins et al., 2010, показали эстроген-зависимое увеличение интенсивности ERK, MAPK и p38-зависимых трансдукционных сигналов, приводит к усилению митофагии. Также было показано, что эстрогены повышают интенсивность реакций окислительного фосфорилирования за счет прямой активации митохондриального суперкомплекса IV, а также подавления делеции электронов на уровне комплекса III. Но при этом повышения синтеза митохондриальных белков отмечено не было [19]. Отличие интенсивности реакций митофагии и митохондриального биогенеза в коре больших полушарий и гиппокампе, вероятно, связано с интенсивностью и временем воздействия агрегатов Аβ, что объясняется особенностями экспериментальной модели, в частности, прямым введением Аβ в ткань гиппокампа.

Таблица 1

Table 1

Изменение активности ферментов-биомаркеров митохондриального биогенеза и митофагии в коре больших полушарий у крыс с экспериментальной БА.

Changes in the activity of enzyme-biomarkers of mitochondrial biogenesis and mitophagy in the cerebral cortex in rats with an experimental AD

Группа Group	СДГ, Ед/мг белка Succinate dehydrogenase, units / protein mg	ЦС, Ед/мг белка Citrate synthase, units / protein mg	СОХ, Ед/мг белка COX, units / protein mg
ЛО / SO ♂	4.56 (2.78-7.34)	8.29 (7.57-8.63)	4.56 (4.41-4.72)
ЛО / SO ♀	4.77 (3.29-8.21)	8.31 (8.26-8.69)	4.77 (4.68-4.98)
БА / AD ♂	1.58 (0.61-2.61)#	1.59 (1.48-1.66)#	3.09 (2.66-3.52)#
БА / AD ♀	1.21 (1.06-3.33)*Δ	1.18 (1.13-1.21)*Δ	3.60 (3.39-3.72)*

Примечание: здесь и далее: ЛО – ложнооперированные животные; БА – группы с экспериментальной болезнью Альцгеймера. Данные представлены в виде Ме (медиана) Q1-Q3 (квартильный размах); * – достоверно относительно ЛО животных самок (U-тест Манна-Уитни, $p < 0.05$); # – достоверно относительно ЛО животных самцов (U-тест Манна-Уитни, $p < 0.05$); Δ – достоверно относительно БА группы самцов (U-тест Манна-Уитни, $p < 0.05$).

Note: Here and further: SO – sham operated animals; AD – groups with experimental Alzheimer's disease, SDH – succinate dehydrogenase. The data are presented in the form of Me (median) Q1-Q3 (quartile range); * – reliably relative to the SO of female animals (U-Mann-Whitney test, $p < 0.05$); # – reliably relative to the SO of male animals (U-Mann-Whitney test, $p < 0.05$); Δ – reliably relative to AD of the male group (Mann-Whitney U-test, $p < 0.05$).

Таблица 2

Table 2

Изменение активности ферментов-биомаркеров митохондриального биогенеза и митофагии в гиппокампе у крыс с экспериментальной БА.

Changes in the activity of enzyme-biomarkers of mitochondrial biogenesis and mitophagy in the hippocampus in rats with an AD.

Группа Group	СДГ, Ед/мг белка Succinate dehydrogenase, units / protein mg	ЦС, Ед/мг белка Citrate synthase, units / protein mg	СОХ, Ед/мг белка COX, units / protein mg
ЛО / SO ♂	1,27 (1,25-1,39) α	3,66 (3,35-3,89) α	3,44 (3,17-3,69) α
ЛО / SO ♀	1,08 (0,88-1,51) α	4,98 (4,37-5,14) α	4,36 (4,11-4,37) α
БА / AD ♂	0,25 (0,18-0,32)# α	0,44 (0,37-0,59)# α	1,73 (1,66-1,82)# α
БА / AD ♀	0,28 (0,23-0,31)* α	0,41 (0,36-0,49)* α	1,76 (1,42-2,09)* α

Примечание: α – достоверно относительно соответствующих показателей коры больших полушарий (U-тест Манна-Уитни, $p < 0.05$).

Note: α – significantly relative to the corresponding parameters in the cerebral cortex (Mann-Whitney U-test, $p < 0.05$).

Таким образом, наиболее существенные изменения реакций митофагии и митохондриального биогенеза наблюдались в гиппокампе крыс обоего пола, тогда как в коре больших полушарий были зафиксированы определенные ползависимые отличия. При этом в коре больших полушарий у крыс-самок отмечалось более выраженное угнетение процесса митохондриального биогенеза, тогда как в реакциях митофагии значимых гендерных отличий установлено не было. В совокупности проведенное исследование показало, что крысы-самки Wistar более восприимчивы к цитотоксическому воздействию Аβ, чем крысы-самцы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа была одобрена Локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол № 8 от 07.07.2023). Исследование соответствовало положениям Директивы ЕС 2010/63.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Поздняков Д.И. – разработка концепции и дизайна, планирование исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи; Вихорь А.А. – разработка концепции и дизайна, сбор данных, анализ литературы, подготовка рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agnello L., Ciaccio M. Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12854. DOI: 10.3390/ijms232112854.
2. Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M., Holstege H., Chételat G., Teunissen C.E., Cummings J., van der Flier W.M. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577–1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
3. Zhang X.X., Tian Y., Wang Z.T., Ma Y.H., Tan L., Yu J.T. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):313–321. DOI: 10.14283/jpad.2021.15.
4. Wu Y., Chen M., Jiang J. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling. *Mitochondrion*. 2019;49:35–45. DOI: 10.1016/j.mito.2019.07.003.
5. Abyadeh M., Gupta V., Chitranshi N., Gupta V., Wu Y., Saks D., Wander Wall R., Fitzhenry M.J., et al. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease – a proteomics perspective. *Expert Rev Proteomics*. 2021;18(4):295–304. DOI: 10.1080/14789450.2021.1918550.
6. Li P.A., Hou X., Hao S. Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration. *J Neurosci Res*. 2017;95(10):2025–2029. DOI: 10.1002/jnr.24042.
7. Dong W., Wang F., Guo W., Zheng X., Chen Y., Zhang W., Shi H. Aβ₂₅₋₃₅ Suppresses Mitochondrial Biogenesis in Primary Hippocampal Neurons. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(1):83–91. DOI: 10.1007/s10571-015-0222-6.
8. Shefa U., Jeong N.Y., Song I.O., Chung H.J., Kim D., Jung J., Huh Y. Mitophagy links oxidative stress conditions and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2019;14(5):749–756. DOI: 10.4103/1673-5374.249218.
9. Reddy P.H., Oliver D.M. Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2019;8(5):488. DOI: 10.3390/cells8050488.
10. Louwagie E.J., Larsen T.D., Wachal A.L., Gandy T.C.T., Eclov J.A., Rideout T.C., Kern K.A., Cain J.T., et al. Age and Sex Influence Mitochondria and Cardiac Health in Offspring Exposed to Maternal Glucolipotoxicity. *iScience*. 2020;23(11):101746. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101746.
11. Demarest T.G., Waite E.L., Kristian T., Puche A.C., Waddell J., McKenna M.C., Fiskum G. Sex-dependent mitophagy and neuronal death following rat neonatal hypoxia-ischemia. *Neuroscience*. 2016;335:103–113. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.026.
12. Paxinos G., Watson J. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th Edition. New York: Academic Press;2013.
13. 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;(109):53308. DOI: 10.3791/53308.
14. Ju J.S., Jeon S.I., Park J.Y., Lee J.Y., Lee S.C., Cho K.J., Jeong J.M. Autophagy plays a role in skeletal muscle mitochondrial biogenesis in an endurance exercise-trained condition. *J Physiol Sci*. 2016 Sep;66(5):417–430. DOI: 10.1007/s12576-016-0440-9.
15. Ding W.X., Yin X.M. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis. *Biol Chem*. 2012;393(7):547–564. DOI: 10.1515/hsz-2012-0119.
16. Lennol M.P., Canelles S., Guerra-Cantera S., Argente J., García-Segura L.M., de Ceballos M.L., Chowen J.A., Frago L.M. Amyloid-β₁₋₄₀ differentially stimulates proliferation, activation of oxidative stress and inflammatory responses in male and female hippocampal astrocyte cultures. *Mech Ageing Dev*. 2021;195:111462. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111462.
17. Yan W., Zhang T., Kang Y., Zhang G., Ji X., Feng X., Shi G. Testosterone ameliorates age-related brain mitochondrial dysfunction. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(12):16229–16247. DOI: 10.18632/aging.203153.
18. Simpkins J.W., Yi K.D., Yang S.H., Dykens J.A. Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(10):1113–1120. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.11.013.

Поступила в редакцию 02.03.2024

Подписана в печать 25.11.2024

Для цитирования: Поздняков Д.И., Вихорь А.А. Изменение реакций митохондриального биогенеза и митофагии в тканях коры больших полушарий и гиппокампа у крыс Wistar в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера. *Человек и его здоровье*. 2024;27(3):92–97. DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/10. EDN: VDVYUN.

CHANGES IN THE REACTION OF MITOCHONDRIAL BIOGENESIS AND MITOPHAGY IN THE TISSUES OF THE CEREBRAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS IN WISTAR RATS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE

© Pozdnyakov D.I., Vikhor A.A.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd state Medical University
(PMPI – branch of VolgSMU)

11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Stavropol krai, 357532, Russian Federation

Objective – to evaluate changes in the processes of mitochondrial biogenesis and mitophagy in the cerebral cortex and hippocampus in Wistar rats of both genders in experimental Alzheimer's disease.

Materials and methods. Alzheimer's disease was modeled in male and female Wistar rats by injection of β -amyloid aggregates 1-42 into the CA1 hippocampal part. After 30 days of exposure, the rats were decapitated, the brain was extracted, the hippocampus and cerebral cortex were isolated with further reception of the mitochondrial fraction, in which changes in the activity of succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase (biomarkers of mitochondrial biogenesis) and citrate synthase (biomarker of mitophagy) were evaluated by spectrophotometric method.

Results. It was found that in Wistar rats of both genders under conditions of experimental Alzheimer's disease, compared to sham operated animals, there is a decrease in the activity of succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase and citrate synthase, both in the cerebral cortex and in the hippocampus were observed. At the same time, there were no gender differences in the activity of the studied enzymes in the hippocampus, whereas in the cerebral cortex, the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome c oxidase in female rats was lower than in males by 23.4% ($p<0.05$) and 25.3% ($p<0.05$), respectively.

Conclusion. The study showed that in Wistar rats there are gender differences in the reactions of mitochondrial biogenesis in the cerebral cortex, while in the hippocampus there are no significant differences in the reactions of mitophagy and mitochondrial biogenesis in female and male Wistar rats.

Keywords: mitophagy; mitochondrial biogenesis; Alzheimer's disease; rats.

Pozdnyakov Dmitry I. – Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology, PMPI – branch of VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru (corresponding author)

Vikhor Anastasia A. – Student, PMPI – branch of VolgSMU, Pyatigorsk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0009-9892-0326. E-mail: nastyavichori@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The work was approved by the Local Ethical Committee of the PMFI (Protocol No. 8 dated 07.07.2023). The study was in accordance with the provisions of the EU Directive 2010/63

AUTHORS CONTRIBUTION

Pozdnyakov D.I. – development of the concept and design, research planning, analysis and interpretation of the data obtained, preparation of the manuscript, approval of the final version of the manuscript; Vikhor A.A. - development of the concept and design, data collection, literature analysis, preparation of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.

Received 02.03.2024

Accepted 25.11.2024

For citation: Pozdnyakov D.I., Vikhor A.A. Changes in the reaction of mitochondrial biogenesis and mitophagy in the tissues of the cerebral cortex and hippocampus in wistar rats under conditions of experimental Alzheimer's disease. *Humans and their health*. 2024;27(3):92–97. DOI: 10.21626/vestnik/2024-3/10. EDN: VDVYUN.