

Митохондриальный каскад при спорадической форме болезни Альцгеймера в эксперименте

Д.И. Поздняков

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ,
Ставропольский край, Россия
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Резюме. Патологические реакции митохондриального каскада являются значимой составляющей патогенеза нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера, и могут служить базисом для нейропротекторного вмешательства, что предполагает актуальность их изучения.

Цель исследования. Оценить зависимость изменения показателей митохондриальной функции от меняющегося содержания тау-белка в гиппокампе крыс в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера спорадического типа.

Материал и методы. Болезнь Альцгеймера моделировали у крыс Wistar путем введения фрагментов A β ₁₋₄₂ в СА1-часть гиппокампа. Через 60 дней экспозиции у крыс оценивали развитие когнитивного дефицита в тесте Y-образного лабиринта. Когнитивный дефицит у животных оценивали по изменению числа спонтанных чередований рукавов лабиринта. В гиппокампе животных оценивали концентрацию АТФ, тау-протеина, митохондриального пероксида водорода и активность ферментов: аконитазы, цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы, сукцинатдегидрогеназы. Также регистрировали величину митохондриального мембранного потенциала. Содержание АТФ и тау-белка определяли методом иммуноферментного анализа. Активность митохондриальных ферментов оценивали спектрометрически при внесении в реакционную среду соответствующих субстратов. Концентрацию митохондриального пероксида водорода определяли по изменению флуоресценции резорурфина. Мембранный потенциал митохондрий оценивали спектрофотометрическим методом. Данные обрабатывали статистически. В ходе анализа рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты. В ходе исследования установлено, что у крыс с болезнью Альцгеймера по сравнению с ложноперирированными животными отмечено достоверное снижение активности цитратсинтазы, аконитазы, цитохром-с-оксидазы, сукцинатдегидрогеназы, митохондриального мембранного потенциала и концентрации АТФ при повышении содержания митохондриального пероксида водорода и тау-белка. Также у крыс с экспериментальной патологией наблюдалось развитие выраженного когнитивного дефицита, прямо коррелирующего с концентрацией тау-белка ($r=0,9950$). В свою очередь изменение содержания тау-протеина коррелировало с различной активностью цитратсинтазы ($r=0,95806$) и концентрацией АТФ ($r=0,9798$). Полученные данные могут свидетельствовать, что накопление агрегатов фосфорилированного тау-белка в ткани головного мозга при болезни Альцгеймера может зависеть от митохондриального биогенеза (активность цитратсинтазы) и интегральной активности митохондрий клетки (концентрация АТФ).

Ключевые слова: митохондриальный каскад, митохондриальная дисфункция, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера

Для цитирования: Поздняков Д.И. Митохондриальный каскад при спорадической форме болезни Альцгеймера в эксперименте. Лабораторные животные для научных исследований. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-06>.

Original article

Mitochondrial cascade in the sporadic form of Alzheimer's disease in an experiment

D.I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of Volgograd State Medical University,
Stavropol Territory, Russia
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

© Поздняков Д.И., 2022

Abstract. Pathophysiological reactions of the «mitochondrial cascade» are an important component of the pathogenesis of neurodegenerative diseases, in particular Alzheimer's disease, and can serve as a basis for neuroprotective intervention, which suggests the relevance of their study.

The aim of the study. To evaluate the dependence of changes in mitochondrial function parameters on changes in tau protein content in the hippocampus of rats in experimental Alzheimer's disease of sporadic type.

Material and methods. Alzheimer's disease was modeled in Wistar rats by injection of A β_{1-42} fragments into the CA1 part of the hippocampus. After 60 days of exposure, the development of cognitive deficits in rats was assessed in the Y-shaped maze test. Cognitive deficits in animals were assessed by changes in the number of spontaneous alternations of maze arms. Changes of the ATP concentration, tau protein, mitochondrial hydrogen peroxide and the activity of enzymes: aconitase, citrate synthase, cytochrome c oxidase, succinate dehydrogenase were evaluated in the hippocampus of animals. The change in the value of the mitochondrial membrane potential was also evaluated. The content of ATP and tau protein was determined by enzyme immunoassay. The activity of mitochondrial enzymes was evaluated spectrometrically when the corresponding substrates were introduced into the reaction medium. The concentration of mitochondrial hydrogen peroxide was determined by a change in the fluorescence of resorufin. The membrane potential of mitochondria was evaluated by spectrophotometric method. The data was processed statistically. During the analysis, the Spearman correlation coefficient was calculated.

Results. The study found that in rats with Alzheimer's disease, compared with sham-operated animals, there was a decrease in the activity of citrate synthase, aconitase, cytochrome c oxidase, succinate dehydrogenase, mitochondrial membrane potential and ATP concentration with an increase in the content of mitochondrial hydrogen peroxide and tau protein. Also, in rats with experimental pathology, the development of a pronounced cognitive deficit was observed, which directly correlated with a change in the concentration of tau protein ($r=0.9950$). In turn, changes of tau protein content correlated with changes of citrate synthase activity ($r=0.95806$) and ATP concentration ($r=0.9798$). The obtained data may indicate that the accumulation of phosphorylated tau protein aggregates in brain tissue in Alzheimer's disease may depend from mitochondrial biogenesis (citrate synthase activity) and the integral activity of the cell mitochondria (ATP concentration).

Keywords: mitochondrial cascade, mitochondrial dysfunction, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease

For citation: Pozdnyakov D. I. Mitochondrial cascade in the sporadic form of Alzheimer's disease in an experiment. *Laboratory Animals for Science*. 2022; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2022-02-06>.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) — одна из самых распространенных терминальных форм деменции, ежегодно регистрирующаяся более чем у 4,5 млн человек. На сегодняшний день, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), БА стоит на 7-м месте в списке ведущих причин смертности, а в экономически развитых странах данное заболевание по числу летальных исходов уступает лишь ишемической болезни сердца, занимая 2-е место [1]. Во многом высокое медицинское, социальное и экономическое бремя БА побуждает научное сообщество не только к изучению особенностей этиопатогенеза заболевания, но и к разработке новых методов лечения. За последнее 10-летие был достигнут существенный прогресс в понимании патогенеза БА. Основной гипотезой, которая объясняет нейродегенеративный процесс при БА, является теория β -амилоида [2]. Согласно данной концепции, цитотоксичные фрагменты β -амилоида длиной в 42 аминокислоты запускают в нейронах необратимый процесс самоагрегации тау-белка, в результате чего образуются нейрофибриллярные агрегаты, уменьшается плотность межсинаптических контактов и наступает атрофия серого вещества головного мозга. В свою очередь неоднократно предпринимались попытки объяснить сам процесс амилоидогенеза и развития тау-патологии, примером чего может служить теория митохондриального каскада [3]. Гипотеза первичного

митохондриального каскада подразумевает, что образование β -амилоида и тау-протеина зависит от функциональной активности митохондрий клетки и ее биоэнергетического состояния, что, вероятно, связано с гидротопными свойствами АТФ [4]. Неудивительно, что изучению энергетического статуса нейронов и изменения митохондриальной функции постоянно уделяется много внимания. Однако совокупная митохондриальная функция может включать множество параметров, которые отражают различное состояние биоэнергетических процессов, активности систем детоксикации свободных радикалов и реакций апоптоза, происходящих в клетке. Учитывая трудоемкость экспериментальных подходов к моделированию БА, а также вариабельность показателей митохондриального каскада [5], выбор оптимального параметра позволит значительно упростить процедуры фармакологического скрининга активных соединений митохондриально-ориентированного действия. В связи с этим цель данного исследования состояла в оценке зависимости изменения показателей митохондриальной функции от различного содержания тау-белка в гиппокампе крыс в условиях экспериментальной БА спорадического типа.

Материал и методы

Работа выполнена на 40 самцах крыс Wistar массой тела 260–280 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово»

(Россия). На время исследования животные содержались в стандартных условиях вивария в полипропиленовых боксах по 5 особей со свободным доступом к воде и корму при температуре окружающего воздуха 22 ± 2 °С, относительной влажности 55–65% и 12-часовом суточном цикле. Исследование проведено в соответствии с принципами ARRIVE 2.0. [6], содержание и проводимые с животными манипуляции — в соответствии с положениями, изложенными в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Животные были разделены на 2 равные группы по 20 особей: ЛО — ложноперирированные животные и БА — группа крыс, которым моделировали болезнь Альцгеймера. БА воспроизводили путем инъекции фрагментов β -амилоида ($A\beta$) в СА1-часть гиппокампа (переднезадняя — 3,8 мм, медиально-латеральная — 2 мм, дорсально-вентральная — 2,6 мм от брегмы согласно G. Paxinos). $A\beta_{1-42}$ (Sigma-Aldrich) растворяли в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4) при температуре 4 °С. Полученный раствор непрерывно перемешивали в течение 36 ч до образования агрегатов. Животных наркотизировали хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 350 мг/кг), скальпировали теменную область, проделывали трепанационное отверстие и помещали в стереотаксическую установку. Далее при помощи микродозатора с иглой G30 вводили $A\beta_{1-42}$ в конечной концентрации 1 ммоль/л. Игла оставалась в месте инъекции в течение 5 мин, после чего ее извлекали. Рану ушивали и обрабатывали 10% раствором повидон-йода [7]. Во избежание дистресса во время операции животных помещали на согревающую подложку, после операции крысы находились под согревающей лампой. Оперативное вмешательство выполняли под общей анестезией, что сводило к минимуму возможность появления острого болевого синдрома.

Через 60 дней после операции у крыс оценивали когнитивные функции в тесте Y-образного лабиринта. Установка состояла из трех равных рукавов, соединенных под углом 120°. Животное помещали в центр установки и в течение 8 мин регистрировали число его перемещений между рукавами. При этом фиксировали спонтанные чередующиеся заходы в рукава (1-2-3, 3-1-2, 2-3-1). На основании полученных данных определяли процент спонтанного чередования (ПСЧ), который отражает изменение когнитивных способностей животных [8].

$$\text{ПСЧ} = \frac{\text{Число поочередных заходов в рукава}}{\text{Общее число перемещений}} \times 100$$

Далее крыс декапитировали под хлоралгидратной анестезией, извлекали головной мозг и выделяли гиппокамп. Гиппокамп гомо-

генизировали в среде, состоящей из 1 ммоль ЭДТА + 215 ммоль маннита + 75 ммоль сахарозы + 0,1% раствор БСА + 20 ммоль HEPES, pH 7,2. Полученный гомогенат разделяли на 2 части. Первую часть центрифугировали в режиме при 10 000 г в течение 10 мин и в полученном супернатанте определяли содержание тау-белка и АТФ. Вторую аликвоту гомогената использовали для получения митохондриальной фракции. Для выделения митохондрий гомогенат гиппокампа центрифугировали при 1100 г в течение 2 мин. Полученный супернатант в количестве 700 мкл переносили в пробирки Эппендорфа, смешивали с 75 мкл 10% перколлы и центрифугировали при 18 000 г в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 г. Все процедуры проводили при температуре 4 °С. [9] Во второй аликвоте оценивали изменение активности цитратсинтазы, аконитазы, сукцинатдегидрогеназы, цитохром-с-оксидазы, концентрации пероксида водорода и митохондриального мембранного потенциала.

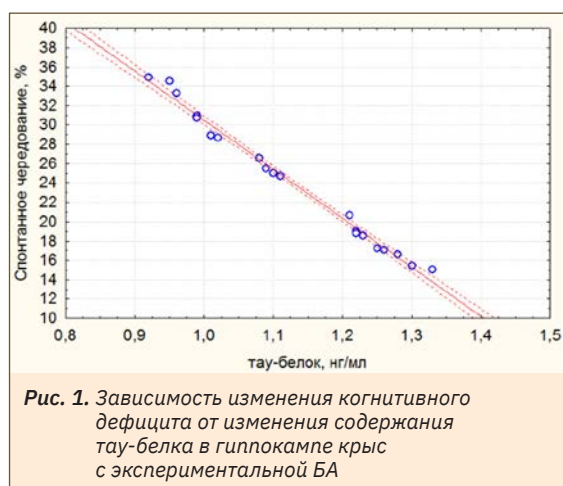
Активность аконитазы определяли спектрофотометрически при 340 нм путем регистрации НАДФ·Н, образовавшегося в ходе сопряженной аконитаза-изоцитратдегидрогеназной реакции. Активность фермента рассчитывали по изменению оптической плотности, используя коэффициент экстинкции $0,0313 \mu\text{M}^{-1}$ [10]. Активность цитратсинтазы оценивали спектрофотометрическим методом, основанным на определении окрашенных продуктов реакции деградации 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетил-КоА и оксалоацетата при 412 нм [11]. Активность цитохром-с-оксидазы определяли в митохондриальной фракции по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм [12]. Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически в реакции сукцинатзависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм [13]. Концентрацию митохондриального пероксида водорода определяли методом флуоресцентного анализа с использованием стандартного набора Amplex Red (Thermo Fisher Scientific). Мембранный потенциал митохондрий оценивали спектрофотометрическим методом по изменению экстинкций проб с сафранином O при $\lambda=515$ нм и $\lambda=525$ нм [14]. Оптическую плотность образцов регистрировали на спектрофотометре Промэколаб ПЭ-5300В в кюветах с длиной оптического пути 10 мм.

Содержание АТФ и тау-белка оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением видоспецифичных реактивов производства Cloud Clone (США). Регистрацию аналитического сигнала осуществ-

Таблица 1.

Изменение показателей митохондриальной функции, тау-белка и когнитивного дефицита у крыс с экспериментальной БА

Показатель	ЛО	БА
Цитратсинтаза, Ед/л	2,657±0,041	0,306±0,007*
Аконитаза, Ед/л	10,63±0,216	5,949±0,11*
Цитохром-с-оксидаза, Ед/л	1,4925±0,079	0,542±0,017*
Сукцинатдегидрогеназа, Ед/л	0,3975±0,014	0,128±0,007*
Митохондриальный пероксид водорода, нг/мл	0,704±0,032	2,4125±0,066*
Мембранный потенциал, усл.ед.	36,1685±0,693	10,385±0,336*
АТФ, нг/мл	250,455±5,464	106,05±1,832*
Тау-белок, нг/мл	0,151±0,006	1,126±0,03*
Количество спонтанного чередования, %	62,3±2,567	24,11±1,506*

* Статистически значимо относительно ЛО группы животных (критерий Ньюмена–Кейлса; $p < 0,05$).

вляли с помощью микропланшетного ридера Infinitie F50 (Tecan, Австрия).

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики. В ходе статистического анализа использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0. (StatSoft, США). Нормальность распределения данных оценивали с применением теста Шапиро–Уилка. Однородность дисперсий определяли, используя тест Левена. Статистически значимые отличия между группами оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа с пост-тестом Ньюмена–Кейлса (при нормальном распределении данных) или пот-тестом Краскелла–Уоллиса (при распределении данных, отличных от нормального) при критическом уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену с интерпретацией значения коэффициентов корреляции по шкале Чеддока [15].

Результаты

В ходе работы было установлено, что у крыс с воспроизведенной БА в гиппокампе животных отмечается увеличение содержание тау-про-

теина в 7,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ЛО животными (табл. 1). Также в гиппокампе крыс с БА наблюдалось повышение содержания митохондриального пероксида водорода в 3,4 раза ($p < 0,05$) по отношению к аналогичному показателю ЛО животных. В то же время в условиях экспериментальной БА в гиппокампе крыс отмечено статистически значимое уменьшение функциональной активности митохондрий, о чем свидетельствует отрицательная динамика изменения маркерных показателей. Так, активность цитратсинтазы у животных с БА снизилась на 88,5% ($p < 0,05$) по сравнению с ЛО группой крыс, активность аконитазы, цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы также уменьшилась на 44% ($p < 0,05$), 63,7% ($p < 0,05$) и 67,8% ($p < 0,05$) соответственно. Величина митохондриального мембранного потенциала и концентрация АТФ у крыс с экспериментальной БА были меньше аналогичных параметров ЛО животных на 71,3% ($p < 0,05$) и 57,7% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что у животных с БА через 60 дней после инъекции Аβ отмечено развитие когнитивного дефицита, о чем свидетельствует уменьшение (относительно ЛО крыс) количества спонтанного чередования (см. табл. 1) отсеков Y-образного лабиринта на 61,3% ($p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить следующие закономерности. Изменение когнитивного дефицита у крыс с БА очень сильно коррелирует с меняющейся концентрацией тау-белка в гиппокампе животных со значением $r = 0,9950$ (рис. 1).

В свою очередь изменение концентрации тау-протеина очень сильно коррелирует с различной активностью цитратсинтазы и содержанием АТФ (рис. 2) в гиппокампе крыс ($r = 0,95806$ и $r = 0,9798$ соответственно). Также отмечена слабая корреляционная зависимость меняющейся концентрации тау-белка (табл. 2) от изменения активности цитохром-с-оксидазы

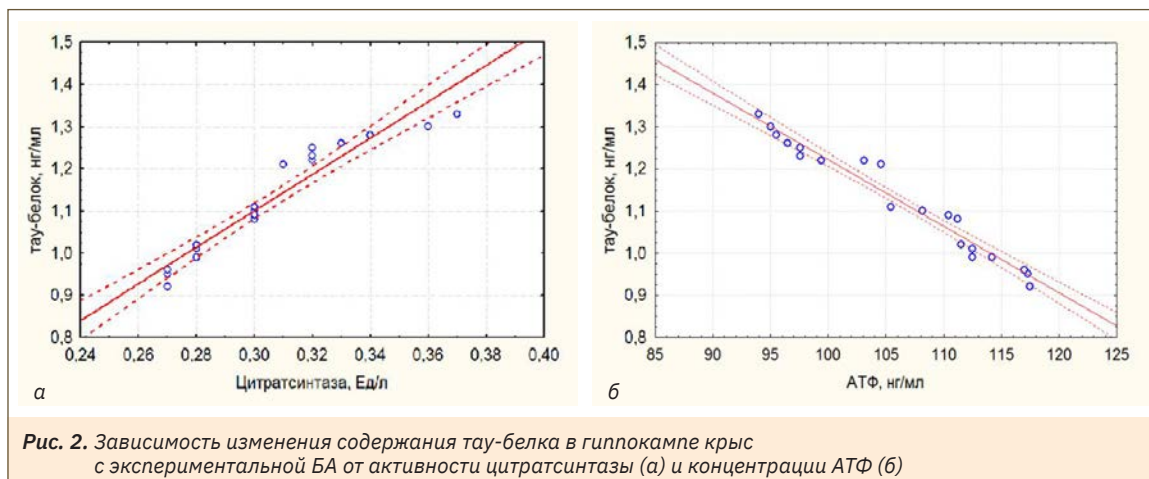


Рис. 2. Зависимость изменения содержания тау-белка в гиппокампе крыс с экспериментальной БА от активности цитратсинтазы (а) и концентрации АТФ (б)

($r=0,346714$) и концентрации митохондриального пероксида водорода ($r=0,3907$).

Обсуждение

Изменение реакций митохондриального каскада при БА является перспективным подходом к сохранению структурно-функциональной целостности нейронов. В то же время совокупная митохондриальная функция характеризуется множеством параметров, позволяющих оценить энергосинтетическую, редокс- и апоптозрегулирующую функцию митохондрий, что в ряде случаев может затруднять выбор целевого параметра при проведении фармакологических исследований. В связи с этим была выполнена данная работа, в которой исследовались корреляционные зависимости изменения показателей митохондриальной функции от концентрации тау-белка в гиппокампе крыс. В качестве экспериментальной модели БА выбрана модель спорадической БА, вызванной интрагиппокампальным введением Аβ. Данный вариант экспериментальной патологии использован как подход, позволяющий воспроизвести тау-патологию, выражающуюся в накоплении в нейронах нейрофибриллярных агрегатов гиперфосфори-

рованного тау-белка, что наиболее фенотипически близко к течению БА у людей [16]. В качестве митохондриальных маркеров были выбраны следующие: изменение концентрации АТФ как интегральный показатель, характеризующий функциональную активность митохондрий; активность цитратсинтазы — фермента-маркера синтеза митохондрий *de novo*; активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы — ферментативных маркеров митохондриального биогенеза и процессов митоза; изменение активности аконитазы и концентрации митохондриального пероксида водорода, отражающее способность митохондрий регулировать окислительно-восстановительные процессы в клетке, а также изменение величины митохондриального мембранного потенциала как триггера митохондриально-зависимого пути апоптоза [17]. В итоге установлено, что у крыс со спорадической БА через 60 дней после введения Аβ отмечается развитие когнитивного дефицита, который очень сильно коррелирует с повышением концентрации тау-белка в гиппокампе крыс. В свою очередь изменение содержания тау-протеина очень сильно коррелирует с меняющейся активностью цитратсинтазы и концентрацией АТФ, в то время как для остальных изучаемых показателей установлена слабая корреляционная зависимость или отсутствие таковой. Данный факт может быть связан с тем, что активность цитратсинтазы и концентрация АТФ являются более интегральными показателями, чем остальные оцениваемые параметры, и отражают изменение совокупной митохондриальной функции [18], тогда как оставшиеся параметры практически изолированно характеризуют специфичные проявления митохондриальной дисфункции при БА: энергодефицит, окислительный стресс и повышение интенсивности реакций апоптоза.

Заключение

На основании полученных результатов можно предполагать, что в условиях экспериментальной БА спорадического фенотипа для оценки

Показатель	Коэффициент корреляции
Цитратсинтаза, Ед/л	0,95806
Аконитаза, Ед/л	0,272299
Цитохром-с-оксидаза, Ед/л	0,346714
Сукцинатдегидрогеназа, Ед/л	0,336568
Митохондриальный пероксид водорода, нг/мл	0,390714
Мембранный потенциал, усл.ед.	0,306620
АТФ, нг/мл	0,9798

изменения митохондриальной дисфункции на ранних этапах целесообразно определять изменение активности цитратсинтазы и концентрации АТФ как показателей, наиболее сильно коррелирующих с различным содержанием тау-белка.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M. et al. Alzheimer's disease // *Lancet*. 2021. Vol. 397. N. 10284. P. 1577–1590. DOI:10.1016/s0140-6736(20)32205-4.
2. Lei P., Ayton S., Bush A.I. The essential elements of Alzheimer's disease // *J. Biol. Chem*. 2021. Vol. 296. P. 100105. DOI: 10.1074/jbc.REV120.008207.
3. Swerdlow R.H. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis*. 2018. Vol. 62. N. 3. P. 1403–1416. DOI: 10.3233/JAD-170585.
4. Rice A.M., Rosen M.K. ATP controls the crowd // *Science*. 2017. Vol. 356. N. 6339. P. 701–702. DOI: 10.1126/science.aan4223.
5. Esquerda-Canals G., Montoliu-Gaya L., Güell-Bosch J., Villegas S. Mouse Models of Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis*. 2017. Vol. 57. N. 4. P. 1171–1183. DOI: 10.3233/JAD-170045.
6. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research // *PLoS Biol*. 2020. Vol. 18. N. 7. P. e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410.
7. Manczak M., Reddy P.H. Abnormal interaction between the mitochondrial fission protein Drp1 and hyperphosphorylated tau in Alzheimer's disease neurons: implications for mitochondrial dysfunction and neuronal damage // *Hum. Mol. Genet*. 2012. Vol. 21. N. 11. P. 2538–2547. DOI: 10.1093/hmg/dds072.
8. Amani M., Zolghadrasab M., Salari A.A. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease // *Physiol. Behav*. 2019. Vol. 202. P. 52–61. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.01.005.
9. Connolly N.M.C., Theurey P., Adam-Vizi V. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases // *Cell Death Differ*. 2018. Vol. 25. N. 3. P. 542–572. DOI: 10.1038/s41418-017-0020-4.
10. Ternette N., Yang M., Laroyia M. Inhibition of mitochondrial aconitase by succination in fumarate hydratase deficiency // *Cell Rep*. 2013. Vol. 3. N. 3. P. 689–700. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.02.013.
11. Shepherd D., Garland P.B. The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria // *Biochem. J*. 1969. Vol. 114. N. 3. P. 597–610. DOI: 10.1042/bj1140597.
12. Li Y., D'Aurelio M., Deng J.H. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria // *J. Biol. Chem*. 2007. Vol. 282. N. 24. P. 17557–17562. DOI: 10.1074/jbc.M701056200.
13. Wang H., Huwaimel B., Verma K. Synthesis and Antineoplastic Evaluation of Mitochondrial Complex II (Succinate Dehydrogenase) Inhibitors Derived from Atpenin A5 // *ChemMedChem*. 2017. Vol. 12. N. 13. P. 1033–1044. DOI: 10.1002/cmdc.201700196.
14. Zhyliuk V.I., Mamchur V.V., Pavlov S. Role of functional state of neuronal mitochondria of cerebral cortex in mechanisms of nootropic activity of neuroprotectors in rats with alloxan hyperglycemia // *Eksp. i klin. farm*. 2015. Vol. 78. P. 4–10.
15. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients // *Turk J. Emerg. Med*. 2018. Vol. 18. N. 3. P. 91–93. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.001.
16. Pereira J.B., Janelidze S., Ossenkoppele R. et al. Untangling the association of amyloid- β and tau with synaptic and axonal loss in Alzheimer's disease // *Brain*. 2021. Vol. 144. N. 1. P. 310–324. DOI: 10.1093/brain/awaa395.
17. Molnar M.J., Kovacs G.G. Mitochondrial diseases // *Handb Clin. Neurol*. 2017. Vol. 145. P. 147–155. DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00010-9.
18. Ranjbarvaziri S., Kooiker K.B., Ellenberger M. et al. Altered Cardiac Energetics and Mitochondrial Dysfunction in Hypertrophic Cardiomyopathy // *Circulation*. 2021. Vol. 144. N. 21. P. 1714–1731. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053575.

Информация об авторах

Д.И. Поздняков, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, pozdniackow.dmitry@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

Дата поступления рукописи в редакцию: 10.02.2022

Дата рецензии статьи: 03.06.2022

Дата принятия статьи к публикации: 13.06.2022

Information about the authors

D.I. Pozdnyakov, Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology, pozdniackow.dmitry@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of Volgograd State Medical University, 357532, Russia, Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinina Ave., 11

Received: 10.02.2022

Reviewed: 03.06.2022

Accepted for publication: 13.06.2022