

Взаимосвязь амилоидогенеза и таупатии с клиническими исходами ишемии головного мозга. Экспериментальное исследование

Д.И. Поздняков

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Ставропольский край, Россия
E-mail: pozdnickow.dmitry@yandex.ru

Резюме. В настоящее время установлено, что повышение образования β -амилоида и тау-белка играет значимую роль в патогенезе ишемии головного мозга. В то же время данные молекулы могут выступать в качестве прогностических маркеров тяжести течения церебральной ишемии. *Цель исследования.* Оценить особенности изменения концентрации β -амилоида и тау-белка в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости у крыс с экспериментальной субтотальной ишемией головного мозга, а также установить их связь с выраженностью постишемических клинических изменений. *Материал и методы.* Субтотальную церебральную ишемию моделировали путем одномоментной окклюзии общих сонных артерий у крыс линии Вистар. В ходе исследования оценивали изменение неврологического, сенсомоторного и когнитивного дефицита. Содержание β -амилоида и тау-белка оценивали в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости на 1, 3, 5 и 7-й день ишемии. В ходе анализа использовали видоспецифичные наборы для твердофазного иммуноферментного анализа. *Результаты.* Установлено, что у животных с субтотальной ишемией головного мозга по мере увеличения продолжительности периода ишемии с 1-го по 7-й день прогрессирующе повышается концентрация β -амилоида и тау-белка как в сыворотке крови, так и в спинно-мозговой жидкости. Стоит отметить, что данные изменения сильно коррелировали с различными клиническими проявлениями церебральной ишемии — неврологическим, сенсомоторным и когнитивным дефицитом.

Ключевые слова: ишемия мозга, β -амилоид, тау-белок, когнитивный дефицит, неврологический дефицит, сенсомоторный дефицит

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Поздняков Д.И. Взаимосвязь амилоидогенеза и таупатии с клиническими исходами ишемии головного мозга. Экспериментальное исследование. Лабораторные животные для научных исследований. 2023; 2. 28–34. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-02-02>.

Original article

The relationship of amyloidogenesis and taupathy with clinical outcomes of cerebral ischemia. Experimental research

D.I. Pozdnyakov

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

Abstract. Currently, it has been established that increased formation of β -amyloid and tau protein play a significant role in the pathogenesis of cerebral ischemia. At the same time, these molecules can act as prognostic markers of the severity of cerebral ischemia. *The aim of the study.* To evaluate the peculiarities of changes in the concentration of β -amyloid and tau protein in blood serum and cerebrospi-

nal fluid in rats with experimental subtotal cerebral ischemia, as well as to establish their relationship with the severity of post-ischemic clinical changes. *Materials and methods.* Subtotal cerebral ischemia was modeled by simultaneous occlusion of common carotid arteries in Wistar rats. The study assessed changes in neurological, sensorimotor and cognitive deficits. The content of β -amyloid and tau protein was assessed in blood serum and cerebrospinal fluid on the 1st, 3rd, 5th and 7th days of ischemia. During the analysis, species-specific kits for solid-phase enzyme immunoassay were used. *Results.* It was found that in animals with subtotal cerebral ischemia, as the duration of the ischemic period increases from day 1 to day 7, the concentration of β -amyloid and tau protein in both blood serum and cerebrospinal fluid progressively increases. It is worth noting that these changes strongly correlated with changes in the clinical manifestations of cerebral ischemia — neurological, sensorimotor and cognitive deficits.

Keywords: brain ischemia, beta-amyloid, tau protein, cognitive deficit, neurological deficit, sensorimotor deficit

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

For citation: Pozdnyakov D.I. The relationship of amyloidogenesis and taupathy with clinical outcomes of cerebral ischemia. Experimental research. Laboratory Animals for Science. 2023; 2. 28–34. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2023-02-02>.

Введение

Проблема развития цереброваскулярных заболеваний сегодня стоит наиболее остро. Во многом этому способствует наличие ряда факторов риска, которые в большинстве являются слабо контролируемы. В то же время известно, что состояния, сопряженные с ухудшением мозгового кровотока, являются причинами развития многих жизнеугрожающих состояний, таких как ишемический инсульт [1]. Ишемический инсульт представляет собой острую форму недостаточности мозгового кровообращения и является второй по значимости неинфекционной причиной преждевременной гибели населения и потери трудоспособности. В настоящее время ишемический инсульт и особенно его последствия ложатся тяжким бременем на систему здравоохранения [2]. Основной патогенетический момент ишемии головного мозга — ухудшение тока крови, что ведет к дефициту кислорода и энергетических субстратов, в результате чего формируется очередность патологических событий — ишемический каскад.

Ишемический каскад — сложный патофизиологический процесс, в котором выделяют основные звенья повреждения мозговой ткани: снижение синтеза АТФ, окислительный стресс, глутаматно-кальциевую эксайтотоксичность, ацидоз, отек, апоптоз нейронов и клеток глии [3]. Современные исследования показывают, что при церебральной ишемии в клетках мозга и межклеточном пространстве отмечается накопление патологических белков, таких как β -амилоид (А β) и тау-белок [4]. А β образуется из мембранного белка — предшественника амилоида при каталитическом участии ферментов группы секретаз. Наиболее патогенетически значимой является реакция, проходящая при участии β -секретазы, в результате которой образуются нейротоксичные фрагменты А β_{1-42} [5]. Тау-белок представляет собой белок, ассоциированный с микротрубоч-

ками, широко распространенный в центральной нервной системе. Основная функция тау-белка — способствовать сборке микротрубочек и стабилизировать их структуру. В условиях ишемии головного мозга или нейродегенеративного процесса отмечается способность тау-белка к спонтанному аномальному фосфорилированию и самоагрегации с образованием токсичных нейрофибриллярных агрегатов [6].

При ишемии головного мозга А β и тау-белок накапливаются в структурах головного мозга, как правило, в гиппокампе и чаще всего определяются посмертно по результатам иммуноферментного или иммуногистохимического анализа мозговой ткани. Однако, учитывая высокую зависимость изменения неврологических, когнитивных и сенсомоторных постишемических расстройств от вариабельности содержания А β и тау-белка в ткани мозга, определение данных маркеров в биологических жидкостях, например в крови или спинно-мозговой жидкости, позволит значительно улучшить прогноз исхода заболевания и рационализировать проводимые фармакотерапевтические вмешательства [7, 8].

Цель исследования — оценить особенности изменения сывороточных и спинно-мозговых концентраций А β и тау-белка у крыс с субтотальной ишемией головного мозга, а также установить их связь с выраженностью постишемических клинических изменений.

Материал и методы

Исследование выполнено на 40 самцах крыс Вистар массой 220–230 г 6-месячного возраста. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия) и во время исследования содержались в условиях лаборатории живых систем Пятигорского медико-фармацевтического института при естественной смене суточного цикла, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и температуре воздуха 22 ± 2 °C. Крыс размещали в полипро-

Таблица 1.
Шкала McGraw для определения неврологического дефицита

| Параметр | Баллы |
|---|-------|
| Вялость | 0,5 |
| Тремор | 1,0 |
| Односторонний полуптоз | 1,0 |
| Двусторонний полуптоз | 1,5 |
| Неспособность отдергивать конечность при ее удержании | 1,5 |
| Односторонний птоз | 1,5 |
| Двусторонний птоз | 1,5 |
| Маневренные движения | 2,0 |
| Парез 1–4 конечностей | 2–5 |
| Паралич 1–4 конечностей | 3–6 |
| Кома | 7,0 |
| Летальный исход | 10,0 |

пиленовые клетки со стальной решетчатой крышкой по 5 особей. Корм и воду животные получали *ad libitum*. В качестве подстилки использовали гранулированную древесную фракцию хвойных пород древесины. Содержание и манипуляции, которые проводились с экспериментальными животными, соответствовали общепринятым этическим нормам обращения с лабораторными животными, изложенными в Директиве ЕС 2010/63¹. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №11 от 10.11.22).

Животные были разделены с использованием индивидуальных меток методом генерации случайных чисел на две экспериментальные группы: 1-я ($n=10$) — ложнооперированные крысы; 2-я ($n=30$) — животные, которым моделировали субтотальную ишемию головного мозга путем одномоментной окклюзии общих сонных артерий. Для воспроизведения церебральной ишемии крыс анестезировали хлоралгидратом (внутрибрюшинно, доза 350 мг/кг), фиксировали на операционном столике, затем машинкой для стрижки волос депилировали область в районе шеи. Операционное поле составило 2 см², которое обрабатывали 10% раствором повидон-йода, после чего скальпелем делали надрез. Мягкие ткани отпрепаровывали, выделяли правую и левую общие сонные артерии, под которые подводили шелковый филламент («Балумед»,

Россия), после чего артерии перевязывали. Рану ушивали и обрабатывали 10% раствором повидон-йода. Перед операцией у крыс осуществляли забор крови и спинно-мозговой жидкости для определения базовых показателей концентрации Аβ и тау-белка. Забор крови производили из хвостовой вены в пробирки с цитратным наполнением (Vacuette, Greiner Bio-One, Австрия), предварительно зафиксировав животное в рейстейнере. Цельную кровь центрифугировали в режиме 1000 g в течение 15 мин (центрифуга СМ-6М, ELMI, Латвия), полученную сыворотку использовали для дальнейшего анализа. Для взятия спинно-мозговой жидкости у крыс депилировали участок шеи и обрабатывали антисептиком, пальпировали участок между иниционом и атлантом, в который вводили иглу калибром G26. Введение продолжали до появления ощутимого сопротивления. Ликвор собирали в шприц объемом 1 мл и переносили в пробирки типа эппендорф (Минимед, Россия). Далее к 0,1 мл ликвора добавляли эквимольное количество 17% раствора трихлоруксусной кислоты (АО «Вектон», Россия) и центрифугировали при 1000 g в течение 10 мин (центрифуга СМ-6М, ELMI, Латвия). Полученный супернатант использовали для проведения анализа. Повторное взятие крови и спинно-мозговой жидкости осуществляли на 1, 3, 5 и 7-й день с момента моделирования ишемии мозга. Также у крыс оценивали изменение неврологического, сенсомоторного и когнитивного дефицита. Животных выводили из эксперимента путем декапитации под хлоралгидратной анестезией.

Дизайн исследования:

- 1) формирование экспериментальных групп;
- 2) определение базовых показателей (далее — до операции);
- 3) моделирование ишемии головного мозга (в 1-й группе крыс применялись все оперативные процедуры, описанные выше, за исключением перевязки артерии);
- 4) оценка выживаемости, неврологического, сенсомоторного и когнитивного дефицита на 1, 3, 5 и 7-й день с момента операции;
- 5) забор биоматериала на 1, 3, 5 и 7-й день с момента операции, определение концентрации тау-белка и Аβ.

Неврологический дефицит у животных определяли по шкале McGraw [9] по сумме соответствующих баллов (табл. 1).

Величину сенсомоторного дефицита оценивали в тесте «Beam-walking test». Установка для проведения теста представляла собой сужающуюся дорожку длиной 165 см с темной камерой в конце и боковыми бортами, предназначенными для фиксации падения конеч-

¹ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. Под ред. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. 48 с. [Direktiva 2010/63/EU Yevropeyskogo Parlamenta i Soveta Yevropeyskogo Soyuzha po okhrane zhyvotnykh, ispol'zuyemykh v nauchnykh tselyakh / transl. from English. Ed. M.S. Krasilshchikova, I.V. Belozertseva. St. Petersburg, 2012. 48 p. (In Russ.)].

ностей животных. Точка старта животных освещалась ярким светом, который выступал в качестве триггера, побуждая животное двигаться к темной камере. До моделирования ишемии крыс обучали процедуре тестирования на протяжении 4 дней, после чего животных повторно тестировали с определением степени сенсомоторного дефицита, при этом регистрировали число полных постановок конечностей на борт и количество соскальзываний конечностей с борта. Сенсомоторный дефицит рассчитывали по формуле:

$$\text{Сенсомоторный дефицит, \%} = \frac{\text{ПП} + \text{С} \times 0,5}{\text{ОШ}},$$

где ПП — число полных постановок конечностей на борт; С — число соскальзываний; ОШ — общее число шагов [10].

Нарушение когнитивных функций определяли путем тестирования животных в Y-образном лабиринте, который состоит из трех рукавов одинаковой длины, соединенных под углом 120°. В ходе тестирования животное помещали в центр установки и в течение 8 мин регистрировали перемещение крыс между рукавами лабиринта. 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 [11]:

$$\text{ПСЧ} = \frac{\text{число чередующихся заходов в рукава}}{\text{общее число перемещений}} \times 100.$$

В ходе работы содержание Аβ и тау-белка в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа, применяя видоспецифичные реактивы производства Cloud Clone (США). Анализ выполнен с помощью системы микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия).

В ходе статистического анализа использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0. (StatSoft, США). Анализ выживаемости проводили с использованием кривых Каплана–Мейера. Данные выражали в виде среднего ± стандартная ошибка среднего для нормально распределенных данных и медианы, Q25–Q75 для результатов, распределение которых отличается от нормального. Нормальность распределения данных оценивали с помощью 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

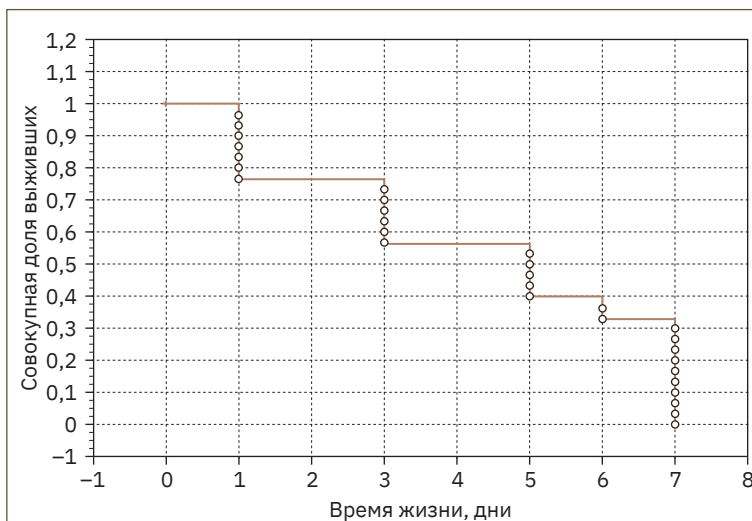


Рис. 1. Анализ выживаемости крыс после моделирования субтотальной ишемии головного мозга

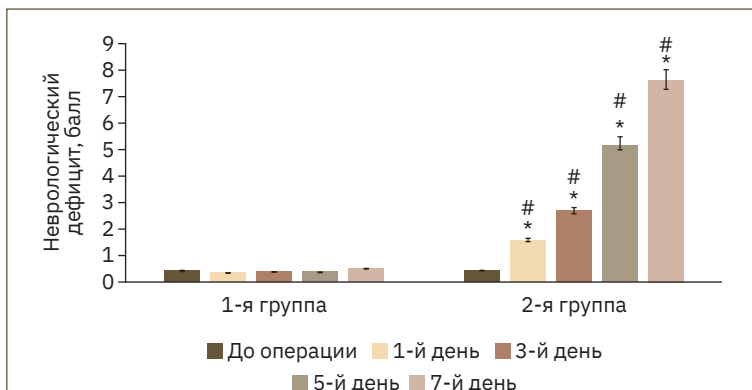


Рис. 2. Изменение неврологического дефицита у животных с субтотальной ишемией головного мозга. Здесь и на рис. 3–6 — достоверно относительно: * — 1-й группы крыс ($p < 0,05$; тест Ньюмена–Кейлса); # — показателя до моделирования ишемии головного мозга ($p < 0,05$; тест Ньюмена–Кейлса); 1-й день исследования $n=23$; 3-й день — $n=17$; 5-й день — $n=12$; 7-й день — $n=10$

(при распределении данных, отличных от нормального) при критическом уровне значимости $p < 0,05$. Связанные данные повторных измерений оценивали в тесте Фридмана. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену с интерпретацией значения коэффициентов корреляции по шкале Чеддока [12].

Результаты исследования

В ходе эксперимента установлено, что в общей сложности за время исследования погибли 20 животных: 13 особей в интервале 1–3 дней с момента моделирования ишемии и еще 7 особей в интервале 3–7 дней. Анализ выживаемости крыс после моделирования субтотальной ишемии мозга представлен на рис. 1.

В ходе исследования определено, что у животных с ишемией мозга наблюдается прогрессирующее развитие неврологического дефицита (рис. 2), который на 1, 3, 5 и 7-е дни экспери-

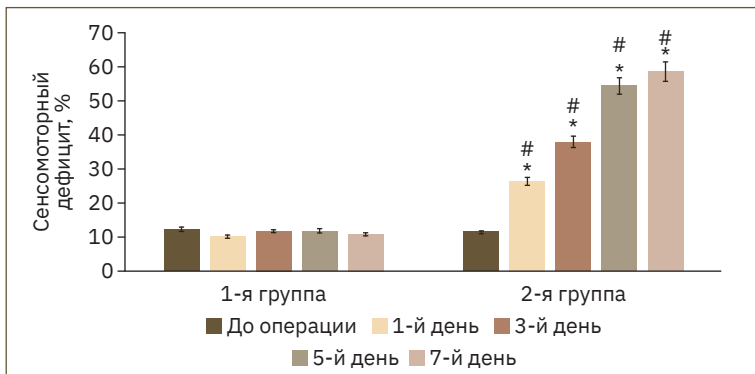


Рис. 3. Изменение сенсомоторного дефицита у животных с субтотальной ишемией головного мозга

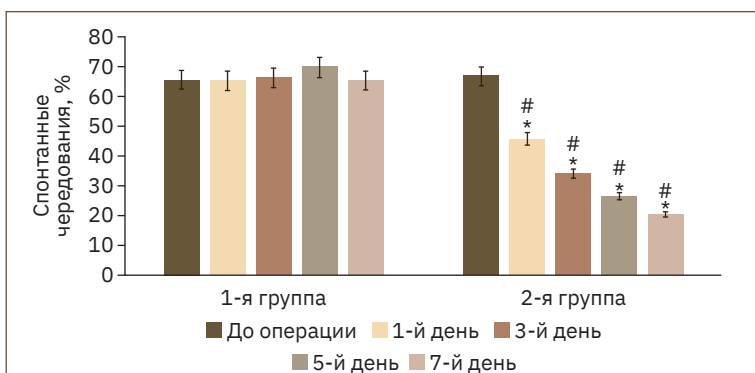


Рис. 4. Изменение когнитивного дефицита у животных с субтотальной ишемией головного мозга

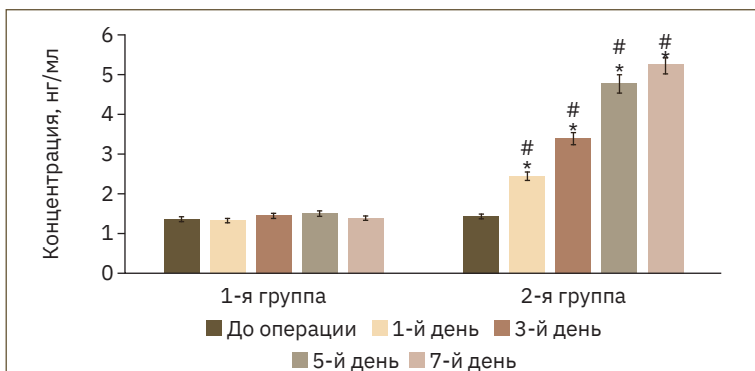


Рис. 5. Изменение концентрации Аβ в спинно-мозговой жидкости у животных с субтотальной ишемией головного мозга

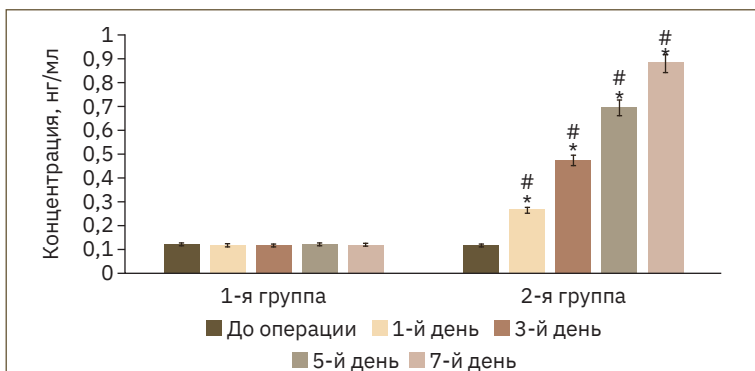


Рис. 6. Изменение концентрации тау-белка в спинно-мозговой жидкости у животных с субтотальной ишемией головного мозга

мента был выше аналогичного у крыс 1-й группы в 4,5 ($p < 0,05$), 6,8 ($p < 0,05$), 14,1 ($p < 0,05$) и 15,2 ($p < 0,05$) раза соответственно.

Также у крыс с ишемией головного мозга отмечено развитие сенсомоторного дефицита (рис. 3), который был выше, чем у животных 1-й группы, в 1-й день эксперимента в 2,6 ($p < 0,05$), на 3-й день — в 3,2 ($p < 0,05$), на 5-й день — в 4,6 ($p < 0,05$) раза и на 7-й день — в 5,4 ($p < 0,05$) раза.

Кроме того, данное исследование показало, что у животных с экспериментальной субтотальной ишемией головного мозга наблюдаются выраженные когнитивные нарушения, о чем свидетельствует прогрессирование когнитивного дефицита у крыс с 1-го по 7-й день исследования (рис. 4). При этом на 1, 3, 5 и 7-й дни эксперимента когнитивные способности ишемизированных животных были ниже аналогичных у крыс 1-й группы на 30,3% ($p < 0,05$), 48,6% ($p < 0,05$), 62,0% ($p < 0,05$) и 68,8% ($p < 0,05$) соответственно.

Оценка изменения Аβ (рис. 5) и тау-белка (рис. 6) в спинно-мозговой жидкости животных позволила установить, что с увеличением продолжительности периода ишемии у крыс повышается содержание как Аβ, так и тау-белка в спинно-мозговой жидкости. При этом у крыс с субтотальной ишемией в сравнении с ЛО животными (животными 1-й группы) концентрация Аβ была выше на 1, 3, 5 и 7-й дни эксперимента в 1,9 ($p < 0,05$), в 2,4 ($p < 0,05$), в 3,2 ($p < 0,05$) и в 3,8 ($p < 0,05$) раза соответственно, тогда как содержание тау-белка увеличилось в 2,3 ($p < 0,05$), в 4,1 ($p < 0,05$), в 5,9 ($p < 0,05$) и в 7,6 ($p < 0,05$) раза соответственно.

Анализ изменения концентрации тау-белка и Аβ в сыворотке крови показал, что у крыс до моделирования ишемии головного мозга и у 1-й группы животных на всем протяжении исследования содержание Аβ и тау-белка находилось ниже предела обнаружения (рис. 7), тогда как у ишемизированных крыс отмечено прогрессирующее увеличение данных показателей.

Проводимый в дальнейшем корреляционный анализ позволил установить, что между клинически регистрируемыми проявлениями ишемии головного мозга, выражаемыми в виде неврологического, сенсомоторного и когнитивного дефицита, и изменением концентрации Аβ и тау-белка в спинно-мозговой жидкости имеется сильная корреляционная зависимость. При этом в случае анализа зависимости в отношении Аβ значение коэффициентов корреляции составило $r = 0,96991$ для неврологического дефицита; $r = 0,99802$ для сенсомоторного дефицита и $r = 0,96680$ для когнитивного дефицита. Для тау-белка были получены следующие значения (неврологический, сенсомоторный и когнитивный дефицит соответственно):

$\rho=0,98678$; $\rho=0,98527$ и $\rho=0,95130$. Также было показано, что тяжесть клинических симптомов ишемии головного мозга у крыс коррелирует с изменением концентрации А β и тау-белка в сыворотке крови, при этом для неврологического дефицита значения коэффициента корреляции составили $\rho=0,97667$ и $\rho=0,94780$; для сенсомоторного дефицита — $\rho=0,99002$ и $\rho=0,97574$; для когнитивного дефицита — $\rho=0,97210$ и $\rho=0,98390$.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день ишемическое поражение головного мозга как острое, так и хроническое, является значимой медико-социальной проблемой. Во многом это может быть связано со сложностью патогенеза данных состояний, который носит комплексный характер и включает ряд взаимосвязанных событий, приводящих к гибели нейронов. Современные исследования показывают, что наряду с классическими элементами ишемического каскада, такими как ацидоз, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, эксайтотоксичность, в патогенезе ишемии головного мозга особую значимость приобретает дисфункция некоторых структурных белков, склонных к самоагрегации и формированию нейротоксичных конгломератов. К числу таких протеинов можно отнести А β и тау-белок [13]. R. Pluta и соавт. [14] показали, что после ишемии головного мозга амилоидные бляшки образуются в ткани головного мозга, преимущественно в гиппокампе, таламусе, коре головного мозга, мозолистом теле и вокруг боковых желудочков, и могут сохраняться до 2 лет после приступа ишемии. Тау-белок в высоких концентрациях накапливается в коре больших полушарий и гиппокампе, повышая апоптоз нейронов и клеток глии [15]. Также важно, что увеличение содержания А β и тау-белка в мозговой ткани после ишемии может способствовать активации и интенсификации других патогенетических механизмов повреждения головного мозга, например окислительного стресса, нейровоспаления и энергодифицита, что в свою очередь усугубляет процесс гибели нейронов и тяжесть заболевания [16]. В этой связи изменение концентрации А β и тау-белка может иметь высокую прогностическую ценность, указывая на возможный исход заболевания. Проведенное исследование показало, что в условиях эксперимента у крыс с субтотальной ишемией головного мозга содержание А β и тау-белка в сыворотке крови и спинно-мозговой жидкости повышается по мере увеличения продолжительности периода ишемии. Причем клинические симптомы церебральной ишемии, а именно когнитивный, неврологический и сенсомоторный дефицит, сильно коррелировали с изменением содержания А β и фосфорилированного

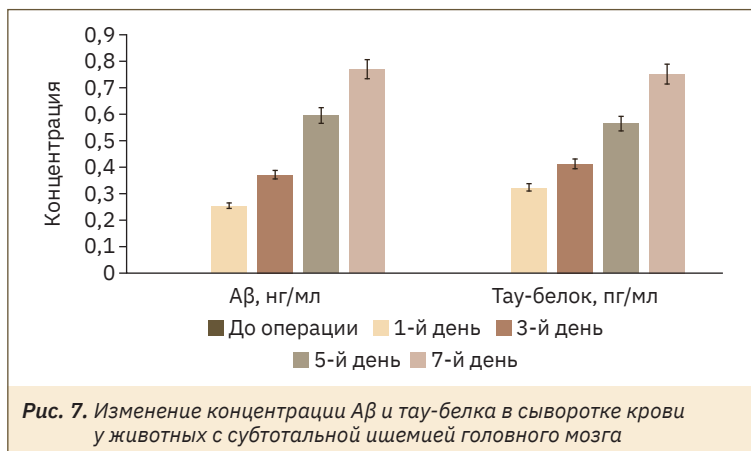


Рис. 7. Изменение концентрации А β и тау-белка в сыворотке крови у животных с субтотальной ишемией головного мозга

тау-белка. Стоит отметить, что зависимость наблюдалась в случае анализа изменений концентрации А β и тау-белка как в сыворотке крови, так и спинно-мозговой жидкости. Аналогичная тенденция изменений для тау-белка была установлена A. De Vos и соавт. [17], которые продемонстрировали, что высокие уровни тау-белка в спинно-мозговой жидкости коррелируют с тяжестью течения и исходом ишемического инсульта. Однако в данном исследовании анализировалась концентрация общего тау-белка, а не его наиболее патологичная фосфорилированная форма. A. Lasek-Bal и соавт. [18] показали, что общий тау-белок, обнаруживаемый в сыворотке крови, является ценным прогностическим маркером клинического исхода ишемического инсульта и коррелирует с изменением неврологических симптомов, определяемых по шкале NIHSS. Стоит отметить, что имеющиеся данные о роли А β и тау-белка как маркеров тяжести течения ишемии мозга касаются в основном клинических случаев и практически не затрагивают этап доклинических исследований. В связи с этим полученные результаты могут являться ценным исследовательским инструментом в ходе доклинического изучения новых церебропротекторных средств.

Заключение

Исследование показало, что у крыс с экспериментальной субтотальной ишемией головного мозга отмечается прогрессирующее повышение концентрации тау-белка и А β как в спинно-мозговой жидкости, так и в сыворотке крови, коррелировавшее с изменением неврологического, сенсомоторного и когнитивного дефицита. Полученные результаты могут иметь прогностическое значение при изучении церебропротекторных свойств фармакологически активных соединений на модели субтотальной церебральной ишемии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Xu M., Feng T., Liu B. et. al. Engineered exosomes: desirable target-tracking characteristics for cerebrovascular

- and neurodegenerative disease therapies // *Theranostics*. 2021. Vol. 11. N. 18. P. 8926–8944.
2. Rabinstein A.A. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke // *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020. Vol. 26. N. 2. P. 268–286.
 3. Zhao Y., Zhang X., Chen X., Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review) // *Int. J. Mol. Med*. 2022. Vol. 49. N. 2. P. 15.
 4. Pluta R., Bogucka-Kocka A., Ułamek-Kozioł M. Ischemic tau protein gene induction as an additional key factor driving development of Alzheimer's phenotype changes in CA1 area of hippocampus in an ischemic model of Alzheimer's disease // *Pharmacol Rep*. 2018. Vol. 70. N. 5. P. 881–884.
 5. Wiatrak B., Piasny J., Kuźniarski A., Gąsiorowski K. Interactions of Amyloid- β with Membrane Proteins // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22. N. 11. P. 6075.
 6. Liang S.Y., Wang Z.T., Tan L., Yu J.T. Tau Toxicity in Neurodegeneration // *Mol. Neurobiol*. 2022. Vol. 59. N. 6. P. 3617–3634.
 7. Esteves-Villanueva J.O., Trzeciakiewicz H., Martic S. A protein-based electrochemical biosensor for detection of tau protein, a neurodegenerative disease biomarker // *Analyst*. 2014. Vol. 139. N. 11. P. 2823–2831.
 8. Yakupova E.I., Bobyleva L.G., Vikhlyantsev I.M., Bobylev A.G. Congo Red and amyloids: history and relationship // *Biosci Rep*. 2019. Vol. 9. N. 1. P. 20181415.
 9. Katayama Y, Sugimoto S, Inamura K. Susceptibility to ischemic insult in hypertensive rats: correlation between degree of ischemia and hypertension // *Jpn. Circ. J*. 1986. Vol. 50. N. 3. P. 258–264.
 10. Sheila M. Fleming, Osunde R. Ekhatior, Valentins Ghisays. Assessment of Sensorimotor Function in Mouse Models of Parkinson's Disease // *J. Vis. Exp*. 2013. Vol. 76. P. 50303.
 11. Amani M., Zolghadrnasab 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.
 12. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients // *Turk. J. Emerg. Med*. 2018. Vol. 18. N. 3. P. 91–93.
 13. Pluta R., Januszewski S., Jabłoński M. Acetylated Tau Protein: A New Piece in the Puzzle between Brain Ischemia and Alzheimer's Disease // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. Vol. 23. N. 16. P. 9174.
 14. Pluta R., Jabłoński M., Czuczwar S.J. Postischemic dementia with Alzheimer phenotype: selectively vulnerable versus resistant areas of the brain and neurodegeneration versus β -amyloid peptide // *Folia Neuropathol*. 2012. Vol. 50. N. 2. P. 101–109.
 15. Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. Brain Ischemia as a Prelude to Alzheimer's Disease // *Front Aging Neurosci*. 2021. Vol. 13. P. 636653.
 16. Pluta R., Kiś J., Januszewski S., Jabłoński M., Czuczwar S.J. Cross-Talk between Amyloid, Tau Protein and Free Radicals in Post-Ischemic Brain Neurodegeneration in the Form of Alzheimer's Disease Proteinopathy // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11. N. 1. P. 146.
 17. De Vos A., Bjerke M., Brouns R. et al. Neurogranin and tau in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic stroke // *BMC Neurol*. 2017. Vol. 17. N. 1. P. 170.
 18. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Rozycka J. et al. The presence of Tau protein in blood as a potential prognostic factor in stroke patients // *J. Physiol. Pharmacol*. 2016. Vol. 67. N. 5. P. 691–696.

Информация об авторах

Д.И. Поздняков, кандидат фармацевтических наук, 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 Минздрава России, 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Information about the authors

D.I. Pozdnyakov, Associate professor of the Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology, pozdniackow.dmitry@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volga State Medical University, 357532, Russia Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinin ave., 11.

Сведения о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления рукописи в редакцию: 18.03.2023

Дата рецензии статьи: 12.05.2023

Дата принятия статьи к публикации: 23.05.2023

Received: 18.03.2023

Reviewed: 12.05.2023

Accepted for publication: 23.05.2023