

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ567814>

УДК 577.29: 616.894



Болезнь Альцгеймера: факторы риска, клеточно-молекулярные основы патогенеза, анализ патогенетических механизмов в сравнении с боковым амиотрофическим склерозом

Л.А. Ахмадиева, К.К. Нагиев, А.Л. Зефилов, М.А. Мухамедьяров

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей нейрокогнитивной дисфункцией. На сегодняшний день изучение патогенеза данного заболевания остаётся актуальной проблемой. В обзоре описаны патогенетические основы болезни Альцгеймера, включающие не только внеклеточное отложение амилоидных бляшек и внутриклеточное гиперфосфорилирование тау-белка с последующим образованием нейрофибриллярных клубков, но и митохондриальную дисфункцию, нарушенную аутофагию, нейровоспаление и др. Приведены данные о влиянии гиперфосфорилированного тау-белка на расщепление и усиление синтеза β -амилоидного пептида. Олигомеризованный тау-белок вызывает протеасомную дисфункцию и окислительный стресс. Дисфункция митохондрий тесно связана с окислительным стрессом, который может быть как причиной, так и её следствием. Аутофагия, а именно митофагия, в свою очередь, также играет важную роль в развитии митохондриальной дисфункции. Можно утверждать, что нейровоспаление связано со всеми перечисленными звеньями патогенеза. В представленном обзоре также рассмотрено влияние дисбиоза кишечника на развитие заболевания. Сложное взаимовлияние патогенетических механизмов образует многокомпонентную сеть патологических процессов. Понимание патогенеза болезни Альцгеймера необходимо в поиске методов коррекции нарушенных механизмов функционирования нервной системы, что поможет разработать эффективные способы терапии данного недуга. Кроме того, для лучшего понимания механизмов развития болезни Альцгеймера следует проводить поиск общих патогенетических факторов с другими нейродегенеративными заболеваниями.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; β -амилоидный пептид; таупатия; митохондриальная дисфункция; нейровоспаление; дисбиоз кишечника.

Как цитировать:

Ахмадиева Л.А., Нагиев К.К., Зефилов А.Л., Мухамедьяров М.А. Болезнь Альцгеймера: факторы риска, клеточно-молекулярные основы патогенеза, анализ патогенетических механизмов в сравнении с боковым амиотрофическим склерозом // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 4. С. 622–636. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ567814>

Рукопись получена: 28.07.2023

Рукопись одобрена: 07.05.2024

Опубликована: 05.07.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ567814>

Alzheimer's disease: risk factors, cellular and molecular basis of pathogenesis, analysis of pathogenetic mechanisms in comparison with amyotrophic lateral sclerosis

Liaisn A. Akhmadieva, Kerim K. Nagiev, Andrey L. Zefirov, Marat A. Mukhamedyarov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by progressive neurocognitive dysfunction. Today, studying the pathogenesis of this disease remains an urgent problem. The review describes the pathogenetic basis of Alzheimer's disease, including not only extracellular deposition of amyloid plaques and intracellular hyperphosphorylation of tau protein with subsequent formation of neurofibrillary tangles, but also mitochondrial dysfunction, impaired autophagy, neuroinflammation, etc. Data are presented on the effect of hyperphosphorylated tau protein on the breakdown and enhancement of β -amyloid peptide synthesis. Oligomerized tau protein causes proteasomal dysfunction and oxidative stress. Mitochondrial dysfunction is closely related to oxidative stress, which can be both a cause and a consequence. Autophagy, namely mitophagy, in turn, also plays an important role in the development of mitochondrial dysfunction. It can be argued that neuroinflammation is associated with all of the listed links in pathogenesis. This review also examines the influence of intestinal dysbiosis on the development of the disease. The complex mutual influence of pathogenetic mechanisms forms a multicomponent network of pathological processes. Understanding the Alzheimer's disease pathogenesis is necessary in the search for methods for correcting impaired functioning mechanisms of the nervous system, which will help develop effective methods for treating this disease. In addition, to better understand the mechanisms of Alzheimer's disease development, it is necessary to search for common pathogenetic factors with other neurodegenerative diseases.

Keywords: Alzheimer's disease; β -amyloid peptide; tauopathy; mitochondrial dysfunction; neuroinflammation; intestinal dysbiosis.

To cite this article:

Akhmadieva LA, Nagiev KK, Zefirov AL, Mukhamedyarov MA. Alzheimer's disease: risk factors, cellular and molecular basis of pathogenesis, analysis of pathogenetic mechanisms in comparison with amyotrophic lateral sclerosis. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(4):622–636. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ567814>

Received: 28.07.2023

Accepted: 07.05.2024

Published: 05.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, наиболее распространённый тип деменции, на которую приходится от 60 до 80% всех случаев [1]. По статистике по всему миру насчитывают более 50 млн человек с данной патологией [1]. Согласно статистическим данным в России около 1,5–2 млн больных с деменцией [2].

БА классифицируют по времени начала и происхождению. Данное заболевание может иметь как спорадическую, так и семейную этиологию [3]. Приблизительно в 95% случаев позднее начало патологии (после 65 лет) ассоциировано со спорадической формой [3, 4]. Количество случаев с ранним началом составляет около 1–6%, а возраст заболевших колеблется от 30 до 60–65 лет.

Примерно в 60% случаев БА с ранним началом имеет семейную этиологию [4]. Предполагают, что спорадическая форма вызвана совокупностью сложных генетических и экологических факторов [5]. И значительная доля наследуемого риска БА может быть обусловлена аллелем $\Sigma 4$ гена аполипопротеина E [5]. Для семейной формы характерны мутации в генах, кодирующих белок-предшественник амилоида (APP — от англ. Amyloid precursor protein), и в генах PSEN1 и PSEN2 [6].

Существует разница между механизмами развития спорадической и семейной форм. В случае семейной этиологии, а именно при аутосомно-доминантном типе наследования, например из-за дупликации APP, патология будет начинаться с генерации β -амилоидного пептида ($A\beta$), которая впоследствии увеличивает фосфорилирование тау-белка. Тогда как при спорадической болезни Альцгеймера всё начинается с изменений в передаче сигнала в клетке, которые нарушают регуляцию кальция и приводят к фосфорилированию тау-белка, что впоследствии усиливает продукцию $A\beta$ [7].

Симптомы БА зависят от стадии заболевания. Одна из существующих классификаций выделяет доклиническую, или предсимптоматическую, лёгкую стадию и стадию деменции на основании степени когнитивных нарушений [8].

Эти стадии отличаются от классификации, представленной Американской психиатрической ассоциацией в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5 — от англ. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders). Начальным и наиболее распространённым симптомом бывает эпизодическая кратковременная потеря памяти с относительной сохранностью долговременной памяти, которая может проявляться у большинства пациентов [8]. У людей, страдающих БА, развиваются множественные когнитивные дефициты (ухудшение памяти, афазия, апраксия, агнозия, нарушение исполнительных функций и др.) [9]. Нейропсихиатрические симптомы, такие как апатия, социальная отстранённость, расторможенность, возбуждение, психоз, также распространены при средних и поздних стадиях [8].

ФАКТОРЫ РИСКА

Как уже было упомянуто ранее, мутации в трёх генах (APP, PSEN1, PSEN2) — основные генетические факторы риска развития семейной формы БА. Мутации гена APP включают чаще всего мутации в сайте расщепления фермента, расщепляющего β -APP-сайт (BACE — от англ. β -site APP cleaving enzyme); в сайте расщепления γ -секретазы и в области среднего домена $A\beta$. Мутации в этом гене приводят к увеличению образования нейротоксичного $A\beta$ [10].

Гены пресенилина — часть семейства γ -секретазы. Существует 179 мутаций гена PSEN1 и 14 мутаций гена PSEN2, которые участвуют в раннем начале аутосомно-доминантной формы заболевания. Эти мутации, так же как и мутации APP, способствуют выработке более токсичных форм $A\beta$ [11].

Также мутации в PSEN1 могут нарушать функционирование аутофагии. В исследовании с использованием фибробластов, полученных от пациентов с БА, было показано, что мутации данного гена приводят к нарушению закисления/протеолиза лизосом, служащего важным звеном исправного процесса аутофагии [5]. Также аутофагия нарушена в моделях мышей со сверхэкспрессией мутантного APP. Это происходит, вероятно, из-за токсического воздействия C-концевого домена APP, расщеплённого β -секретазой, на лизосомы [5, 12].

Аллель $\Sigma 4$ гена аполипопротеина E — это гликопротеин, регулирующий клиренс липопротеинов из плазмы, выступая в качестве лиганда, связывающегося с различными рецепторами клеточной поверхности. В одном исследовании было выяснено, что риск развития БА возрастает с 20 до 90% с увеличением количества аллелей $\Sigma 4$ гена аполипопротеина E в 42 семьях (в случаях с поздним началом заболевания) [13]. В дополнение ко всему изложенному, полногеномное ассоциативное исследование выявило 11 генов, ассоциированных с БА [10].

К одному из самых важных факторов риска развития БА следует отнести возраст [14]. Происходят изменения, затрагивающие клеточный состав, реактивность организма и сосуды, например эндотелиальная дисфункция или повышение жёсткости артериальных стенок. Эти перемены учитывают при исследовании патогенеза БА, несмотря на то, что вклад кардиоваскулярных болезней в развитие данной патологии до сих пор остаётся открытым вопросом для обсуждений [14].

Исследования показали, что как повышенное, так и пониженное артериальное давление может быть ассоциировано с развитием БА [10]. Также когнитивные функции снижаются быстрее у пациентов с высоким уровнем холестерина [10].

К числу факторов риска БА относится анемия. После доказательства её взаимосвязи с заболеванием возникло предположение, что у пациентов с БА может быть нарушена выработка гемоглобина [15].

МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА

β -Амилоид

Одна из основных патогистологических характеристик БА — внеклеточное накопление агрегатов бляшек А β . Первоначально бляшки А β развиваются в базальных, височных и орбитальных, фронтальных областях неокортекса головного мозга, а на более поздних стадиях прогрессируют по всему неокортексу, гиппокампу, миндалевидному телу, промежуточному мозгу и базальным ганглиям [11].

Процесс образования амилоида начинается с аномального процессинга белка-предшественника амилоида, интегрального белка на плазматической мембране, β -секретазами и γ -секретазами с образованием фибрилл А β , а именно мономеров А β (1–40) и А β (1–42). Первое протеолитическое расщепление производится мембрано-связанной аспартилпротеазой, ферментом β -секретазой, расщепляющей β -сайт APP. Эта протеаза выделяет секретрируемое производное APP и мембраносвязанный белковый фрагмент из 99 аминокислот, так называемый расщеплённый β -секретазой С-концевой домен [10]. Затем высвобожденные белковые фрагменты олигомеризуются, диффундируют в синаптические щели, полимеризуются в нерастворимые амилоидные фибриллы, что нарушает синаптическую передачу сигналов. При БА, кроме агрегации бляшек, происходит формирование нейрофибриллярных клубков. Сопровождаются данные два процесса активацией микроглии, которая начинает окружать бляшки. Это способствует развитию местной воспалительной реакции и нейротоксичности [11].

Несмотря на многочисленные доказательства токсичности А β для нервной ткани, доказано наличие слабой корреляции между проявлением БА клинически и отложением бляшек при спорадической форме заболевания [16]. Это заставило критиков предположить, что А β не является главным фактором в развитии патологии. Однако в случае семейной формы патогенез заболевания более чётко определяется наличием отложений А β . Это означает, что А β может привести к потере нейронов без колокализации бляшек и нейродегенерации [10].

Плохая корреляция между фибриллярным А β и потерей нейронов при спорадической форме может быть обусловлена различными агрегационными состояниями А β [10]. Было установлено, что количество растворимых форм А β коррелирует с тяжестью заболевания. В отличие от этого, уровень нерастворимого А β не демонстрирует такой корреляции [17].

Существует два основных типа полимеров А β , которые напрямую участвуют в образовании бляшек и индуцируют нейротоксичность: А β из 40 и 42 аминокислотных остатков — А β (1–40) и А β (1–42) соответственно.

А β (1–40) является распространённым и менее нейротоксичным, чем А β (1–42), который менее распространён, полностью нерастворим, сильно нейротоксичен и более склонен к агрегации, а также действует как токсичная

строительная фракция сборки А β [11]. А β (1–42) может образовывать олигомеры А β , которые встраиваются в клеточную мембрану и образуют каналы, крайне проницаемые для Ca^{2+} . Это приводит к нарушению гомеостаза кальция, что вызывает синаптическую дегенерацию [18]. Также было высказано предположение, что А β (1–42) вызывает апоптоз нейронов путём активации каспазы 3, тем самым способствуя расщеплению митохондрий и увеличению концентрации активных форм кислорода [10].

APP — интегральный трансмембранный белок с внеклеточными доменами. Может быть локализован в аппарате Гольджи, эндоплазматическом ретикулуме, на эндосомальной, лизосомальной и митохондриальной мембранах [10]. При БА APP генерирует амилоидогенные фрагменты путём дифференциального расщепления его ферментами. APP кодирует трансмембранный гликопротеин 1-го типа, который расщепляется либо по неамилоидогенному пути (нормальное состояние), либо по амилоидогенному пути (патологическое состояние) [19].

При отсутствии патологии α -секретаза расщепляет и секретрирует в среду большой растворимый эктодомен APP α , а С-концевой домен (С83) сохраняется в мембране, а далее расщепляется γ -секретазой по остатку 711, высвобождая растворимый пептид Р3. Альтернативно при наличии патологического процесса аномальное расщепление осуществляется с помощью β -секретазы, высвобождающей усечённые секретрируемые эктодомены APP β и С-концевой домен (С99), который также сохраняется в мембране и далее расщепляется γ -секретазой. В отличие от нормального расщепления результатом данного процесса становится высвобождение нерастворимых пептидов А β . Расщепление С83 или С99 γ -секретазой высвобождает внутриклеточный домен APP в цитоплазму, которая является растворимой и перемещается в ядро для выполнения дальнейшей функции — экспрессии генов [11].

Данные исследования Loan Vaillant-Beuchot и соавт. (2020) указывают на то обстоятельство, что белковые С-концевые домены белка-предшественника амилоида могут быть частью пускового механизма патогенеза БА. Возможно, этот механизм реализуется независимо от А β [20].

BACE1 — β -секретаза, необходимая для генерирования всех мономерных форм А β [21]. BACE1 расщепляет APP в двух местах: β -расщепление по аспартату и β -расщепление по глутамату в домене А β [22]. При БА в головном мозге концентрация и уровень активности данного фермента повышены, что поддерживает теорию о важной роли BACE1 в патофизиологии БА. На внутриклеточном уровне β -секретаза локализуется на плазматической мембране и эндосомах, а также присутствует на здоровых синаптических терминалях. Связь мутаций в гене BACE1 и патогенеза БА ещё не установлена [21].

Метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) регулирует экспрессию BACE1. Гипометилирование ДНК может быть ещё одним фактором в развитии БА. Подобное гипометилирование ДНК в области промотора APP

усиливает экспрессию генов, связанных с БА, включая APP и PSEN1, что приводит к увеличению продукции A β [21, 23].

BACE1 гомологичен другой связанной с мембраной секретазе — BACE2 [21]. Оба фермента экспрессируются на одинаковых типах клеток в головном мозге, только BACE2 намного менее активен. Посмертные исследования на людях показали высокие уровни экспрессии BACE2 и сильную корреляцию с экспрессией BACE1 в нейронах и астроцитах пациентов с БА [21].

Данный фермент не является истинной β -секретазой. Он функционирует как альтернативная α -секретазы и как антагонист BACE1. Однако в одном из исследований утверждают, что BACE2 может функционировать как условная β -секретазы [22]. Ассоциированные с БА мутации способны запустить β -секретазную активность BACE2 посредством повреждения юстамембранной спирали белка APP, ингибирующей BACE2 в норме. Также кластерин, являющийся маркером старения клетки и активированный при БА, стимулирует BACE2-опосредованное β -расщепление APP дикого типа через привязку к юстамембранной спирали. Несмотря на то обстоятельство, что основное аномальное β -расщепление APP обеспечивается BACE1, аномально индуцированные β -секретазы могут лучше коррелировать с БА [22].

В другом исследовании, опубликованном в 2021 г., также говорится о том, что BACE2 кодирует интегральный мембранный гликопротеин, который расщепляет белок APP на A β , что становится критической ступенью в развитии БА [24]. Предполагают, что BACE2-опосредованное β -расщепление может относиться к определённому подтипу БА или характеризовать прогрессирование заболевания на определённых стадиях. Так, данная секретазы проявляет более высокую активность на доклинической стадии БА [22].

γ -Секретазы представляет собой встроенный в мембрану протеазный комплекс, каталитическим компонентом которого служит пресенилин, содержащий два трансмембранных аспартата в активном сайте. Её также называют мембранной протеасомой, осуществляющей гидролиз субстратов в гидрофобной среде липидного бислоя. γ -Секретазы участвует в расщеплении трансмембранного домена белка-предшественника амилоида для получения A β [25]. При семейной форме БА мутации в гене пресенилина меняют процесс образования A β на уровне γ -секретазы [25].

Процессинг APP хорошо изучен. Первоначальное эндопролеолитическое расщепление приводит к образованию 48- или 49-остаточного A β и соответствующих фрагментов внутриклеточного домена APP. Оба данных типа A β могут обрабатываться γ -секретазой, так как она обладает необходимой карбоксипептидазной активностью, обрезая, как правило, каждые три аминокислоты. Таким образом, производство A β происходит по двум путям [25]:

1) обработка 49-остаточного A β γ -секретазой с последовательным образованием 46-остаточного, 43-остаточного, 40-остаточного A β ;

2) обработка 48-остаточного A β γ -секретазой с последовательным образованием 45-остаточного, 42-остаточного, 38-остаточного A β .

Тау-белок

Тау-белок — фосфопротеин, участвующий в поддержании стабильности микротрубочек и организации цитоскелета в зрелых нейронах. При БА изначальное сродство белка к тубулину снижается, и белок начинает накапливаться в цитозоле соматодендритных компартментов, где строятся нерастворимые структуры, так называемые нейрофибрилярные клубки [26]. Они локализуются в голубом пятне, а также в трансэнториальной и энторинальной областях мозга. На критической стадии тау-белок распространяется на гиппокамп и неокортекс [11], оставляя первичные сенсорные и моторные поля нетронутыми до поздней стадии заболевания. Таупатия, а именно накопление нейрофибрилярных клубков в тканях мозга, хорошо коррелирует с прогрессирующей потерей серого вещества и когнитивными нарушениями [10].

Образование нейрофибрилярных клубков происходит посредством внутриклеточной полимеризации тау-белка. Гиперфосфорилированные тау-фибриллы превращаются в парные спиральные филаменты, которые образуют нейрофибрилярные клубки, в конечном итоге разрушая нейрон. В классическом представлении гиперфосфорилирование тау-белка запускается активацией киназ, происходящей при полимеризации мономеров A β в нерастворимые амилоидные фибриллы [11].

Гиперфосфорилированный тау-белок также может управлять расщеплением A β , улавливая в дендритах эндосомы, содержащие APP, и вызывая образование «эндосомных пробок». Принцип «эндосомных пробок» заключается в том, что APP больше времени проводит в эндосомах, где он расщепляется до A β , вследствие чего увеличивается синтез последнего. Фосфорилированный тау-белок также может усилить образование A β в аксонах за счёт разрушения микротрубочек, что увеличивает накопление APP и BACE [7].

Тау-белок фосфорилируется многими киназами, включая киназу гликогенсинтазы 3 β , циклинзависимую киназу 5, активируемую внеклеточным A β , протеинкиназу C, протеинкиназу A, внеклеточную сигнальную киназу 2, серин/треониную киназу, каспазу 3, каспазу 9 и др. [7, 11]. Среди различных киназ и фосфатаз протеинкиназа A, протеинфосфатаза 1 и 2A входят в число наиболее вовлечённых в аномальное гиперфосфорилирование тау-белка [27].

Один из ключевых процессов — фосфорилирование протеинкиназой A по серину 214. Тау-белок начинает отсоединять микротрубочки от дендритов и дальше агрегируется на них, а также на гладком эндоплазматическом ретикулуме в дендритах, особенно под глутаматными синапсами. Появление фосфорилированного протеинкиназой A по серину 214 тау-белка служит доказательством нарушения регуляции кальция со стороны

эндоплазматического ретикулума в том же месте. Затем тау-белок становится гиперфосфорилированным [7].

Эти данные предполагают, что кортикальные глутаматные синапсы, количество которых увеличивается в процессе эволюции мозга, играют роль «двигателя патологии», который в течение долгого времени может создавать дегенеративный паттерн, характерный для БА. [28]. Транспортировка патологического тау-белка происходит только вблизи возбуждающих, но не тормозных синапсов. Это согласуется с тем, что тау поражает глутаматергические, но не ГАМК-эргические¹ нейроны. Перенесённый патологический тау-белок может только «инфицировать» нейроны с оптимальной для данного процесса внутриклеточной средой, например с высоким содержанием кальция в цитозоле [7].

Кроме протеинкиназы А и протеинфосфатаз, важную роль в развитии БА играют киназа гликогенсинтазы 3β и циклинзависимая киназа 5. Первая регулирует расщепление С-концевых доменов APP. Литий и кенпаулон (два ингибитора данного фермента) предотвращают экспрессию киназы гликогенсинтазы 3β и вносят вклад в ингибирование образования Аβ. Следовательно, киназа гликогенсинтазы 3β может косвенно влиять на образование как бляшек Аβ, так и нейрофибриллярных клубков при БА. Также было отмечено, что активность киназы гликогенсинтазы 3β в митохондриях была связана с повышенным окислительным стрессом.

Таким образом, данный вид киназы играет важную роль в патогенезе БА, внося вклад в синтез Аβ и опосредованную им гибель нейронов за счёт увеличения гиперфосфорилирования тау-белка. Кроме того, сообщают, что на это фосфорилирование влияет взаимодействие Аβ с циклинзависимой киназой 5. Такое взаимодействие приводит к расщеплению соседних белков с высвобождением расщеплённых пептидов с более низкой растворимостью и более длительным периодом полураспада, которые также могут фосфорилировать удалённые белки [11].

Большинство тау-белков, высвобождаемых во внеклеточную жидкость, разрезаны в средней области тау и лишены хвостовых концов, что вызывает агрегацию тау-белка. Полноразмерный тау-белок, находясь в экзосомах, способен распространяться посредством эндоцитоза или аксональной передачи [27]. Экзосомы могут опосредовать транссинаптическую передачу тау-белка, но при этом для данного процесса, необходимо сохранение целостности экзосом [29].

Исследование 2015 г. продемонстрировало присутствие тау-белка в экзосомах, выделенных из крови пациентов с БА или фронтотемпоральной деменцией, а также значительное повышение экзосомальных уровней общего и фосфорилированного тау-белка, по сравнению с контрольной группой [30].

Кроме того, исследование тау-белка показало, что концентрация аномального патологического тау-белка

в экзосомах, выделенных из спинномозговой жидкости пациентов с БА на лёгкой/тяжёлой стадии (стадии Браака 3–6), была значительно выше, чем у пациентов на ранней стадии (стадии Браака 0–2). Этот феномен указывает на то обстоятельство, что опосредованная экзосомами секреция патологического тау-белка может играть важную роль в аномальном увеличении его содержания в спинномозговой жидкости при ранней стадии БА [27].

Следует отметить, что активация системы комплемента и микроглии, по-видимому, усугубляет таупатию в моделях мышей с БА, хотя механизмы данного процесса ещё неизвестны [31]. Исследования на мышинной модели таупатии показали, что микроглия участвует в межклеточном распространении тау-белка по всему мозгу, возможно, опосредованном поглощением микроглии и экзосомальным высвобождением тау [31].

Было выдвинуто предположение, что нейрофибриллярные клубки способны повреждать нейроны и глиальные клетки, отодвигая цитоплазматические органеллы на периферию, ингибируя активность протеасом или нарушая сборку микротрубочек [10].

Протеасомная система играет ключевую роль в очистке неправильно свёрнутых белков и таким образом поддерживает внутриклеточный гомеостаз белков. Снижение протеасомной активности может привести к аномальному накоплению белков и инициировать каскад событий, заканчивающихся гибелью нейронов. По сравнению с контрольной группой активность протеасом снижена в группе исследуемых с БА, что коррелирует с повышенным уровнем нейрофибриллярных клубков [32].

Белок тау — субстрат протеасомы как *in vitro*, так и *in vivo*. Дисфункция протеасом, возможно, вносит вклад в формирование нейрофибриллярных клубков. В результате исследования был сделан вывод, что умеренное фосфорилирование тау-белка активирует протеасомы, но дальнейшее фосфорилирование/накопление тау ингибирует активность фермента. Из этого следует, что дисфункция протеасом может быть следствием гиперфосфорилирования тау-белка при развитии БА [32].

Кроме того, олигомеризованный тау-белок вызывает окислительный стресс и стимулирует энергетическую недостаточность, снижая уровень активности митохондриального дыхательного комплекса I, что, в свою очередь, приводит к нейродегенерации [10]. Однако существуют предположения, что сам митохондриальный окислительный стресс — фактор, вызывающий гиперфосфорилирование тау-белка [33].

Митохондриальная дисфункция

Митохондрии служат «энергетической станцией» клетки, поскольку в них синтезируется большая часть необходимого клетке аденозинтрифосфата (АТФ). Нарушение работы митохондрий крайне характерно для нейродегенеративных

¹ ГАМК — γ-аминомасляная кислота.

заболеваний, особенно для БА [5]. Один из ключевых вопросов в изучении данной дисфункции — время её возникновения: является она следствием накопления Аβ и патологического тау-белка, или же она сама выступает в качестве стимулирующего фактора для агрегации сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков, а следовательно, является одной из первых ступеней в патогенезе БА [5]. Некоторые из последних исследований всё же настаивают на том, что митохондриальные дисфункции появляются на самых ранних стадиях развития БА [5, 34].

Со временем Аβ накапливается в митохондриях и приводит к нарушению их функционирования, что было подтверждено при окрашивании посмертных срезов головного мозга иммунным золотом. Согласно данному исследованию, внутримитохондриальное накопление Аβ начинается раньше внеклеточного его отложения. Предположительно внутримитохондриальное накопление Аβ может быть провоцирующим/ранним фактором опосредованной Аβ нейрональной дисфункции [35].

Под митохондриальной дисфункцией подразумевают низкий уровень вырабатываемого АТФ, нарушение активности окислительного фосфорилирования, нарушение мембранного потенциала митохондрий и высокий уровень активных форм кислорода [36]. Митохондриальная дисфункция может играть определённую роль в повышенной восприимчивости головного мозга к развитию БА. Стареющий мозг характеризуется снижением энергопотребления, в том числе уменьшением потребления глюкозы и активности клеточного дыхания.

Кислород-зависимый синтез АТФ опосредуется ферментативными комплексами, которые составляют дыхательную цепь переноса электронов в процессе, называемом окислительным фосфорилированием. Протеомика продемонстрировала недостаточную экспрессию белков пути окислительного фосфорилирования, а также выделила данный процесс как один из наиболее затронутых БА среди других, происходящих в коре головного мозга пациентов [37].

Нарушение функции митохондрий связано с потерей или дисфункцией специфических ферментов дыхательной цепи переноса электронов: цитохром С-оксидазы, пируватдегидрогеназного комплекса и кетоглутаратдегидрогеназного комплекса цикла Кребса. Экспрессия данных ферментов, кодируемых митохондриальной ДНК, может быть скомпрометирована повреждениями её самой. Повреждения могут возникать двумя путями: наследоваться по материнской линии или приобретаться в процессе мутагенеза. В поддержку обеих теорий существует ряд исследований, поэтому на данный момент вопрос остаётся неразрешённым [37].

Говоря о биоэнергетической дисфункции, следует отметить, что при БА развивается гипометаболизм глюкозы, главного энергетического субстрата для мозга [10]. Этот гипометаболизм в лобной, височной и теменной коре головного мозга у пациентов с БА тесно коррелирует

со снижением уровня тиаминдифосфата в крови, критического кофермента пируватдегидрогеназы и α-кетоглутаратдегидрогеназы в цикле Кребса и транскетолазы в пентозофосфатном пути [38]. В коре головного мозга пациентов с БА снижены уровни глюкозных транспортёров типа 1 и 3, что потенциально может привести к замедлению транспорта глюкозы и её гипометаболизму. Уменьшение содержания глюкозы становится одним из факторов, приводящих к снижению уровня АТФ в митохондриях [10].

Роль Аβ в развитии митохондриальной дисфункции велика. Олигомеры Аβ способствуют внутриклеточному дисбалансу кальция, увеличивая свой вклад в развитие митохондриальной дисфункции. Одной из мишеней для БА становится митохондриальная Ca^{2+} -зависимая пора, изменяющая проницаемость мембраны митохондрий.

Кроме воздействия Аβ, следует учитывать тот факт, что уровень циклофиллина D значительно повышен в нейронах, поражённых при БА. Циклофиллин D также связан с нарушением работы поры. Было продемонстрировано, что нейроны с дефицитом циклофиллина D устойчивы к нарушенной Аβ функции митохондриальных нейронов. Повышенный синтез активных форм кислорода с сопутствующей нарушенной функцией митохондрий приводит к повреждению нейронов и дисрегуляции митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры, изменяющей проницаемость мембраны митохондрий [39].

Олигомеры Аβ также опосредуют активацию связанного с динамином белка 1, фундаментального компонента механизма деления митохондрий, что приводит к усилению фрагментированности митохондрий и последующей гибели клеток при БА [5].

Активные формы кислорода — неизбежные побочные продукты транспорта электронов при аэробном дыхании в митохондриях. По некоторым оценкам, митохондрии вносят приблизительно 90% клеточных активных форм кислорода. Хотя они выполняют важные сигнальные функции, при избытке они приводят к окислительному стрессу с обширными повреждениями. Митохондрии восприимчивы к окислительному стрессу, несмотря на наличие антиоксидантной системы. Повреждённые митохондрии становятся менее эффективными продуцентами АТФ и более эффективными продуцентами активных форм кислорода. Следовательно, повышенный окислительный стресс может быть как причиной, так и следствием митохондриальной дисфункции [38].

Образование митохондриальных супероксидных радикалов происходит в основном в двух точках сопряжения: в комплексах I и III дыхательной цепи. При БА оба комплекса являются главными сайтами продукции активных форм кислорода, тогда как при нормальных метаболических условиях эту функцию выполняет только комплекс III [40].

Высокорезактивный гидроксильный радикал может повреждать макромолекулы в митохондриях, включая липиды, белки и ДНК. Повреждённая митохондриальная ДНК может усиливать окислительный стресс за счёт снижения

экспрессии критических белков, важных для транспорта электронов, что приводит к порочному циклу дисрегуляции активных форм кислорода и органелл, что в конечном итоге запускает апоптоз [40].

Окислительный стресс влияет на проницаемость митохондриальной мембраны. Перекисное окисление фосфолипидов митохондрий способно повышать протонную проницаемость внутренней мембраны митохондрий, изменять свойства мембран митохондрий и ухудшать биохимические функции различных транспортёров и дыхательных ферментов во внутренней и внешней мембранах [10]. Активные формы кислорода могут способствовать нарушению нормального функционирования поры, изменяющей проницаемость мембраны митохондрии, как и само повреждение поры вызывает их повышенную продукцию [40]. Резюмируя, можно утверждать, что повышенный уровень окислительного стресса способен быть одновременно как следствием, так и причиной митохондриальной дисфункции [38].

В нескольких исследованиях образцов мозга пациентов с БА подтверждено накопление повреждённых митохондрий в нейронах поражённых областей мозга [41, 42]. Данный факт объясним нарушением клиренса повреждённых митохондрий (например, посредством митофагии) при БА. Есть данные о том, что тау-белок блокирует процесс митофагии. Можно предположить наличие порочного круга между дисфункцией митохондрий и классическими патологическими изменениями при БА [5].

Аутофагия и нейродегенерация

Термин «аутофагия» происходит от греческого «поедать себя», что говорит о главной функции данного процесса — разрушении внутренних компонентов клетки [5]. Существует три определённых типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и аутофагия, опосредованная шапероном, которые приводят к протеолитической деградации цитозольных компонентов в лизосоме. При изучении патогенеза БА важно знать механизм макроаутофагии (здесь просто «аутофагия»).

Говоря подробнее, процесс начинается с изолирующей мембраны, также известной как фагофора. Она расширяется, чтобы поглотить внутриклеточный компонент, такой как белковые агрегаты, органеллы и рибосомы, тем самым изолируя свой груз двойной мембраной в так называемой аутофагосоме. Загруженная аутофагосома сливается с лизосомой, способствуя деградации аутофагосомального содержимого лизосомальными протеазами.

Аутофагия нужна для контроля повреждений путём удаления нефункциональных клеточных компонентов и для дополнительной продукции АТФ. Она обладает различными функциями: селективное или неселективное удаление специфических повреждённых органелл (митохондрий, пероксисом, эндоплазматического ретикулаума), рибосом и белковых агрегатов, способствование старению клеток и презентации антигена на поверхности клеток,

защита от нестабильности генома и предотвращение некроза [43]. Однако к функциям аутофагии в нейронах добавляются аксональное наведение, синаптическая передача, поддержание связи между нейронами и развитие нервных стволовых клеток. В целом существуют предположения, что нарушение аутофагии — основной фактор, способствующий дисфункции мозга при нейродегенерации [5].

Точка зрения об этой взаимосвязи исходит из понимания особенностей структуры и функционирования нейронов. Жизнедеятельность нейронов сильно зависит от питательных веществ, поступающих извне, и, следовательно, от активного мембранного транспорта, соединяющего удалённое клеточное тело с дендритами и аксонами. Чувствительность нейронов к внутриклеточному дисбалансу приводит к отсутствию толерантности к накоплению агрегированных или повреждённых цитозольных соединений либо мембран, происходящему вследствие нарушения механизмов аутофагии. Аутофагия служит важным гомеостатическим механизмом в здоровых нейрональных клетках и цитопротективным ответом на хронические нейродегенеративные расстройства [3].

Также аутофагия связана с уменьшением количества митохондрий, поэтому при БА определённо наблюдается взаимосвязь аутофагии и митохондриальной дисфункции [3, 5]. БА приводит к нарушению митофагии (избирательной формы аутофагии) и последующему накоплению повреждённых митохондрий внутри нейронов [5]. Транслокация неправильно свёрнутых белков в мембрану митохондрий приводит к нарушению окислительного фосфорилирования и последующей активации аутофагии. При отсутствии патологии лизосомальная деградация повреждённых митохондрий служит важным фактором в контроле качества митохондрий. Неисправный механизм митофагии снижает эффективность этого контроля и приводит к олигомеризации Аβ и α-синуклеина в мембране митохондрий, повышению её проницаемости и высвобождению цитохрома С. Это может запустить каскад каспаз, который приведёт к массовой гибели клеток и нейродегенерации [3].

На данный момент исследования в вопросе митофагии направлены на выявление генетических причин неисправности механизма деградации повреждённых митохондрий [5]. Было выявлено необычное накопление мутаций митохондриальной ДНК в головном мозге пациентов с БА. При данном заболевании подавляются пути репарации ДНК (эксцизионная репарация оснований и репарация двухцепочечных разрывов). Однако точная взаимосвязь между нарушениями репарации ДНК и митофагии/аутофагии ещё неясна.

SIRT1 и SIRT3, два гена с нейропротективными характеристиками, имеют сниженную активность при нейродегенеративных состояниях, включая БА. SIRT1 выполняет свою нейрозащитную функцию за счёт индукции аутофагии/митофагии, а SIRT3 — активатор FOXO3, необходимого белка для аутофагии в нейронах. Следовательно,

нарушение функции SIRT1 и SIRT3 приводит к подавлению митофагии и последующему накоплению повреждённых митохондрий в нейронах.

Также к возможным причинам повреждения механизма митофагии при БА относят дефицит нейронального НАД⁺². В ряде исследований была обнаружена связь между аутофагией и нейровоспалением. Во-первых, высвобождаемые при БА провоспалительные цитокины активируют аутофагию. Во-вторых, было высказано предположение, что длительное воздействие Аβ нарушает аутофагию микроглии при БА. Таким образом, нарушение механизмов аутофагии усугубляет нейровоспаление и способствует прогрессированию БА [5, 44, 45].

Нейровоспаление

«Нейровоспаление» — термин, означающий воспалительную реакцию в центральной нервной системе, сопровождающуюся накоплением микроглии и астроцитов [46]. Медиаторы воспаления усугубляют нейродегенерацию и способствуют развитию патологии. В структуре патогенеза БА нейровоспаление занимает важную часть, так как начинается оно на самых ранних стадиях заболевания [5].

На посмертных срезах головного мозга у пациентов со средней и поздней стадиями БА были обнаружены микроглиальные клетки в большом количестве [10]. Микроглия — это совокупность резидентных фагоцитов в центральной нервной системе [5]. Клетки микроглии, как истинные фагоциты, выполняют все функции, свойственные им. При отсутствии нейродегенеративной патологии микроглия призвана останавливать нейровоспаление, так как обладает выраженными противовоспалительными свойствами [48].

Существует важное для понимания патогенеза БА понятие — «активированная микроглия». Это состояние потери гомеостаза, поддерживаемого ранее микроглией, и запуска поляризации микроглии по провоспалительному фенотипу M1 [31, 48].

Изначально микроглия играет протективную роль. Однако при БА постоянное накопление амилоида приводит к развитию индуцированного микроглией хронического воспаления. С одной стороны, она фагоцитирует амилоид и защищает нейроны от его токсичности, а с другой стороны, микроглия высвобождает провоспалительные медиаторы, которые вызывают повреждение нейронов [49]. При этом Аβ может связываться с различными рецепторами, экспрессируемыми в микроглии, тем самым стимулируя выработку цитокинов (например, фактора некроза опухоли α) и активных форм кислорода [10].

Ключевую роль в данном процессе играют инфламмосомы. Это мультибелковые комплексы, запускающие воспаление внутри клеток, стимулируя расщепление каспазы-1 и высвобождение воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1β и -18. Было показано, что фагоцитоз

Аβ микроглией вызывает лизосомное повреждение и утечку катепсина В в цитозоль, что приводит к активации инфламмосом. Хемокины и цитокины сильно повреждают ткань головного мозга. Чрезмерной активации микроглии способствуют многие факторы. Один из них — активация рецепторов комплемента, которая усугубляет процесс нейровоспаления. Эта активация в микроглии при БА связана с возбуждением сигнального пути ядерного фактора κВ [5].

Дисбиоз кишечника

Микробиота кишечника — совокупность микроорганизмов, живущих в желудочно-кишечном тракте [50]. На моделях животных было установлено существование двустороннего пути коммуникации между кишечником и головным мозгом. Данное взаимодействие представляется в виде оси «микробиота — кишечник — мозг» [51]. Эта ось относится к сложной сети взаимодействий, обеспечивающей как клеточные, так и гуморальные способы коммуникации [52]. К кишечным метаболитам, влияющим на работу мозга, относятся короткоцепочечные жирные кислоты, серотонин, ацетилхолин, ГАМК, триптофан, дофамин, норэпинефрин, эндотоксины, гистамин [53].

Общие аспекты современного образа жизни могут изменять состояние микробиоты кишечника и стимулировать развитие дисбиоза [50]. Изменения микробиоты кишечника могут повышать проницаемость стенки кишечника и гематоэнцефалического барьера, что способствует накоплению в мозге метаболитов кишечной микробиоты с последующим изменением гомеостатического состояния в сторону провоспалительного. Таким образом, дисбиоз кишечника влияет на развитие нейровоспаления в головном мозге посредством активации резидентных макрофагов центральной нервной системы, микроглии.

Изменения микробиоты также увеличивают уровень циркулирующих гуморальных (например, провоспалительных цитокинов) или клеточных (например, моноцитов) эффекторов периферического иммунитета. Способность микробиоты модулировать как периферический, так и центральный иммунный ответ получает всё большее признание [52]. Предположительно дисбиоз микробиоты в течение жизни может приводить к системной воспалительной реакции, тем самым влияя на иммунный ответ микроглии [50].

Существует теория наличия потенциального механизма, с помощью которого Аβ получает доступ к кишечной нервной системе, посредством которого он может в дальнейшем перемещаться в центральной нервной системе через аксоны блуждающих нервов. Транслокация олигомеров Аβ из кишечника в мозг может внести значительный вклад в возникновение БА и нейровоспаления [53]. Кроме того, индуцированный микробиотой синтез цитокинов играет роль в регуляции работы блуждающего нерва [52].

² НАД — никотинамидадениндинуклеотид.

Другой механизм, влияющий на усиление иммунного ответа, связан со способностью некоторых бактерий, таких как *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Mycobacteria*, *Klebsiella*, *Citrobacter* и *Bacillus*, продуцировать функциональные внеклеточные амилоидные белки. Появление данного амилоида в кишечнике может запустить иммунный ответ, следовательно, и нейровоспаление с эндогенным образованием амилоида в головном мозге [54].

Таким образом, можно утверждать, что ось «микробиота — кишечник — мозг» играет важную роль в функционировании нервной системы. Появляется всё больше данных, подтверждающих, что дисбиоз кишечника может усугублять агрегацию Аβ и нейровоспаление при развитии БА [51, 55].

ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Нейродегенерация — феномен, характеризующийся прогрессирующей гибелью нервных клеток. Данный процесс объединяет ряд видов патологии нервной системы в группу нейродегенеративных заболеваний, к которым относятся БА, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Паркинсона и др. [56]. Многие патогенетические процессы нейродегенеративных заболеваний бывают типовыми, в связи с чем мы имеем возможность проследить общность механизмов развития подобных недугов. В данном обзоре эту связь мы исследовали на примере сходства патогенетических факторов БА и БАС.

БАС относится к клиническому и патологическому спектру заболеваний двигательных нейронов. Он характеризуется умеренной и прогрессирующей дисфункцией и потерей двигательных нейронов [56]. Наиболее распространённая в настоящее время гипотеза состоит в том, что накопление олигомеров ключевых белков становится основной причиной ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как БА и БАС [57]. Так, для БА характерно внеклеточное накопление агрегатов бляшек Аβ, тогда как патогенез БАС часто связан с агрегатами патологической супероксиддисмутазы 1, FUS или TAR ДНК-связывающий белок 43 в двигательных нейронах и олигодендроцитах [56].

Несмотря на различие основных факторов патогенеза БА и БАС, существуют данные за наличие схожих механизмов развития нейровоспаления [56]. Процессы активации микроглии, астроцитов и инфламмасом, окислительного стресса, продукции нейротоксических медиаторов, митохондриальной дисфункции и дефектов аутофагии также могут быть типовыми для феномена нейровоспаления у пациентов как с БА, так и с БАС.

В первую очередь нейровоспаление при БАС провоцируется активацией и пролиферацией микроглии и ин-

фильтрацией центральной нервной системы лимфоцитами и макрофагами, присутствием реактивных астроцитов в тех же анатомических участках, где происходит повреждение двигательных нейронов [56, 58]. Есть данные о том, что активация микроглии при БАС происходит под влиянием высвобождения повреждёнными мотонейронами и астроцитами неправильно свёрнутых белков. Они активируют микроглию через CD14, Toll-подобные рецепторы 2, 4 и пути, зависимые от рецептора-скавенджера [59].

Кроме активированной микроглии, к факторам, способствующим развитию нейровоспаления при БАС и БА, следует отнести нерегулируемую и чрезмерную активацию инфламмасом [58]. К компонентам инфламмасом при БАС относятся интерлейкин-18, криопирин, апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок и каспаза-1. В сравнение следует отметить, что при БА в составе инфламмасом выделяют интерлейкины-18 и -1β, NLRP1, апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок и криопирин [58]. Продукцию нейротоксических медиаторов, таких как цитокины и интерлейкины, рассматривают как важный фактор гибели нейронов.

Нейровоспаление тесно связано с окислительным стрессом, так как клетки микроглии — основной источник активных форм кислорода. Окислительный стресс при БАС связан не только с активацией микроглии [60], но и с потерей функции супероксиддисмутазы 1, которая играет важную роль в клиренсе активных форм кислорода. Однако другие белки, связанные с БАС, такие как мутантный TAR ДНК-связывающий белок 43 и другие до сих пор неизвестные факторы спорадического БАС, тоже могут способствовать окислительному стрессу в мотонейронах [59].

Говоря о нейродегенеративных заболеваниях, нельзя не упомянуть нарушение механизмов аутофагии и митофагии. Данные факторы патогенеза можно рассматривать как отдельное звено в развитии заболевания, как процессы, способствующие развитию нейровоспаления. При БАС развивается лизосомная дисфункция, вызванная генетическими мутациями или токсическим воздействием [61].

Дефицит лизосом приводит к аномальному накоплению аутофагических вакуолей, поглощающих повреждённые митохондрии в аксонах двигательных нейронов мышечной с мутациями супероксиддисмутазы 1. Следовательно, дефектная митофагия и митохондриальная патология при БАС связаны с дефектами лизосомного протеолиза [62].

Нарушение аутофагии и митофагии в мотонейронах может привести к накоплению неправильно свёрнутых белков и повреждённых митохондрий соответственно, что приводит к гибели клеток [59, 63]. Митохондрии, полученные от пациентов с БАС, демонстрируют нарушение гомеостаза Ca²⁺ и повышенный уровень активных форм кислорода. Кроме того, при БАС нарушается аксональный транспорт митохондрий по микротрубочкам, что приводит

к метаболическим изменениям в нейронах [59]. БА также вызывает нарушение аутофагии и митофагии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенез БА является многокомпонентным. В развитии заболевания участвуют генетические мутации, возрастные изменения физиологических процессов, внешние и внутренние факторы риска. Изучение взаимодействия патологического накопления Аβ и гиперфосфорилирования тау-белка выявляет новые механизмы, влияющие на патогенез заболевания.

На первое место выходят нарушения внутриклеточных механизмов, которые при отсутствии БА обеспечивают гомеостаз в нейронах. Митохондриальная дисфункция и нарушение механизмов аутофагии, сложные взаимосвязанные процессы, которые приводят к нейровоспалению и синаптической потере, являются важными ступенями в патогенезе БА. Нейровоспаление также может быть следствием дисбактериоза кишечника. Взаимосвязь микробиома кишечника и головного мозга становится наиболее перспективным направлением в изучении патогенеза БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rostagno A.A. Pathogenesis of Alzheimer's disease // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 24. P. 107. doi: 10.3390/ijms24010107
- 21 сентября — Всемирный день болезни Альцгеймера. Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области. Режим доступа: <http://34.rospotrebnadzor.ru/> Дата обращения: 21.09.2023.
- Ghavam S., Shojaei S., Yeganeh B., et al. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders // *Prog Neurobiol*. 2014. Vol. 112. P. 24–49. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.10.004
- Bekris L.M., Yu C.-E., Bird T.D., Tsuang D.W. Review article: Genetics of Alzheimer disease // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010. Vol. 23. P. 213–227. doi: 10.1177/0891988710383571
- Eshraghi M., Adlimgohaddam A., Mahmoodzadeh A., et al. Alzheimer's disease pathogenesis: Role of autophagy and mitophagy focusing in microglia // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22. P. 3330. doi: 10.3390/ijms22073330
- Laurent C., Buée L., Blum D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's disease and tauopathies? // *Biomed J*. 2018. Vol. 41. P. 21–33. doi: 10.1016/j.bj.2018.01.003
- Amsten A.F.T., Datta D., Del Tredici K., Braak H. Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2021. Vol. 17. P. 115–124. doi: 10.1002/alz.12192
- Kumar A., Sidhu J., Goyal A., Tsao J.W. Alzheimer disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. P. 2.
- Tarawneh R., Holtzman D.M. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. Vol. 2. P. a006148–a006148. doi: 10.1101/cshperspect.a006148
- Vidal C., Zhang L. An analysis of the neurological and molecular alterations underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Cells*. 2021. Vol. 10. P. 546. doi: 10.3390/cells10030546

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.А.А. — создание черновика, исследование, ресурсы; К.К.Н. — исследование; А.Л.З. — редактирование рукописи; М.А.М. — концептуализация, проверка, редактирование рукописи, общее руководство, администрирование проекта, финансирование.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда №23-15-00438, <https://rscf.ru/project/23-15-00438/>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. L.A.A. — writing — original draft, investigation, resources; K.K.N. — investigation; A.L.Z. — writing — review and editing; M.A.M. — conceptualization, validation, writing — review and editing, supervision, project administration, funding acquisition.

Funding source. The research was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00438, <https://rscf.ru/project/23-15-00438/>.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

- Tiwari S., Atluri V., Kaushik A., et al. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics // *Int J Nanomed*. 2019. Vol. 14. P. 5541–5554. doi: 10.2147/IJN.S200490
- Kerr J.S., Adriaanse B.A., Greig N.H., et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: Cellular and molecular mechanisms // *Trends Neurosci*. 2017. Vol. 40. P. 151–166. doi: 10.1016/j.tins.2017.01.002
- Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J., et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // *Science*. 1993. Vol. 261. P. 921–923. doi: 10.1126/science.8346443
- Xia X., Jiang Q., McDermott J., Han J.-D.J. Aging and Alzheimer's disease: Comparison and associations from molecular to system level // *Aging Cell*. 2018. Vol. 17. P. e12802. doi: 10.1111/acer.12802
- Faux N.G., Rembach A., Wiley J., et al. An anemia of Alzheimer's disease // *Mol Psychiatry*. 2014. Vol. 19. P. 1227–1234. doi: 10.1038/mp.2013.178
- Musiek E.S., Holtzman D.M. Three dimensions of the amyloid hypothesis: Time, space and “wingmen” // *Nature Neurosci*. 2015. Vol. 18. P. 800–806. doi: 10.1038/nn.4018
- Sideris D., Danial J., Emin D., et al. Soluble amyloid beta-containing aggregates are present throughout the brain at early stages of Alzheimer's disease // *Brain Commun*. 2021. Vol. 3. P. fcab147. doi: 10.1093/braincomms/fcab147
- Takuma H., Tomiyama T., Kuida K., Mori H. Amyloid β peptide-induced cerebral neuronal loss is mediated by caspase-3 *in vivo* // *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004. Vol. 63. P. 255–261. doi: 10.1093/jnen/63.3.255
- Selkoe D.J. Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease // *Annu Rev Cell Biol*. 1994. Vol. 10. P. 373–403. doi: 10.1146/annurev.cb.10.110194.002105
- Vaillant-Beuchot L., Mary A., Pardossi-Piquard R., et al. Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mi-

- tochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains // *Acta Neuropathol.* 2021. Vol. 141. P. 39–65. doi: 10.1007/s00401-020-02234-7
21. Hampel H., Vassar R., Strooper B.D., et al. The β -secretase BACE1 in Alzheimer's disease // *Biol Psychiatry.* 2021. Vol. 89. P. 745–756. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001
22. Wang Z., Xu Q., Cai F., et al. BACE2, a conditional β -secretase, contributes to Alzheimer's disease pathogenesis // *JCI Insight.* 2019. Vol. 4. P. e123431. doi: 10.1172/jci.insight.123431
23. Li P., Marshall L., Oh G., et al. Epigenetic dysregulation of enhancers in neurons is associated with Alzheimer's disease pathology and cognitive symptoms // *Nature Commun.* 2019. Vol. 10. P. 2246. doi: 10.1038/s41467-019-10101-7
24. Sharma A., Chunduri A., Gopu A., et al. Common genetic signatures of Alzheimer's disease in Down syndrome // *F1000Res.* 2021. Vol. 9. P. 1299. doi: 10.12688/f1000research.27096.2
25. Wolfe M.S. Structure and function of the γ -secretase complex // *Biochemistry.* 2019. Vol. 58. P. 2953–2966. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00401
26. D'Errico P., Meyer-Luehmann M. Mechanisms of pathogenic Tau and A β protein spreading in Alzheimer's disease // *Front Aging Neurosci.* 2020. Vol. 12. P. 265. doi: 10.3389/fnagi.2020.00265
27. Jiang L., Dong H., Cao H., et al. Exosomes in pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease // *Med Sci Monit.* 2019. Vol. 25. P. 3329–3335. doi: 10.12659/MSM.914027
28. Arnsten A.F.T., Datta D., Leslie S., et al. Alzheimer's-like pathology in aging rhesus macaques: Unique opportunity to study the etiology and treatment of Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019. Vol. 116. P. 26230–26238. doi: 10.1073/pnas.1903671116
29. Wang Y., Balaji V., Kaniyappan S., et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes // *Mol Neurodegener.* 2017. Vol. 12. P. 5. doi: 10.1186/s13024-016-0143-y
30. Fiandaca M., Kapogiannis D., Mapstone M., et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study // *Alzheimers Dement.* 2015. Vol. 11. P. 600. doi: 10.1016/j.jalz.2014.06.008
31. Hansen D.V., Hanson J.E., Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease // *J Cell Biol.* 2018. Vol. 217. P. 459–472. doi: 10.1083/jcb.201709069
32. Ren Q.-G., Liao X.-M., Chen X.-Q., et al. Effects of tau phosphorylation on proteasome activity // *FEBS Lett.* 2007. Vol. 581. P. 1521–1528. doi: 10.1016/j.febslet.2007.02.065
33. Melov S., Adlard P.A., Morten K., et al. Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau // *PLoS One.* 2007. Vol. 2. P. e536. doi: 10.1371/journal.pone.0000536
34. Cadonic C., Sabbir M.G., Albeni B.C. Mechanisms of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease // *Mol Neurobiol.* 2016. Vol. 53. P. 6078–6090. doi: 10.1007/s12035-015-9515-5
35. Chen J.X., Du Y.S. Amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction // *J Alzheimers Dis.* 2007. Vol. 12. P. 177–184. doi: 10.3233/JAD-2007-12208
36. Chen G., Xu T., Yan Y., et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development // *Acta Pharmacol Sin.* 2017. Vol. 38. P. 1205–1235. doi: 10.1038/aps.201728
37. Perez Ortiz J.M., Swerdlow R.H. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities // *Br J Pharmacol.* 2019. Vol. 176. P. 3489–3507. doi: 10.1111/bph.14585
38. Wang W., Zhao F., Ma X et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances // *Mol Neurodegener.* 2020. Vol. 15. P. 30. doi: 10.1186/s13024-020-00376-6
39. Rao V.K., Carlson E.A., Yan S.S. Mitochondrial permeability transition pore is a potential drug target for neurodegeneration // *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1842. P. 1267–1272. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.09.003
40. Guo C., Sun L., Chen X., Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases // *Neural Regener Res.* 2013. Vol. 8. P. 2003–2014. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.21.009
41. Reddy P.H., Oliver D.M. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease // *Cells.* 2019. Vol. 8. P. 488. doi: 10.3390/cells8050488
42. Xie C., Aman Y., Adriaanse B.A., et al. Culprit or bystander: Defective mitophagy in Alzheimer's disease // *Front Cell Dev Biol.* 2019. Vol. 7. P. 391. doi: 10.3389/fcell.2019.00391
43. Glick D., Barth S., Macleod K.F. Autophagy: Cellular and molecular mechanisms // *J Pathol.* 2010. Vol. 221. P. 3–12. doi: 10.1002/path.2697
44. Wu A.-G., Zhou X.-G., Qiao G., et al. Targeting microglial autophagic degradation in NLRP3 inflammasome-mediated neurodegenerative diseases // *Ageing Res Rev.* 2021. Vol. 65. P. 101202. doi: 10.1016/j.arr.2020.101202
45. Banati R., Gehrman J., Kellner M., Holsboer F. Antibodies against microglia/brain macrophages in the cerebrospinal fluid of a patient with acute amyotrophic lateral sclerosis and presenile dementia // *Clin Neuropathol.* 1995. Vol. 14. P. 197–200. PMID: 8521621
46. Al-Ghraiyyah N.F., Wang J., Alkhalifa A.E., et al. Glial cell-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23. P. 10572. doi: 10.3390/ijms231810572
47. Wu T., Li W.-M., Yao Y.-M. Interactions between autophagy and inhibitory cytokines // *Int J Biol Sci.* 2016. Vol. 12. P. 884–897. doi: 10.7150/ijbs.15194
48. Guo S., Wang H., Yin Y. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases // *Front Aging Neurosci.* 2022. Vol. 14. doi: 10.3389/fnagi.2022.815347
49. Chew G., Petretto E. Transcriptional networks of microglia in Alzheimer's disease and insights into pathogenesis // *Genes (Basel).* 2019. Vol. 10. P. 798. doi: 10.3390/genes10100798
50. Sochocka M., Donskow-Łysoniewska K., Diniz B.S., et al. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's Disease — a critical review // *Mol Neurobiol.* 2019. Vol. 56. P. 1841–1851. doi: 10.1007/s12035-018-1188-4
51. Megur A., Baltrukienė D., Bukelskienė V., Burokas A. The microbiota–gut–brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame? // *Nutrients.* 2020. Vol. 13. P. 37. doi: 10.3390/nu13010037
52. Bairamian D., Sha S., Rolhion N., et al. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: A focus on Alzheimer's disease // *Mol Neurodegener.* 2022. Vol. 17. P. 19. doi: 10.1186/s13024-022-00522-2
53. Sun Y., Sommerville N.R., Liu J.Y.H., et al. Intra-gastrointestinal amyloid- β 1–42 oligomers perturb enteric function and induce Alzheimer's disease pathology // *J Physiol.* 2020. Vol. 598. P. 4209–4223. doi: 10.1113/JP279919
54. Friedland R.P., Chapman M.R. The role of microbial amyloid in neurodegeneration // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13. P. e1006654. doi: 10.1371/journal.ppat.1006654
55. Chen S.G., Stribinskis V., Rane M.J., et al. Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggrega-

gation in aged fischer 344 rats and caenorhabditis elegans // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 34477. doi: 10.1038/srep34477

56. Mammana S., Fagone P., Cavalli E., et al. The role of macrophages in neuroinflammatory and neurodegenerative pathways of Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis: Pathogenetic cellular effectors and potential therapeutic targets // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, N. 3. P. 831. doi: 10.3390/ijms19030831

57. Nguyen P.H., Ramamoorthy A., Sahoo B.R., et al. Amyloid oligomers: A joint experimental/computational perspective on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, type II diabetes, and amyotrophic lateral sclerosis // *Chem Rev*. 2021. Vol. 121, N. 4. P. 2545–2647. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01122

58. Piancone F., Rosa F.L., Marventano I., et al. The role of the inflammasome in neurodegenerative diseases // *Molecules*. 2021. Vol. 26, N. 4. P. 953. doi: 10.3390/molecules26040953

REFERENCES

1. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2022;24:107. doi: 10.3390/ijms24010107

2. *September 21 is World Alzheimer's Day. Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare for the Volgograd Region*. Available from: <http://34.rospotreb-nadzor.ru/> Accessed: Sep 21, 2023. (In Russ.)

3. Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, Ande SR, Jangamreddy JR, Mehropour M, Christoffersson J, Chaabane W, Moghadam AR, Kashani HH, Hashemi M, Owji AA, Łos MJ. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*. 2014;112:24–49. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.10.004

4. Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, Tsuang DW. Review article: Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23:213–227. doi: 10.1177/0891988710383571

5. Eshraghi M, Adlimoghaddam A, Mahmoodzadeh A, Sharifzad F, Yasavoli-Sharahi H, Lorzadeh S, Albensi BC, Ghavami S. Alzheimer's Disease pathogenesis: Role of autophagy and mitophagy focusing in microglia. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3330. doi: 10.3390/ijms22073330

6. Laurent C, Buée L, Blum D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's disease and tauopathies? *Biomed J*. 2018;41:21–33. doi: 10.1016/j.bj.2018.01.003

7. Amsten AFT, Datta D, Del Tredici K, Braak H. Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2021;17:115–124. doi: 10.1002/alz.12192

8. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. *Alzheimer Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. p. 2.

9. Tarawneh R, Holtzman DM. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006148–a006148. doi: 10.1101/cshperspect.a006148

10. Vidal C, Zhang L. An analysis of the neurological and molecular alterations underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Cells*. 2021;10:546. doi: 10.3390/cells10030546

11. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomed*. 2019;14:5541–5554. doi: 10.2147/IJN.S200490

12. Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, Mattson MP, Cader MZ, Bohr VA, Fang EF. Mitophagy and Alzheimer's disease: Cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci*. 2017;40:151–166. doi: 10.1016/j.tins.2017.01.002

59. Liu J, Wang F. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: Cellular mechanisms and therapeutic implications // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 1005. doi: 10.3389/fimmu.2017.01005

60. Chen W, Zhang X, Huang W. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review) // *Mol Med Rep*. 2016. Vol. 13, N. 4. P. 3391–3396. doi: 10.3892/mmr.2016.4948

61. Root J, Merino P, Nuckols A, et al. Lysosome dysfunction as a cause of neurodegenerative diseases: Lessons from frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis // *Neurobiol Dis*. 2021. Vol. 154. P. 105360. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105360

62. Cai Q, Jeong Y.Y. Mitophagy in Alzheimer's disease and other age-related neurodegenerative diseases // *Cells*. 2020. Vol. 9. P. 150. doi: 10.3390/cells9010150

63. Evans C.S., Holzbaur E.L.F. Autophagy and mitophagy in ALS // *Neurobiol Dis*. 2019. Vol. 122. P. 35–40. doi: 10.1016/j.nbd.2018.07.005

13. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261:921–923. doi: 10.1126/science.8346443

14. Xia X, Jiang Q, McDermott J, Han J-DJ. Aging and Alzheimer's disease: Comparison and associations from molecular to system level. *Aging Cell*. 2018;17:e12802. doi: 10.1111/acer.12802

15. Faux NG, Rembach A, Wiley J, Ellis KA, Ames D, Fowler CJ, Martins RN, Pertile KK, Rumble RL, Trounson B, Masters CL, Bush AI. An anemia of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2014;19:1227–1234. doi: 10.1038/mp.2013.178

16. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: Time, space and "wingmen". *Nature Neurosci*. 2015;18:800–806. doi: 10.1038/nn.4018

17. Sideris D, Danial J, Emin D, Ruggeri F, Xia Z, Zhang YP, Lobanova E, Dakin H, De S, Miller A, Sang JC, Knowles TPJ, Vendruscolo M, Fraser G, Crowther D, Klenerman D. Soluble amyloid beta-containing aggregates are present throughout the brain at early stages of Alzheimer's disease. *Brain Commun*. 2021;3:fcab147. doi: 10.1093/braincomms/fcab147

18. Takuma H, Tomiyama T, Kuida K, Mori H. Amyloid β peptide-induced cerebral neuronal loss is mediated by caspase-3 *in vivo*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63:255–261. doi: 10.1093/jnen/63.3.255

19. Selkoe DJ. Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease. *Annu Rev Cell Biol*. 1994;10(1):373–403. doi: 10.1146/annurev.cb.10.110194.002105

20. Vaillant-Beuchot L, Mary A, Pardossi-Piquard R, Bourgeois A, Lauritzen I, Eysert F, Kinoshita PF, Cazareth J, Badot C, Fragaki K, Bussiere R, Martin C, Mary R, Bauer C, Pagnotta S, Paquis-Flucklinger V, Buée-Scherrer V, Buée L, Lacas-Gervais S, Checler F, Chami M. Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mitochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains. *Acta Neuropathol*. 2021;141:39–65. doi: 10.1007/s00401-020-02234-7

21. Hampel H, Vassar R, Strooper BD, Hardy J, Willem M, Singh N, Zhou J, Yan R, Vanmechelen E, De Vos A, Nisticò R, Corbo M, Imbimbo BP, Streffer J, Voytyuk I, Timmers M, Monfaredò AAT, Irizarry M, Al-bala B, Koyama A, Watanabe N, Kimura T, Yarenis L, Lista S, Kramer L, Vergallo A. The β -secretase BACE1 in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2021;89:745–756. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001

22. Wang Z, Xu Q, Cai F, Liu X, Wu Y, Song W. BACE2, a conditional β -secretase, contributes to Alzheimer's disease pathogenesis. *JCI Insight*. 2019;4:e123431. doi: 10.1172/jci.insight.123431
23. Li P, Marshall L, Oh G, Jakubowski JL, Groot D, He Y, Wang T, Petronis A, Labrie V. Epigenetic dysregulation of enhancers in neurons is associated with Alzheimer's disease pathology and cognitive symptoms. *Nature Commun*. 2019;10:2246. doi: 10.1038/s41467-019-10101-7
24. Sharma A, Chunduri A, Gopu A, Shatrowsky C, Crusio WE, Delprato A. Common genetic signatures of Alzheimer's disease in Down syndrome. *F1000Res*. 2021;9:1299. doi: 10.12688/f1000research.27096.2
25. Wolfe MS. Structure and function of the γ -secretase complex. *Biochemistry*. 2019;58:2953–2966. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00401
26. D'Errico P, Meyer-Luehmann M. Mechanisms of pathogenic Tau and A β protein spreading in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:265. doi: 10.3389/fnagi.2020.00265
27. Jiang L, Dong H, Cao H, Ji X, Luan S, Liu J. Exosomes in pathogenesis, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease. *Med Sci Monit*. 2019;25:3329–3335. doi: 10.12659/MSM.914027
28. Arnsten AFT, Datta D, Leslie S, Yang ST, Wang M, Nairn AC. Alzheimer's-like pathology in aging rhesus macaques: unique opportunity to study the etiology and treatment of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:26230–26238. doi: 10.1073/pnas.1903671116
29. Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, Krüger L, Irsen S, Tepper K, Chandupatla R, Maetzler W, Schneider A, Mandelkow E, Mandelkow E. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. *Mol Neurodegener*. 2017;12:5. doi: 10.1186/s13024-016-0143-y
30. Fiandaca M, Kapogiannis D, Mapstone M, Boxer A, Eitan E, Schwartz JB, Abner EL, Petersen RC, Federoff HJ, Miller BL, Goetzl EJ. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study. *Alzheimers Dement*. 2015;11:600. doi: 10.1016/j.jalz.2014.06.008
31. Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*. 2018;217:459–472. doi: 10.1083/jcb.201709069
32. Ren Q-G, Liao X-M, Chen X-Q, Liu G-P, Wang J-Z. Effects of tau phosphorylation on proteasome activity. *FEBS Lett*. 2007;581:1521–1528. doi: 10.1016/j.febslet.2007.02.065
33. Melov S, Adlard PA, Morten K, Johnson F, Golden TR, Hinerfeld D, Schilling B, Mavros C, Masters CL, Volitakis I, Li Q, Laughton K, Hubbard A, Cherny RA, Gibson B, Bush AI. Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. *PLoS One*. 2007;2:e536. doi: 10.1371/journal.pone.0000536
34. Cadonic C, Sabbir MG, Albensi BC. Mechanisms of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2016;53:6078–6090. doi: 10.1007/s12035-015-9515-5
35. Chen JX, Du YS. Amyloid- β -induced mitochondrial dysfunction. *J Alzheimers Dis*. 2007;12:177–184. doi: 10.3233/JAD-2007-12208
36. Chen G, Xu T, Yan Y, Zhou Y, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38:1205–1235. doi: 10.1038/aps.2017.28
37. Perez Ortiz JM, Swerdlow RH. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*. 2019;176:3489–3507. doi: 10.1111/bph.14585
38. Wang W., Zhao F., Ma X et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*. 2020;15:30. doi: 10.1186/s13024-020-00376-6
39. Rao VK, Carlson EA, Yan SS. Mitochondrial permeability transition pore is a potential drug target for neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:1267–1272. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.09.003
40. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2013;8:2003–2014. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.21.009
41. Reddy PH, Oliver DM. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease. *Cells*. 2019;8:488. doi: 10.3390/cells8050488
42. Xie C, Aman Y, Adriaanse BA, Cader MZ, Plun-Favreau H, Xiao J, Fang EF. Culprit or bystander: Defective mitophagy in Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:391. doi: 10.3389/fcell.2019.00391
43. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010;221:3–12. doi: 10.1002/path.2697
44. Wu A-G, Zhou X-G, Qiao G, Yu L, Tang Y, Yan L, Qiu WQ, Pan R, Yu CL, Law BY, Qin DL, Wu JM. Targeting microglial autophagic degradation in NLRP3 inflammasome-mediated neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101202. doi: 10.1016/j.arr.2020.101202
45. Banati R, Gehrmann J, Kellner M, Holsboer F. Antibodies against microglia/brain macrophages in the cerebrospinal fluid of a patient with acute amyotrophic lateral sclerosis and presenile dementia. *Clin Neuropathol*. 1995;14:197–200. PMID: 8521621
46. Al-Ghraiyyah NF, Wang J, Alkhalifa AE, Roberts AB, Raj R, Yang E, Kaddoumi A. Glial cell-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23:10572. doi: 10.3390/ijms231810572
47. Wu T, Li W-M, Yao Y-M. Interactions between autophagy and inhibitory cytokines. *Int J Biol Sci*. 2016;12:884–897. doi: 10.7150/ijbs.15194
48. Guo S, Wang H, Yin Y. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*. 2022;14. doi: 10.3389/fnagi.2022.815347
49. Chew G, Petretto E. Transcriptional networks of microglia in Alzheimer's disease and insights into pathogenesis. *Genes (Basel)*. 2019;10:798. doi: 10.3390/genes10100798
50. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease — a critical review. *Mol Neurobiol*. 2019;56:1841–1851. doi: 10.1007/s12035-018-1188-4
51. Megur A, Baltrukienė D, Bukelskienė V, Burokas A. The microbiota–gut–brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame? *Nutrients*. 2020;13:37. doi: 10.3390/nu13010037
52. Bairamian D, Sha S, Rolhion N, Sokol H, Dorothée G, Lemere CA, Krantic S. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: A focus on Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2022;17:19. doi: 10.1186/s13024-022-00522-2
53. Sun Y, Sommerville NR, Liu JYH, Ngan MP, Poon D, Ponomarev ED, Lu Z, Kung JSC, Rudd JA. Intra-gastrointestinal amyloid- β 1–42 oligomers perturb enteric function and induce Alzheimer's disease pathology. *J Physiol*. 2020;598:4209–4223. doi: 10.1113/JP279919
54. Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog*. 2017;13:e1006654. doi: 10.1371/journal.ppat.1006654
55. Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, Demuth DR, Gozal E, Roberts AM, Jagadapillai R, Liu R, Choe K, Shivakumar B, Son F, Jin S, Kerber R, Adame A, Masliah E, Friedland RP. Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances alpha-synuclein aggregation in aged fischer 344 rats and caenorhabditis elegans. *Sci Rep*. 2016;6:34477. doi: 10.1038/srep34477

- 56.** Mammanna S, Fagone P, Cavalli E, Basile MS, Petralia MC, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The role of macrophages in neuroinflammatory and neurodegenerative pathways of Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis: Pathogenetic cellular effectors and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):831. doi: 10.3390/ijms19030831
- 57.** Nguyen PH, Ramamoorthy A, Sahoo BR, Zheng J, Faller P, Straub JE, Dominguez L, Shea JE, Dokholyan NV, De Simone A, Ma B, Nussinov R, Najafi S, Ngo ST, Loquet A, Chiricotto M, Ganguly P, McCarty J, Li MS, Hall C, Derreumaux P. Amyloid oligomers: A joint experimental/computational perspective on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, type II diabetes, and amyotrophic lateral sclerosis. *Chem Rev.* 2021;121(4): 2545–2647. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01122
- 58.** Piancone F, Rosa FL, Marventano I, Saresella M, Clerici M. The role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. *Molecules.* 2021;26(4):953. doi: 10.3390/molecules26040953

ОБ АВТОРАХ

Ахмадиева Ляйсан Айдаровна, мл. науч. сотрудник, Институт нейронаук, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0009-0000-4926-3192;
eLibrary SPIN: 1497-7867;
e-mail: lyaisan.akhmadieva@kazangmu.ru

Нагиев Керим Казбекович, асс., каф. нормальной физиологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0009-0000-1577-9780;
eLibrary SPIN: 1012-0178;
e-mail: drkerim@mail.ru

Зефилов Андрей Львович, д-р. мед. наук, академик РАН, проф., каф. нормальной физиологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0001-7436-7815;
eLibrary SPIN: 6239-1965;
e-mail: zefiroval@rambler.ru

***Мухамедьяров Марат Александрович**, д-р. мед. наук, проф., зав. каф., каф. нормальной физиологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;
ORCID: 0000-0002-0397-9002;
eLibrary SPIN: 6625-7526;
e-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru

- 59.** Liu J, Wang F. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: Cellular mechanisms and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2017;8:1005. doi: 10.3389/fimmu.2017.01005
- 60.** Chen W, Zhang X, Huang W. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2016;13(4):3391–3396. doi: 10.3892/mmr.2016.4948
- 61.** Root J, Merino P, Nuckols A, Johnson M, Kukar T. Lysosome dysfunction as a cause of neurodegenerative diseases: Lessons from frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2021;154:105360. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105360
- 62.** Cai Q, Jeong YY. Mitophagy in Alzheimer's disease and other age-related neurodegenerative diseases. *Cells.* 2020;9(1):150. doi: 10.3390/cells9010150
- 63.** Evans CS, Holzbaur ELF. Autophagy and mitophagy in ALS. *Neurobiol Dis.* 2019;122:35–40. doi: 10.1016/j.nbd.2018.07.005

AUTHORS' INFO

Liaisan A. Akhmadieva, Junior Research Fellow, Neurosciences Institute, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0009-0000-4926-3192;
eLibrary SPIN: 1497-7867;
e-mail: lyaisan.akhmadieva@kazangmu.ru

Kerim K. Nagiev, Assistant, Depart. of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0009-0000-1577-9780;
eLibrary SPIN: 1012-0178;
e-mail: drkerim@mail.ru

Andrey L. Zefirov, MD, Dr. Sci. (Med.), Academician of RAS, Prof., Depart. of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0001-7436-7815;
eLibrary SPIN: 6239-1965;
e-mail: zefiroval@rambler.ru

***Marat A. Mukhamedyarov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0002-0397-9002;
eLibrary SPIN: 6625-7526;
e-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author