



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-7

УДК: 616.892.32; 546.171.8

# Экспериментальная модель болезни Альцгеймера, вызванная интрагиппокамвальным введением натрия азида. Сопоставимость с амилоидной моделью

Д.И. Поздняков 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация  
Автор для переписки: Д.И. Поздняков (pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

## Резюме

**Актуальность:** В настоящее время лечение болезни Альцгеймера является сложной медицинской задачей, требующей постоянного поиска и разработки новых средств для терапии данного состояния. В связи с чем встает вопрос выбора релевантной экспериментальной модели болезни Альцгеймера. **Цель исследования:** Провести сравнительную оценку двух интервенционных экспериментальных моделей болезни Альцгеймера: индуцированной введением фрагментов  $\beta$ -амилоида и индуцированной введением натрия азида. **Материалы и методы:** Болезнь Альцгеймера моделировали путем инъекции фрагментов  $\beta$ -амилоида 1-42 (1 ммоль/л) или растворов натрия азида (1М, 2М, 3М и 4М концентрации) в СА1 часть гиппокампа крыс самцов Wistar. По истечении 60 дней у животных оценивали изменение когнитивных функций в тесте Y-образный лабиринт. В ткани гиппокампа определяли изменение концентрации фосфорилированного тау-белка, апоптоз-индуцирующего фактора, реакций аэробного и анаэробного метаболизма, а также активности супероксиддисмутазы и концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Полученные результаты обрабатывали статистически, используя программный комплекс StatPlus 7.0. **Результаты:** Проведенное исследование показало, что введение в гиппокамп животных натрия азида в концентрации 3М и 4М, а также фрагментов  $\beta$ -амилоида способствует развитию сопоставимого по выраженности когнитивного дефицита, повышению концентрации тау-белка в ткани гиппокампа в 4,1; 3,9 и 4,7 раза (все показатели  $p < 0,05$  относительно нелеченых животных) соответственно. На фоне инъекции в гиппокамп крыс 3М и 4М растворов натрия азида, а также фрагментов  $\beta$ -амилоида наблюдалось повышение содержания апоптоз-индуцирующего фактора в 3,5 ( $p < 0,05$ ); 3,4 ( $p < 0,05$ ) и 4,0 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, сопровождаемое угнетением аэробного метаболизма и активацией анаэробного, и окислительного стресса. Стоит отметить, что введение натрия азида в концентрации 1М и 2М приводило к статистически значимо меньшим изменениям, чем инъекция 3М и 4М растворов натрия азида, и фрагментов  $\beta$ -амилоида. **Заключение:** Анализируемые в ходе данной работы экспериментальные модели болезни Альцгеймера демонстрируют формирование сопоставимых патогенетических изменений, при этом

оптимальной концентрацией натрия азида для индуцирования болезни Альцгеймера можно считать 3М или 4М.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера;  $\beta$ -амилоид; натрия азид; митохондриальная дисфункция; апоптоз

**Для цитирования:** Поздняков ДИ. Экспериментальная модель болезни Альцгеймера, вызванная интрагиппокампальным введением натрия азида. Сопоставимость с амилоидной моделью. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(4):684-698. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-7

# Experimental model of Alzheimer's disease caused by intrahippocampal injection of sodium azide. Comparability with the amyloid model

Dmitry I. Pozdnyakov 

Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia  
*Corresponding author: Dmitry I. Pozdnyakov (pozdniackow.dmitry@yandex.ru)*

## Abstract

**Background:** The treatment of Alzheimer's disease is currently a complex medical task, requiring constant research and development of new medicines. This raises the question of choosing a relevant experimental model of Alzheimer's disease. **The aim of the study:** To conduct a comparative evaluation of two interventional experimental models of Alzheimer's disease: induced by the injection of beta-amyloid fragments and induced by the sodium azide injection. **Materials and methods:** Alzheimer's disease was modeled by injection of beta-amyloid fragments 1-42 (1 mmol/L) or sodium azide solutions (1M, 2M, 3M and 4M concentrations) into the CA1 part of the hippocampus of male Wistar rats. After 60 days, the animals were evaluated for changes in cognitive functions in the Y-maze test. Changes in the concentration of phosphorylated tau-protein, apoptosis-inducing factor, aerobic and anaerobic metabolism reactions, superoxidedismutase activity and thiobarbituric acid reactive substances were determined in the hippocampal tissue. The obtained results statistically were processed using the StatPlus 7.0 software. **Results:** The study showed that the injection of sodium azide in concentrations of 3M and 4M into the hippocampus of animals, as well as fragments of  $\beta$ -amyloid, contributes to the development of cognitive deficits comparable in severity, increases the concentration of tau-protein in hippocampal tissue by 4.1, 3.9 and 4.7 times (all indicators  $p < 0.05$  relative to untreated animals), respectively. Also, injection of 3M and 4M solutions of sodium azide into the hippocampus of rats, as well as fragments of  $\beta$ -amyloid, an increase in the content of apoptosis-inducing factor in 3.5 ( $p < 0.05$ ); 3.4 ( $p < 0.05$ ) and 4.0 times ( $p < 0.05$ ), respectively, accompanied by inhibition of aerobic metabolism and activation of anaerobic one, and oxidative stress also. Injecting sodium azide at concentrations of 1M and 2M resulted in significantly smaller changes than injecting 3M and 4M solutions of sodium azide and beta-amyloid fragments. **Conclusion:** The experimental models of Alzheimer's disease analyzed in the course of this work demonstrate the formation of comparable pathogenetic changes, while the optimal concentration of sodium azide for inducing Alzheimer's disease can be considered 3M or 4M.

**Keywords:** Alzheimer's disease;  $\beta$ -amyloid; sodium azide; mitochondrial dysfunction; apoptosis

**For citation:** Pozdnyakov DI. Experimental model of Alzheimer's disease caused by intrahippocampal injection of sodium azide. Comparability with the amyloid model. *Research Results in Biomedicine*. 2025;11(4):684-698. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-4-0-7

**Введение.** Болезнь Альцгеймера (БА) – одна из самых распространенных форм деменции, входящая в топ 10 ведущих причин смертности. Согласно статистическим отчетам Всемирной организации здравоохранения БА занимает 7-е место антирейтинге летальности унося ежегодно около 1,8 млн. жизней [1]. В Российской Федерации по данным *Global Burden of Disease 2019* заболеваемость БА достигает 1,150 случая на 100 тыс. человек населения [2]. Неутешительными являются и прогностические выкладки по распространенности БА. Так только в США к 2060 году, если не будут разработаны новые методы лечения, предполагается увеличение новых случаев БА до более чем 13 млн. в год [1, 2]. Как правило, в области создания новых средств терапии БА и сосредоточены объединённые исследования специалистов экспериментальной и практической медицины. Однако, в силу комплексного патогенеза, не до конца установленной этиологии и высокой связи с нарушениями функционирования генетического аппарата разработка новых методов лечения БА является сложной задачей. В этой связи острой встает вопрос выбора релевантной экспериментальной модели БА, используемой на этапе доклинических исследований. *Dhapola et al, 2023* в зависимости от патофизиологических особенностей выделяют три группы моделей БА: спонтанные, интервенционные и генетические [3]. Спонтанные модели БА подразумевают использование в качестве биологической модели приматов – павианов и макаков, у которых отмечается спонтанное накопление в ткани мозга нейрофибриллярных клубков фосфорилированного тау-белка и конгломератов  $\beta$ -амилоида ( $A\beta$ )

соответственно, что является отличительным признаком патогенеза БА. Однако, данные модели имеют ряд недостатков, что ограничивает их широкое использование в рутинной экспериментальной деятельности: высокие затраты на содержание приматов, низкий репродуктивный потенциал, сложности с манипуляциями в ходе работы и риск заражения персонала зоонозными инфекциями. Трансгенные животные также являются важным исследовательским инструментом, применяемом при разработке новых средств для лечения БА. Использование методов генной инженерии позволило создать трансгенных мышей p25, воспроизводящих CDK-зависимый фенотип заболевания со склонностью к прогрессирующему нейровоспалению и накоплению тау-белка [4]. Несмотря на это трансгенные животные не находят столь обширного использования в экспериментальной работе в силу их высокой стоимости. В этой связи на первый план среди доклинических моделей БА выходят интервенционные модели, подразумевающие введение химических соединений, вызывающих состояние, схожее по фенотипу с БА. Одной из самых распространенных интервенционных моделей БА, воспроизводящей патогенез и симптоматику заболевания, в том числе спорадической формы, является экспериментальная модель, основанная на инъекции фрагментов  $A\beta$  в гиппокамп животных [5]. Однако, и данная экспериментальная модель не лишена недостатков, самым значимым из которых является трудоемкость получения агрегатов  $A\beta$  и их стоимость [6]. В тоже время учитывая особенности патогенеза БА, а именно зависимость накопления агрегатов  $A\beta$  и тау-белка от уровня внутриклеточного АТФ и, соответственно,

функциональной активности митохондрий [7], можно предположить, что введение соединений, оказывающих негативное влияние на митохондрии клетки, будет способствовать формированию фенотипа БА. Одним из таких веществ может являться натрия азид – ингибитор цитохром-с-оксидазы, который оказывает выраженное цитотоксическое действие, индуцируя апоптоз, окислительный стресс, эксайтотоксичность и энергодефицит [8].

**Цель исследования.** Провести сравнительную оценку Аβ-индуцированной и натрий азид-индуцированной БА в эксперименте,

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на крысах самцах Wistar массой тела  $215 \pm 10\%$  грамм, 7-недельного возраста. Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (д.Рапполово, Ленинградская обл.). Перед включением в эксперимент крысы 14 дней содержались в условиях карантинного помещения. Во время исследования животные размещались в полипропиленовых клетках по 5 особей со свободным доступом к воде и полнорационному корму. Условия содержания крыс соответствовали требованиям Директивы EU 2010/63 [9]. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ПМФИ от 15.05.2023 протокол № 5.

Животные были рандомизированы по массе (не более 10% отклонений по массе в группе) на 6 групп (n=10 каждая группа). Первая группа – ложнооперированные животные (ЛО). Остальным экспериментальным группам моделировали БА, при этом выделялись группы: Аβ – группа крыс, которым вводили фрагменты Аβ; натрия азид 1М - группа крыс, которым вводили раствор натрия азид в концентрации 1М; натрия азид 2М - группа крыс, которым вводили раствор натрия азид в концентрации 2М; натрия азид 3М - группа крыс, которым вводили раствор натрия азид в концентрации 3М; натрия азид 4М - группа

крыс, которым вводили раствор натрия азид в концентрации 4М. Концентрации растворов натрия азид были выбраны на основании данных предыдущих исследований по изучению гипометаболических реакций в ткани головного мозга животных [10].

БА воспроизводили путем инъекции фрагментов Аβ или натрия азид в СА1 часть гиппокампа (передне-задняя = -3,8 мм, медиально-латеральная = 2,0 мм, дорсально-вентральная = 2,6 мм от брегмы. Стереотаксические координаты определены согласно *G. Paxinos, 2013* [11].

Перед введением Аβ<sub>1-42</sub> (Sigma-Aldrich, Германия) растворяли при температуре 4<sup>0</sup>С в фосфатно-солевом буфере (рН =7,4). Далее раствор непрерывно перемешивании в течение 36ч при указанной температуре до образования агрегатов. Натрия азид растворяли в воде для инъекций до получения растворов с концентрацией 1М, 2М, 3М и 4М. После приготовления растворов для введения животных наркотизировали хлоралгидратом (интраперитонеально, 350 мг/кг), скальпировали теменную область, продельвали трепанационное отверстие (d=1 мм) и при помощи микро-дозатора с иглой G30 вводили либо фрагменты Аβ<sub>1-42</sub> в конечной концентрации 1 ммоль/л и в объеме 2 мкл [12], либо растворы натрия азид в эквивалентном объеме. Иглу фиксировали в месте введения в течении 5 минут, после чего ее извлекали. Рану ушивали и обрабатывали 10%-ным раствором повидон-йода. К животным ЛО группы применялись все последовательные процедуры за исключением введения Аβ или натрия азид. Крыс оставляли на 60 дней, после чего производили оценку когнитивного дефицита в тесте Y-образный лабиринт. Тестирование осуществляли на протяжении 8 мин.: животное помещали в центр лабиринта, представляющего собой три рукава, соединенных под углом 120<sup>0</sup>, и фиксировали число перемещений животных между рукавами (общее количество и спонтанные чередования рукавов лабиринта: 1-2-3, 3-1-2, 2-3-1). На

основании полученных данных определяли процент спонтанного чередования, который отражает изменение когнитивных способностей животных [12].

После оценки когнитивного дефицита крыс наркотизировали и декапитировали, извлекали головной мозг, отсекали мозжечок, разделяли полушария и выделяли гиппокамп. Гиппокамп животных гомогенизировали в буферном растворе, состоящим из 1 ммоль ЭГТА + 215 ммоль маннита + 75 ммоль сахарозы + 0,1% раствор бычьего сывороточного альбумина + 20 ммоль NERES, с pH 7,2. Гомогенат разделяли на 2 части. В первой оценивали изменение концентрации продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП).

Содержание ТБК-АП определяли спектрофотометрическим методом в реакции конденсации с 2-тиобарбитуровой кислотой. В результате реакции образуется окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 532 нм, окраска которого прямо пропорциональна концентрации ТБК-АП. Количество ТБК-АП рассчитывали по величине молярного коэффициента экстинкции малонового диальдегида ( $1,56 \cdot 10^5$  лмоль<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>), полученные результаты выражали в нмоль/мг белка [13].

Вторую часть супернатанта центрифугировали при 1100g в течение 2-х минут. Полученный супернатант разделяли на две части. Первую аликвоту в количестве 700 мкл переносили в пробирки типа Эппендорф и наслаивали 75 мкл 10% раствора перколла (Sigma-Aldrich, Германия), после чего центрифугировали при 18000g в течении 10 минут. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и повторно центрифугировали в течение 5 минут при 10 000g. Полученный супернатант использовали для оценки изменения аэробных и анаэробных реакций обмена [14].

Интенсивность аэробного клеточного дыхания определяли по изменению потребления кислорода в анализируемой среде при добавлении 4 - (трифлуо-

рометокси)фенил)гидразоно)малоннитрила в концентрации 1 мМ/л и пирувата в качестве субстрата (15 ммоль/л). Активность анаэробного обмена оценивали при внесении в среду олигомицина (1 мкг/мл) и глюкозы (15 ммоль/л) в качестве субстрата. Потребление кислорода (OCR) регистрировали на лабораторном респирометре АКПМ 1-01Л и выражали в промилле (ppm)/мг белка [15].

Во второй аликвоте первичного супернатанта оценивали изменение концентрации фосфорилированного таубелка и апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ) методом ИФА. При проведении ИФА использовали видоспецифичные наборы реактивов (Cloud clone, США). Также во второй аликвоте супернатанта оценивали активность супероксиддисмутазы (СОД).

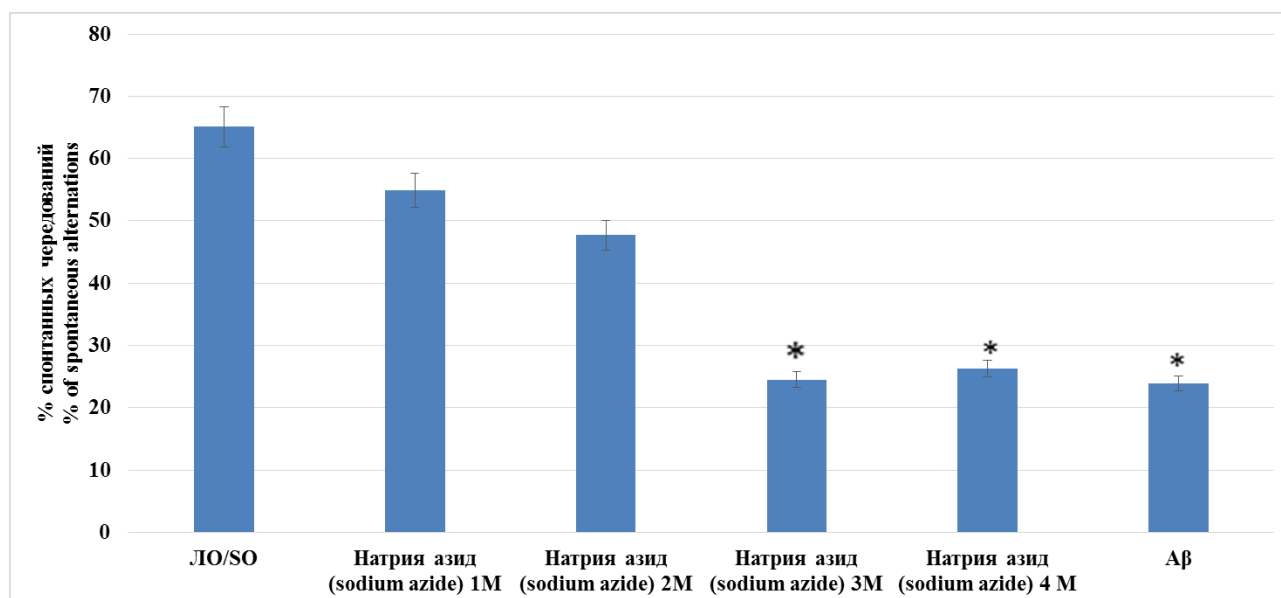
Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали ксантиноксантинооксидазным методом, основанным на реакции дисмутации супероксидного радикала, образующегося в ходе окисления ксантина и восстановления 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолия хлорида. Среда инкубации содержала: ксантин 0,05 ммоль/л; 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолия хлорид 0,025 ммоль/л; ЭДТА 0,94 ммоль/л, ксантинооксидаза 80 Ед/л, N -циклогексил-3-аминопропансульфоновой кислоты – 40 ммоль/л. Оптическую плотность смеси регистрировали при 505 нм. Активность СОД выражали в ЕД/мг белка [16]. Во всех случаях концентрацию белка определяли по методу Бредфорда.

Статистическую обработку данных осуществляли с применением возможностей программного комплекса StatPlus 7.0 (AnalystSoft, США). Нормальность распределения данных оценивали с применением теста Шапиро-Уилка. Однородность дисперсий определяли тестом Левена. Статистически значимые отличия между группами оценивали методом ANOVA. Сравнение с ЛО группой осуществляли в тесте Даннета.

Достоверные отличия между остальными группами определяли с применением пост-теста Ньюмена-Кейлса (при нормальном распределении данных) или пост-теста Краскелла-Уоллиса (при распределении данных отличных от нормального) с последующим парным сравнением в тесте Данна. Критический уровень значимости во всех случаях принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В ходе исследования было показано, что при интрагиппокампальном введении животным фрагментов А $\beta$  наблюдалось снижение числа спонтанных чередований в Y-образном лабиринте на 63,3% ( $p < 0,05$ ) по отношению к ЛО группе крыс (Рис. 1).

Аналогичная тенденция изменений была отмечена при введении животным 3М и 4М растворов натрия азида, а именно процент спонтанных чередований уменьшился в сравнении с ЛО группой крыс на 62,4% ( $p < 0,05$ ) и 59,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно. В тоже время на фоне инъекции 1М и 2М растворов натрия азида достоверных отличий относительно ЛО группы крыс в поведении животных в Y-образном лабиринте не установлено. Стоит отметить, что статистических значимых отличий между группами животных, которым вводили 3М, 4М растворы натрия азида и фрагменты А $\beta$  установлено не было.



Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; А $\beta$  – группа крыс, которой вводили фрагменты А $\beta$ ; натрия азид – группа крыс, которой вводили натрия азид в разных концентрациях (1М, 2М, 3М и 4М соответственно); \* – статистически значимо относительно ЛО крыс ( $p < 0,05$ , тест Даннета).

Note: SO – sham-operated animals; А $\beta$  – a group of rats to which fragments of А $\beta$  were injected; sodium azide – a group of rats to which sodium azide was injected at different concentrations (1M, 2M, 3M and 4M, respectively); \* – significant relative to SO rats ( $p < 0.05$ , Dunnet test).

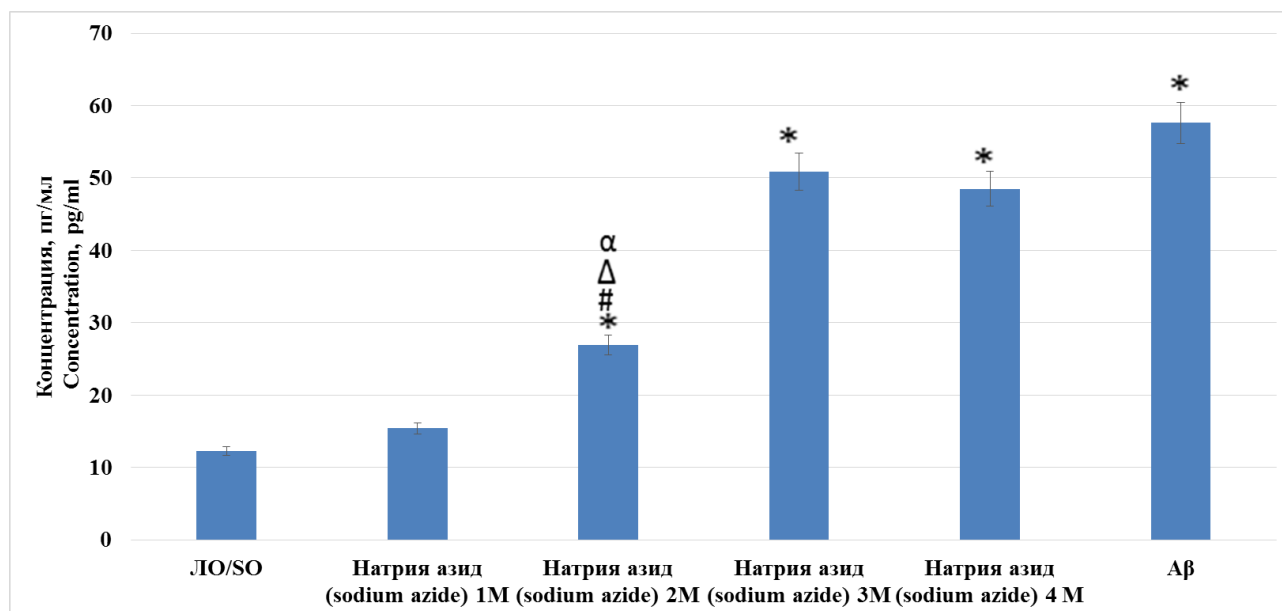
Рис. 1. Изменение поведенческих реакций животных в Y-образном лабиринте на фоне введения фрагментов А $\beta$  и разных концентраций натрия азида в гиппокамп животных  
Fig. 1. Changes in the behavioral reactions of animals in the Y- maze against the background of the injection of А $\beta$  fragments and different concentrations of sodium azide into the hippocampus of animals

Также было показано, что в ткани гиппокампа крыс, которым вводили фрагменты А $\beta$ , концентрация фосфорилированного тау-белка (Рис. 2) была выше нежели у ЛО животных в 4,7 раза ( $p < 0,05$ ). На фоне инъекции в

гиппокамп крыс раствора натрия азида в концентрациях 2М, 3М и 4М содержание тау-белка превосходило аналогичное у ЛО группы крыс в 2,2; 4,1 и 3,9 раза соответственно (все показатели  $p < 0,05$ ). При этом, введение 1М раствора натрия

азид не оказало значимого влияния на процесс накопления фосфорилированного тау-белка в гиппокампе животных. Кроме того, содержание тау-белка в ткани гиппокампа у крыс, которым вводили 2М

раствор натрия азид было достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше такового у животных, которым вводили как фрагменты А $\beta$ , так и натрия азид в концентрации 3М и 4М.



Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; А $\beta$  – группа крыс, которой вводили фрагменты А $\beta$ ; натрия азид – группа крыс, которой вводили натрия азид в разных концентрациях (1М, 2М, 3М и 4М соответственно); \* – статистически значимо относительно ЛО крыс ( $p < 0,05$ , тест Даннета); # – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили А $\beta$  ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса); Δ – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили натрия азид 3М концентрации ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса); α – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили натрия азид 4М концентрации ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса).

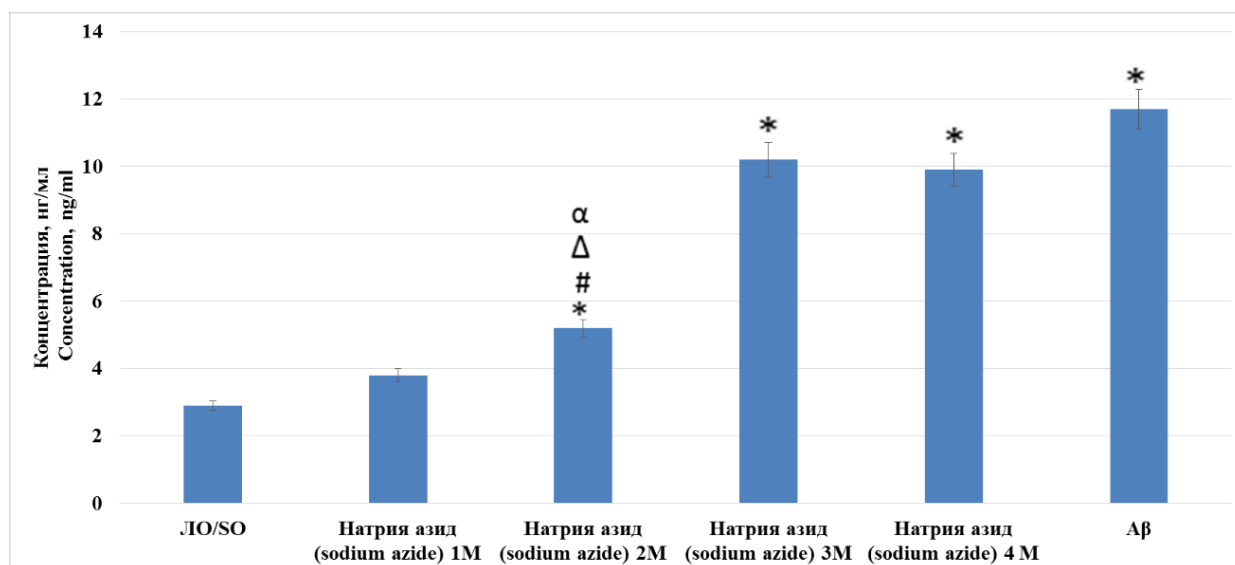
Note: SO – sham-operated animals; А $\beta$  – a group of rats to which fragments of А $\beta$  were injected; sodium azide – a group of rats to which sodium azide was injected at different concentrations (1M, 2M, 3M and 4M, respectively); \* – significant relative to SO rats ( $p < 0,05$ , Dunnett test); # – significant relative to the group of rats injected with А $\beta$  ( $p < 0,05$ , Newman-Keulse test); Δ – significant relative to the group of rats injected with 3M sodium azide concentration ( $p < 0,05$ , Newman-Keulse test); α – significant relative to the group of rats injected with sodium azide 4M concentration ( $p < 0,05$ , Newman-Keulse test).

Рис. 2. Изменение концентрации тау-белка в ткани гиппокампа крыс на фоне введения фрагментов А $\beta$  и разных концентраций натрия азид

Fig. 2. Changes in the concentration of tau protein in rat hippocampal tissue against the background of injection of А $\beta$  fragments and different concentrations of sodium azide

Анализ изменения концентрации АИФ позволил установить, что у крыс, которым вводили натрия азид в концентрациях 2М, 3М и 4М данный показатель превышал аналогичный у ЛО животных в 1,8 ( $p < 0,05$ ); 3,5 ( $p < 0,05$ ) и 3,4 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно, тогда как на фоне введения А $\beta$ , содержание АИФ в ткани гиппокампа увеличилось в 4,0 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к ЛО группе крыс (Рис. 3). При этом, у крыс которым

вводили 2М раствор натрия азид, концентрация АИФ была достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше аналогичной у животных, которым вводили А $\beta$  и 3М/4М растворы натрия азид и статистически значимо не отличалась от показателей ЛО группы крыс. Также стоит отметить, что достоверных отличий между группами животных, которым вводили А $\beta$  и натрия азид в концентрации 3М и 4М, не установлено.



Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; Аβ – группа крыс, которой вводили фрагменты Аβ; натрия азид – группа крыс, которой вводили натрия азид в разных концентрациях (1М, 2М, 3М и 4М соответственно); \* – статистически значимо относительно ЛО крыс ( $p < 0,05$ , тест Даннета); # – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили Аβ ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса); Δ – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили натрия азид 3М концентрации ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса); α – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили натрия азид 4М концентрации ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса).

Note: SO – sham-operated animals; Aβ – a group of rats to which fragments of Aβ were injected; sodium azide – a group of rats to which sodium azide was injected at different concentrations (1M, 2M, 3M and 4M, respectively); \* – significant relative to SO rats ( $p < 0.05$ , Dunnett test); # – significant relative to the group of rats injected with Aβ ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test); Δ – significant relative to the group of rats injected with 3M sodium azide concentration ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test); α – significant relative to the group of rats injected with sodium azide 4M concentration ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test).

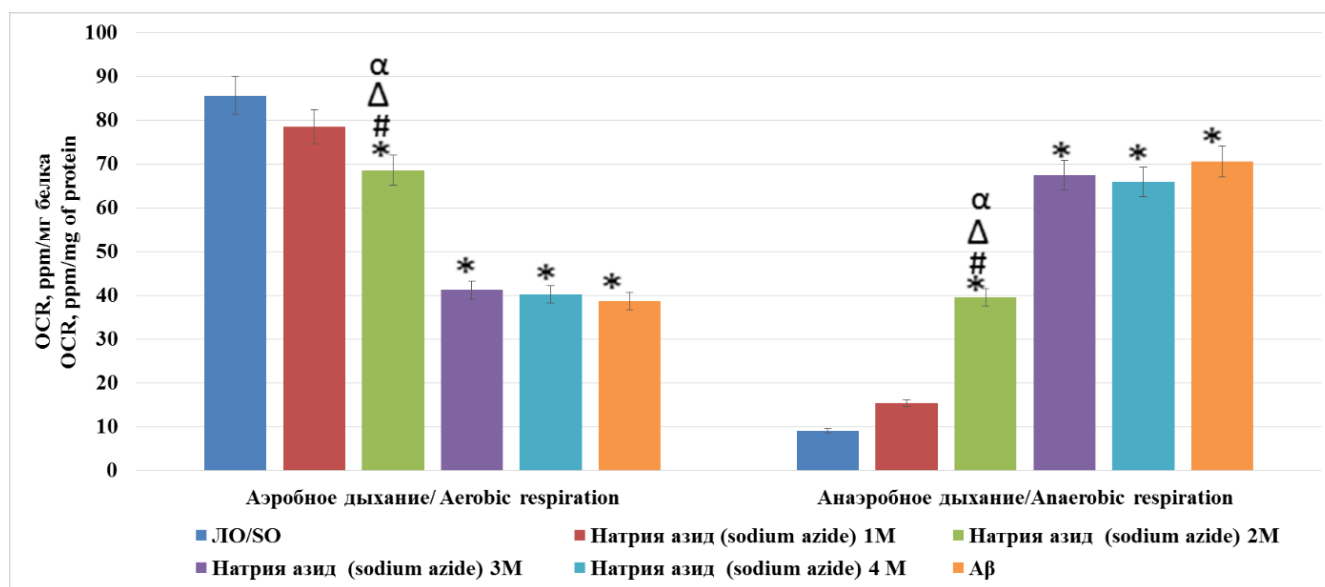
Рис. 3. Изменение концентрации АИФ в ткани гиппокампа крыс на фоне введения фрагментов Аβ и разных концентраций натрия азида

Fig. 3. Changes in the concentration of AIF in rat hippocampal tissue against the background of injection of Aβ fragments and different concentrations of sodium azide

На фоне введения фрагментов Аβ в гиппокамп крыс отмечено снижение (относительно ЛО животных) интенсивности аэробного метаболизма на 54,8% ( $p < 0,05$ ) при сопутствующем повышении анаэробных реакций обмена в 7,8 раза ( $p < 0,05$ ). В тоже время при инъекции натрия азида в концентрациях 2М, 3М и 4М аэробный метаболизм уменьшился в сравнении с ЛО животными на 20,0%; 51,9% и 53,0% соответственно

(все показатели  $p < 0,05$ ), тогда как анаэробный метаболизм, напротив, увеличился в 4,4 ( $p < 0,05$ ); 7,4% ( $p < 0,05$ ) и 7,2 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно (Рис. 4). Также было показано, что у крыс, которым вводили 2М раствор натрия азида, реакции аэробного обмена были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, а анаэробного выше, чем у животных, которым вводили Аβ и натрия азид в концентрациях 3М и 4М.





Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; Аβ – группа крыс, которой вводили фрагменты Аβ; натрия азид – группа крыс, которой вводили натрия азид в разных концентрациях (1М, 2М, 3М и 4М соответственно); \* – статистически значимо относительно ЛО крыс ( $p < 0,05$ , тест Даннета); # – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили Аβ ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса); Δ – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили натрия азид 3М концентрации ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса); α – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили натрия азид 4М концентрации ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса).

Note: SO – sham-operated animals; Aβ – a group of rats to which fragments of Aβ were injected; sodium azide – a group of rats to which sodium azide was injected at different concentrations (1M, 2M, 3M and 4M, respectively); \* – significant relative to SO rats ( $p < 0.05$ , Dunnet test); # – significant relative to the group of rats injected with Aβ ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test); Δ – significant relative to the group of rats injected with 3M sodium azide concentration ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test); α – significant relative to the group of rats injected with sodium azide 4M concentration ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test).

Рис. 4. Изменение аэробных и анаэробных реакций метаболизма в ткани гиппокампа крыс на фоне введения фрагментов Аβ и разных концентраций натрия азид.

Fig. 4. Changes in aerobic and anaerobic metabolic reactions in rat hippocampal tissue against the background of injection of Aβ fragments and different concentrations of sodium azide.

При анализе изменения реакция окислительного стресса в ткани гиппокампа крыс с БА (Табл. 1), было установлено, что при инъекции фрагментов Аβ у животных по отношению к ЛО крысам отмечается снижение активности СОД на 74,8% ( $p < 0,05$ ), при повышении концентрации ТБК-АП в 2,53 раза ( $p < 0,05$ ). В группах крыс, которым БА моделировали путём введения натрия азид в концентрации 1М и 2М, значимых отличий в содержании ТБК-АП и активности СОД в

сравнении с ЛО группой крыс установлено не было, хотя была отмечена тенденция к негативному изменению данных показателей (повышение и снижение соответственно). В тоже время на фоне инъекции в гиппокамп крыс раствора натрия азид в концентрации 3М и 4М наблюдалось уменьшение активности СОД на 70,2% ( $p < 0,05$ ) и 71,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно, при повышении содержания ТБК-АП в 2,0 ( $p < 0,05$ ) и 2,05 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно.

Таблица 1

**Изменение реакций окислительного стресса в ткани гиппокампа крыс на фоне введения фрагментов Аβ и разных концентраций натрия азида**

Table 1

**Changes in oxidative stress reactions in rat hippocampal tissue against the background of administration of Aβ fragments and different concentrations of sodium azide**

Группа	СОД, Ед/мг белка	ТБК-АП, нмоль/мг белка
ЛО/SO	52,3±1,5	0,56±0,08
Натрия азид (sodium azide) 1М	41,1±1,6# αΔ	0,53±0,08# αΔ
Натрия азид (sodium azide) 2М	36,4±1,4##αΔ	0,64±0,03# αΔ
Натрия азид (sodium azide) 3М	15,6±1*	1,12±0,1*
Натрия азид (sodium azide) 4 М	14,7±1,6*	1,15±0,05*
Аβ	13,2±0,9*	1,42±0,04*

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; Аβ – группа крыс, которой вводили фрагменты Аβ; натрия азид – группа крыс, которой вводили натрия азид в разных концентрациях (1М, 2М, 3М и 4М соответственно); \* – статистически значимо относительно ЛО крыс ( $p < 0,05$ , тест Даннета); # – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили Аβ ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса); Δ – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили натрия азид 3М концентрации ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса); α – статистически значимо относительно группы крыс, которым вводили натрия азид 4М концентрации ( $p < 0,05$ , тест Ньюмена-Кейлса).

Note: SO – sham-operated animals; Aβ – a group of rats to which fragments of Aβ were injected; sodium azide – a group of rats to which sodium azide was injected at different concentrations (1M, 2M, 3M and 4M, respectively); \* – significant relative to SO rats ( $p < 0.05$ , Dunnet test); # – significant relative to the group of rats injected with Aβ ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test); Δ – significant relative to the group of rats injected with 3M sodium azide concentration ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test); α – significant relative to the group of rats injected with sodium azide 4M concentration ( $p < 0.05$ , Newman-Keulse test).

**Обсуждение результатов.** Выбор экспериментальной модели нейродегенеративных заболеваний, в частности, БА играет определяющую роль в успешном доклиническом изучении новых фармакологически активных соединений. Наряду с классическими моделями, например, амилоидной или алюминий-хлоридной, в экспериментальной практике все чаще используются альтернативные подходы, позволяющие воспроизвести отдельные патофизиологические механизмы БА. Silva, et al., 2023 сообщают, что в качестве агента, индуцирующего БА, возможно использование стрептозотоцина. В данной работе при введении в гиппокамп животного стрептозотоцин вызывал усиление нейродегенеративного процесса и активацию ацетилхолинэстеразы, что в свою очередь является одними из ведущих патогенетических элементов БА [17].

В тоже время, принимая во внимание особенности патогенеза БА, а именно наличие выраженного энергодефицита и митохондриальной дисфункции, можно предположить, что некоторые митохондриальные токсиканты могут выступать в качестве БА-индуцируемых соединений. Одним из таких веществ является натрия азид.

Натрия азид представляет собой сопряженное основание с азотистоводородной кислотой. Это белый кристаллический порошок без вкуса и запаха, хорошо растворимый в воде. Натрия азид при контакте с водой превращается в азотистоводородную кислоту. Используется, в первую очередь в промышленности в качестве газогенерирующей среды в пиропатронах для автомобильных подушек безопасности. Также возможно применение натрия азида как катализатора химического синтеза или

консерванта. Токсичность натрия азида зависит от дозы и проявляется в виде тошноты, рвоты, гипотонии, тахикардии и головных болей, гипотонии, аритмии, ацидоза, судорог [18].

Тенденция использования натрия азида для моделирования БА прослеживается в работе, представленной Jabeen, et al., 2022. В данном исследовании авторами сравнивались две экспериментальные модели БА: вызванная азидом натрия и алюминия хлоридом. В итоге была продемонстрирована сопоставимость данных экспериментальных техник. Однако, авторами рассматривалось системное воздействие натрия азида на организм животного с вовлечением в патологический процесс печени, сердца и поджелудочной железы, что указывает на формирование коморбидной патологии [19]. В тоже время представляется актуальным локальное введение натрия азида в гиппокамп животного, что вероятно может индуцировать локальные церебральные изменения, характерные для БА.

В ходе исследования было показано, что введение растворов натрия азида в концентрации 3М и 4М в ткань гиппокампа крыс приводит к повышению концентрации гиперфосфорилированного тау-белка, угнетению аэробного, увеличению анаэробного обмена и активации внутреннего пути апоптоза, что выражалось в росте содержания АИФ. Также у крыс наблюдалось угнетение активности СОД с активацией липопероксидативных процессов. В итоге отмечено развитие когнитивного дефицита, что подтверждалось данными, полученными при оценке поведения животных в тесте Y-образный лабиринт. Стоит отметить, что наблюдаемые изменения при введении натрия азида в указанных концентрациях были эквивалентны таковым, отмечаемым на фоне инъекции фрагментов Аβ, тогда как при использовании натрия азида в более низких концентрациях (1М раствор) статистически значимых отличий по

отношению к ЛО животным не наблюдалось, либо они были достоверно меньше, чем при применении натрия азида в высоких концентрациях или при введении Аβ (как в случае введения 2М раствора натрия азида). Подобные изменения, наблюдаемые в ткани гиппокампа могут быть связаны с характером действия натрия азида. Данное соединение обладает выраженным цитотоксическим действием, реализуемым по двум молекулярным механизмам: ингибирование цитохром-с-оксидазы митохондриальной дыхательной цепи и каталазы, индуцируя тем самым энергодефицит и окислительный стресс, что особенно негативно сказывается на клетках с высокой метаболической активностью, например, нейронов головного мозга [20]. В тоже время, нарушение синтеза АТФ и сопутствующее подавление АТФ-зависимых процессов приводит к снижению буферной кальциевой емкости митохондрий, инициируя набухание и «блэббинг» митохондрий, в результате активируя внутренний путь апоптоза [21]. Кроме того, было показано снижение активности цитохром-с-оксидазы у пациентов с БА в ткани гиппокампа, что клинически подтверждает развитие митохондриальной дисфункции при БА [22]. Описанные механизмы практически полностью отражают положения «митохондриальной теории» БА [23]. Согласно данной гипотезе, нарушение функционирования митохондрий клетки способствует повышенной агрегации Аβ и тау-белка, что было подтверждено *Abyadeh, et al., 2021* [24]. Стоит отметить, что хронологически митохондриальная дисфункция является более ранним патогенетическим механизмом БА, чем формирование агрегатов Аβ [25]. Таким образом, введение натрия азида в гиппокамп крыс в экспериментальных условиях может обеспечить формирование ранних стадий БА, связанных с развитием митохондриальной дисфункции, что в дальнейшем приводит к феноменонимическим изменениям в ткани

гиппокампа, выражаемым в накоплении фосфорилированного тау-белка.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что введение 3М и 4М растворов натрия азида в гиппокамп крыс приводит патофизиологическим изменениям сопоставимыми с аналогичными при инъекции фрагментов Аβ. При этом, отмечается дисбаланс реакций основного обмена, активация апоптоза, окислительного стресса и накопление фосфорилированных форм тау-белка. Таким образом, введение 3М и 4М растворов натрия азида в гиппокамп крыс может представлять собой альтернативный введению фрагментов Аβ экспериментальный подход к моделированию БА.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The author has no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. 2023;19(4):1598-1695. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
2. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1223-1249. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)
3. Dhapola R, Kumari S, Sharma P, et al. Insight into the emerging and common experimental in-vivo models of Alzheimer's disease. *Laboratory Animals Research*. 2023;39(1):33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42826-023-00184-1>
4. Sharma H, Chang KA, Hulme J, et al. Mammalian Models in Alzheimer's Research: An Update. *Cells*. 2023;12(20):2459. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12202459>
5. Lee JY, Jeong EA, Lee J, et al. TonEBP Haploinsufficiency Attenuates Microglial Activation and Memory Deficits in Middle-Aged and Amyloid  $\beta$  Oligomer-Treated Mice. *Cells*. 2023;12(22):2612. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12222612>
6. Facchinetti R, Bronzuoli MR, Scuderi C. An Animal Model of Alzheimer Disease Based on the Intrahippocampal Injection of Amyloid  $\beta$ -Peptide (1–42). In: Skaper S, editor. *Neurotrophic Factors. Methods in Molecular Biology*, vol 1727. New York: Humana Press; 2018. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_25)
7. Dewanjee S, Chakraborty P, Bhattacharya H, et al. Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022;193(Pt 1):134-157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.032>
8. Zuo Y, Hu J, Xu X, et al. Sodium azide induces mitochondria-mediated apoptosis in PC12 cells through Pgc-1 $\alpha$ -associated signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2019;19(3):2211-2219. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9853>
9. Marinou KA, Dontas IA. European Union Legislation for the Welfare of Animals Used for Scientific Purposes: Areas Identified for Further Discussion. *Animals*. 2023;13(14):2367. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani13142367>
10. Воронков АВ, Поздняков ДИ, Аджиахметова СЛ, и др. Влияние экстракта тыквы обыкновенной (*Cucurbita pepo* L.) и экстракта бархатцев распростертых (*Tagetes patula* L.) на функциональную активность митохондрий гиппокампа в условиях экспериментального острого гипометаболизма головного мозга. *Фармация и фармакология*. 2019;7(4):198-207. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207>
11. Paxinos G, Watson J. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7<sup>th</sup> Edition. New York: Academic Press; 2013.
12. Amani M, Zolghadrnasab M, Salari AA. NMDA receptor in the hippocampus alters

neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology and Behavior*. 2019;202:52-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.005>

13. De Leon JAD, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *Journal of Visual Experiments*. 2020;(159):10.3791/61122. DOI: <https://doi.org/10.3791/61122>

14. Connolly NMC, Theurey P, Adam-Vizi V, et al. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases. *Cell Death and Differentiation*. 2018;25(3):542-572. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0020-4>

15. Shen Y, Dinh HV, Cruz ER, et al. Mitochondrial ATP generation is more proteome efficient than glycolysis. *Nature Chemical Biology*. 2024;20:1123-1132. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41589-024-01571-y>

16. Istek O, Tanrisever M, Kucukler S, et al. Comparison of the effects of Aloe vera gel and coconut oil on the healing of open wounds in rats. *Veterinary Medicine*. 2023;68(1):17-26. DOI: <https://doi.org/10.17221/101/2021-VETMED>

17. Tat J, Heskett K, Satomi S, et al. Sodium azide poisoning: a narrative review. *Clinical Toxicology*. 2021;59(8):683-697. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1906888>

18. van der Heijden LT, van den Hondel KE, Olyslager EJH, et al. Internet-Purchased Sodium Azide Used in a Fatal Suicide Attempt: A Case Report and Review of the Literature. *Toxics*. 2023;11(7):608. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics11070608>

19. Zhang X, Wang L, Li B, et al. Targeting Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases: Expanding the Therapeutic Approaches by Plant-Derived Natural Products. *Pharmaceuticals*. 2023;16(2):277. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16020277>

20. Silva SSL, Tureck LV, Souza LC, et al. Animal model of Alzheimer's disease induced by streptozotocin: New insights about cholinergic pathway. *Brain Research*. 2023;1799:148175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148175>

21. Jabeen K, Rehman K, Awan FR, et al. Comparative Biochemical Profiling of Aluminum Chloride and Sodium Azide Induced Neuroinflammation and Cardiometabolic Disturbance. *ACS Omega*. 2022;7(44):40432-

40445. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05467>

22. Fišar Z, Hroudová J. CoQ10 and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. 2024;13(2):191. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13020191>

23. Javadpour P, Abbaszadeh F, Ahmadiani A, et al. Mitochondrial Transportation, Transplantation, and Subsequent Immune Response in Alzheimer's Disease: An Update. *Molecular Neurobiology*. 2024;61:7151-7167. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04009-7>

24. Abyadeh M, Gupta V, Chitranshi N, et al. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease – a proteomics perspective. *Expert Review of Proteomics*. 2021;18(4):295-304. DOI: <https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1918550>

25. Sharma C, Kim S, Nam Y, et al. Mitochondrial Dysfunction as a Driver of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4850. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094850>

## References

1. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. 2023;19(4):1598-1695. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.13016>

2. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1223-1249. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2)

3. Dhapola R, Kumari S, Sharma P, et al. Insight into the emerging and common experimental in-vivo models of Alzheimer's disease. *Laboratory Animals Research*. 2023;39(1):33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42826-023-00184-1>

4. Sharma H, Chang KA, Hulme J, et al. Mammalian Models in Alzheimer's Research: An Update. *Cells*. 2023;12(20):2459. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12202459>

5. Lee JY, Jeong EA, Lee J, et al. TonEBP Haploinsufficiency Attenuates Microglial Activation and Memory Deficits in Middle-Aged and Amyloid  $\beta$  Oligomer-Treated Mice. *Cells*. 2023;12(22):2612. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12222612>

6. Facchinetti R, Bronzuoli MR, Scuderi C. An Animal Model of Alzheimer Disease Based on the Intrahippocampal Injection of Amyloid

- $\beta$ -Peptide (1–42). In: Skaper S, editor. Neurotrophic Factors. Methods in Molecular Biology, vol 1727. New York: Humana Press; 2018. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_25)
7. Dewanjee S, Chakraborty P, Bhattacharya H, et al. Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022;193(Pt 1):134-157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.032>
8. Zuo Y, Hu J, Xu X, et al. Sodium azide induces mitochondria-mediated apoptosis in PC12 cells through Pgc-1 $\alpha$ -associated signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2019;19(3):2211-2219. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9853>
9. Marinou KA, Dontas IA. European Union Legislation for the Welfare of Animals Used for Scientific Purposes: Areas Identified for Further Discussion. *Animals*. 2023;13(14):2367. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani13142367>
10. Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Adzhiakhmetova SL, et al. Effect of pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) and marigold (*Tagetes patula* L.) extracts on hippocampal mitochondria functional activity within conditions of experimental acute brain hypometabolism. *Pharmacy and Pharmacology*. 2019;7(4):198-207. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207>
11. Paxinos G, Watson J. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 7<sup>th</sup> Edition. New York: Academic Press; 2013.
12. Amani M, Zolghadrnasab M, Salari AA. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology and Behavior*. 2019;202:52-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.005>
13. De Leon JAD, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *Journal of Visual Experiments*. 2020;(159):10.3791/61122. DOI: <https://doi.org/10.3791/61122>
14. Connolly NMC, Theurey P, Adam-Vizi V, et al. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases. *Cell Death and Differentiation*. 2018;25(3):542-572. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0020-4>
15. Shen Y, Dinh HV, Cruz ER, et al. Mitochondrial ATP generation is more proteome efficient than glycolysis. *Nature Chemical Biology*. 2024;20:1123-1132. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41589-024-01571-y>
16. Istek O, Tanrisever M, Kucukler S, et al. Comparison of the effects of Aloe vera gel and coconut oil on the healing of open wounds in rats. *Veterinary Medicine*. 2023;68(1):17-26. DOI: <https://doi.org/10.17221/101/2021-VETMED>
17. Tat J, Heskett K, Satomi S, et al. Sodium azide poisoning: a narrative review. *Clinical Toxicology*. 2021;59(8):683-697. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1906888>
18. van der Heijden LT, van den Hondel KE, Olyslager EJH, et al. Internet-Purchased Sodium Azide Used in a Fatal Suicide Attempt: A Case Report and Review of the Literature. *Toxics*. 2023;11(7):608. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics11070608>
19. Zhang X, Wang L, Li B, et al. Targeting Mitochondrial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases: Expanding the Therapeutic Approaches by Plant-Derived Natural Products. *Pharmaceuticals*. 2023;16(2):277. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16020277>
20. Silva SSL, Tureck LV, Souza LC, et al. Animal model of Alzheimer's disease induced by streptozotocin: New insights about cholinergic pathway. *Brain Research*. 2023;1799:148175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148175>
21. Jabben K, Rehman K, Awan FR, et al. Comparative Biochemical Profiling of Aluminum Chloride and Sodium Azide Induced Neuroinflammation and Cardiometabolic Disturbance. *ACS Omega*. 2022;7(44):40432-40445. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05467>
22. Fišar Z, Hroudová J. CoQ10 and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Antioxidants*. 2024;13(2):191. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13020191>
23. Javadpour P, Abbaszadeh F, Ahmadiani A, et al. Mitochondrial Transportation, Transplantation, and Subsequent Immune Response in Alzheimer's Disease: An Update. *Molecular Neurobiology*. 2024;61:7151-7167. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04009-7>
24. Abyadeh M, Gupta V, Chitranshi N, et al. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease – a proteomics perspective. *Expert Review of Proteomics*. 2021;18(4):295-304. DOI: <https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1918550>

25.Sharma C, Kim S, Nam Y, et al. Mitochondrial Dysfunction as a Driver of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(9):4850. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094850>

Статья поступила в редакцию 13 марта 2024 г.  
Поступила после доработки 21 апреля 2024 г.  
Принята к печати 9 мая 2024 г.

Received 13 March 2024

Revised 21 April 2024

Accepted 9 May 2024

### Информация об авторе

**Дмитрий Игоревич Поздняков**, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий

кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Пятигорск, Российская Федерация, E-mail: [pozdniackow.dmitry@yandex.ru](mailto:pozdniackow.dmitry@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>.

### Information about the author

**Dmitry I. Pozdnyakov**, Cand. Sci. (Pharmacy), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, E-mail: [pozdniackow.dmitry@yandex.ru](mailto:pozdniackow.dmitry@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>.