БИОХИМИЯ, 2021, том 86, вып. 6, с. 816 – 830

УДК 576.385.7

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Обзор

© 2021 В.С. Сухоруков[1], Н.М. Муджири[1]*, А.С. Воронкова[1], Т.И. Баранич[1,2], В.В. Глинкина[2], С.Н. Иллариошкин[1]

[1] *ФГБНУ Научный центр неврологии, 125367 Москва, Россия*

[2] *ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997 Москва, Россия; электронная почта: mudzhirinm@gmail.com*

Поступила в редакцию 15.02.2021
После доработки 15.02.2021
Принята к публикации 23.03.2021

Болезнь Альцгеймера – это самое распространенное нейродегенеративное заболевание пожилого возраста. Представления об этиологии и патогенезе болезни Альцгеймера постоянно расширяются. Так, все больше внимания исследователей направлено на изучение роли митохондриальных нарушений. Кроме того, в последние годы активно продолжает формироваться представление о болезни Альцгеймера как о стресс-индуцированном заболевании. Индуцированные стрессом повреждения нервной системы могут запускать порочный круг патологических процессов, среди которых значимое место занимает дисфункция митохондрий, важного звена антистрессорной активности клетки. Изучение митохондриальных нарушений при болезни Альцгеймера актуально, по крайней мере, по двум основаниям: во-первых, как важного патогенетического звена этого заболевания; во-вторых, с учетом роли митохондрий в формировании устойчивости организма к различным, в том числе стрессорным воздействиям в течение жизни. В представленном обзоре литературы проанализированы результаты ряда недавних исследований, посвященных оценке потенциальной значимости митохондриальных нарушений при болезни Альцгеймера. Рассмотрены вероятные механизмы митохондриальных нарушений, ассоциированные с развитием этого заболевания: биоэнергетические дисфункции, изменения митохондриальной ДНК (включая оценку значимости особенностей гаплогрупп), нарушения динамики этих органелл, оксидативные повреждения кальциевых каналов, повреждения мембран, ассоциированных с митохондриями, нарушения системы митохондриального контроля качества, митохондриальной проницаемости и др. Обсуждены вопросы о «первичности» или «вторичности» митохондриального поражения при болезни Альцгеймера. Рассмотрены перспективы разработки новых методов диагностики и терапии митохондриальных нарушений при болезни Альцгеймера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера, стресс-индуцированные заболевания, митохондрии, митохондриальные нарушения.

DOI: 10.31857/S0320972521060051

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера – это самое распространенное нейродегенеративное заболевание пожилого возраста. В основе его патогенеза лежит прогрессивная потеря нейронов в коре больших полушарий головного мозга и гиппокампе с накоплением амилоидных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков. Наиболее значимым среди белков, депонированных в бляшках, является β-амилоид (Aβ), который продуцируется за счет расщепления белка-предшественника амилоида (APP) с помощью пресенилина-1 (PS1) и/или пресенилина-2 (PS2); последние представляют собой активные компоненты комплекса γ-секретазы. Примечательно, что доминантно наследуемые мутации как в пресенилинах, так и в APP, в настоящее время являются единственными известными причинами семейной формы болезни Альцгеймера (FAD), что привело к наиболее распространенной гипотезе, объясняющей патогенез болезни Альцгеймера, а именно «амилоидный каскад», предполагающей, что отложение β-амилоида в мозге является основным патологическим триггером заболевания [1]. Тем не менее, хотя гипотеза амилоидного каскада помогает объяснить развитие бляшек и, возможно, клубков, она мало учитывает другие аспекты заболевания. В числе последних – изменение метаболизма фосфолипидов и жирных кислот, повышенный уровень циркулирующего холестерина, отложение внут-

* Адресат для корреспонденции.

риклеточных липидных включений, изменение уровня глюкозы, нарушение гомеостаза кальция, стресс эндоплазматического ретикулума и, наконец, дисфункция митохондрий [2].

В последние годы все активнее продолжает формироваться представление о болезни Альцгеймера как о стресс-индуцированном заболевании. Хронические или часто повторяющиеся нейроэндокринные и поведенческие изменения при стрессе являются фактором нарушения ключевых процессов метаболизма, пластичности и выживаемости нейронов. В свою очередь, эти индуцированные стрессом повреждения нервной системы могут запускать каскад патологических процессов, приводя к развитию гипертонии, атеросклероза, инсулинорезистентности и других периферических нарушений, которые, в свою очередь, косвенно способствуют невропатологическим процессам, участвующим в развитии и прогрессировании болезни Альцгеймера [3, 4]. Показано, что повышенный психосоциальный стресс в течение жизни, в том числе в раннем возрасте, является фактором риска наиболее частой формы этого заболевания, а именно мультифакторной болезни Альцгеймера с поздним дебютом [5, 6]. При этом стресс в раннем возрасте опосредуется, вероятно, эпигенетическими факторами, такими как метилирование ДНК [7]. В связи с вышесказанным актуальность изучения эффектов, связанных со стрессом и антистрессорными реакциями, становится абсолютно очевидна, в частности для разработки новых подходов к лечению болезни Альцгеймера.

На протяжении ряда лет активно обсуждается роль митохондриальных нарушений в развитии нейродегенеративных заболеваний [8–18]. Идут активные споры о том, являются ли эти дисфункции причиной, следствием или побочным эффектом основных патогенетических изменений нервной ткани.

Помимо общеизвестного участия в энергообмене митохондрии участвуют в регуляции и других важнейших функций: синтез пиримидинов и пуринов, образование стероидов, синтез гема, регулирование азотистого баланса через цикл мочевины, выработка кетоновых тел, обработка ксенобиотиков, окислительно-восстановительная балансировка, участие в противовирусной защите, регулирование апоптоза и др. [19]. Как вполне обоснованно указывают исследователи из университета Сапиенца в Риме [20], с учетом перечисленного становится понятной высокая чувствительность митохондрий ко многим молекулярным нарушениям, а также, с другой стороны, обширность списка клеточных последствий повреждения самих этих органелл.

В контексте представленной статьи следует подчеркнуть, что изучение митохондриальных нарушений при болезни Альцгеймера актуально по нескольким основаниям, в частности с учетом роли митохондрий как важного патогенетического звена, а также индивидуальных особенностей тканевой биоэнергетики, когда митохондриальный статус определяет устойчивость организма к различным, в том числе стрессорным воздействиям в течение жизни [21–23]. Митохондрии являются значимыми посредниками стрессовых сигналов, поступающих в клетку. В ответ на стресс митохондрии могут регулировать клеточный цикл, межклеточные взаимодействия – и в критической ситуации запускать апоптоз [24]. Большинство известных стресс-индуцированных молекулярных каскадов так или иначе включают в себя митохондриальные белки. Так, к примеру Nrf2, ключевой регулятор клеточного антистрессового ответа, ассоциирован с митохондриальной мембраной через комплекс белков KEAP1–PGAM5. Хронически повышенный уровень экспрессии Nrf2 в ответ на стрессовые сигналы снижает подвижность митохондрий. Как следствие, нарушаются трофические процессы в нервной ткани и нейропластичность, что напрямую связано с нейродегенеративными процессами [25]. В экспериментах на дрозофилах было показано, что умеренная активация Nrf2 увеличивала продолжительность жизни, однако поддержание гиперактивации Nrf2 в течение длительного времени приводило к летальности на стадии личинок и резко снижало продолжительность жизни у взрослых мух. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что хроническая гиперактивация Nrf2 репрограммировала биоэнергетику клеток и приводила к появлению диабетического фенотипа. Данный фенотип вызван Nrf2-опосредованной супрессией сигналинга Ins/IGF (инсулин/IGF-like). Длительная гиперактивация Nrf2 также подавляла экспрессию генов, кодирующих регуляторы сна и циркадных ритмов, а также белки, играющие роли в поведенческих реакциях ухаживания, спаривании и размножении. Полученные данные выстраивают картину реакции на стресс, где даже в отсутствие каких-либо повреждений хронически активируемые стрессовые сигнальные пути запускают адаптивный метаболический ответ, который перераспределяет клеточные ресурсы от поддержания большой продолжительности жизни к соматической стрессоустойчивости. Тем не менее известные побочные эффекты, вызванные длительной гиперактивацией Nrf2, не должны останавливать поиск возможных терапевтических мишеней в Nrf2-сигнальном пути. В данном ключе

особенно важным становится определение дозы, длительности приема, тканевой направленности препаратов-активаторов таких сенсоров стресса, как Nrf2, а также изучение взаимодействий этих сенсоров с сигнальными путями, вовлеченными в патогенез различных заболеваний [26, 27]. Особый интерес представляют также данные о том, что в ответ на стресс сигнальный путь Keap1/Nrf2 посредством Nrf2, помимо прочего, повышает экспрессию генов протеасом, а увеличение протеасомной активности, в свою очередь, приводит к деградации белка Drp1, который является важным регулятором фрагментации митохондрий [28].

В последние годы доказательства многообразия митохондриальных повреждений при болезни Альцгеймера становятся все более многочисленными [29]. Среди них – свидетельства об активном проникновении β-амилоида в митохондрии и связывании его с митохондриальными белками, об активной генерации свободных радикалов, о нарушении взаимосвязи митохондрий с другими внутриклеточными структурами и их патологической фрагментации. Повреждение митохондрий в клетках нервной ткани может быть критично до степени, приводящей к гибели клетки.

Связь между митохондриальной дисфункцией и патогенезом болезни Альцгеймера предполагалась давно в нескольких работах [30–32].

Одни из первых доказательств роли нарушения энергетического метаболизма мозга в патогенезе этого заболевания (как и в некоторых других вариантах деменции) были получены в 1987 г. [33]. Авторы исследовали поглощение кислорода в гомогенатах свежих образцов лобной коры у пациентов с деменцией. Максимальный уровень дыхания (измеренный в присутствии разобщающего агента) был одинаков во всех случаях, что позволило авторам предположить, что исследованные формы слабоумия практически не влияют на максимальную метаболическую емкость нервной ткани. При этом показатели поглощения кислорода были значительно повышены при деменции на имеющем значительно большее физиологическое значение субмаксимальном уровне. Кроме того, отношение уровней поглощения кислорода в присутствии и в отсутствие ADP было значительно снижено (до 58% от контроля; $p < 0{,}02$) у пациентов с деменцией, что может свидетельствовать в пользу частичной разобщенности митохондрий. Авторы высказали предположение о выявлении ими метаболических изменений, которые могут иметь отношение к патогенезу нейродегенеративных заболеваний, в частности к болезни Альцгеймера.

Прямые доказательства связи между митохондриальной дисфункцией и патогенезом болезни Альцгеймера стали появляться с начала 1990-х гг. В ряде работ было обнаружено снижение активности IV комплекса дыхательной цепи у больных как в тромбоцитах при жизни, так и в мозге после смерти. Кроме того, в различных участках коры (однако не в тромбоцитах) было снижено содержание соответствующих белков и РНК [34–37]. Особенно это касалось тех субъединиц цитохром с-оксидазы, которые кодируются мтДНК [38].

Ниже рассмотрим некоторые сложившиеся к настоящему времени представления об особенностях митохондриального повреждения при болезни Альцгеймера более подробно.

ВЕРОЯТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Как при семейных, так и при спорадических формах болезни Альцгеймера в первую очередь страдает биоэнергетическая функция – работа дыхательной цепи и синтез ATP [13, 33, 39, 40]. Имеются также указания на нарушение работы цикла Кребса [31, 41]. Внутриклеточное содержание свободных радикалов и активных форм кислорода при болезни Альцгеймера повышено [39, 42, 43].

Среди других митохондриальных нарушений при болезни Альцгеймера наблюдаются аномалии внутриклеточного распределения митохондрий при аксональном транспорте [44]; появление перинуклеарных скоплений с образованием вокруг ядра своеобразных колец из этих органелл [2, 45]; нарушение динамики деления (fission) и слияния (fusion) митохондрий [42, 46].

Биоэнергетические нарушения. Вслед уже процитированным ранним исследованиям 80-90-х гг. прошлого века стали появляться новые доказательства патогенетической значимости биоэнергетических нарушений при болезни Альцгеймера.

Так, авторы из университета Базеля [47] оценили параметры состояния митохондрий в двух клеточных моделях болезни Альцгеймера: клетках с гиперэкспрессией β-амилоида и с гиперэкспрессией тау-белка. Для сравнения использовали клетки нейробластомы человека. Такие параметры, как выработка ATP и потенциал митохондриальной мембраны, были изучены в базальном состоянии и после стимуляции стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР). В обеих моделях болезни Альцгеймера было зарегистрировано снижение биоэнергетического потенци-

ала митохондрий, а также активация экспрессии генов UPR (unfolded protein response) по сравнению с контролем. При стрессе ЭР уровень экспрессии генов UPR еще более повышался, приводя к дальнейшим повреждениям митохондрий и активации апоптоза.

Изучение мозга при болезни Альцгеймера позволило выявить специфические нарушения таких значимых молекул, как ATP-синтаза, марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD), малатдегидрогеназа и потенциал-зависимые анионные каналы (VDAC), так и некоторых звеньев гликолиза (Eno1). Кроме того, доклинические эксперименты на модели болезни Альцгеймера *in vitro* и *in vivo* показывают, что дефицит митохондриальной функции, экспрессии и активности метаболических ферментов, метаболизма глюкозы и поглощения свободных радикалов в мозге связаны с митохондриальной нагрузкой β-амилоидом и уровнем экспрессии β-амилоид-связывающей алкогольдегидрогеназы (ABAD) [20, 48].

Значительные нарушения митохондриальных функций и клеточного энергообмена обнаружены при исследовании протеома синаптосом на амилоидогенной модели болезни Альцгеймера у мышей линии APP/PS1 [49]. Согласно предположению авторов, митохондриальный оксидативный стресс связан с накоплением меток фактора комплемента C1q на синаптической поверхности, что является триггером комплемент-зависимой потери синапсов при болезни Альцгеймера. Авторами также высказано предположение, что связанные с синаптической потерей изменения в спектре септинов (ключевых в этом процессе белков) могут объясняться нарушением роли митохондрий в организации этих белков.

Изменения митохондриальной ДНК при болезни Альцгеймера.

1. Гаплогрупповые особенности, вызванные повышенной частотой встречаемости некоторых полиморфных вариантов мтДНК у различных групп населения [50, 51];
2. Делеции [52];
3. Точечные мутации [53];
4. Снижение уровня мтДНК (в частности, в цереброспинальной жидкости) [54];
5. Повышение уровня экспрессии субъединиц дыхательной цепи, кодируемых мтДНК, на фоне снижения экспрессии субъединиц дыхательной цепи, кодируемых ядерной ДНК [55].

Однако в связи с противоречивостью имеющихся данных, лишь небольшое число вариантов можно расценивать как ассоциированные с болезнью Альцгеймера, тем более доказательств материнского наследования этого заболевания очень мало [2, 56]. В дополнение можно привести данные авторов из Вашингтонского Университета в Сент-Луисе [57], где перечислены более двадцати ядерных генов, полиморфизмы в которых могут привести к повышенному риску болезни Альцгеймера (в том числе ее спорадических форм); при этом ни один из белковых продуктов этих генов не связан напрямую с деятельностью митохондрий.

Значение гаплогрупповых особенностей митохондриальной ДНК. Данные о клинической значимости индивидуальных гаплогрупповых различий мтДНК все активнее обсуждаются в научной литературе, при этом растет число фактов, указывающих на связь этих особенностей митохондриального генома с индивидуальным риском нейродегенеративных заболеваний [18, 53, 58, 59], в том числе и болезни Альцгеймера [60]. Первые доказательства этому получили Wallace et al. в 1993 г. – частота мутации A4336G в гене глициновой тРНК была выявлена у 3,2% пациентов с болезнью Альцгеймера, в 5,3% случаев болезни Паркинсона и в 6,8% сочетанных случаев этих двух заболеваний; при этом частота мутации в контроле составляла лишь 0,4% [61]. Этот полиморфный вариант получил название H5a; он относится к наиболее распространенной среди европейского населения гаплогруппе H [62]. В ряде работ впоследствии были получены новые доказательства связи этого и некоторых других полиморфных вариантов мтДНК у европеоидов с повышенным риском нейродегенерации [53, 63].

У представителей крупнейшей китайской народности Хань также были изучены гаплогрупповые особенности мтДНК: в состав исследования вошел 341 пациент с болезнью Альцгеймера и 435 человек в качестве контрольной группы. Гаплогруппа B5 значительно чаще встречалась в группе пациентов (7,33% против 3,68% в контроле), что в совокупности с другими данными свидетельствует в пользу вероятной связи этой гаплогруппы с повышенным риском болезни Альцгеймера ($p = 0,02$) [60].

Важные результаты были получены в экспериментах на цитоплазматических гибридах («цибридах»), являющихся незаменимым инструментом митохондриальной биоинженерии. Для их получения ядро клетки-донора помещают в цитоплазму клетки-реципиента с удаленным ядром, содержащую митохондрии с определенными нарушениями. Последующее изучение цибридов позволяет оценить специфическое влияние митохондриальных дефектов на метаболизм клетки, экспрессию ядерного генома и т.д. При создании цибридов из здоровых клеток и митохондрий пациентов с болезнью Альцгеймера в здоровых клетках развивался био-

химический, молекулярный и гистологический фенотип, характерный для клеток-реципиентов [64]. Эти данные послужили подтверждением гипотезы митохондриального каскада.

Гипотеза митохондриального каскада. Эта гипотеза, первоначально предложенная Swerdlow and Khan (2004) [14] в качестве объяснения болезни Альцгеймера с поздним началом (LOAD), предполагала, что наследственные и накопленные в результате старения генетические варианты мтДНК являются вершиной каскада болезни Альцгеймера. Упомянутые изменения приводят к недостаточной функции цепи переноса электронов, что, в свою очередь, приводит к снижению продукции ATP, увеличению продукции свободных радикалов, нарушению гомеостаза кальция. Возникает порочный круг, связанный с дальнейшим повреждением мтДНК, РНК, белков и липидов. При достижении определенного порога во внутренней митохондриальной мембране располагается активируемый кальцием белок mPTP (mitochondrial permeability transition pore), образующий огромные поры и приводящий к гибели органелл (митоптоз) и всей клетки (апоптоз). Нервная система стала одной из первых, где были описаны механизмы действия белка mPTP. Было показано, что это приводит к продукции β-амилоида и отложению бляшек, а также к гиперфосфорилированию тау-белка и образованию нейрофибриллярных клубков. Очевидно, не менее значимы в патогенезе болезни Альцгеймера и повреждения митохондрий, связанные с дефектами их взаимодействия с эндоплазматическим ретикулумом и нарушением митохондриальной динамики [65].

Несмотря на то что при болезни Альцгеймера явно происходят нарушения деятельности митохондрий, гипотеза митохондриального каскада имеет ряд недостатков, и будучи ранним звеном патогенеза этого заболевания, митохондриальная дисфункция, вероятнее всего, не является его ведущей движущей силой [2].

Фрагментация митохондрий. Одним из наиболее ярких митохондриальных нарушений при ряде нейродегенеративных заболеваний, в том числе при болезни Альцгеймера, является нарушение динамики митохондриального биогенеза, а именно баланса процессов слияния (fusion) и деления (fission) органелл. При нейродегенерации в клетках нервной ткани, очевидно, происходит смещение баланса в сторону деления, что реализуется в форме избыточного расщепления (патологической фрагментации) митохондрий. Деление митохондрий опосредуется белком Drp1 (dynamin-related protein 1), который является GTPазой, рекрутируемой к наружной митохондриальной мембране из цитозоля несколькими белками, включая Fis1 (fission 1), Mff (mitochondrial fission factor), MiD 49/51 (mitochondrial dynamics proteins 49/51).

Группа ученых под руководством Стюарта Липтона из Института медицинских исследований Бернхэма [66] при изучении культур нейронов пришла к предположению, что в основе нейродегенерации при болезни Альцгеймера может лежать S-нитрозилирование белка Drp1, вызываемое свободным радикалом оксида азота. Продукт этой реакции (S-nitrosylated Drp1, SNO-Drp1) инициирует фрагментацию митохондрий в области нейрональных синапсов и последующую нейродегенерацию. По мнению авторов, именно этот механизм лежит в основе патогенеза болезни Альцгеймера, т.к. именно β-амилоид генерирует в нейронах оксид азота. Таким образом, белок Drp1 (и в равной степени его модификация SNO-Drp1) может использоваться в качестве биомаркера при разработке таргетного лечения болезни Альцгеймера. Для подтверждения своей гипотезы исследователи инактивировали белок Drp1 различными способами: результатом было снижение уровня митохондриальной фрагментации с предотвращением повреждения синапсов и последующей нейродегенерации. В частности, такой эффект наблюдается при замене указанного белка на его мутантную форму, у которой отсутствует сайт нитрозилирования.

Позднее стало известно, что в нейронах различных линий, инкубируемых в присутствии β-амилоида, а также в фибробластах пациентов, страдающих семейной формой болезни Альцгеймера, значительно активируется взаимодействие белков Fis1 и Drp1. Исследователи из Стэндфордского университета получили доказательства [67], что подавление активности указанного взаимодействия может быть использовано при разработке новых подходов к терапии заболевания. С этой целью ими был использован короткий пептид P110, который избирательно ингибирует связывание Drp1 с митохондриями. Его добавление к вышеуказанным клеточным культурам приводило к нормализации митохондриальных биогенеза и активности во всех типах клеток.

Оксидативное повреждение кальциевых каналов RyR2. Группа ученых из Сантьяго изучила действие антиоксиданта N-ацетилцистеина в нейронах гиппокампа при моделировании болезни Альцгеймера у крыс [68]. В основе модели лежит синаптотоксическое действие олигомеров β-амилоида, вызывающее в этих клетках нарушение кальциевых сигналов и синаптической пластичности, а также митохондриальную дисфункцию. Очевидно, во многом это обусловлено снижением количества рианодиновых рецеп-

торов второго типа (RyR2) – кальциевых каналов, играющих важную роль в синаптической пластичности нейронов гиппокампа и поддержании процессов пространственной памяти. Ранее эти авторы показали, что N-ацетилцистеин *in vitro* защищает нейроны от такого повреждения. В цитируемой работе соответствующие процессы исследованы *in vivo*: олигомеры β-амилоида вводились непосредственно в гиппокамп крыс. Эти инъекции значительно снижали содержание белка RyR2 (активируя при этом оставшиеся единичные каналы), снижали уровень глутатиона в гиппокампе и общее содержание других белков, связанных с пластичностью (c-Fos, Arc), а также повышали уровень фосфорилирования ERK1/2. Последнее приводит к активации киназы GSK-3, фосфорилированию тау-белка и APP и, в конечном итоге, к амилоидогенному протеолизу APP и дальнейшей генерации β-амилоида [69]. В результате было зафиксировано значительное нарушение пространственной памяти у подопытных животных. При этом предварительное трехнедельное пероральное введение крысам N-ацетилцистеина полностью предотвращало указанные изменения. Авторы предположили, что полученные результаты являются дополнительным доказательством патогенетической роли оксидативного повреждения кальциевых каналов RyR2 в развитии нарушений памяти у лабораторных животных. Это первое сообщение, описывающее ингибирующее действие β-амилоида на содержание белка RyR2 у крыс дикого типа *in vivo*. Предыдущие исследования роли RyR2 в патогенезе болезни Альцгеймера были выполнены на трансгенных моделях, которые, помимо изменений в продукции β-амилоида, также демонстрировали изменения в пресенилинах или тау-белках. При такой модели было невозможно установить специфичность изменений экспрессии и функций RyR2 в ответ на накопление этого патологического пептидного комплекса.

Нарушения комплекса MAM. Для поддержания клеточного гомеостаза между ЭПР и митохондриями происходит непрерывный обмен сигнальными молекулами. Эта коммуникация осуществляется за счет физического контакта между органеллами. С помощью электронной микроскопии удалось установить, что таким образом органеллы формируют специфический микродомен, получивший название MAM (мембраны, ассоциированные с митохондриями; mitochondria-associated membranes) [70]. Комплекс MAM служит платформой для анализа жизненно важных сигналов, а также участвует в организации ряда каркасных белков и регуляторных факторов [71].

Одной из причин повышенного внимания к комплексу MAM явился быстрый рост числа доказательств его серьезных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера. На экспериментальных моделях болезни показано, что на самых ранних стадиях в коре головного мозга отмечается целый комплекс изменений в белках MAM; эти изменения достоверно коррелируют с динамикой накопления β-амилоида и клиническими проявлениями заболевания [72]. Как известно, наследственный вариант болезни Альцгеймера может быть связан с кальциевой перегрузкой клеток, ключевой причиной которой является гиперэкспрессия белка пресенилина PS2, способствующего транспортировке кальция из саркоплазматического ретикулума в митохондрии [73]. Стоит отметить, что пресенилины PS1 и PS2, являясь универсальными клеточными белками, вовлечены в систему MAM и комплекс γ-секретазы, обеспечивающей синтез β-амилоидных белков [74]. Однако из двух видов пресенилинов только PS2 способствует физическому и функциональному взаимодействию митохондрий и ЭПР. Согласно недавним исследованиям, PS2 увеличивает число контактирующих сайтов между ЭПР и митохондрией, которые затем закрепляются митофузином [75]. Вовлеченность MAM в патогенез болезни Альцгеймера была подтверждена исследованием на пресенилин-мутантных клеточных культурах в сравнении со здоровыми клетками и клетками, полученными от пациентов с болезнью Альцгеймера. В мутантных клетках, как и в клетках пациентов, наблюдалась повышенная активность MAM [76]. Она была подтверждена двумя показателями:

1) Повышенная экспрессия гена ACAT1 (ацил-КоА-холестерол-ацилтрансфераза, превращающая холестерол в эфиры холестерола). Уровень экспрессии данного гена положительно коррелирует со скоростью образования липидных гранул.

2) Синтез фосфолипидов по альтернативному пути, задействующему MAM. В последнем происходит синтез фосфатидилсерина, который затем поступает в митохондрии, где конвертируется в этаноламин с помощью фосфатидилсериновой декарбоксилазы. Фосфатидилсериндекарбоксилаза митохондрий выступала показателем интеграции между ЭПР и митохондриями в данном исследовании [77].

Таким образом, повышение уровня холестерола и усиление фосфолипидного метаболизма в мутантных клетках по сравнению с контрольными культурами указывали на повышение уровня взаимодействия ЭПР и митохондрий.

Исходя из этих данных, логично предположить, что уменьшение взаимодействия между двумя органеллами может снизить интенсивность патологических процессов, лежащих в основе болезни Альцгеймера. И действительно, при деплеции митофузина-2 концентрации фосфолипидов и холестерола снижаются [78].

В уже цитированной работе чилийских ученых [68] заслуживает внимания фрагмент, посвященный изучению белковых фракций MAM в материале гиппокампа после инъекции олигомеров β-амилоида. Авторы отметили значительное по сравнению с контролем увеличение содержания ряда составляющих комплекса MAM в этих локальных фракциях, а именно белков IP3R1, VDAC, CNX и ACSL-4. Это наблюдение подтверждает более ранние работы о роли MAM в болезни Альцгеймера [79]. Кроме того, в цитируемой работе впервые было продемонстрировано появление в составе гиппокампального MAM значительного содержания RyR2 (в отличие от гиппокампа в целом). Было высказано предположение, что повышение RyR2 отражает компенсаторные изменения в MAM, препятствующие кальциевой перегрузке митохондрий.

Механизм митохондриальной дисфункции как результат роли MAM до сих пор не изучен. Также открыт вопрос касательно деятельности MAM при спорадической форме болезни Альцгеймера, когда процессинг APP предположительно нормален.

Нарушение «контроля качества митохондрий» и проницаемости митохондриальных пор. Исследователи из Чехии в своей недавней работе [80] сконцентрировались на роли нарушения митохондриальных пор (mitochondrial permeability transition pores, mPTP) в патогенезе болезни Альцгеймера. В основу гипотезы легли полученные ими доказательства о регулирующем влиянии 17β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 10 (17β-HSD10) на циклофилин D (CypD) в митохондриальном матриксе. Первый из этих белков (вместе с паркином) является важным участником контроля качества митохондрий. Дегидрогеназа 17β-HSD10 известна как белок, связывающий β-амилоид в головном мозге людей с болезнью Альцгеймера, что играет важную роль в развитии митохондриальной дисфункции при этом заболевании. В свою очередь, CypD является белком внутренней митохондриальной мембраны, регулирующим работу MPTP. Ранее только высказывались предположения о возможном взаимодействии 17β-HSD10 и CypD. В цитируемой работе авторы нашли этой гипотезе практическое подтверждение, изучая митохондрии, выделенные из мозга животных трансгенной модели болезни Альцгеймера (McGill-R-Thy1-APP), а также из ликвора пациентов с этим заболеванием. Они наблюдали и впервые определили кинетические параметры взаимодействия между указанными белками в режиме реального времени с помощью 6-канальной платформы SPR (surface plasmon resonance biosensor) на основе длинноволновой спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса на приборе Plasmon VI с бездисперсионной микрофлюидикой (Институт фотоники и электроники, Чехия). Снижение по сравнению с контролем содержания комплексов 17β-HSD10–CypD у крыс McGill-R-Thy1-APP коррелировало с накоплением β-амилоида. Кроме того, уровни указанных комплексов были снижены у пациентов с легкими когнитивными нарушениями, с деменцией или лобно-височной лобарной дегенерацией. Авторы предположили, что прямое действие β-амилоида как на 17β-HSD10, так и на его связь с CypD может приводить к критическим нарушениям проницаемости MPTP.

«ВТОРИЧНОСТЬ» МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Eric Schon et al. из Колумбийского университета [2] высказали гипотезу о том, что несмотря на то, что все вышеприведенные нарушения могут наблюдаться еще до образования амилоидных бляшек, указанная митохондриальная дисфункция не является первопричиной болезни Альцгеймера. В доказательство этого они сформулировали несколько положений:

1. Первой группой доказательств авторы считают отсутствие признаков болезни Альцгеймера у пациентов различного возраста с «первичными» митохондриальными болезнями. Последние при этом характеризуются множеством нарушений, которые не наблюдаются при болезни Альцгеймера, такими как энцефалопатия, миопатия, дефекты органов чувств, эндокринопатия, дисфункции желудочно-кишечного тракта и почек.

2. Во-вторых, вышеперечисленные митохондриальные нарушения могут иметь место при других заболеваниях, в том числе нейродегенеративных. Так, перинуклеарные митохондрии встречаются при болезни Гентингтона, боковом амиотрофическом склерозе, а также при летальной энцефалопатии, вызванной мутацией гена белка митохондриального деления Drp1.

3. Наконец, перинуклеарное расположение митохондрий может быть вызвано повышенной экспрессией белка митохондриального деления Fis1 и тау-белка.

По мнению авторов, эти данные демонстрируют, что вышеописанные митохондриальные дисфункции, вероятно, являются следствием других, более специфических первичных событий в манифестации болезни Альцгеймера и не являются основной причиной ее патогенеза [2].

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Разработка подходов к таргетной терапии митохондриальной дисфункции при болезни Альцгеймера невозможна без параллельного развития диагностических подходов для раннего выявления таких нарушений.

Определение митохондриальной гаплогруппы может послужить предиктивным биомаркером, позволяющим оценить риск развития болезни Альцгеймера ещё до появления первых симптомов и осуществлять профилактические превентивные меры. Учитывая, что наиболее точное определение гаплогруппы требует секвенирования митохондриального генома целиком, одновременно можно выявлять и другие точечные мутации мтДНК, не ассоциированные с гаплогруппой, но также являющиеся факторами риска. Возможности для такой диагностики предоставляют как технологии секвенирования нового поколения, так и классический метод секвенирования по Сэнгеру с использованием капиллярного электрофореза. Однако на текущий момент достоверных ассоциаций генотипа с клиническим фенотипом не существует. Несовершенны и протоколы превентивных мер, которые следует осуществлять при выявлении генетических факторов риска. Учитывая это, а также высокую стоимость и сложность генетического анализа, этот подход вызывает пока скорее интерес фундаментальной науки.

Метаболомные исследования являются на сегодняшний день наиболее распространенным способом детекции митохондриальных нарушений. Существуют специальные протоколы, позволяющие оценить эффективность работы электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) по соотношению количества различных субстратов, а также их молекулярных предшественников [81]. Применяется и прямое измерение количества комплексов ЭТЦ, в основном II и IV. Часто рассчитывается соотношение НАД$^+$/НАДН [82].

Основным недостатком метаболомной диагностики является ограниченная предиктивность: изменения на уровне порога чувствительности современных анализаторов предполагают либо наличие каких-либо клинических симптомов болезни Альцгеймера, либо их скорую манифестацию. Короткий прогностический период ограничивает возможности контроля и мер по борьбе с заболеванием [83]. Кроме того, слабым местом существующих метаболомных маркеров является их низкая специфичность. Наличие признаков митохондриальных нарушений не позволяет определить их первичность в патогенезе или хотя бы установить прямую ассоциацию с патогенезом болезни Альцгеймера.

Учитывая преимущества и недостатки геномных и метаболомных исследований, наиболее перспективным диагностическим инструментом выглядит анализ экспрессии генов. РНК, являющаяся промежуточным звеном между геном и белком, формирующим фенотип, отражает как устойчивые неизменные характеристики, так и динамические процессы в клетке. С помощью анализа экспрессии генов можно выявить новые ассоциации между митохондриальными нарушениями и патогенезом болезни Альцгеймера. Благодаря этому станет возможным создание новых, более специфичных диагностических панелей, в том числе и метаболомных. Для подобных научно-медицинских задач анализ целого транскриптома выглядит избыточным. Наиболее целесообразным представляется использование небольших, до нескольких сотен генов, таргетных панелей на микрочиповых («Illumina», «Ion» Ampliseq и др.) или микрофлюидных (например, «NanoString») платформах.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНОЙ КОРРЕКЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Накопление данных о связи митохондриальной дисфункции с нейродегенерацией актуализировало поиск таргетных митохондриальных средств, перспективных для лечения болезни Альцгеймера. Потенциальными целями при этом могут быть повышение эффективности работы электрон-транспортной цепи и синтеза АТР, антиоксидантная активность (поглощение активных форм кислорода и уменьшение окислительного повреждения), регуляция метаболизма глюкозы, оптимизация митохондриальной динамики и биогенеза [20].

Одним из направлений поиска таргетной терапии является восстановление работы митохондрий с помощью различных антиоксидантов [84]. Накапливаются данные о том, что антиоксиданты способны снижать или даже нивелировать токсичное действие β-амилоида [85].

Одним из наиболее распространенных антиоксидантов считается кофермент Q10 (CoQ10, убихинон), который является важным кофактором ЭТЦ в митохондриях, регулирующим генерацию активных форм кислорода (АФК), окислительный стресс и воспаление. На *in vitro* и *in vivo* моделях болезни Альцгеймера было продемонстрировано нейропротекторное действие CoQ10 [86]. В одном из таких исследований, к примеру, изучали действие CoQ10 на нарушение гиппокампальной долговременной потенциации, вызванное накоплением β-амилоида у крыс. Было показано, что за счет своих антиоксидантных свойств CoQ10 оказывал протекторное действие на синаптическую пластичность, нарушаемую действием β-амилоида [87]. Активно изучается и липофильный синтетический аналог CoQ10, идебенон, который также снижает вызванную β-амилоидом нейротоксичность [86]. Помимо этого, на первичной культуре кортикальных нейронов была продемонстрирована возможность использования идебенона в качестве превентивной терапии. При обработке клеток препаратом перед добавлением β-амилоида наблюдалось значительное снижение негативного эффекта β-амилоида на биоэнергетику митохондрий и работу PKA/CREB сигнального пути [88]. К препаратам, основанным на CoQ10, относится и MitoQ, который представляет собой комплекс из убихинона и трифенилфосфония (ТФФ), липофильного катиона, широко используемого для таргетной доставки различных антиоксидантов в митохондрии [86]. MitoQ снижает нейрональное воспаление, демиелинизацию, способствует ремиелинизации, защищает от прогрессирования потери ментальных функций, в том числе потери памяти [85]. Важно отметить, что в случае с MitoQ для терапии нейродегенеративных заболеваний подбор оптимальной дозировки критически важен, поскольку MitoQ становится токсичен для нейрональных клеток при концентрациях выше 0,3 мкМ. В настоящее время идет набор пациентов с болезнью Альцгеймера в клиническое исследование с MitoQ (NCT03514875, https://clinicaltrials.gov/). Антиоксиданты семейства SkQ также обладают нейропротекторным действием. В отличие от MitoQ активным веществом этих митохондриально-направленных молекул является пластохинон. В частности, было показано, что интраперитонеальное введение SkQ крысам предотвращало вызванные β-амилоидом нарушения в гиппокампе [89]. ТФФ также входит в состав MitoVitE, обеспечивая доставку в митохондрии конъюгированного α-токоферола (витамин Е), который предотвращает окислительный стресс за счет ингибирования перекисного окисления липидов. В рамках исследования на фибробластах пациентов с атаксией Фридрейха *in vitro* было показано, что терапевтический эффект MitoVitE в разы сильнее, чем у его конкурента тролокса – водорастворимого аналога витамина Е без таргетной доставки в митохондрии [85]. Еще одним препаратом с ТФФ-опосредованной таргетной доставкой является MitoTEMPO, SOD-миметик, который приводит к снижению β-амилоид-индуцированного перекисного окисления липидов и в целом окислительного стресса [86].

Таргетной митохондриальной направленностью и антиоксидантным действием обладает также группа малых молекул, положительно заряженных тетрапептидов, так называемых SS-пептидов (Szeto-Schiller). Один из этих пептидов, SS-31, обладает высокой антиоксидантной активностью и предотвращает перекисное окисление липидов, пероксидазную активность цитохрома С, а также снижает генерацию АФК. При инкубации клеток нейробластомы мыши N2a с β-амилоидом SS-31 обеспечивал нормальную работу митохондрий за счет поддержания мембранного потенциала. При его действии также ингибировалось расщепление (деление) митохондрий и резко повышалась экспрессия нейропротекторных генов *PGC1α*, *FOXO1* и рецептора NMDA. Отметим, что защитное действие SS-31 усиливается при использовании его в комбинации с другим препаратом, Mdivi-1, что было показано на клетках N2a. Еще одним аргументом в пользу таргетных препаратов являются данные о том, что по сравнению с ресвератролом, который является ненаправленным антиоксидантом, MitoQ и SS-31 показали большую эффективность в защите клеток от β-амилоид-индуцированной токсичности [85].

Другим антиоксидантом, обладающим нейропротекторным потенциалом при различных нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера, является креатин. Механизм его действия основан на ингибировании формирования mPTP в митохондриях, предотвращая их гибель. При этом интересно отметить, что на модели болезни Альцгеймера у мышей впервые было показано, что эффект креатина на поведенческие реакции у самок был значительно сильнее, чем у самцов, хотя улучшение биоэнергетики митохондрий в ответ на креатин от пола животных не зависело [86, 90]. Липоевая кислота также является антиоксидантом и играет роль в кислородном метаболизме, являясь коферментом митохондриальной пируватдегидрогеназы и α-кетоглутаратдегидрогеназы. В одном из пилотных клинических исследований (NCT00090402, https://clinicaltrials.gov/)

на 39 пациентах с болезнью Альцгеймера применение липоевой кислоты в комбинации с омега-3 жирными кислотами замедлило снижение когнитивных функций [91].

Еще одним кандидатом для терапии болезни Альцгеймера является метиленовый синий. Этот краситель способен подавлять агрегацию тау-белка, может выступать в качестве антиоксиданта, а также кофактора митохондриально-нацеленной каталазы, тем самым минимизируя избыточную генерацию АФК [86]. На модели хронической церебральной гипоперфузии у крыс было впервые показано, что метиленовый синий предотвращает нейродегенерацию и нарушение памяти за счет сохранения цитохромоксидазной активности [92].

Целую группу веществ, выделяемых из растений и способных уменьшать воспаление и окислительный стресс, представляют кумарины. Механизм их действия основан на усилении Nrf2/ARE сигнального пути в ходе индуцирования экспрессии различных цитопротекторных и генов детоксикации. К примеру, один из кумаринов, дафнетин, предотвращает снижение мембранного потенциала и потерю цитохрома C в митохондриях. Сигнальный путь Nrf2 также участвует в обеспечении нейропротекторного действия производного кумарина, остола. При инкубировании с клетками остол снижал уровень апоптоза, ингибировал действие каспаз-3, -8, -9, восстанавливал нарушенный митохондриальный мембранный потенциал, снижал избыточную генерацию АФК и наряду с Nrf2 регулировал уровень экспрессии *Bcl-2* и *Bax*. В трансгенных APP/PS1 мышах введение остола облегчало патологии, связанные с нарушением памяти и когнитивных функций. Также увеличивалась экспрессия SOD-1 и HO-1, вовлеченных в сигнальный путь Nrf2. В совокупности эти данные свидетельствуют в пользу опосредованного Nrf2 снижения окислительного стресса, обусловливающего нейропротекторное действие остола [93].

Из ризома *Curcuma longa* выделяют вещество куркумин, обладающее антиамилоидными свойствами. Липофильные характеристики позволяют куркумину проходить через гемато-энцефалический барьер, а также связываться с β-амилоидом. Как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что куркумин способен ингибировать агрегацию β-амилоида, а также приводить к расформированию его уже сгруппированных скоплений [85]. Перспективным средством в отношении лечения болезни Альцгеймера является синтетическое производное куркумина, препарат J147, воздействующий на работу V комплекса дыхательной цепи. Он показал свою эффективность в различных экспериментах, где в качестве маркеров использовалось количество накопленного β-амилоида. Данный препарат также улучшал результаты физиологического тестирования различных видов памяти [94]. Однако очевидно, что обладая плейотропным действием, он влияет также на AMP-активируемую протеинкиназу (AMPK) и через последнюю на комплексы mTOR (mammalian target of rapamycin) и ACC1 (acetyl-CoA carboxylase). Все это в целом оптимизирует клеточный энергообмен и замедляет процессы клеточного повреждения, в том числе при нейродегенерации и старении [20, 95, 96].

Ранее уже упоминалась работа по применению пептида P110, который избирательно снижает связывание Drp1 с митохондриями [67]. Помимо опытов *in vitro* были выполнены эксперименты на животных. Ежедневное в течение 3 мес. введение P110 мышам с моделированной болезнью Альцгеймера (5XFAD) привело к значительному снижению накопленного β-амилоида в митохондриальной фракции. У контрольных 5XFAD (не получавших P110) мышей уровень ATP в лизатах мозга был на 40% ниже, чем у мышей дикого типа, однако прием P110 сглаживал эту разницу. Пептид также уменьшал перекисное окисление липидов, двукратное увеличение связывания Drp1 с митохондриями у трансгенных мышей полностью ингибировалось в результате приема P110. Оценка когнитивных способностей животных проводилась путем наблюдения за обустройством гнезд. Контрольные 5XFAD мыши резко теряли способность строить гнезда, но применение P110 улучшало их показатели. Также P110 приводил к частичной коррекции моторных дефектов, наблюдавшихся у мышей в контроле (модели болезни). Данная работа получила свое развитие, когда эта же группа ученых исследовала влияние P110 на высвобождение фрагментированных митохондрий из клеток микроглии, что могло стать триггером распространения повреждения по нервной ткани за счет запуска процессов нейровоспаления. Количество фрагментированных митохондрий, коррелирующее со степенью последующего повреждения нейронов, определяется Fis1-опосредованной фрагментацией митохондрий внутри глиальных клеток. Снижение деления митохондрий под действием P110 и, соответственно, уменьшение последующего выхода поврежденных органелл из микроглии ингибировало активацию астроцитов и обеспечивало защиту нейронов от иммунного ответа [97].

С целью препятствия взаимодействию β-амилоида с Drp1 на основе нейротрансмиттера

допамина была создана молекула DDQ (diethyl (3,4-dihydroxyphenethylamino) (quinolin-4-yl) methylphosphonate), которая обладает способностью связываться с β-амилоидом, тем самым ингибируя нарушение регуляции Drp1, что было показано на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y. В этом же русле проводятся исследования ингибитора деления митохондрий Mdivi-1, механизм действия которого, вероятно, связан со снижением гиперэкспрессии Drp1 и Fis1 [85].

Другим направлением поиска возможных терапевтических агентов являются исследования рецептора гормона эстрогена ERβ, расположенного на митохондриях. При связывании с рецептором эстроген способствует активации работы митохондрий. В качестве потенциального агента был предложен S-equol, который является агонистом ERβ. Несмотря на то что точные механизмы действия S-equol пока не изучены, данные о его нейропротекторных свойствах настолько перспективны [98], что уже ведутся клинические исследования, в данный момент идет набор пациентов с болезнью Альцгеймера (NCT03101085, https://clinicaltrials.gov).

Таким образом, способность митохондрий изменять свою морфологию, число и функционирование в зависимости от физиологических условий, в том числе в ответ на различные стрессовые воздействия, отражает их высокую динамичность и одну из ключевых ролей в поддержании клеточной жизнедеятельности. Накопленный объем знаний демонстрирует влияние митохондриальных патологий на изменение метаболизма нервных клеток, нейровоспаление и потерю синапсов. Нарушение циклов слияния-деления митохондрий, целостности мтДНК, изменение содержания митохондриальных белков и липидов и другие описанные процессы – все эти аспекты работы митохондрий в той или иной степени задействованы при развитии нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера. В последнее время накапливается всё больше данных о гетерогенности и вариабельности болезни Альцгеймера, что требует поиска терапевтических решений, нацеленных на различные мишени. Митохондрии, работа которых претерпевает значительные нарушения в ходе заболевания, являются одной из таких мишеней. В то время как митохондриальные терапевтические стратегии показали многообещающие результаты на доклинической стадии, в клинических испытаниях прогресс был малозначительным. В связи с этим становится очевидной острая необходимость дальнейших исследований по изучению механизмов регулировки митохондриального гомеостаза с целью выявления потенциальных кандидатов, способных таргетно регулировать нормальную работу митохондрий для сохранения когнитивных функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо проведенных авторами исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hardy, J. A., and Higgins, G. A. (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis, *Science*, **256**, 184-185, doi: 10.1126/science.1566067.
2. Area-Gomez, E., de Groof, A., Bonilla, E., Montesinos, J., Tanji, K., et al. (2018) A key role for MAM in mediating mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease, *Cell Death Dis.*, **9**, 335, doi: 10.1038/s41419-017-0215-0.
3. Mravec, B., Horvathova, L., and Padova, A. (2018) Brain under stress and Alzheimer's disease, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **38**, 73-84, doi: 10.1007/s10571-017-0521-1.
4. Armstrong, R. A. (2019) Risk factors for Alzheimer's disease, *Folia Neuropathol.*, **57**, 87-105, doi: 10.5114/fn.2019.85929.
5. Hoeijmakers, L., Ruigrok, S. R., Amelianchik, A., Ivan, D., van Dam, A. M., et al. (2017) Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model, *Brain Behav. Immun.*, **63**, 160-175, doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.023.
6. Piirainen, S., Youssef, A., Song, C., Kalueff, A. V., Landreth, G. E., et al. (2017) Psychosocial stress on neuroinflammation and cognitive dysfunctions in Alzheimer's disease: the emerging role of microglia? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **77**, 148-164, doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.046.
7. Lahiri, D. K., and Maloney, B. (2010) The "LEARn" (Latent Early-life Associated Regulation) model integrates environmental risk factors and the developmental basis of Alzheimer's disease, and proposes remedial steps, *Exp. Gerontol.*, **45**, 291-296, doi: 10.1016/j.exger.2010.01.001.
8. Moreira, P. I., Carvalho, C., Zhu, X., Smith, M. A., and Perry, G. (2010) Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology, *Biochim. Biophys. Acta*, **1802**, 2-10, doi: 10.1016/j.bbadis.2009.10.006.
9. Santos, R. X., Correia, S. C., Wang, X., Perry, G., Smith, M. A., et al. (2010) A synergistic dysfunction of mitochondrial fission/fusion dynamics and mitophagy in Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.*, **20** Suppl. 2, 401-412, doi: 10.3233/JAD-2010-100666.
10. Su, B., Wang, X., Bonda, D., Perry, G., Smith, M., and Zhu, X. (2010) Abnormal mitochondrial dynamics – a novel therapeutic target for Alzheimer's disease? *Mol. Neurobiol.*, **41**, 87-96, doi: 10.1007/s12035-009-8095-7.

11. Coskun, P. E., Wyrembak, J., Schriner, S., Chen, H. W., Marciniack, C., et al. (2013) A mitochondrial etiology of Alzheimer's and Parkinson's disease, *Biochim. Biophys. Acta*, **1820**, 553-564, doi: 10.1016/j.bbagen.2011.08.008.
12. Spuch, C., Ortolano, S., and Navarro, C. (2012) New insights in the amyloid-beta interaction with mitochondria, *J. Aging Res.*, **2012**, 324968, doi: 10.1155/2012/324968.
13. Young-Collier, K. J., McArdle, M., and Bennett, J. P. (2012) The dying of the light: mitochondrial failure in Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.*, **28**, 771-781, doi: 10.3233/JAD-2011-111487.
14. Swerdlow, R. H., Burns, J. M., and Khan, S. M. (2014) The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives, *Biochim. Biophys. Acta*, **1842**, 1219-1231, doi: 10.1016/j.bbadis.2013.09.010.
15. Cabezas-Opazo, F. A., Vergara-Pulgar, K., Pérez, M. J., Jara, C., Osorio-Fuentealba, C., and Quintanilla, R. A. (2015) Mitochondrial dysfunction contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2015**, 509654, doi: 10.1155/2015/509654.
16. Demetrius, L. A., and Driver, J. A. (2015) Preventing Alzheimer's disease by means of natural selection, *J. R. Soc. Interface*, **12**, 20140919, doi: 10.1098/rsif.2014.0919.
17. Cai, Q., and Tammineni, P. (2016) Alterations in mitochondrial quality control in Alzheimer's disease, *Front. Cell. Neurosci.*, **10**, 24, doi: 10.3389/fncel.2016.00024.
18. Sukhorukov, V. S., Voronkova, A. S., Litvinova, N. A., Baranich, T. I., and Illarioshkin, S. N. (2020) The role of mitochondrial DNA individuality in the pathogenesis of Parkinson's disease, *Russ. J. Genet.*, **56**, 392-400.
19. Lukyanova, L. D. (2019) Signaling mechanisms of hypoxia, *Moscow: RAS*, p. 215.
20. Lanzillotta, C., Di Domenico, F., Perluigi, M., Butterfield, D. A. (2019) Targeting mitochondria in Alzheimer disease: rationale and perspectives, *CNS Drugs*, **33**, 957-969, doi: 10.1007/s40263-019-00658-8.
21. Picone, P., Nuzzo, D., Giacomazza, D., and Carlo, M. D. (2020) β-Amyloid peptide: the cell compartment multifaceted interaction in Alzheimer's disease, *Neurotox. Res.*, **37**, 250-263, doi: 10.1007/s12640-019-00116-9.
22. Beal, M. F. (1996) Mitochondria, free radicals and neurodegeneration, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **6**, 661-666, doi: 10.1016/s0959-4388(96)80100-0.
23. Bubber, P., Haroutunian, V., Fisch, G., Blass, J. P., and Gibson, G. E. (2005) Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: mechanistic implications, *Ann. Neurol.*, **57**, 695-703, doi: 10.1002/ana.20474.
24. Wallace, D. C. (2005) A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine, *Annu. Rev. Genet.*, **39**, 359-407, doi: 10.1146/annurev.genet.39.110304.095751.
25. Sims, N. R., Finegan, J. M., Blass, J. P., Bowen, D. M., and Neary, D. (1987) Mitochondrial function in brain tissue in primary degenerative dementia, *Brain Res.*, **436**, 30-38, doi: 10.1016/0006-8993(87)91553-8.
26. Aksenov, M. Y., Tucker, H. M., Nair, P., Aksenova, M. V., Butterfield, D. A., et al. (1999) The expression of several mitochondrial and nuclear genes encoding the subunits of electron transport chain enzyme complexes, cytochrome *c* oxidase and NADH dehydrogenase, in different brain regions in Alzheimer's disease, *Neurochem. Res.*, **24**, 767-774, doi: 10.1023/A:1020783 614031.
27. Parker, W. D. Jr., Filley, C. M., and Parks, J. K. (1990) Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease, *Neurology*, **40**, 1302-1303, doi: 10.1212/WNL.40.8.1302.
28. Parker, W. D. Jr., Parks, J., Filley, C. M., and Kleinschmidt-Demasters, B. K. (1994) Electron transport chain defects in Alzheimer's disease brain, *Neurology*, **44**, 1090-1096, doi: 10.1212/WNL.44.6.1090.
29. Maurer, I., Zierz, S., and Möller, H. J. (2000) A selective defect of cytochrome *c* oxidase is present in brain of Alzheimer's disease patients, *Neurobiol. Aging*, **21**, 455-462, doi: 10.1016/s0197-4580(00)00112-3.
30. Kish, S. J., Mastrogiacomo, F., Guttman, M., Furukawa, Y., Taanman, J. W., et al. (1999) Decreased brain protein levels of cytochrome oxidase subunits in Alzheimer's disease and in hereditary spinocerebellar ataxia disorders: a nonspecific change? *J. Neurochem.*, **72**, 700-707, doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0720700.x.
31. Ohta, S., and Ohsawa, I. (2006) Dysfunction of mitochondria and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease: on defects in the cytochrome *c* oxidase complex and aldehyde detoxification, *J. Alzheimers Dis.*, **9**, 155-166, doi: 10.3233/jad-2006-9208.
32. Wilkins, H. M., and Swerdlow, R. H. (2017) Amyloid precursor protein processing and bioenergetics, *Brain Res. Bull.*, **133**, 71-79, doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.08.009.
33. Gibson, G. E., Chen, H. L., Xu, H., Qiu, L., Xu, Z., et al. (2012) Deficits in the mitochondrial enzyme α-ketoglutarate dehydrogenase lead to Alzheimer's disease-like calcium dysregulation, *Neurobiol. Aging*, **33**, 1121.e13-24, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.003.
34. Manczak, M., Anekonda, T. S., Henson, E., Park, B. S., Quinn, J., and Reddy, P. H. (2006) Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression, *Hum. Mol. Genet.*, **15**, 1437-1449, doi: 10.1093/hmg/ddl066.
35. Nunomura, A., Castellani, R. J., Zhu, X., Moreira, P. I., Perry, G., and Smith, M. A. (2006) Involvement of oxidative stress in Alzheimer's disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **65**, 631-641, doi: 10.1097/01.jnen.0000228136.58062.bf.
36. Riemer, J., and Kins, S. (2013) Axonal transport and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *Neurodegener. Dis.*, **12**, 111-124, doi: 10.1159/000342020.
37. Bonda, D. J., Wang, X., Perry, G., Smith, M. A., and Zhu, X. (2010) Mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease: opportunities for future treatment strategies, *Drugs Aging*, **27**, 181-192, doi: 10.2165/11532140-000000000-00000.
38. Nakamura, T., Cieplak, P., Cho, D. H., Godzik, A., and Lipton, S. A. (2010) S-nitrosylation of Drp1 links excessive mitochondrial fission to neuronal injury in neurodegeneration, *Mitochondrion*, **10**, 573-578, doi: 10.1016/j.mito.2010.04.007.
39. Poirier, Y., Grimm, A., Schmitt, K., and Eckert, A. (2019) Link between the unfolded protein response and dysregulation of mitochondrial bioenergetics in Alzheimer's disease, *Cell. Mol. Life Sci.*, **76**, 1419-1431, doi: 10.1007/s00018-019-03009-4.
40. Hu, H., Tan, C. C., Tan, L., and Yu, J. T. (2017) A mitocentric view of Alzheimer's disease, *Mol. Neurobiol.*, **54**, 6046-6060, doi: 10.1007/s12035-016-0117-7.
41. Györffy, B. A., Tóth, V., Török, G., Gulyássy, P., Kovács, R. Á., et al. (2020) Synaptic mitochondrial dysfunction and septin accumulation are linked to complement-mediated synapse loss in an Alzheimer's disease animal model, *Cell. Mol. Life Sci.*, doi: 10.1007/s00018-020-03468-0.
42. Sukhorukov, V. S. (2011) Individual peculiarities of tissue energy metabolism and their role in the development of childhood diseases, *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat.*, **56**, 4-11.

43. Sukhorukov, V. S. (2011) Notes on mitochondrial pathology, *Medpraktika-M*, Moscow, p. 288.
44. Sukhorukov, V. S., Voronkova, A. S., Litvinova, N. A., Baranich, T. I., and Kharlamov, D. A. (2017) Significance of mitochondrial individuality, *Adaptation Biology and Medicine* (Kawai, Y., Hargens, A. R., and Singal, P. K., eds.) Vol. 8 Current Trends, Narosa Publishing House Pvt. Ltd., New Dehli, India, p. 27-41.
45. Skulachev, V. P. (2006) Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis, *Apoptosis*, **11**, 473-485, doi: 10.1007/s10495-006-5881-9.
46. O'Mealey, G. B., Plafker, K. S., Berry, W. L., Janknecht, R., Chan, J. Y., and Plafker, S. M. (2017) A PGAM5-KEAP1-Nrf2 complex is required for stress-induced mitochondrial retrograde trafficking, *J. Cell Sci.*, **130**, 3467-3480, doi: 10.1242/jcs.203216.
47. Trougakos, I. P. (2019) Nrf2, stress and aging, *Aging (Albany NY)*, **11**, 5289-5291, doi: 10.18632/aging.102143.
48. Tsakiri, E. N., Gumeni, S., Iliaki, K. K., Benaki, D., Vougas, K., et al. (2019) Hyperactivation of Nrf2 increases stress tolerance at the cost of aging acceleration due to metabolic deregulation, *Aging Cell*, **18**, e12845, doi: 10.1111/acel.12845.
49. Sabouny, R., Fraunberger, E., Geoffrion, M., Ng, A. C., Baird, S. D., et al. (2017) The Keap1-Nrf2 stress response pathway promotes mitochondrial hyperfusion through degradation of the mitochondrial fission protein Drp1, *Antioxid. Redox Signal.*, **27**, 1447-1459, doi: 10.1089/ars.2016.6855.
50. Santoro, A., Balbi, V., Balducci, E., Pirazzini, C., Rosini, F., et al. (2010) Evidence for sub-haplogroup h5 of mitochondrial DNA as a risk factor for late onset Alzheimer's disease, *PLoS One*, **5**, e12037, doi: 10.1371/journal.pone.0012037.
51. Ridge, P. G., Koop, A., Maxwell, T. J., Bailey, M. H., Swerdlow, R. H., et al. (2013) Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Mitochondrial haplotypes associated with biomarkers for Alzheimer's disease, *PLoS One*, **8**, e74158, doi: 10.1371/journal.pone.0074158.
52. Krishnan, K. J., Ratnaike, T. E., De Gruyter, H. L., Jaros, E., and Turnbull, D. M. (2012) Mitochondrial DNA deletions cause the biochemical defect observed in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **33**, 2210-2214, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.009.
53. Coskun, P. E., Beal, M. F., and Wallace, D. C. (2004) Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **101**, 10726-10731, doi: 10.1073/pnas.0403649101.
54. Podlesniy, P., Figueiro-Silva, J., Llado, A., Antonell, A., Sanchez-Valle, R., et al. (2013) Low cerebrospinal fluid concentration of mitochondrial DNA in preclinical Alzheimer's disease, *Ann. Neurol.*, **74**, 655-668, doi: 10.1002/ana.23955.
55. Lunnon, K., Keohane, A., Pidsley, R., Newhouse, S., Riddoch-Contreras, J., et al. (2017) Mitochondrial genes are altered in blood early in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **53**, 36-47, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.029.
56. Mancuso, M., Calsolaro, V., Orsucci, D., Siciliano, G., and Murri, L. (2009) Is there a primary role of the mitochondrial genome in Alzheimer's disease? *J. Bioenerg. Biomembr.*, **41**, 411-416, doi: 10.1007/s10863-009-9239-1.
57. Karch, C. M., and Goate, A. M. (2015) Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis, *Biol. Psychiatry*, **77**, 43-51, doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006.
58. Sukhorukov, V. S., Voronkova, A. S., and Litvinova, N. A. (2015) Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics, *Russ. Bull. Perinatol. Pediatr.*, **60**, 10-21.
59. Wallace, D. (2007) Why do we still have a maternally inherited mitochondrial DNA? Insights from evolutionary medicine, *Annu. Rev. Biochem.*, **76**, 781-821, doi: 10.1146/annurev.biochem.76.081205.150955.
60. Bi, R., Zhang, W., Yu, D., Li, X., Wang, H. Z., et al. (2015) Mitochondrial DNA haplogroup B5 confers genetic susceptibility to Alzheimer's disease in Han Chinese, *Neurobiol. Aging*, **36**, 1604, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.009.
61. Shoffner, J. M., Brown, M. D., Torroni, A., Lott, M. T., Cabell, M. F., et al. (1993) Mitochondrial DNA variants observed in Alzheimer's disease and Parkinson's disease patients, *Genomics*, **17**, 171-184, doi: 10.1006/geno.1993.1299.
62. Bandelt, H., Kloss-Brandstatter, A., and Richards, M. (2014) The case for the continuing use of the revised Cambridge Reference Sequence (rCRS) and the standardization of notation in human mitochondrial DNA studies, *J. Hum. Genet.*, **59**, 66-77, doi: 10.1038/jhg.2013.120.
63. Marom, S., Friger, M., and Mishmar, D. (2017) MtDNA meta-analysis reveals both phenotype specificity and allele heterogeneity: a model for differential association, *Sci. Rep.*, **7**, 43449, doi: 10.1038/srep43449.
64. Swerdlow, R. H., Koppel, S., Weidling, I., Hayley, C., Ji, Y., and Wilkins, H. M. (2017) Mitochondria, cybrids, aging, and Alzheimer's disease, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **146**, 259-302, doi: 10.1016/bs.pmbts.2016.12.017.
65. Burté, F., Carelli, V., Chinnery, P. F., and Yu-Wai-Man, P. (2015) Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders, *Nat. Rev. Neurol.*, **11**, 11-24, doi: 10.1038/nrneurol.2014.228.
66. Cho, D. H., Nakamura, T., Fang, J., Cieplak, P., Godzik, A., et al. (2009) S-nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury, *Science*, **324**, 102-105, doi: 10.1126/science.1171091.
67. Joshi, A. U., Saw, N. L., Shamloo, M., and Mochly-Rosen, D. (2018) Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction, bioenergetic failure and cognitive decline in Alzheimer's disease, *Oncotarget*, **9**, 6128-6143, doi: 10.18632/oncotarget.23640.
68. More, J., Galusso, N., Veloso, P., Montecinos, L., Finkelstein, J. P., et al. (2018) N-acetylcysteine prevents the spatial memory deficits and the redox-dependent RyR2 decrease displayed by an Alzheimer's disease rat model, *Front. Aging Neurosci.*, **10**, 399, doi: 10.3389/fnagi.2018.00399.
69. Kirouac, L., Rajic, A. J., Cribbs, D. H., and Padmanabhan, J. (2017) Activation of ras-ERK signaling and GSK-3 by amyloid precursor protein and amyloid beta facilitates neurodegeneration in Alzheimer's disease, *eNeuro*, **4**, ENEURO.0149-16.2017, doi: 10.1523/ENEURO.0149-16.2017.
70. Giorgi, C., Missiroli, S., Patergnani, S., Duszynski, J., Wieckowski, M. R., and Pinton, P. (2015) Mitochondria-associated membranes: composition, molecular mechanisms, and physiopathological implications, *Antioxid. Redox Signal.*, **22**, 995-1019, doi: 10.1089/ars.2014.6223.
71. Bononi, A., Missiroli, S., Poletti, F., Suski, J. M., Agnoletto, C., et al. (2012) Mitochondria-associated membranes (MAMs) as hotspot Ca^{2+} signaling units, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **740**, 411-437, doi: 10.1007/978-94-007-2888-2_17.

72. Völgyi, K., Badics, K., Sialana, F. J., Gulyássy, P., Udvari, E. B., et al. (2018) Early presymptomatic changes in the proteome of mitochondria-associated membrane in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease, *Mol. Neurobiol.*, **55**, 7839-7857, doi: 10.1007/s12035-018-0955-6.
73. Contino, S., Porporato, P. E., Bird, M., Marinangeli, C., Opsomer, R., et al. (2017) Presenilin 2-dependent maintenance of mitochondrial oxidative capacity and morphology, *Front. Physiol.*, **8**, 796, doi: 10.3389/fphys.2017.00796.
74. Rodríguez-Arribas, M., Yakhine-Diop, S. M. S., Pedro, J. M. B., Gómez-Suaga, P., Gómez-Sánchez, R., et al. (2017) Mitochondria-associated membranes (MAMs): overview and its role in Parkinson's disease, *Mol. Neurobiol.*, **54**, 6287-6303, doi: 10.1007/s12035-016-0140-8.
75. Area-Gomez, E., and Schon, E. A. (2016) Mitochondria-associated ER membranes and Alzheimer's disease, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **38**, 90-96, doi: 10.1016/j.gde.2016.04.006.
76. Area-Gomez, E., Del Carmen Lara Castillo, M., Tambini, M. D., Guardia-Laguarta, C., de Groof, A. J., et al. (2012) Upregulated function of mitochondria-associated ERmmembranes in Alzheimer's disease, *EMBO J.*, **31**, 4106-4123, doi: 10.1038/emboj.2012.202.
77. Rusiño, A. E., Cui, Z., Chen, M. H., and Vance, J. E. (1994) A unique mitochondria-associated membrane fraction from rat liver has a high capacity for lipid synthesis and contains pre-Golgi secretory proteins including nascent lipoproteins, *J. Biol. Chem.*, **269**, 27494-27502.
78. Martin, L. A., Kennedy, B. E., and Karten, B. (2016) Mitochondrial cholesterol: mechanisms of import and effects on mitochondrial function, *J. Bioenerg. Biomembr*, **48**, 137-151, doi: 10.1007/s10863-014-9592-6.
79. Hedskog, L., Pinho, C. M., Filadi, R., Ronnback, A., Hertwig, L., et al. (2013) Modulation of the endoplasmic reticulum-mitochondria interface in Alzheimer's disease and related models, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 7916-7921, doi: 10.1073/pnas.1300677110.
80. Kristofikova, Z., Springer, T., Gedeonova, E., Hofmannova, A., Ricny, J., et al. (2020) Interactions of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 10 and cyclophilin D in Alzheimer's disease, *Neurochem. Res.*, **45**, 915-927, doi: 10.1007/s11064-020-02970-y.
81. Esterhuizen, K., van der Westhuizen, F. H., and Louw, R. (2017) Metabolomics of mitochondrial disease, *Mitochondrion*, **35**, 97-110, doi: 10.1016/j.mito.2017.05.012.
82. Pfleger, J., He, M., and Abdellatif, M. (2015) Mitochondrial complex II is a source of the reserve respiratory capacity that is regulated by metabolic sensors and promotes cell survival, *Cell Death Dis.*, **6**, e1835, doi: 10.1038/cddis.2015.202.
83. Bell, S. M., Barnes, K., De Marco, M., Shaw, P. J., Ferraiuolo, L., et al. (2021) Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: a biomarker of the future? *Biomedicines*, **9**, 63, doi: 10.3390/biomedicines9010063.
84. Grivennikova, V. G., and Vinogradov, A. D. (2013) Generation of active oxygen species by mitochondris, *Adv. Biol. Chem.*, **53**, 245-296.
85. Oliver, D. M. A., and Reddy, P. H. (2019) Small molecules as therapeutic drugs for Alzheimer's disease, *Mol. Cell. Neurosci.*, **96**, 47-62, doi: 10.1016/j.mcn.2019.03.001.
86. Van Giau, V., An, S. S. A., and Hulme, J. P. (2018) Mitochondrial therapeutic interventions in Alzheimer's disease, *J. Neurol. Sci.*, **15**, 62-70, doi: 10.1016/j.jns.2018.09.033.
87. Komaki, H., Faraji, N., Komaki, A., Shahidi, S., Etaee, F., et al. (2019) Investigation of protective effects of coenzyme Q10 on impaired synaptic plasticity in a male rat model of Alzheimer's disease, *Brain Res. Bull.*, **147**, 14-21, doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.025.
88. Wang, H., Li, L., Jia, K., Wang, Q., Sui, S., et al. (2020) Idebenone protects mitochondrial function against amyloid beta toxicity in primary cultured cortical neurons, *Neuroreport*, **31**, 1104-1110, doi: 10.1097/WNR.0000000000001526.
89. Kapay, N. A., Isaev, N. K., Stelmashook, E. V., Popova, O. V., Zorov, D. B., et al. (2011) *In vivo* injected mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQR1 prevents β-amyloid-induced decay of long-term potentiation in rat hippocampal slices, *Biochemistry (Moscow)*, **76**, 1367-1370, doi: 10.1134/S0006297911120108.
90. Snow, W. M., Cadonic, C., Cortes-Perez, C., Adlimoghaddam, A., Roy Chowdhury, S. K., et al. (2020) Sex-specific effects of chronic creatine supplementation on hippocampal-mediated spatial cognition in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease, *Nutrients*, **12**, 3589, doi: 10.3390/nu12113589.
91. Shinto, L., Quinn, J., Montine, T., Dodge, H. H., Woodward, W., et al. (2014) A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease, *J. Alzheimer's Dis.*, **38**, 111-120, doi: 10.3233/JAD-130722.
92. Auchter, A. M., Barrett, D. W., Monfils, M. H., and Gonzalez-Lima, F. (2020) Methylene blue preserves cytochrome oxidase activity and prevents neurodegeneration and memory impairment in rats with chronic cerebral hypoperfusion, *Front. Cell Neurosci.*, **14**, 130, doi: 10.3389/fncel.2020.00130.
93. Chu, Q., Zhu, Y., Cao, T., Zhang, Y., Chang, Z., et al. (2020) Studies on the neuroprotection of osthole on glutamate-induced apoptotic cells and an Alzheimer's disease mouse model via modulation oxidative stress, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **190**, 634-644, doi: 10.1007/s12010-019-03101-2.
94. Chen, Q., Prior, M., Dargusch, R., Roberts, A., Riek, R., et al. (2011) A novel neurotrophic drug for cognitive enhancement and Alzheimer's disease, *PLoS One*, **6**, e27865, doi: 10.1371/journal.pone.0027865.
95. Hardie, D. G., Ross, F. A., and Hawley, S. A. (2012) AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 251-262, doi: 10.1038/nrm3311.
96. Goldberg, J., Currais, A., Prior, M., Fischer, W., Chiruta, C., et al. (2018) The mitochondrial ATP synthase is a shared drug target for aging and dementia, *Aging Cell*, **17**, e12715, doi: 10.1111/acel.12715.
97. Joshi, A. U., Minhas, P. S., Liddelow, S. A., Haileselassie, B., Andreasson, K. I., et al. (2019) Fragmented mitochondria released from microglia trigger A1 astrocytic response and propagate inflammatory neurodegeneration, *Nat. Neurosci.*, **22**, 1635-1648, doi: 10.1038/s41593-019-0486-0.
98. Tsai, M. C., Lin, S. H., Hidayah, K., and Lin, C. I. (2019) Equol pretreatment protection of SH-SY5Y cells against Aβ (25-35)-induced cytotoxicity and cell-cycle reentry via sustaining estrogen receptor alpha expression, *Nutrients*, **11**, 2356, doi: 10.3390/nu11102356.

MITOCHONDRIAL DISFUNCTION IN ALZHEIMER'S DISEASE

Review

V. S. Sukhorukov[1], N. M. Mudzhiri[1]*, A. S. Voronkova[1], T. I. Baranich[1,2], V. V. Glinkina[2], and S. N. Illarioshkin[1]

[1] *Research Center of Neurology, 125367 Moscow, Russia*

[2] *Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 117997 Moscow, Russia; e-mail: mudzhirinm@gmail.com*

Alzheimer's disease is the most common age-related neurodegenerative disease. Understanding of its etiology and pathogenesis is constantly expanding. Thus, the increasing attention of researchers is directed to the study of the role of mitochondrial disorders. In addition, in recent years, the concept of Alzheimer's disease as a stress-induced disease has begun to form more and more actively. The stress-induced damage to the neuronal system can trigger a vicious circle of pathological processes, among which mitochondrial dysfunctions have a significant place, since mitochondria represent a substantial component in the anti-stress activity of the cell. The study of mitochondrial disorders in Alzheimer's disease is relevant for at least two reasons: first, as important pathogenetic component in this disease; second, due to vital role of mitochondria in formation of the body resistance to various conditions, including stressful ones, throughout the life. This literature review analyzes the results of a number of recent studies assessing potential significance of the mitochondrial disorders in Alzheimer's disease. The probable mechanisms of mitochondrial disorders associated with the development of this disease are considered: bioenergetic dysfunctions, changes in mitochondrial DNA (including assessment of the significance of its haplogroup features), disorders in the dynamics of these organelles, oxidative damage to calcium channels, damage to MAM complexes (membranes associated with mitochondria; mitochondria-associated membranes), disruptions of the mitochondrial quality control system, mitochondrial permeability, etc. The issues of the "primary" or "secondary" mitochondrial damage in Alzheimer's disease are discussed. Potentials for the development of new methods for diagnosis and therapy of mitochondrial disorders in Alzheimer's disease are considered.

Keywords: Alzheimer's disease, stress-induced diseases, mitochondria, mitochondrial dysfunction