

Роль оксидативного стресса в развитии болезни Альцгеймера

Николенко В.Н.^{1,2}, Ризаева Н.А.^{1,2}, Булыгин К.В.^{1,2}, Анохина В.М.¹, Болотская А.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Окислительный стресс является одним из основных механизмов развития болезни Альцгеймера (БА); он тесно связан с другими ключевыми механизмами нейродегенерации, такими как митохондриальная дисфункция, воспаление, нарушение регуляции гомеостаза металлов, неправильный фолдинг белков. Нами рассмотрена роль бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных тау-клубочков в развитии БА. Анализируется роль в патогенезе заболевания продуктов окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот, которые могут рассматриваться в качестве маркеров ранней формы БА. Рассмотрены основные механизмы митохондриальной дисфункции, повреждающего действия аккумулирующихся металлов при оксидативном стрессе, а также роль гипоперфузии головного мозга в его возникновении.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; бета-амилоид; тау-клубочки; митохондриальная дисфункция; гипоперфузия головного мозга.

Контакты: Анастасия Александровна Болотская; NastasiaBolotskaia@mail.ru

Для ссылки: Николенко ВН, Ризаева НА, Булыгин КВ и др. Роль оксидативного стресса в развитии болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(4):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-68-74

The role of oxidative stress in the development of Alzheimer's disease

Nikolenko V.N.^{1,2}, Rizaeva N.A.^{1,2}, Bulygin K.V.^{1,2}, Anokhina V.M.¹, Bolotskaya A.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow

^{1,2}, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia; ²1, Leninskiye Gory, Moscow 119991, Russia

Oxidative stress is one of the main mechanisms for the development of Alzheimer's disease (AD); it is closely related to other key mechanisms of neurodegeneration such as mitochondrial dysfunction, inflammation, dysregulation of metal homeostasis, and protein misfolding. We have considered the role of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tau-glomeruli in the development of AD. We analyzed the role of the products of oxidation of proteins, lipids and nucleic acids in the pathogenesis of the disease, which can be considered as markers of an early stage of AD. The main mechanisms of mitochondrial dysfunction, the damaging effect of accumulating metals under oxidative stress, as well as the role of brain hypoperfusion in its occurrence are considered.

Keywords: Alzheimer's disease; beta-amyloid; tau-glomeruli; mitochondrial dysfunction; cerebral hypoperfusion.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Bolotskaya; NastasiaBolotskaia@mail.ru

For reference: Nikolenko VN, Rizaeva NA, Bulygin KV, et al. The role of oxidative stress in the development of Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(4):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-68-74

Болезнь Альцгеймера (БА), описанная в 1907 г. немецким психиатром Алоисом Альцгеймером, представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся потерей памяти, когнитивными и поведенческими нарушениями, которые в конечном итоге приводят к деменции [1]. В возникновении БА могут играть роль как генетические, так и экологические факторы риска, но самым большим фактором риска является возраст: в 65 лет вероятность развития БА составляет около 3%, а к 85 годам она возрастает до более чем 30% [2, 3]. В 2015 г. во всем мире БА страдали 23–35 млн человек. Кроме того, по оценкам, к 2050 г. из-за старения населения распространенность БА возрастет до 106,8 млн [4]. Клинические проявления БА возникают в результате дисфункции и гибели

нейронов, особенно в тех популяциях нервных клеток, которые отвечают за память и познание [5]. Предполагается, что патофизиологический процесс инициируется внеклеточным фибриллярным отложением бета-амилоида (Аβ) с последующей внутринейрональной гиперфосфорилированной агрегацией тау-белка [5, 6].

В настоящее время выделяют две формы БА. Первая форма (также известная как наследственная форма БА, НФБА) встречается примерно в 1–5% всех случаев, диагностированных как БА [7]. Она характеризуется ранним началом (до 65 лет) и часто связана с мутациями в гене белка — предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) и генах пресенилина-1 (presenilin-1, PS-1) или пресенилина-2 (presenilin-2, PS-2) — компонентов комплекса гамма-

секретазы [8]. Вторая форма БА, обычно спорадическая (СФБА), характеризуется более поздним началом (обычно после 65 лет) и затрагивает значительный процент пожилого населения (более 40% людей в Европе и США старше 85 лет страдают от СФБА) [9]. Было высказано предположение, что распространенность БА выше у женщин по сравнению с мужчинами [10]. Аполипопротеин В4 (Apolipoprotein E4, ApoE4) также относится к факторам риска развития БА, и было показано, что женщины — носительницы аллеля ApoE4 имеют более высокий риск развития данного заболевания [10, 11].

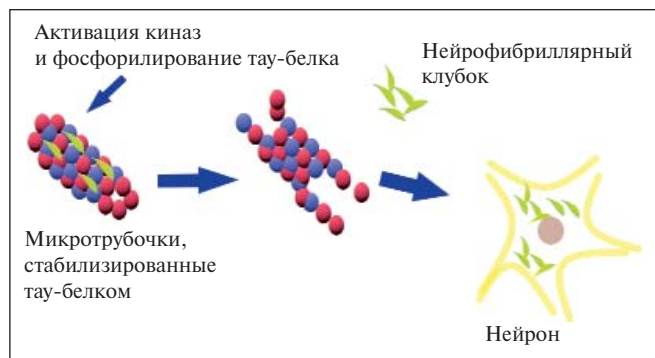
Роль бета-амилоидных бляшек в развитии БА

Большая часть APP подвергается неамилоидогенной обработке путем последовательного расщепления альфа- и гамма-секретазами в пределах Аβ-домена, что приводит к образованию непатогенных фрагментов Аβ, растворимых предшественников амилоида (soluble b-amyloid precursor protein alpha, sAPPa) и С-концевых фрагментов (C-terminal fragments, CTFs) [12]. В качестве альтернативы, APP подвергается последовательному протеолитическому расщеплению бета- и гамма-секретазами с образованием или нетоксичных пептидов Аβ-40, или нейротоксичных Аβ-42, а также sAPPb (soluble b-amyloid precursor protein beta) и CTF [13].

Пептиды Аβ (преимущественно Аβ-42) «слипаются» вместе и образуют бета-амилоидные бляшки (amyloid-β plaques, ABPs), которые могут приводить к различным последствиям, в том числе к гиперфосфорилированию тау-белка, нарушению процессов передачи сигналов между клетками и гибели нейронов [14]. Кроме того, сам по себе Аβ нейротоксичен по своей природе и способствует гибели нейронов [15].

Роль нейрофибриллярных тау-клубочков при БА

Нейроны крепко удерживаются вместе при помощи цитоскелета, частично состоящего из микротрубочек, обеспечивающих путь для транспортировки молекул



*Модель разрушения микротрубочек в нейроне при гиперфосфорилировании тау-белка.
Model of destruction of microtubules in a neuron during hyperphosphorylation of tau protein*

к различным частям клетки. Тау-белки, расположенные на поверхности микротрубочек, стабилизируют структуру их упаковки [16]. ABPs, образующиеся во внеклеточных областях, запускают внутриклеточную программу, которая приводит к активации киназ. Активированные киназы переносят фосфатную группу на тау-белок, и фосфорилированный тау-белок теряет связь с белками-тубулинами на поверхности микротрубочек. Затем все фосфорилированные тау-белки собираются вместе и образуют нейрофибриллярный клубок (см. рисунок). Гиперфосфорилированный тау-белок индуцирует дезорганизацию микротрубочек, что в конечном итоге приводит к потере нейроном сигнальной функции. Это явление вызывает гибель клетки [17].

И Аβ, и тау-белок агрегируют и вызывают нарушение синаптической пластичности и гибель нейронов [18].

Окислительный стресс – важный патогенетический механизм прогрессирования БА

В последнее время все больше фактов свидетельствует о том, что окислительный стресс играет ключевую роль в развитии множества нейродегенеративных заболеваний, включая БА [19–21].

Окислительный стресс — это нарушение процессов производства активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота, а также антиоксидантной защиты, что приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний [22]. При прогрессировании БА основными механизмами индукции окислительного стресса являются дисфункция митохондрий, повышенное накопление металлов, воспаление, гиперфосфорилирование тау-белка и агрегация Аβ [23]. Инактивация и дефицит антиоксидантных ферментов, включая глутатионпероксидазу (human plasma glutathione peroxidase, GSHPx), липидпероксидазу (lipidperoxidase, LPO), супероксиддисмутазу (superoxide dismutase, SOD) и каталазу (Cat), также играют важную роль в индукции окислительного стресса [24].

Мозг человека составляет всего 2% от массы тела, но потребляет около 20% кислорода, поставляемого дыхательной системой; это означает, что он более восприимчив к окислительному стрессу, чем любой другой орган [25, 26]. АФК воздействуют на ядерную и митохондриальную ДНК (мтДНК), липиды, белки, цитоскелет, обмен кальция, работу митохондрий, перенос сигнала через плазматическую мембрану и эндоцитоз, энергетический обмен. Аномальный клеточный метаболизм, в свою очередь, может влиять на выработку и накопление Аβ и гиперфосфорилированного тау-белка, которые усугубляют дисфункцию митохондрий [27] и выработку АФК [28].

Маркеры окислительного стресса

Было продемонстрировано окислительное повреждение почти всех типов макромолекул в головном мозге пациентов с БА, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты [29]. Также имеются доказательства того, что окислительные изменения при БА не ограничиваются мозгом, а распространяются на кровяное русло [30].

Окисление липидов. Фосфолипиды мозга характеризуются высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, особенно докозагексаеновой и арахидоновой.

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Когда увеличивается количество свободных радикалов, содержание этих жирных кислот в мозге постепенно снижается. Гидропероксиды липидов нестабильны и могут разлагаться, образуя различные продукты, в том числе малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненаль, кетоны, эпоксиды и углеводороды в присутствии железа [31]. Продукция F2-изопростана – стереоизомера простагландинов, который образуется при окислении жирных кислот, в основном арахидоновой, в обход циклооксигеназы, и обнаруживается в спинномозговой жидкости пациентов с БА, используется в качестве индикатора уровня окислительного стресса [32].

Окисление белков. При БА был продемонстрирован повышенный уровень карбонильных белков в периферической крови, маркеров повреждения белков окислением. Реакции активных форм кислорода и азота с тирозином приводят к выработке 3-нитротирозина и дитирозина [33]. Кроме того, нитрование белка является ранним событием в патогенезе данной болезни. Например, уровень нитрования белка в нижней теменной доле и в гиппокампе у пациентов с мантийноклеточной лимфомой (mantle cell lymphoma, MCL) намного выше, чем у здоровых людей [34].

Окисление нуклеиновых кислот. 8-ОН-дезоксигуанозин (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG) и 8-гидроксигуанозин (8-hydroxyguanosine, 8-OHD) являются окисленными продуктами ДНК и РНК соответственно и используются в качестве маркеров окислительного стресса в крови пациентов с БА [35]. Интересно, что образование 8-OHdG, по-видимому, предшествует появлению всех типичных признаков БА, таких как тау-клубочки и бляшки Аβ, и происходит за десятилетия до агрегации Аβ у пациентов с БА [36].

МикроРНК. Тот факт, что для пациентов с БА характерны изменения концентраций микроРНК в головном мозге и биологических жидкостях, натолкнул исследователей на мысль использовать эти некодирующие последовательности в качестве биомаркеров заболевания. Хотя на данный момент нет явной микроРНК, которая бы подходила на данную роль, направление является достаточно перспективным [37, 38].

Митохондриальная дисфункция

В последнее время все чаще агрегация Аβ не рассматривается как начальное событие патогенеза БА; скорее агрегация Аβ является последующим событием заболевания [39]. Исследования показывают, что митохондриальная дисфункция может предшествовать заболеванию или играть роль в иницировании патологических молекулярных каскадов при БА [19, 40]. Гипотеза митохондриального каскада впервые была предложена R.H. Swerdlow в 2004 г., и в соответствии с ней митохондриальная дисфункция считается ранним и основным событием в патофизиологическом каскаде нейродегенеративного процесса [41]. Так, аутосомно-доминантная НФБА и СФБА не являются этиологически одинаковыми [42]. При аутосомно-доминантной НФБА избыточное накопление Аβ отрицательно влияет на митохондриальные функции, что дополнительно инициирует другие связанные с БА патологические процессы, такие как окислительный стресс или нейровоспаление [41]. В случае же СФБА, в противоположность НФБА, митохон-

дриальная дисфункция приводит к накоплению Аβ, который, в свою очередь, нарушает функционирование митохондриальной транспортной цепи [41].

Митохондриальная дисфункция включает в себя изменения ферментов дыхательной цепи с образованием АФК, структурных аномалий митохондрий, развитием окислительного стресса и последующего апоптоза. При митохондриальной дисфункции активность ферментов, участвующих в выработке энергии, таких как цитохром-с-оксидаза, комплекс IV, пируватдегидрогеназы, митохондриальная изоцитратдегидрогеназа, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа и аденозинтрифосфат- (АТФ-) синтаза, снижается, в то время как активность сукцинатдегидрогеназы (комплекс II) и малатдегидрогеназы увеличивается [43]. Это ставит под угрозу нормальное поддержание мембранного потенциала и, в конечном итоге, продукцию АТФ.

Дисфункция митохондрий, особенно вследствие нарушения цепи переноса электронов, тесно связана с продукцией АФК. Дефицит цитохромоксидазы и нарушение антиоксидантных механизмов приводят к увеличению выработки АФК и уменьшению запасов энергии в клетке. SOD – антиоксидантный фермент, который защищает митохондрии от окислительного стресса, преобразуя O_2 в H_2O_2 с помощью Mn-SOD (Mn-superoxide dismutase) или Cu-Zn-SOD (Cu-Zn-superoxide dismutase) в межмембранном митохондриальном пространстве. Инактивация Mn-SOD дополнительно способствует дисфункции митохондрий, окислительному стрессу и апоптозу [44].

Некоторые исследования показали, что APP и Аβ могут локализоваться в митохондриях [40]. R.H. Swerdlow впервые описал митохондриальный APP в культуре нейронов коры головного мозга трансгенных мышей [41]. Дальнейшие исследования показали, что APP не полностью перемещается в митохондрии и образует в мозге при БА стабильный комплекс с митохондриальной транслоказой внешней и внутренней мембраны митохондрий, которая, вероятно, блокирует механизм импорта белка в митохондрии и вызывает митохондриальную дисфункцию [42]. Точно так же С.А. Hansson Petersen и соавт. [45] показали, что Аβ перемещается в митохондрии посредством взаимодействия с транслоказой внешней мембраны и локализуется в митохондриальных кристах. Аβ также нарушает способность митохондриальных белков-предшественников к импорту, причем ингибирующая способность положительно коррелирует с амилоидогенной активностью [38]. Накопление митохондриального Аβ коррелирует с ранним дефицитом синапсов в моделях БА у мышей [44]. Такие синаптические белки, как нейрогранин, постсинаптический нейрональный белок, визининоподобный белок-1 (visilin-like protein 1, VILIP-1) и синаптотаксин-1 служат биомаркерами для обнаружения потери синапсов и степени тяжести БА [46]. Аβ нарушает цепь переноса электронов, снижая активность ключевых ферментов. В изолированных митохондриях обработка митохондрий Аβ *in vitro* вызывает окислительное повреждение митохондриальной мембраны, нарушает полярность липидов и подвижность белков, ингибирует ключевые ферменты дыхательной цепи. В результате проницаемость мембран митохондрий и высвобождение цитохрома с увеличиваются и возникает апоптоз [47].

Также известно, что внутриклеточный Аβ нарушает окислительное фосфорилирование в митохондриях, это связано с уменьшением потенциала мембраны митохондрий, активности цитохромоксидазы и, в итоге, уменьшением продукции АТФ [46].

С продукцией свободных радикалов связано также аномальное деление митохондрий. В частности, чрезмерное деление митохондрий приводит к увеличению продукции АФК. Повышенный синтез APP повреждает системы слияния-деления митохондрий [47]. Разобщающие белки (uncoupling proteins, UCPs) представляют собой семейство митохондриальных аниононосителей, которые прикреплены к внутренней мембране и выполняют разнообразные физиологические функции. UCP2 и UCP3 активируются в ответ на окислительный стресс для защиты митохондрий. Однако этот защитный эффект нарушается в клетках, сверхэкспрессирующих APP или мутантный APP, что в дальнейшем приводит к прогрессирующей дисфункции митохондрий и продукции АФК [48]. Важную роль в митохондриальной дисфункции при БА играют мутации в мтДНК. Исследователи выявили причинно-следственную связь между мутациями мтДНК и продуцированием АФК в пораженных тканях пациентов с митохондриальными заболеваниями [49].

Рассмотрение БА с точки зрения митохондриальной дисфункции также объясняет неудачи терапии, направленной на уменьшение уровня Аβ, у пациентов со СФБА. Гипотеза митохондриального каскада предполагает, что накопление Аβ является следствием нарушения функции митохондрий и может представлять собой регуляторный механизм, вышедший из-под контроля [43, 50]. Таким образом, рассмотрение Аβ исключительно как клеточного токсина не решает проблему митохондриальной дисфункции и факторов, ее вызывающих.

Аккумуляция металлов

В нескольких исследованиях показано, что при БА нарушается гомеостаз основных биометаллов (например, кальция, магния, марганца, меди, цинка и железа). Эти металлы вносят значительный вклад в метаболизм и агрегацию тау-белка и Аβ [51].

Взаимодействие металлов с Аβ приводит к окислительному стрессу [52]. Связываясь с медью или железом, Аβ за счет окислительно-восстановительной активности вырабатывает АФК, а хелаторы металлов снижают уровень Аβ и предотвращают его агрегацию [53]. Аβ связывает Cu^{2+} , образуя купроэнзимоподобный комплекс. В ходе этого процесса электрон переносится из Аβ к Cu^{2+} , превращая Cu^{2+} в Cu^+ и образуя радикал Аβ ($\text{A}\beta^{\cdot+}$). Кроме того, Cu^{2+} может отдавать два электрона кислороду, генерируя образование H_2O_2 и дополнительно вызывая образование гидроксильных радикалов (реакция Фентона):



Подобно взаимодействию меди с Аβ, связывание железа с Аβ приводит к восстановлению Fe^{3+} до Fe^{2+} и образованию H_2O_2 [54].

Как один из ключевых компонентов амилоидных бляшек, цинк также считается связанным с БА. Известно, что цинк связывается с гистидиновыми остатками на С-конце Аβ и способствует образованию агрегатов [55]. Было также

обнаружено, что цинк в восстановительных условиях вызывает агрегацию тау-белка [56].

Гиперфосфорилированный тау-белок

Результаты большинства исследований показывают, что тау-белок участвует в нейродегенерации, связанной с окислительным стрессом [57]. Инактивация протеинфосфатазы 1 / протеинфосфатазы 2А (proteinphosphatase 1 / proteinphosphatase 2a, PP1/PP2A) посредством окислительного стресса *in vitro* и *in vivo* участвует в гиперфосфорилировании тау-белка и пролонгированном фосфорилировании внеклеточной рецепторной киназы (extracellular receptor kinase, ERK) 1/2 [58]. Таким образом, ингибирование PP1 и PP2A, опосредованное окислительным стрессом, при БА может объясняться повышенной активностью ERK1/2 и последующим гиперфосфорилированием тау-белка и образованием нейрофибриллярных клубочков.

Окисленные формы РНК и апоптоз нейронов

До недавнего времени большое внимание в исследованиях уделялось окислительному повреждению ДНК; сегодня, напротив, в центр внимания постепенно переходит РНК, в частности потому, что РНК более, чем ДНК, уязвима в отношении окислительного стресса [59]: она обычно представлена одной цепочкой, а также менее защищена белками [15]. На сегодняшний день имеются данные, позволяющие рассматривать окисленные формы РНК в качестве важного звена патогенеза БА [15]. В частности, известно, что окисленные формы РНК могут индуцировать запрограммированную клеточную гибель — апоптоз. Так, окисленная форма микро РНК miR-184, содержащая 8-охо-Guo, способна связываться с несвойственными ей мишенями — антиапоптотическими белками (B-cell lymphoma-extralarge, Bcl-x-; Bcl-wedding), тем самым вызывая дисбаланс про- и антиапоптотических факторов в пользу первых [15]. Поли(с)связывающий белок 1 (poly(C)-binding protein 1, PCB1) связывается с окисленной формой мРНК и активирует каспазу-3 [60]. Окисленная транспортная РНК может образовывать комплекс с цитохромом с в межмембранном пространстве и, вызывая его выход из митохондрий, индуцировать митохондриально-зависимый апоптоз [61].

Церебральная гипоперфузия при БА

Хроническая гипоперфузия головного мозга, которая может быть вызвана как болезнью мелких церебральных сосудов, так и атеросклерозом сосудов более крупного калибра, является важным фактором, способствующим развитию и прогрессированию БА [62]. Так, известно, что ишемический инсульт, атеросклероз, артериальная гипертензия, диабет и сердечно-сосудистые заболевания могут быть иницирующими факторами в возникновении БА [63]. Интересно, что сама БА тоже приводит к изменению морфологии сосудистой стенки в артериях среднего и небольшого калибра — церебральной амилоидной ангиопатии [64], что, в свою очередь, вносит еще больший вклад в гипоперфузию.

Гипоперфузия вызывает митохондриальную дисфункцию, нарушает транспорт Аβ, увеличивает продукцию АФК, снижая биодоступность NO и повреждая сосудистые структуры, а также серьезно влияет на объемную

скорость кровотока головного мозга, что в конечном итоге приводит к снижению когнитивных функций [65–67]. Кроме того, гипоперфузия приводит к активации каскадов коагуляции и комплемента [1]. Окислительный стресс тканей мозга также может стимулировать сверхэкспрессию индуцибельной синтазы оксида азота (inducible nitric oxide synthase, iNOS) и нейрональной синтазы оксида азота (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) в клетках мозга и вызывать их последующее повреждение [68]. Постоянное накопление продуктов окислительного стресса, таких как пероксинитрит, по-видимому, является вторичным и ускоряющим фактором повреждения гематоэнцефалического барьера при гипоксии/гипоперфузии или БА [68]. Все эти изменения, вероятно, способствуют прогрессирующему снижению когнитивных функций, что характерно для пациентов с БА [69, 70].

Заключение

Многочисленные данные подтверждают, что окислительный стресс занимает важное место в патогенезе БА. Он тесно связан с образованием Аβ, гиперфосфорилированием тау-белка, вызывает митохондриальную дисфункцию, способствует аккумуляции металлов. Кроме того, согласно гипотезе митохондриального каскада, митохондриаль-

ная дисфункция при спорадической форме БА может рассматриваться как наиболее раннее и основное событие в развитии данного нейродегенеративного процесса. Хроническая гипоперфузия сосудов мозга может являться центральным инициирующим фактором дисфункции митохондрий, увеличивая производство АФК, что в конечном итоге приводит к снижению когнитивных функций и развитию БА. Но и сама БА также приводит к изменению морфологии сосудистой стенки, что вносит еще больший вклад в гипоперфузию. Интересно, что в качестве альтернативы антиоксидатной терапии, учитывая, что потеря митохондриальной структурной и функциональной целостности, вероятно, связана с нарушением энергетического метаболизма и повышенным окислительным стрессом при БА или предшествует ей, восстановление пула функционирующих митохондрий, а также воздействие на механизмы, приводящие к митохондриальной дисфункции, тоже имеют большие перспективы для терапевтического воздействия [71]. Согласно последним данным, окисленные формы микроРНК можно рассматривать в качестве важного звена в патогенезе БА; на сегодняшний день ведутся исследования, призванные выявить прогностические и диагностические маркеры среди окисленных микроРНК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shi X, Ohta Y, Liu X, et al. Chronic Cerebral Hypoperfusion Activates the Coagulation and Complement Cascades in Alzheimer's Disease Mice. *Neuroscience*. 2019;416:126–36. doi: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2019.07.050
- 2019 ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES Includes a Special Report on Alzheimer's Detection in the Primary Care Setting: Connecting Patients and Physicians. Available from: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>
- DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019 Aug 2;14(1):32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5
- Collin F, Cheignon C, Hureau C. Oxidative stress as a biomarker for Alzheimer's disease. *Biomark Med*. 2018 Mar;12(3):201–3. doi: 10.2217/bmm-2017-0456. Epub 2018 Feb 13.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59. doi: 10.1007/BF00308809
- Van der Kant R, Goldstein LSB, Ossenkoppele R. Amyloid-β-independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2020 Jan;21(1):21–35. doi: 10.1038/s41583-019-0240-3. Epub 2019 Nov 28.
- Cruchaga C, Haller G, Chakraverty S, et al; NIA-LOAD/NCRAD Family Study Consortium. Rare variants in APP, PSEN1 and PSEN2 increase risk for AD in late-onset Alzheimer's disease families. *PLoS One*. 2012;7(2):e31039. doi: 10.1371/journal.pone.0031039. Epub 2012 Feb 1.
- Wolfe MS. When loss is gain: reduced presenilin proteolytic function leads to increased Abeta42/Abeta40. Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease. *EMBO Reports*. 2007;8(2):136–40. doi: 10.1038/SJ.EMBOR.7400896
- Thies W, Bleiler L. Alzheimer's Association. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2011 Mar;7(2):208–44. doi: 10.1016/j.jalz.2011.02.004
- Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, et al. Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1077–83. doi: 10.3233/JAD-180141
- Abyadeh M, Djafarian K, Heydarinejad F, et al. Association between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Alzheimer's Disease in an Iranian Population: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1077–83. doi: 10.3233/JAD-180141
- Vetrivel KS, Thinakaran G. Amyloidogenic processing of beta-amyloid precursor protein in intracellular compartments. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S69–73. doi: 10.1212/01.wnl.0000192107.17175.39
- Hooli BV, Mohapatra G, Mattheisen M, et al. Role of common and rare APP DNA sequence variants in Alzheimer disease. *Neurology*. 2012;78(16):1250–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182515972
- Uddin MS, Kabir MT. Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Molecular Hallmarks of Underlying Vulnerability. In: Ashraf G, Alexiou A, editors. *Biological, Diagnostic and Therapeutic Advances in Alzheimer's Disease*. Singapore: Springer; 2019. P. 91–115. doi: 10.1007/978-981-13-9636-6_5
- Nunomura A, Perry G. RNA and oxidative stress in Alzheimer's disease: Focus on microRNAs. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Nov 30;2020:2638130. doi: 10.1155/2020/2638130
- Boutajangout A, Wisniewski T. Tau-based therapeutic approaches for Alzheimer's disease – a mini-review. *Gerontology*. 2014;60(5):381–5. doi: 10.1159/000358875
- Wippold FJ, Cairns N, Vo K, et al. Neuropathology for the neuroradiologist: plaques and tangles. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):18–22. doi: 10.3174/AJNR.A0781
- Begcevic I, Brinc D, Brown M, et al. Brain-related proteins as potential CSF biomarkers of Alzheimer's disease: A targeted mass spectrometry approach. *J Proteom*. 2018;182:12–20. doi: 10.1016/J.JPROT.2018.04.027
- Misrani A, Tabassum S, Yang L. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021 Feb 18;13:617588. doi: 10.3389/fnagi.2021.617588. eCollection 2021.
- Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2021;107:86–95. doi: 10.1016/J.NEUROBIOAGING.2021.07.014

21. Bello-Medina PC, Gonzalez-Franco DA, Vargas-Rodriguez I, Diaz-Cintra S. Oxidative stress, the immune response, synaptic plasticity, and cognition in transgenic models of Alzheimer disease. *Neurologia (Barcelona)*. 2021. doi: 10.1016/J.NRENG.2019.06.008
22. Martins RN, Villemagne V, Sohrabi HR, et al. Alzheimer's Disease: A Journey from Amyloid Peptides and Oxidative Stress, to Biomarker Technologies and Disease Prevention Strategies—Gains from AIBL and DIAN Cohort Studies. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;62(3):965-92. doi: 10.3233/JAD-171145
23. Poprac P, Jomova K, Simunkova M, et al. Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(7):592-607. doi: 10.1016/J.TIPS.2017.04.005
24. Gella A, Durany N. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adhes Migrat*. 2009;3(1):88-93. doi: 10.4161/CAM.3.1.7402
25. Croteau E, Castellano CA, Fortier M, et al. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exper Gerontol*. 2018;107:18-26. doi: 10.1016/J.EXGER.2017.07.004
26. Gordon BA, Blazey TM, Su Y, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):241-50. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30028-0
27. Torres LL, Quaglio NB, De Souza GT, et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):59-68. doi: 10.3233/JAD-2011-110284
28. Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:316523. doi: 10.1155/2013/316523. Epub 2013 Jul 25.
29. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(3):148-60. doi: 10.1038/S41583-019-0132-6
30. Perrotte M, Le Page A, Fournet M, et al. Blood-based redox-signature and their association to the cognitive scores in MCI and Alzheimer's disease patients. *Free Rad Biol Med*. 2019;130:499-511. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.10.452
31. Skoumalova A, Hort J. Blood markers of oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. 2012;16(10):2291-300. doi: 10.1111/J.1582-4934.2012.01585.X
32. Jadoon S, Malik A. A Comprehensive Review Article on Isoprostanes as Biological Markers. *Biochem Pharmacol*. 2018;7(2):1-8. doi: 10.4172/2167-0501.1000246
33. Ahmed N, Ahmed U, Thornalley PJ, et al. Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. *J Neurochem*. 2005;92(2):255-63. doi: 10.1111/J.1471-4159.2004.02864.X
34. Butterfield DA, Reed TT, Perluigi M, et al. Elevated levels of 3-nitrotyrosine in brain from subjects with amnesic mild cognitive impairment: implications for the role of nitration in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2007;1148:243-8. doi: 10.1016/J.BRAINRES.2007.02.084
35. Santos RX, Correia SC, Zhu X, et al. Mitochondrial DNA oxidative damage and repair in aging and Alzheimer's disease. *Antioxidant Redox Sign*. 2013;18(18):2444-57. doi: 10.1089/ARS.2012.5039
36. Federico A, Cardaioli E, Da Pozzo P, et al. Mitochondria, oxidative stress and neurodegeneration. *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):254-62. doi: 10.1016/J.JNS.2012.05.030
37. Zhao Y, Jaber V, Alexandrov PN, et al. microRNA-Based Biomarkers in Alzheimer's Disease (AD). *Front Neurosci*. 2020;14:585432. doi: 10.3389/FNINS.2020.585432
38. Angelucci F, Cechova K, Valis M, et al. MicroRNAs in Alzheimer's disease: Diagnostic markers or therapeutic agents? *Front Pharmacol*. 2019;10(Jun):665. doi: 10.3389/FPHAR.2019.00665/BIBTEX
39. Uddin MS, Kabir MT, Jeandet P, et al. Novel Anti-Alzheimer's Therapeutic Molecules Targeting Amyloid Precursor Protein Processing. *Oxid Med Cell Long*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/7039138
40. Swerdlow RH. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1403-16. doi: 10.3233/JAD-170585
41. Swerdlow RH, Khan SM. A 'mitochondrial cascade hypothesis' for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypot*. 2004;63(1):8-20. doi: 10.1016/J.MEHY.2003.12.045
42. Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(8):1219-31. doi: 10.1016/J.BBADIS.2013.09.010
43. Cenini G, Voos W. Mitochondria as potential targets in Alzheimer disease therapy: An update. *Front Pharmacol*. 2019;10(Jul):902. doi: 10.3389/FPHAR.2019.00902/BIBTEX
44. Anantharaman M, Tangpong J, Keller JN, et al. Beta-amyloid mediated nitration of manganese superoxide dismutase: implication for oxidative stress in a APPNLH/NLH X PS-1P264L/P264L double knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2006;168(5):1608-18. doi: 10.2353/AJPATH.2006.051223
45. Hansson Petersen CA, Alikhani N, Behbahani H, et al. The amyloid beta-peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 2;105(35):13145-50. doi: 10.1073/pnas.0806192105. Epub 2008 Aug 29.
46. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2001;21(9):3017-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-09-03017.2001
47. Wang X, Su B, Fujioka H, Zhu X. Dynamin-like protein 1 reduction underlies mitochondrial morphology and distribution abnormalities in fibroblasts from sporadic Alzheimer's disease patients. *Am J Pathol*. 2008;173(2):470-82. doi: 10.2353/AJPATH.2008.071208
48. Wu Z, Zhang J, Zhao B. Superoxide anion regulates the mitochondrial free Ca²⁺ through uncoupling proteins. *Antioxidant Redox Sign*. 2009;11(8):1805-18. doi: 10.1089/ARS.2009.2427
49. Soltys DT, Pereira CPM, Rowies FT, et al. Lower mitochondrial DNA content but not increased mutagenesis associates with decreased base excision repair activity in brains of AD subjects. *Neurobiol Aging*. 2019;73:161-70. doi: 10.1016/J.NEUROBIOAGING.2018.09.015
50. Kumar A, Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Front Pharmacol*. 2015 Sep 24;6:206. doi: 10.3389/FPHAR.2015.00206
51. Ayton S, Lei P, Bush AI. Biomarkers and their therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2015 Jan;12(1):109-20. doi: 10.1007/s13311-014-0312-z
52. Greenough MA, Camakaris J, Bush AI. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2013;62(5):540-55. doi: 10.1016/J.NEUINT.2012.08.014
53. Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem*. 2010;345(1-2):91-104. doi: 10.1007/S11010-010-0563-X
54. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(4):879-95. doi: 10.3233/JAD-2009-1010
55. Yoshiike Y, Tanemura K, Murayama O, et al. New insights on how metals disrupt amyloid beta-aggregation and their effects on amyloid-beta cytotoxicity. *J Biol Chem*. 2001;276(34):32293-9. doi: 10.1074/JBC.M010706200
56. Mo ZY, Zhu YZ, Zhu HL, et al. Low micromolar zinc accelerates the fibrillization of human tau via bridging of Cys-291 and Cys-322. *J Biol Chem*. 2009;284(50):34648-57. doi: 10.1074/JBC.M109.058883
57. Elipenahli C, Stack C, Jainuddin S, et al. Behavioral improvement after chronic administration of coenzyme Q10 in P301S transgenic mice. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(1):173-82. doi: 10.3233/JAD-2011-111190

58. Schulz E, Wenzel P, Münzel T, Daiber A. Mitochondrial redox signaling: Interaction of mitochondrial reactive oxygen species with other sources of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jan 10;20(2):308-24. doi: 10.1089/ars.2012.4609. Epub 2012 Jul 13.
59. Moreira PI, Nunomura A, Nakamura M, et al. Nucleic acid oxidation in Alzheimer disease. *Free Radical Biol Med*. 2008;44(8):1493-505. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2008.01.002
60. Ishii T, Hayakawa H, Igawa T, et al. Specific binding of PCBPI to heavily oxidized RNA to induce cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jun 26;115(26):6715-20. doi: 10.1073/pnas.1806912115. Epub 2018 Jun 11.
61. Tanaka M, Jaruga P, Kяpfer PA, et al. RNA oxidation catalyzed by cytochrome c leads to its depurination and cross-linking, which may facilitate cytochrome c release from mitochondria. *Free Radical Biol Med*. 2012;53(4):854-62. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2012.05.044
62. Park JH, Hong JH, Lee SW, et al. The effect of chronic cerebral hypoperfusion on the pathology of Alzheimer's disease: A positron emission tomography study in rats. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-9. doi: 10.1038/s41598-019-50681-4
63. Austin BP, Nair VA, Meier TB, et al. Effects of Hypoperfusion in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(Suppl 3):123. doi: 10.3233/JAD-2011-0010
64. Solis E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's Disease: The Link Between Amyloid- β and Neurovascular Dysfunction. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(4):1179. doi: 10.3233/JAD-200473
65. Shang J, Yamashita T, Tian F, et al. Chronic cerebral hypoperfusion alters amyloid- β transport related proteins in the cortical blood vessels of Alzheimer's disease model mouse. *Brain Res*. 2019 Nov 15;1723:146379. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146379. Epub 2019 Aug 12.
66. Takahashi M, Oda Y, Sato K, Shirayama Y. Vascular risk factors and the relationships between cognitive impairment and hypoperfusion in late-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2018 Dec;30(6):350-8. doi: 10.1017/neu.2018.17. Epub 2018 Aug 22.
67. Govaerts K, Lechat B, Struys T, et al. Longitudinal assessment of cerebral perfusion and vascular response to hypoventilation in a bigenic mouse model of Alzheimer's disease with amyloid and tau pathology. *NMR Biomed*. 2019 Feb;32(2):e4037. doi: 10.1002/nbm.4037. Epub 2018 Nov 29.
68. Wang B, Han S. Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase Attenuates Deficits in Synaptic Plasticity and Brain Functions Following Traumatic Brain Injury. *Cerebellum*. 2018 Aug;17(4):477-84. doi: 10.1007/s12311-018-0934-5
69. Miners JS, Schulz I, Love S. Differing associations between A β accumulation, hypoperfusion, blood-brain barrier dysfunction and loss of PDGFRB pericyte marker in the precuneus and parietal white matter in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Jan;38(1):103-15. doi: 10.1177/0271678X17690761. Epub 2017 Feb 2.
70. Herrera MI, Udovin LD, Toro-Urrego N, et al. Neuroprotection Targeting Protein Misfolding on Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Context of Metabolic Syndrome. *Front Neurosci*. 2018 May 31;12:339. doi: 10.3389/fnins.2018.00339
71. Wang W, Zhao F, Ma X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*. 2020 May 29;15(1):30. doi: 10.1186/s13024-020-00376-6

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.02.2022/13.06.2022/18.06.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Николенко В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Ризаева Н.А. <http://orcid.org/0000-0003-4033-1202>

Бульгин К.В. <https://orcid.org/0000-0002-2017-3596>

Анохина В.М. <https://orcid.org/0000-0002-0401-3023>

Болотская А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5867-1152>