

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-8-21>

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ИНСУЛИНА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛ-КОМПОНЕНТОВ ИНСУЛИН-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

ГОРИНА Я.В.^{1*}, ХИЛАЖЕВА Е.Д.¹, КОМЛЕВА Ю.К.¹, ЛОПАТИНА О.Л.¹, САЛМИНА А.Б.^{1,2}

¹НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучение экспрессии мРНК инсулина, уровня инсулина и лактата в различных областях головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера, а также оценка экспрессии адаптерного белка Fe65 и маркера окислительного повреждения ДНК – γ H2AX.

Материалы и методы. Объект исследования – мыши линии C57BL/6, самцы в возрасте 4 месяцев, с интрагиппокампальным введением β -амилоида (экспериментальная болезнь Альцгеймера (C57BL/6+ A β 1-42)), контрольная группа – мыши линии C57BL/6, самцы в возрасте 4 месяца, после введения фосфатно-солевого буфера (ложно-оперированные животные (C57BL/6+PBS)). Оценку экспрессии гена инсулина в гиппокампе и миндалевидном теле осуществляли с помощью метода ПЦР. Определение уровня лактата и инсулина в различных областях головного мозга проводили методом иммуноферментного анализа. Экспрессию Fe65 и γ H2AX в гиппокампе изучали методом иммуногистохимии с последующей конфокальной микроскопией.

Результаты. У животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера выявлена гиперэкспрессия гена инсулина в гиппокампе и миндалевидном теле, повышение уровня лактата в гиппокампе, а также тенденция к увеличению уровня инсулина в миндалевидном теле по сравнению с контрольной группой. Установлено, что нейродегенерация альцгеймеровского типа сопровождается увеличением экспрессии белка Fe65 в эндотелии ($p=0,0417$) и γ H2AX в нейронах

гиппокампа ($p=0,0443$).

Заключение. Нейродегенерация альцгеймеровского типа сопровождается увеличением уровня экспрессии гена инсулина в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга, что сопряжено с увеличением уровня инсулина в миндалевидном теле, обусловленное включением защитного механизма в условиях токсического действия β -амилоида. Это способствует нарушению передачи сигналов инсулина, вызывая развитие дисметаболизма глюкозы, что проявляется в увеличении уровня лактата в ткани головного мозга. Абберантная инсулин-сигнальная трансдукция находит свое отражение в нейрональной аккумуляции γ H2AX, вызывая дисфункцию нейронов, а также в гиперэкспрессии белка Fe65 в эндотелии гиппокампа, которая обусловлена нарушением протеолиза APP за счет неспособности инсулина ингибировать его взаимодействие с белком Fe65, и тем самым препятствовать образованию и отложению β -амилоида.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, церебральная инсулинорезистентность, ген инсулина, лактат, Fe65, γ H2AX.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-2547.2020.7).

Для цитирования:

Горина Я.В., Хилажева Е.Д., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Особенности экспрессии гена инсулина и функциональной активности молекул-компонентов инсулин-сигнального пути при болезни Альцгеймера. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 8-21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-8-21>

*Корреспонденцию адресовать:

Горина Яна Валерьевна, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1, E-mail: yana_20@bk.ru
© Горина Я.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INSULIN GENE EXPRESSION AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF INSULIN SIGNALING PATHWAY IN ALZHEIMER'S DISEASE

YANA V. GORINA^{1**}, ELENA D. KHILAZHEVA¹, YULIA K. KOMLEVA¹, OLGA L. LOPATINA¹, ALLA B. SALMINA^{1,2}¹Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation²Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the insulin (*INS*) gene expression, insulin and lactate levels, expression of Fe65 adapter protein, and level of oxidative DNA damage marker γ H2AX in different brain areas in the experimental model of Alzheimer's disease.

Materials and Methods. Male, 4-month-old C57BL/6 mice received either intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + A β 1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS). Insulin (*INS*) gene expression in the hippocampus and amygdala was assessed by means of reverse transcription-polymerase chain reaction. Levels of lactate and insulin in different brain areas were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Expression of Fe65 adapter protein and γ H2AX in the hippocampus was studied by immunofluorescence staining followed by confocal microscopy.

Results. We found an overexpression of the *INS* gene in the hippocampus and amygdala, an increase in lactate level in the hippocampus, and slightly increased insulin level in the amygdala of mice with Alzheimer's disease as compared with

the control group. Neurodegeneration was accompanied by an elevated endothelial expression of Fe65 adapter protein ($p = 0.04$) and γ H2AX in hippocampal neurons ($p = 0.04$).

Conclusion. Alzheimer's disease neurodegeneration is accompanied by a disrupted insulin signaling and impaired glucose metabolism in the hippocampus and amygdala. This further leads to a neuronal accumulation of γ H2AX and impaired amyloid precursor protein proteolysis because of insulin inability to inhibit its interaction with the Fe65 adapter protein and to prevent formation and deposition of β -amyloid.

Keywords: Alzheimer's disease, cerebral insulin resistance, insulin gene, lactate, Fe65, γ H2AX.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for State Support of Leading Scientific Schools of the Russian Federation (SS-2547.2020.7).

◀ English

For citation:

Yana V. Gorina, Elena D. Khilazheva, Yulia K. Komleva, Olga L. Lopatina, Alla B. Salmina. Insulin gene expression and functional activity of insulin signaling pathway in Alzheimer's disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 8-21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-8-21>

****Corresponding author:**

Dr. Yana V. Gorina, 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: yana_20@bk.ru

© Yana V. Gorina et al.

Введение

Болезнь Альцгеймера является наиболее частой причиной деменции и характеризуется гистопатологическими, молекулярными и биохимическими нарушениями, включая образование нейрофибриллярных сплетений, отложение β -амилоида, нарушение энергетического обмена, развитие митохондриальной дисфункции и окислительного стресса, повреждение ДНК и апоптоз нервных клеток [1]. Другим значимым отличительным признаком развития заболева-

ния является прогрессирующее ухудшением когнитивных функций с выраженными нарушениями памяти, исполнительной функции и личностными изменениями [2, 3].

Ведущей гипотезой патогенеза болезни Альцгеймера является гипотеза амилоидного каскада, которая постулирует, что β -амилоид играет центральную роль в ее развитии, вызывая окислительное повреждение, синаптическую и нейрональную дисфункцию и, как следствие, прогрессирование нейродегенерации [4].

Необходимо отметить, что, согласно результатам многочисленных исследований, проведенных в течение последних нескольких десятилетий, центральная метаболическая дисфункция может выступать одним из ключевых признаков болезни Альцгеймера [5, 6, 7], о чем, в частности, свидетельствует развитие дисметаболизма глюкозы в головном мозге, который потенциально может наблюдаться за десятилетия до развития симптомов заболевания [8, 9]. Стоит отметить, что церебральный метаболизм глюкозы долгое время считался процессом, регуляция которого не зависит от деятельности инсулина. Однако недавние экспериментальные данные указывают о выраженном влиянии инсулина не только на периферический, но и церебральный метаболизм глюкозы [10, 11].

В пользу данной концепции выступают и появляющиеся доказательства того, что нарушение передачи сигналов инсулина может играть важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера [12, 13].

Накопленные экспериментальные данные за последнее десятилетие подтвердили, что мозг является чувствительным к инсулину органом. Так, рецептор инсулина и связанные с ним рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 и 2 (IGF1-R и IGF2-R) экспрессируются не только в гипоталамусе – области мозга, регулирующей метаболические процессы, но и в коре, гиппокампе, таламусе и обонятельной луковице [14, 15]. Кроме того, согласно результатам исследований на животных, обнаружено наличие мРНК инсулина в различных регионах головного мозга [16, 17], тогда как, по данным клинических исследований, в спинномозговой жидкости установлено присутствие С-пептида, который секретируется в результате синтеза инсулина в β -клетках поджелудочной железы [18, 19].

Известно, что адаптерный белок Fe65 не только образует транскрипционно активный комплекс с белком-предшественником β -амилоида (APP), но и регулирует его протеолиз до β -амилоида. Также стоит отметить и то, что Fe65 принимает участие в ответе клеток на формирование двуцепочечных разрывов ДНК, распознавании маркера окислительного повреждения ДНК – γ H2AX (фосфорилированная форма гистона H2AX), активации апоптоза в нейрональных клетках [20], в том числе при нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Примечательно, что абберантная передача сигналов инсулина приводит к образованию

β -амилоида из APP [21, 22] за счет неспособности инсулина через PI3K-путь дефосфорилировать APP, тем самым предотвратить его взаимодействие с адаптерным белком Fe65, который, в свою очередь, индуцирует активность таких генов-мишеней, как гликогенсинтаза киназа 3 бета (GSK-3beta), APP, β -секретаза (BACE1), принимающих участие в амилоидогенном пути расщепления APP [23].

Цель исследования

Изучение экспрессии мРНК инсулина, уровня инсулина и лактата в различных областях головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера, а также оценка экспрессии адаптерного белка Fe65 и маркера окислительного повреждения ДНК – γ H2AX.

Материалы и методы

Моделирование нейродегенерации

Животные. Опытная группа – мыши линии C57BL/6, самцы, возраст 4 месяца – экспериментальная болезнь Альцгеймера (C57BL/6+ A β 1-42) после введения β -амилоида (A β 1-42) в СА1 зону гиппокампа по 1 мкл билатерально согласно стереотаксическим координатам (ML $\pm$ 1,3 мм, в AP – 2,0 мм. DV – 1,9 мм) (n=20). Контрольная группа – мыши линии C57BL/6, самцы, возраст 4 месяца – ложно-оперированные животные (C57BL/6+PBS) после введения растворителя для A β 1-42 – фосфатно-солевого буфера (PBS) (n=20).

Животные находились в клетках со свободным доступом к воде и корму, регулярном световом цикле 12 ч день/12 ч ночь и при температуре 21 $\pm$ 1°C.

Исследования на животных проводились в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/EC). Исследования выполняли после утверждения заявки и протокола на использование лабораторных животных для исследования на заседании биоэтической комиссии по работе с животными при локальном этическом комитете ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (выписка из протокола №3 от 29.10.2019 г.).

Моделирование болезни Альцгеймера проводили путем интрагиппокампального введения A β 1-42 по стереотаксическим координатам мозга в СА1 зону. A β 1-42 (Sigma-Aldrich,

США) предварительно растворяли в PBS (Sigma-Aldrich, США) до концентрации 50 μM с последующей агрегацией в термостате при 37°C в течение 7 дней. 1 мкл А β 1-42 вводили с каждой стороны гиппокампа в СА1 зону [24]. Выявление признаков болезни Альцгеймера осуществляли с 10 суток [25] после оперативного вмешательства.

Верификацию модели болезни Альцгеймера проводили с помощью окрашивания срезов головного мозга тиюфлавином S [26]. После введения А β 1-42 в ткани головного мозга амилоидные бляшки флуоресцировали зеленым цветом [27].

Иммуноферментный анализ

Для определения уровня инсулина и лактата были забраны образцы тканей гиппокампа, миндалевидного тела и ольфакторной луковицы головного мозга животных. Для измерения каждого показателя количество животных в опытной и контрольной группах составляло $n=5$.

Перед забором головного мозга проводили анестезию с введением хлоралгидрата интраперитонеально в дозе 100 мг/кг веса животного.

Образцы тканей гомогенизировали в 10мМ Tris-base (pH 7.4) с использованием стеклянного гомогенизатора, затем центрифугировали в течение 5 мин при 4 °C и 11000 g, далее собирали супернатанты и переносили в чистые пробирки. Уровень инсулина и лактата определяли с использованием иммуноферментного набора реагентов (Mouse Ultrasensitive Insulin ELISA kit; L-Lactate Assay Kit Colorimetric/Fluorometric).

ПЦР анализ

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовали для определения уровня экспрессии гена инсулина (insulin I (Ins1), gene ID – 16333, ensemble – ENSMUSG00000035804) в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга исследуемых животных. В опытной и контрольной группах было по 5 животных.

Выделение тотальной РНК из образцов проводили с использованием набора реагентов «РНК-Экстрен» (НПФ Синтол, Россия) согласно стандартному протоколу фирмы-изготовителя. Обратную транскрипцию осуществляли с помощью набора реагентов «MMLV RT kit» (Евроген, Россия) при 40°C в течение 1 ч. Полученная кДНК использовалась для проведения ПЦР в режиме реального времени с помощью набора qPCRmix-HS (Евроген, Россия). Для

определения количества фрагментов кДНК инсулина и референсных генов GAPDH и ACTB (ООО «ДНК-Синтез», Россия) использовали наборы праймеров и флуоресцентно-меченных ДНК-зондов. Проведение ПЦР осуществляли с помощью амплификатора LightCycler 96. Относительный количественный анализ экспрессии генов проводили с использованием программного обеспечения LightCycler 96 Software.

Иммуногистохимическое исследование

Через 10 дней после оперативного вмешательства осуществляли транскрипционную перфузию 4% параформальдегидом (Sigma-Aldrich, США) с последующим забором головного мозга. Мозг фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, далее переносили в 20% раствор сахарозы.

С использованием микротом Thermo Scientific Microm HM 650 (США) изготавливали срезы толщиной 50 мкм. Изучали экспрессию маркеров методом непрямой иммуногистохимии для свободно плавающих срезов [28].

Срезы промывали в PBS, затем блокировали 3% бычьим сывороточным альбумином (BSA, Sigma-Aldrich, США) в PBS и 1% Triton X-100 в течение 1 ч при комнатной температуре с последующим инкубированием в течение ночи с первичными антителами CD31 (MyBioSource, MBS532307, rat monoclonal, США) 1:1000, NeuN (Neuronal nuclei, Abcam, ab90, guinea pig polyclonal) 1:1000, Fe65 (Thermo Fisher Scientific, PA5-18560, rabbit polyclonal, США) 1:1000, γ H2AX (gamma histone family member X, Abcam, ab11174, rabbit polyclonal, Великобритания) 1:1000 с 3% BSA в PBS и 0,2% Triton X-100 (Sigma-Aldrich, США) при 4°C. После инкубации с первичными антителами срезы промывали и инкубировали со вторичными антителами Alexa Conjugated antibody (Abcam, Великобритания) в разведении 1:1000 в течение 2 ч при комнатной температуре.

Изображения были получены с помощью конфокального микроскопа Olympus FV 10i (Япония).

Для проведения иммуногистохимического исследования в опытной и контрольной группах было по 5 животных. От каждого животного отбирали по 3 среза головного мозга. Подсчет клеток, экспрессирующих Fe65 в эндотелиацитах, и клеток, экспрессирующих γ H2AX в нейронах, в каждом срезе в области гиппокампа проводили в трех полях зрения (100x100 мкм). При обработке полученных результатов

принимали во внимание относительное количество всех клеток, которые несли целевую метку. Выражали в процентах от общего количества клеток.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ “GraphPad Prism 8.0.1 (версия 8.0, США) и Statplus Professional (AnalystSoft Inc, США), сборка 5.9.8.5/Core v.5.9.33 и GraphPad 6.0 (США). Поскольку отсутствовала нормальность распределения, сравнение двух групп проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде (Me [Q1; Q3]), где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль.

Для оценки взаимосвязи двух переменных (например, *Интрагиппокампальная инъекция × область головного мозга*) применяли непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса).

Результаты в графическом изображении представлены в виде $M \pm m$, где M (Mean) – среднее значение, m (S.E.M.) – стандартная ошибка среднего.

Проверку статистических гипотез осуществляли при уровне значимости $p=0,05$.

Результаты

В ходе исследования нами были количественно определены транскрипты мРНК, кодирующие инсулин, в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS).

Установлено, что при моделировании болезни Альцгеймера уровень экспрессии гена инсу-

лина (здесь и далее уровень представлен в у.е.) в гиппокампе животных (5,59[2,85;9,69]) статистически значимо ($p=0,0043$) выше по сравнению с ложно-оперированными животными (1,13[0,80;1,99]) (**рисунок 1А**). Подобная ситуация выявлена и в миндалевидном теле головного мозга, в частности, уровень экспрессии гена инсулина у животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера (8,15[3,10;10,59]) статистически значимо больше ($p=0,0303$) по сравнению с группой ложно-оперированных животных (3,10[1,43;3,89]), **рисунок 1Б**.

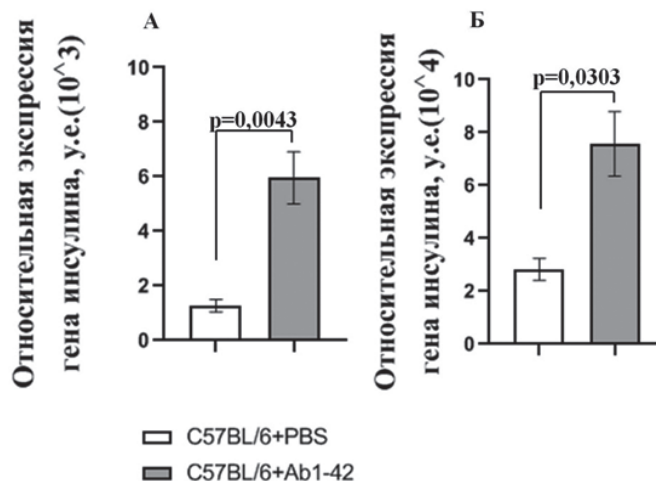
При определении уровня инсулина в различных отделах головного мозга исследуемых животных установлено взаимное влияние *интрагиппокампальная инъекция × область головного мозга* ($p=0,0169$). При моделировании болезни Альцгеймера у животных выявлено большее увеличение уровня инсулина в миндалевидном теле головного мозга по сравнению с животными контрольной группы, однако данная разница не являлась статистически значимой ($p=0,1387$), **рисунок 2**.

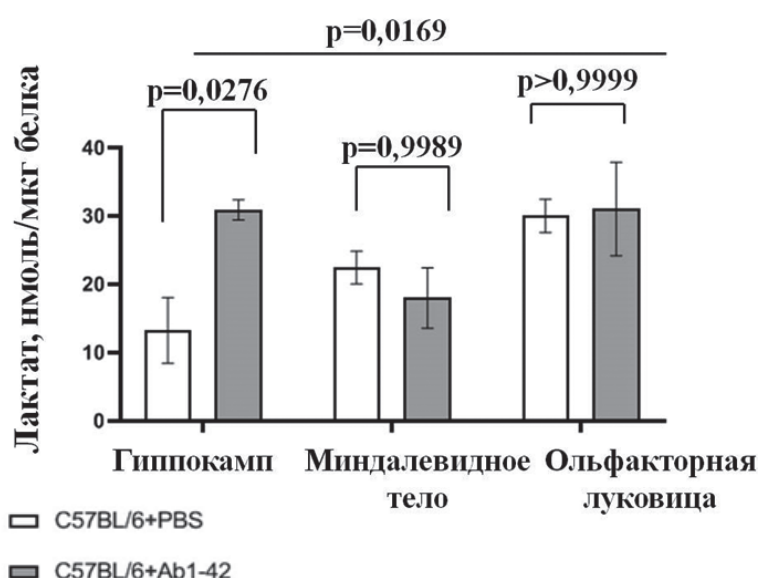
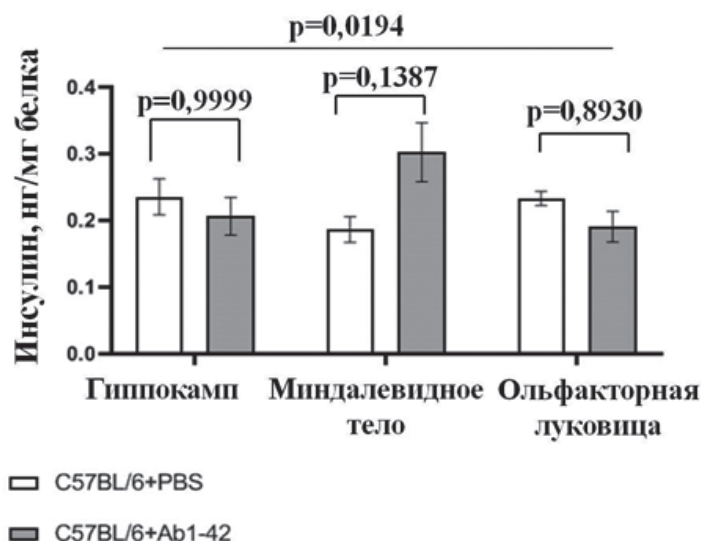
По результатам исследования концентрации продукта метаболизма глюкозы – лактата в гиппокампе, миндалевидном теле и ольфакторной луковице головного мозга исследуемых животных установлено, что у животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера наблюдается статистически значимое ($p=0,0276$) увеличение базального уровня лактата в гиппокампе по сравнению с ложно-оперированными животными (**рисунок 3**). При этом выраженных различий по данному показателю в миндалевидном теле ($p=0,9989$) и ольфакторной луковице ($p>0,9999$) головного мозга между двумя исследуемыми группами не было выявлено (**рисунок 3**).

Рисунок 1.

Нарушение экспрессии мРНК инсулина в различных областях головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. Экспрессия мРНК инсулина у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS): (А) в гиппокампе; (Б) в миндалевидном теле. (* $p<0,05$ – сравнение с ложно-оперированными животными, U-критерий Манна-Уитни). Уровень экспрессии представлен в у.е.

Figure 1.
Disruption of insulin mRNA expression in different brain areas of mice with experimental Alzheimer's disease. Expression of insulin mRNA in mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS). (A) Hippocampus; (B) Amygdala. Mann-Whitney U-test. The expression level is presented in arbitrary units.





Анализ экспрессии адаптерного белка Fe65 в исследуемых группах животных показал значимое ($p=0,0417$) увеличение экспрессии Fe65 в эндотелиальных клетках гиппокампа головного мозга при моделировании нейродегенерации путем интрагиппокампального введения β -амилоида (12,00[11,00;14,50]) по сравнению с ложно-оперированными животными (C57BL/6+PBS) (7,05[5,00;11,00]) (рисунки 4).

При исследовании аккумуляции в нейрональных клетках гиппокампа γ H2AX нами выявлен статистически значимо ($p=0,0443$) высокий уровень данного маркера на нейронах у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (10,50[5,75;15,25]%) по сравнению с ложно-оперированными животными

(6,00[3,00;11,00]%) (рисунки 5).

Обсуждение

В течение продолжительного времени считалось, что головной мозг нечувствителен к действию инсулина. Однако результаты многочисленных экспериментальных исследований позволили пересмотреть и поменять сложившуюся точку зрения о роли инсулина в центральной нервной системе. Действительно, инсулин регулирует синаптическую пластичность, оказывает нейромодулирующее и нейропротективное действие в головном мозге, что положительно сказывается на памяти и реализации когнитивных функций [29, 30].

Рисунок 2.

Изменение уровня инсулина в различных регионах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера.

Уровень инсулина у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS) в гиппокампе, миндалевидном теле и ольфакторной луковице головного мозга. Непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса). Уровень инсулина представлен в нг/мг белка.

Figure 2.

Changes in insulin levels in different brain areas of mice with experimental Alzheimer's disease. Insulin levels in mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS) in the hippocampus, amygdala and olfactory bulb. Kruskal-Wallis test. Insulin levels are expressed in ng/mg protein.

Рисунок 3.

Изменение уровня лактата в различных регионах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера.

Уровень лактата у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS) в гиппокампе, миндалевидном теле и ольфакторной луковице головного мозга. Непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса). Уровень лактата представлен в нг/мг белка.

Figure 3.

Changes in lactate levels in different brain areas of mice with experimental Alzheimer's disease. Lactate level in mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS) in the hippocampus, amygdala and olfactory bulb. Kruskal-Wallis test. Lactate levels are expressed in ng/mg protein.

Рисунок 4.
Нарушение экспрессии Fe65
на клетках эндотелия при
экспериментальной болезни
Альцгеймера. Экспрессия Fe65 в гиппокампе головного мозга у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS) (* $P < 0,05$ – сравнение с ложно-оперированными животными, U-критерий Манна-Уитни). Количество положительных клеток представлено в процентах от общего количества клеток в поле зрения (оценивали 3 поля зрения).

Figure 4.
Disruption of Fe65 expression
in cerebrovascular endothelial
cells of mice with experimental
Alzheimer's disease.

Expression of Fe65 in the hippocampus of mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS). Mann-Whitney U-test. The number of positive cells is presented as a proportion of the total number of cells in the field of view (n = 3 fields of view).

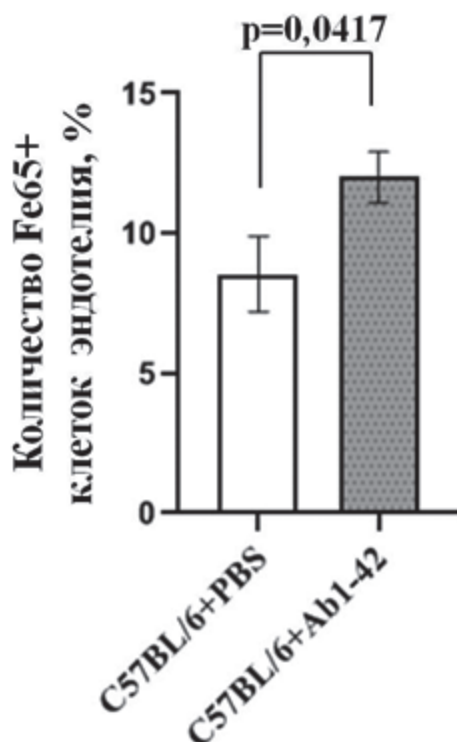
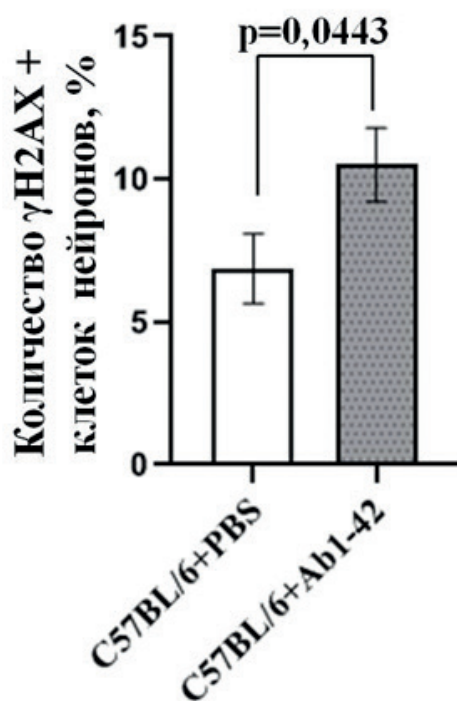


Рисунок 5.
Нарушение экспрессии γ H2AX
на клетках нейрональной при-
роды при экспериментальной
болезни Альцгеймера. Эк-

спрессия γ H2AX в гиппокампе головного мозга у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS) (* $P < 0,05$ – сравнение с ложно-оперированными животными, U-критерий Манна-Уитни). Количество положительных клеток представлено в процентах от общего количества клеток в поле зрения (оценивали 3 поля зрения).

Figure 5.
Disruption of γ H2AX expression
in neuronal cells of mice with
experimental Alzheimer's
disease.

Expression of γ H2AX in the hippocampus of mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS). Mann-Whitney U-test. The number of positive cells is presented as a proportion of the total number of cells in the field of view (n = 3 fields of view).



Согласно результатам исследований *in vivo*, выявлено присутствие мРНК инсулина в головном мозге, а также зафиксирована секреция инсулина из ГАМКергических нейронов и эпителиальных клеток сосудистого сплетения [31].

Стоит отметить недавно установленный факт, что периферическая резистентность к инсулину вызывает выраженное нарушение функций головного мозга, что убедительно показывает взаимосвязь между метаболическими и когнитивными нарушениями, а также нейродегенерацией альцгеймеровского типа [32].

Несмотря на значительное количество проведенных исследований, существуют довольно неоднозначные данные по определению уровня мРНК инсулина в различных областях головного мозга, как в физиологических, так и патофизиологических условиях, в частности, при болезни Альцгеймера. Так, установлено, что у пациентов с нейродегенерацией альцгеймеровского типа экспрессия мРНК инсулина в нейрональных клетках гипоталамуса ниже в 2 раза, а в гиппокампе – в 4 раза по сравнению с контрольной группой [33]. Однако, согласно результатам другого исследования, экспрессия мРНК инсулина в ткани головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера старше 65 лет имеет значимо высокий уровень по сравнению с группой контроля [34].

Кроме того, также имеются весьма противоречивые экспериментальные данные, касающиеся уровня инсулина, а именно, согласно результатам нескольких исследований, при развитии болезни Альцгеймера его уровень в спинномозговой жидкости может быть повышен, снижен или оставаться без выраженных изменений [35–37].

Важно отметить и тот установленный в ходе ряда проведенных исследований факт, что при развитии болезни Альцгеймера наблюдается снижение как уровня инсулина, так и экспрессии нескольких молекул-компонентов инсулин-сигнального пути [38, 39]. Это, в свою очередь, провоцирует запуск цепи патологических реакций, приводящих к абберрантному метаболизму глюкозы, нарушению уровня АТФ в нервных клетках головного мозга, отложению β -амилоида и формированию нейрофибриллярных клубков [40,41].

Нами установлено, что при моделирова-

нии нейродегенерации происходит увеличение экспрессии гена инсулина – insulin I в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга, а также наблюдается тенденция к повышению уровня инсулина в миндалевидном теле, что может быть обусловлено возникновением конкуренции с β -амилоидом за связывание с рецептором инсулина, а также включением компенсаторных механизмов как ответной реакции на нейротоксическое действие β -амилоида.

Известно, что скорость метаболизма глюкозы в нервных клетках мозга в результате старения организма постоянно изменяется [42], при этом развитие нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера, провоцирует выраженные патологические изменения ее метаболизма [43].

Доклинические и клинические исследования документально подтверждают, что как в процессе старения [44], так и при развитии нейродегенерации альцгеймеровского типа [45] происходит не только снижение экспрессии транспортеров глюкозы в ткани мозга, но и наблюдаются деструктивные изменения в экспрессии ведущих ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования.

Столь значительное сокращение потребления глюкозы нервными клетками может быть обусловлено их гибелью, что является отличительным признаком прогрессирования болезни Альцгеймера [46].

В то же время по результатам другого исследования было сделано предположение, согласно которому при прогрессировании нейродегенерации альцгеймеровского типа, помимо значительного количества нейронов с выраженными структурно-функциональными нарушениями, существует определенная часть нейронов, которые обладают повышенной устойчивостью к нейротоксическому действию β -амилоида. В основе такого защитного механизма лежит способность нейронов использовать энергетически неэффективный метод окисления глюкозы – анаэробный гликолиз – с образованием лактата, что, в свою очередь, в значительной мере повышает устойчивость нейронов к запрограммированной гибели [47].

Согласно другой гипотезе, в астроцитах активно протекает процесс окисления глюкозы с образованием промежуточного продукта метаболизма – лактата, который может быть

использован нейронами как основной источник энергии в условиях, не способствующих аэробному гликолизу [48].

В ходе одного из исследований у пациентов с болезнью Альцгеймера был выявлен высокий уровень лактата в спинномозговой жидкости, что указывало о деструктивных изменениях митохондриального окислительного метаболизма в нервных клетках мозга [49].

Также необходимо сказать об экспериментально установленной взаимосвязи региональной продукции лактата и интерстициальным уровнем β -амилоида. При этом последний вызывает фосфорилирование субстрата рецептора инсулина 1 по остаткам серина, тем самым препятствуя последующей передаче сигналов инсулина и приводя, в конечном итоге, к развитию церебральной инсулинорезистентности. Это, в свою очередь, доказывает наличие связи между инсулинорезистентностью, гликолитическим метаболизмом и главным патологическим белком при развитии болезни Альцгеймера [50, 51].

В результате проведенных нами исследований установлено выраженное повышение уровня лактата в гиппокампе при моделировании болезни Альцгеймера, что может быть обусловлено усиленным поглощением глюкозы нейронами как защитный механизм от нейротоксического действия β -амилоида.

Известно, что адапторный белок Fe65 участвует в различных нейрональных процессах – нейрогенезе и миграции нейронов, образовании синапсов и регуляции синаптической пластичности в процессе обучения и памяти [52, 53].

Необходимо подчеркнуть и тот факт, что уровень экспрессии Fe65 может варьироваться как в процессе развития организма [54], так и при возникновении ряда заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера [55].

Существуют весьма противоречивые экспериментальные данные относительно способности Fe65 оказывать однозначное влияние на уровень β -амилоида. Так, согласно результатам одного из исследований *in vitro* выявлено, что ингибирование активности белка Fe65 приводит к значимому уменьшению секреции β -амилоида в культуре нейронов [56].

Однако данные другого исследования с использованием мышей линии APP / Fe65 показали как значительно более низкий уровень

накопления β -амилоида в коре головного мозга по сравнению с группой контроля, так и выраженное снижение продукции APP [57].

При этом на сегодняшний день все еще остается не до конца ясным роль Fe65 в клетках эндотелиальной природы. Так, Uscio L. V. d' и соавторы продемонстрировали существование метаболизма APP в церебральных эндотелиальных клетках [58], однако значение продуктов протеолиза APP, как и адапторного белка Fe65 в физиологических и патофизиологических условиях до сих пор остается не расшифрованным.

Полученные нами результаты показали, что у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида наблюдается повышение экспрессии белка Fe65 в эндотелиоцитах гиппокампа, что коррелирует с установленным нами ранее [59] данными о гиперэкспрессии β -амилоида в эндотелиоцитах головного мозга животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера. Это может быть связано с нарушением механизма протеолиза APP в эндотелии головного мозга при развитии хронической нейродегенерации, что, в конечном итоге, приводит к дисфункции эндотелия.

Как показали результаты исследований, высокий уровень β -амилоида активирует продукцию активных форм кислорода и ингибирует биодоступность оксида азота, что провоцирует развитие структурно-функциональной нарушений нейрональных клеток, приводя, в конечном итоге, к их гибели [60].

Повреждение ДНК в условиях окислительного стресса было продемонстрировано в ряде исследований, при этом оно может в значительной мере усугубляться при нейродегенеративных заболеваниях, а именно, при болезни Альцгеймера, что доказывает важную роль окислительного повреждения ДНК в патогенезе заболевания [61].

Разрыв молекулы ДНК негативно отражается на выживании нейронов и полноценной реализации ими функций, что, в свою очередь, приводит к патологическим изменениям в познавательной деятельности и прогрессированию нейродегенерации [62].

Так, в ходе недавнего исследования по изучению различных биомаркеров окислительного повреждения ДНК, в частности, γ H2AX, у пациентов с легкими когнитивными нарушениями, а также у пациентов с болезнью

Альцгеймера был обнаружен высокий уровень γ H2AX в лимфоцитах [63].

В другом исследовании было выявлено значимое повышение экспрессии γ H2AX в астроцитах гиппокампа головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, что может вызвать хромосомное повреждение астроглии, тем самым нарушая способность нейронов гиппокампа в полной мере реализовывать свои функции [64].

В результате проведенных нами исследований установлено, что у животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера наблюдается нейрональная аккумуляция γ H2AX в связи с нарушением структуры молекулы ДНК, что может быть обусловлено токсическим действием β -амилоида. Это активирует избыточную продукцию свободных радикалов, способствуя проявлению абберантной активности нейронов и, как следствие, прогрессированию нейродегенерации.

Заключение

Нейродегенерация альцгеймеровского типа характеризуется увеличением уровня экспрессии гена инсулина (insulin I) в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга, что сопряжено с увеличением уровня инсулина в миндалевидном теле, обусловленным включением защитного механизма в условиях токсического действия β -амилоида, а также его конкурентным связыванием с рецептором инсулина. Это, в свою очередь, запускает цепь патологических реакций вниз по инсулин-сигнальному пути, вызывая снижение поглощения глюкозы нервными клетками и, как следствие, развитие дисметаболизма глюкозы, что проявляется в увеличении уровня лактата в ткани головного мозга, обусловленном включением компенсаторной реакции в ответ на β -амилоидный апоптоз нейронов. Абберантная инсулин-сигнальная трансдукция, сопровождающаяся развитием церебрального дисметаболизма глюкозы, находит свое отражение как в нейрональной аккумуляции γ H2AX, вызывая дисфункцию нейронов, так и гиперэкспрессии белка Fe65 в эндотелии гиппокампа, обусловленной нарушением протеолиза APP за счет неспособности инсулина ингибировать его взаимодействие с белком Fe65, и тем самым препятствовать образованию и отложению β -амилоида.

Литература:

- Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- El Haj M, Colombeau F, Kapogiannis D, Gallouj K. False Memory in Alzheimer's Disease. *Behav Neurol*. 2020;2020:5284504. <https://doi.org/10.1155/2020/5284504>
- Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, Varalta V, Benetti MV, Brugnera A, Federico A, Muti E, Tamburin S, Schena F, Venturelli M. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3138-3155. <https://doi.org/10.18632/aging.101970>
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Johnson LA. APOE and metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2020;154:131-151. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.02.002>
- Clarke JR, Ribeiro FC, Frozza RL, De Felice FG, Lourenco MV. Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Basic Neurobiology to Clinical Approaches. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S405-S426. <https://doi.org/10.3233/JAD-179911>
- Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alperovitch A, Barberger-Gateau P. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):169-174. <https://doi.org/10.2337/dc08-0272>
- Mistur R, Mosconi L, De Santi S, Guzman M, Li Y, Tsui W, de Leon MJ. Current Challenges for the Early Detection of Alzheimer's Disease: Brain Imaging and CSF Studies. *J Clin Neurol*. 2009;5(4):153-166. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.4.153>
- Croteau E, Castellano CA, Fortier M, Bocti C, Fulop T, Paquet N, Cunnane SC. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2018;107:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.004>
- Knezovic A, Barilar JO, Babic A, Bagaric R, Farkas V, Riederer P, Salkovic-Petrisic M. Glucagon-like peptide-1 mediates effects of oral galactose in streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018;135:48-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.027>
- Tramutola A, Sharma N, Barone E, Lanzillotta C, Castellani A, Iavarone F, Vincenzoni F, Castagnola M, Butterfield DA, Gaetani S, Cassano T, Perluigi M, Di Domenico F. Proteomic identification of altered protein O-GlcNAcylation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(10):3309-3321. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.07.017>
- Wakabayashi T, Yamaguchi K, Matsui K, Sano T, Kubota T, Hashimoto T, Mano A, Yamada K, Matsuo Y, Kubota N, Kadowaki T, Iwatsubo T. Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0315-7>
- Gupta S, Yadav K, Mantri SS, Singhal NK, Ganesh S, Sandhir R. Evidence for Compromised Insulin Signaling and Neuronal Vulnerability in Experimental Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(12):8916-8935. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0985-0>
- Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(12):1947-1953. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.020>
- Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain. *Pharmacol Ther*. 2012;136:82-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
- Rhea EM, Torres ERS, Raber J, Banks WA. Insulin BBB pharmacokinetics in young apoE male and female transgenic mice. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0228455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228455>
- Takano K, Koarashi K, Kawabe K, Itakura M, Nakajima H, Moriyama M, Nakamura Y. Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid β . *Neurochem Int*. 2018;119:171-177. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.10.017>
- Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. I Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:161. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>
- Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol Neurobiol*. 2013;47(1):145-171. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8339-9>
- Haapasalo A, Kovacs DM. The Many Substrates of Presenilin/ γ -Secretase. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(1):3-28. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101065>
- Picone P, Giacomazza D, Vetri V, Carrotta R, Militello V, San Biagio PL, Di Carlo M. Insulin-activated Akt rescues A β oxidative stress-induced cell death by orchestrating molecular trafficking: Insulin signaling antagonizes A β toxicity. *Aging Cell*. 2011;10(5):832-843. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00724.x>
- Stöhr O, Schilbach K, Moll L, Hettich MM, Freude S, Wunderlich FT, Ernst M, Zemva J, Brüning JC, Krone W, Udelhoven M, Schubert M. Insulin receptor signaling mediates APP processing and β -amyloid accumulation without altering survival in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Age (Dordr)*. 2013;35(1):83-101. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9333-2>
- Pandini G, Pace V, Copani A, Squatrito S, Milardi D, Vigneri R. Insulin Has Multiple Anti-amyloidogenic Effects on Human Neuronal Cells. *Endocrinology*. 2013;154(1):375-387. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1661>
- Epelbaum S, Youssef I, Lacor PN, Chaurand P, Duplus E, Brugg B, Duyckaerts C, Delatour B. Acute amnesic encephalopathy in amyloid- β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion in vivo. *Neurobiol Aging*. 2015;36(6):2043-2052. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.005>
- Sipos E, Kurunczi A, Kasza A, Horvath J, Felszeghy K, Laroche S, Toldi J, Parducz A, Penke B, Penke Z. Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2007;147(1):28-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.04.011>
- Комлева Ю.К., Малиновская Н.А., Горина Я.В., Лопатина О.Л., Волкова В.В., Салмина А.Б. Экспрессия молекул CD38 и CD157 в олифакторных луковицах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;5:45-49.
- Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. Экспрессия молекул-компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(4):1-7. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.5>
- Encinas JM, Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol*. 2008;85:243-272. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(08\)85011-X](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(08)85011-X)
- Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders: Neurological benefits of GLP-1 receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2012;166(5):1586-1599. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x>
- Yu L-Y, Pei Y. Insulin Neuroprotection and the Mechanisms. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(7):976-981. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.154323>
- Mazucanti CH, Liu QR, Lang D, Huang N, O'Connell JF, Camandola S, Egan JM. Release of insulin produced by the choroid plexis is regulated by serotonergic signaling. *JCI Insight*. 2019;4(23):e131682. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131682>
- Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Links Between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:496. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00496>

33. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*. 2013;108:21-43. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>
34. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Türk A, Hoyer S, Zöchling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(4-5):423-438. <https://doi.org/10.1007/s007020050068>
35. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte DJr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology*. 1998;50(1):164-168. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.164>
36. Fujisawa Y, Sasaki K, Akiyama K. Increased insulin levels after OGTT load in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with dementia of Alzheimer type. *Biol Psychiatry*. 1991;30(12):1219-1228. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90158-i](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90158-i)
37. Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vargas C, Gómez P, de Bustos F, Gómez-Escalonilla C, Zurdo M, Tallón A, Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Villanueva C, Arenas J. Cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Alzheimer's disease: Insulin and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(6):347-350. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01326.x>
38. Chan ES, Chen C, Soong TW, Wong BS. Differential Binding of Human ApoE Isoforms to Insulin Receptor is Associated with Aberrant Insulin Signaling in AD Brain Samples. *Neuromolecular Med*. 2018;20(1):124-132. <https://doi.org/10.1007/s12017-018-8480-3>
39. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8(3):247-268. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-8304>
40. Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109(3):341-360. <https://doi.org/10.1007/s007020200028>
41. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109(7-8):991-1002. <https://doi.org/10.1007/s007020200082>
42. Mamelak M. Sporadic Alzheimer's Disease: The Starving Brain. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(3):459-474. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120370>
43. Hoyer S. The young-adult and normally aged brain. Its blood flow and oxidative metabolism. A review - part I. *Arch Gerontol Geriatr*. 1982;1(2):101-116. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(82\)90010-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(82)90010-3)
44. Ding F, Yao J, Rettberg JR, Chen S, Brinton RD. Early Decline in Glucose Transport and Metabolism Precedes Shift to Ketogenic System in Female Aging and Alzheimer's Mouse Brain: Implication for Bioenergetic Intervention. *PLoS One*. 2013;8(11):e79977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079977>
45. An Y, Varma VR, Varma S, Casanova R, Dammer E, Pletnikova O, Chia CW, Egan JM, Ferrucci L, Troncoso J, Levey AI, Lah J, Seyfried NT, Legido-Quigley C, O'Brien R, Thambisetty M. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):318-329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.011>
46. Tarczyk MA, Nagel DA, Rhein Parri H, Tse EH, Brown JE, Coleman MD, Hill EJ. Amyloid β 1-42 Induces Hypometabolism in Human Stem Cell-Derived Neuron and Astrocyte Networks. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(8):1348-1357. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.58>
47. Atlante A, de Bari L, Bobba A, Amadoro G. A disease with a sweet tooth: exploring the Warburg effect in Alzheimer's disease. *Biogerontology*. 2017;18(3):301-319. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9692-x>
48. Magistretti PJ, Allaman IA. Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. *Neuron*. 2015;86(4):883-901. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035>
49. Redjems-Bennani N, Jeandel C, Lefebvre E, Blain H, Vidailhet M, Guéant JL. Abnormal Substrate Levels That Depend upon Mitochondrial Function in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer Patients. *Gerontology*. 1998;44(5):300-304. <https://doi.org/10.1159/000022031>
50. Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, Lee JM, Holtzman DM. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci*. 2011;14(6):750-756. <https://doi.org/10.1038/nn.2801>
51. Vlassenko AG, Vaishnavi SN, Couture L, Sacco D, Shannon BJ, Mach RH, Morris JC, Raichle ME, Mintun MA. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid- β (A β) deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(41):17763-17767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010461107>
52. Minopoli G, Gargiulo A, Parisi S, Russo T. Fe65 matters: New light on an old molecule. *IUBMB Life*. 2012;64(12):936-942. <https://doi.org/10.1002/iub.1094>
53. Strecker P, Ludewig S, Rust M, Mundinger TA, Görlich A, Krächan EG, Mehrfeld C, Herz J, Korte M, Guénette SY, Kins S. FE65 and FE65L1 share common synaptic functions and genetically interact with the APP family in neuromuscular junction formation. *Sci Rep*. 2016;6:25652. <https://doi.org/10.1038/srep25652>
54. Kesavapany S, Banner SJ, Lau K-F, Shaw CE, Miller CCJ, Cooper JD, McLoughlin DM. Expression of the Fe65 adapter protein in adult and developing mouse brain. *Neuroscience*. 2002;115(3):951-960. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00422-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00422-0)
55. Delatour B, Mercken L, El Hachimi KH, Colle MA, Pradier L, Duyckaerts C. FE65 in Alzheimer's disease: neuronal distribution and association with neurofibrillary tangles. *Am J Pathol*. 2001;158(5):1585-1591. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64113-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64113-2)
56. Suh J, Lyckman A, Wang L, Eckman EA, Guénette SY. FE65 proteins regulate NMDA receptor activation-induced amyloid precursor protein processing. *J Neurochem*. 2011;119(2):377-388. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07419.x>
57. Santiard-Baron D, Langui D, Delehedde M, Delatour B, Schombert B, Touchet N, Tremp G, Paul MF, Blanchard V, Sergeant N, Delacourte A, Duyckaerts C, Pradier L, Mercken L. Expression of human FE65 in amyloid precursor protein transgenic mice is associated with a reduction in beta-amyloid load. *J Neurochem*. 2005;93(2):330-338. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03026.x>
58. d'Uscio LV, He T, Katusic ZS. Expression and Processing of Amyloid Precursor Protein in Vascular Endothelium. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(1):20-32. <https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2016>
59. Горина Я.В., Осипова Е.Д., Моргун А.В., Лопатина О.Л., Харитоновна Е.В., Салмина А.Б. Особенности экспрессии бета-амилоида в клетках церебрального эндотелия при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Молекулярная медицина*. 2021;19(2):26-33. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-04>
60. Porcellotti S, Fanelli F, Fracassi A, Sepe S, Cecconi F, Bernardi C, Cimini A, Cerù MP, Moreno S. Oxidative Stress during the Progression of β -Amyloid Pathology in the Neocortex of the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:967203. <https://doi.org/10.1155/2015/967203>
61. Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(12):609-615. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.tips.2008.09.001>
62. Madabhushi R, Pan L, Tsai LH. DNA Damage and Its Links to Neurodegeneration. *Neuron*. 2014;83(2):266-282. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.034>
63. Siddiqui MS, Francois M, Hecker J, Faunt J, Fenech MF, Leifert WR. γ H2AX is increased in peripheral blood lymphocytes of Alzheimer's disease patients in the South Australian Neurodegeneration, Nutrition and DNA Damage (SAND) study of aging. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018;829-830:6-18. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.mrgentox.2018.03.001>
64. Myung NH, Zhu X, Kruman II, Castellani RJ, Petersen RB, Siedlak SL, Perry G, Smith MA, Lee HG. Evidence of DNA damage in Alzheimer disease: phosphorylation of histone H2AX in astrocytes. *Age (Dordr)*. 2008;30(4):209-215. <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9050-7>

References:

- Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- El Haj M, Colombeau F, Kapogiannis D, Gallouj K. False Memory in Alzheimer's Disease. *Behav Neurol*. 2020;2020:5284504. <https://doi.org/10.1155/2020/5284504>
- Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, Varalta V, Benetti MV, Brugnera A, Federico A, Muti E, Tamburin S, Schena F, Venturelli M. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3138-3155. <https://doi.org/10.18632/aging.101970>
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Johnson LA. APOE and metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2020;154:131-151. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.02.002>
- Clarke JR, Ribeiro FC, Frozza RL, De Felice FG, Lourenco MV. Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Basic Neurobiology to Clinical Approaches. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S405-S426. <https://doi.org/10.3233/JAD-179911>
- Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alpérovitch A, Barberger-Gateau P. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):169-174. <https://doi.org/10.2337/dc08-0272>
- Mistur R, Mosconi L, De Santi S, Guzman M, Li Y, Tsui W, de Leon MJ. Current Challenges for the Early Detection of Alzheimer's Disease: Brain Imaging and CSF Studies. *J Clin Neurol*. 2009;5(4):153-166. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.4.153>
- Croteau E, Castellano CA, Fortier M, Bocti C, Fulop T, Paquet N, Cunnane SC. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2018;107:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.004>
- Knezovic A, Barilar JO, Babic A, Bagaric R, Farkas V, Riederer P, Salkovic-Petrisic M. Glucagon-like peptide-1 mediates effects of oral galactose in streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018;135:48-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.027>
- Tramutola A, Sharma N, Barone E, Lanzillotta C, Castellani A, Iavarone F, Vincenzoni F, Castagnola M, Butterfield DA, Gaetani S, Cassano T, Perluigi M, Di Domenico F. Proteomic identification of altered protein O-GlcNAcylation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(10):3309-3321. <https://doi.org/10.1016/j.bba-dis.2018.07.017>
- Wakabayashi T, Yamaguchi K, Matsui K, Sano T, Kubota T, Hashimoto T, Mano A, Yamada K, Matsuo Y, Kubota N, Kadowaki T, Iwatsubo T. Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0315-7>
- Gupta S, Yadav K, Mantri SS, Singhal NK, Ganesh S, Sandhir R. Evidence for Compromised Insulin Signaling and Neuronal Vulnerability in Experimental Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(12):8916-8935. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0985-0>
- Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(12):1947-1953. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.020>
- Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain. *Pharmacol Ther*. 2012;136:82-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
- Rhea EM, Torres ERS, Raber J, Banks WA. Insulin BBB pharmacokinetics in young apoE male and female transgenic mice. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0228455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228455>
- Takano K, Koarashi K, Kawabe K, Itakura M, Nakajima H, Moriyama M, Nakamura Y. Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid β . *Neurochem Int*. 2018;119:171-177. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.10.017>
- Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. I Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:161. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>
- Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol Neurobiol*. 2013;47(1):145-171. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8339-9>
- Haapasalo A, Kovacs DM. The Many Substrates of Presenilin-1/Secretase. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(1):3-28. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101065>
- Picone P, Giacomazza D, Vetri V, Carrota R, Militello V, San Biagio PL, Di Carlo M. Insulin-activated Akt rescues A β oxidative stress-induced cell death by orchestrating molecular trafficking: Insulin signaling antagonizes A β toxicity. *Aging Cell*. 2011;10(5):832-843. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00724.x>
- Stöhr O, Schilbach K, Moll L, Hettich MM, Freude S, Wunderlich FT, Ernst M, Zemva J, Brüning JC, Krone W, Udelhoven M, Schubert M. Insulin receptor signaling mediates APP processing and β -amyloid accumulation without altering survival in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Age (Dordr)*. 2013;35(1):83-101. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9333-2>
- Pandini G, Pace V, Copani A, Squatrito S, Milardi D, Vigneri R. Insulin Has Multiple Anti-amyloidogenic Effects on Human Neuronal Cells. *Endocrinology*. 2013;154(1):375-387. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1661>
- Epelbaum S, Youssef I, Lacor PN, Chaurand P, Duplus E, Brugg B, Duyckaerts C, Delatour B. Acute amnesic encephalopathy in amyloid- β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion in vivo. *Neurobiol Aging*. 2015;36(6):2043-2052. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.005>
- Sipos E, Kurunczi A, Kasza A, Horvath J, Felszeghy K, Laroche S, Toldi J, Parducz A, Penke B, Penke Z. Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2007;147(1):28-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.04.011>
- Komleva YK, Malinovsky NA, Gorina YV, Lopatina OL, Volkova VV, Salmina AB. CD38 and CD157 expression in the olfactory bulbs in experimental Alzheimer's disease. *Siberian medical review*. 2015;5:45-49. (In Russ).
- Gorina YV, Komleva YK, Lopatina OL, Chernykh AI, Salmina AB. Molecular expression of insulin signal transduction components in brain cells in an experimental model of Alzheimer's disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(4):1-7. (In Russ). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.5>
- Encinas JM, Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol*. 2008;85:243-272. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(08\)85011-X](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(08)85011-X)
- Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders: Neurological benefits of GLP-1 receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2012;166(5):1586-1599. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x>
- Yu L-Y, Pei Y. Insulin Neuroprotection and the Mechanisms. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(7):976-981. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.154323>
- Mazucanti CH, Liu QR, Lang D, Huang N, O'Connell JF, Camandola S, Egan JM. Release of insulin produced by the choroid plexis is regulated by serotonergic signaling. *JCI Insight*. 2019;4(23):e131682. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131682>
- Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Links Between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:496. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00496>

33. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*. 2013;108:21-43. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>
34. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Türk A, Hoyer S, Zöchling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(4-5):423-438. <https://doi.org/10.1007/s007020050068>
35. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte DJr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology*. 1998;50(1):164-168. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.164>
36. Fujisawa Y, Sasaki K, Akiyama K. Increased insulin levels after OGTT load in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with dementia of Alzheimer type. *Biol Psychiatry*. 1991;30(12):1219-1228. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90158-i](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90158-i)
37. Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vargas C, Gómez P, de Bustos F, Gómez-Escalonilla C, Zurdo M, Tallón A, Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Villanueva C, Arenas J. Cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Alzheimer's disease: Insulin and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(6):347-350. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01326.x>
38. Chan ES, Chen C, Soong TW, Wong BS. Differential Binding of Human ApoE Isoforms to Insulin Receptor is Associated with Aberrant Insulin Signaling in AD Brain Samples. *Neuromolecular Med*. 2018;20(1):124-132. <https://doi.org/10.1007/s12017-018-8480-3>
39. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands J R, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8(3):247-268. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-8304>
40. Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109(3):341-360. <https://doi.org/10.1007/s007020200028>
41. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109(7-8):991-1002. <https://doi.org/10.1007/s007020200082>
42. Mamelak M. Sporadic Alzheimer's Disease: The Starving Brain. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(3):459-74. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120370>
43. Hoyer S. The young-adult and normally aged brain. Its blood flow and oxidative metabolism. A review - part I. *Arch Gerontol Geriatr*. 1982;1(2):101-116. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(82\)90010-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(82)90010-3)
44. Ding F, Yao J, Rettberg JR, Chen S, Brinton RD. Early Decline in Glucose Transport and Metabolism Precedes Shift to Ketogenic System in Female Aging and Alzheimer's Mouse Brain: Implication for Bioenergetic Intervention. *PLoS One*. 2013;8(11):e79977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079977>
45. An Y, Varma VR, Varma S, Casanova R, Dammer E, Pletnikova O, Chia CW, Egan JM, Ferrucci L, Troncoso J, Levey AI, Lah J, Seyfried NT, Legido-Quigley C, O'Brien R, Thambisetty M. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):318-329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.011>
46. Tarczyk MA, Nagel DA, Rhein Parri H, Tse EH, Brown JE, Coleman MD, Hill EJ. Amyloid β 1-42 Induces Hypometabolism in Human Stem Cell-Derived Neuron and Astrocyte Networks. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(8):1348-1357. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.58>
47. Atlante A, de Bari L, Bobba A, Amadoro G. A disease with a sweet tooth: exploring the Warburg effect in Alzheimer's disease. *Biogerontology*. 2017;18(3):301-319. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9692-x>
48. Magistretti PJ, Allaman IA. Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. *Neuron*. 2015;86(4):883-901. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035>
49. Redjems-Bennani N, Jeandel C, Lefebvre E, Blain H, Vidailhet M, Guéant JL. Abnormal Substrate Levels That Depend upon Mitochondrial Function in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer Patients. *Gerontology*. 1998;44(5):300-304. <https://doi.org/10.1159/000022031>
50. Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, Lee JM, Holtzman DM. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci*. 2011;14(6):750-756. <https://doi.org/10.1038/nn.2801>
51. Vlassenko AG, Vaishnavi SN, Couture L, Sacco D, Shannon BJ, Mach RH, Morris JC, Raichle ME, Mintun MA. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid- β (A β) deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(41):17763-17767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010461107>
52. Minopoli G, Gargiulo A, Parisi S, Russo T. Fe65 matters: New light on an old molecule. *IUBMB Life*. 2012;64(12):936-942. <https://doi.org/10.1002/iub.1094>
53. Strecker P, Ludewig S, Rust M, Munding TA, Görlich A, Krächan EG, Mehrfeld C, Herz J, Korte M, Guénette SY, Kins S. FE65 and FE65L1 share common synaptic functions and genetically interact with the APP family in neuromuscular junction formation. *Sci Rep*. 2016;6:25652. <https://doi.org/10.1038/srep25652>
54. Kesavapany S, Banner SJ, Lau K-F, Shaw CE, Miller CCJ, Cooper JD, McLoughlin DM. Expression of the Fe65 adapter protein in adult and developing mouse brain. *Neuroscience*. 2002;115(3):951-960. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00422-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00422-0)
55. Delatour B, Mercken L, El Hachimi KH, Colle MA, Pradier L, Duyckaerts C. FE65 in Alzheimer's disease: neuronal distribution and association with neurofibrillary tangles. *Am J Pathol*. 2001;158(5):1585-1591. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64113-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64113-2)
56. Suh J, Lyckman A, Wang L, Eckman EA, Guénette SY. FE65 proteins regulate NMDA receptor activation-induced amyloid precursor protein processing. *J Neurochem*. 2011;119(2):377-388. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07419.x>
57. Santiard-Baron D, Langui D, Delehedde M, Delatour B, Schombert B, Touchet N, Tremp G, Paul MF, Blanchard V, Sergeant N, Delacourte A, Duyckaerts C, Pradier L, Mercken L. Expression of human FE65 in amyloid precursor protein transgenic mice is associated with a reduction in beta-amyloid load. *J Neurochem*. 2005;93(2):330-338. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03026.x>
58. d'Uscio LV, He T, Katusic ZS. Expression and Processing of Amyloid Precursor Protein in Vascular Endothelium. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(1):20-32. <https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2016>
59. Gorina YV, Osipova ED, Morgun AV, Lopatina OL, Kharitonova EV, Salmina AB. Features of beta-amyloid expression in cerebral endothelial cells in experimental Alzheimer's disease. *Molekul-yarnaya medicina*. 2021;19(2):26-33. (In Russ). <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-04>
60. Porcellotti S, Fanelli F, Fracassi A, Sepe S, Cecconi F, Bernardi C, Cimini A, Cerù MP, Moreno S. Oxidative Stress during the Progression of β -Amyloid Pathology in the Neocortex of the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:967203. <https://doi.org/10.1155/2015/967203>
61. Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(12):609-615. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.09.001>
62. Madabhushi R, Pan L, Tsai LH. DNA Damage and Its Links to Neurodegeneration. *Neuron*. 2014;83(2):266-282. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.034>
63. Siddiqui MS, Francois M, Hecker J, Faunt J, Fenech MF, Leifert WR. γ H2AX is increased in peripheral blood lymphocytes of Alzheimer's disease patients in the South Australian Neurodegeneration, Nutrition and DNA Damage (SAND) study of aging. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018;829-830:6-18. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.03.001>
64. Myung NH, Zhu X, Kruman II, Castellani RJ, Petersen RB, Siedlak SL, Perry G, Smith MA, Lee HG. Evidence of DNA damage in Alzheimer disease: phosphorylation of histone H2AX in astrocytes. *Age (Dordr)*. 2008;30(4):209-215. <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9050-7>

Сведения об авторах

Горина Яна Валерьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: получение и анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3341-1557

Хилажева Елена Дмитриевна, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: получение и анализ данных.
ORCID: 0000-0002-9718-1260

Комлева Юлия Константиновна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных.
ORCID: 0000-0001-5742-8356

Лопатина Ольга Леонидовна, доктор биологических наук, доцент, профессор, кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: получение и анализ данных, их интерпретация.
ORCID: 0000-0002-7884-2721

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии Отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80); главный научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: переработка важного интеллектуального содержания рукописи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0002-9170-0867

Статья поступила: 08.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Yana V. Gorina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3341-1557

Dr. Elena D. Khilazheva, MD, Senior Lecturer, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-9718-1260

Dr. Yulia K. Komleva, MD, DSc, Associate Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-5742-8356

Dr. Olga L. Lopatina, DSc, Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-7884-2721

Prof. Alla B. Salmina, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Brain Cytology, Division of Brain Sciences, Research Center of Neurology (80, Volokolamskoe Highway, Moscow, 125367, Russian Federation); Chief Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9170-0867

Received: 08.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.