

Антиапоптотическое действие триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера

Д.И. Поздняков^{1, 2}, А.А. Вихорь¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия

²Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии – филиал ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Пятигорск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Болезнь Альцгеймера (БА) – одно из самых распространенных дементных расстройств с угрожающими темпами распространения. Значимая медико-социально-экономическая составляющая данного заболевания делает необходимым разработку новых средств для его лечения. При этом действие данных веществ может быть сосредоточено на отдельных патофизиологических механизмах заболевания, например, апоптозе.

Ц е л ь . Изучить влияние новых монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакции апоптоза в головном мозге крыс в условиях экспериментальной БА.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . БА моделировали у крыс-самок Wistar путем введения агрегатов β -амилоида (1-42) в СА1 сегмент гиппокампа. Изучаемые соединения (1Е, 4Е)-1,5-бис (3,4,5-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он (шифр AZBAX4) и (1Е, 4Е)-1,5-бис (2,4,6-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он (шифр AZBAX6) в дозах 20 мг/кг (перорально) каждое соединение и препарат сравнения донепезил в дозе 50 мг/кг (перорально) вводили на протяжении 30 дней с момента моделирования патологии, после чего у животных производили забор биоматериала (гиппокамп и кора больших полушарий), в котором оценивали изменение концентрации биомаркеров апоптоза: цитохрома С, апоптоз-индуцирующего фактора, каспазы 3 и белка PUMA.

Р е з у л ь т а т ы . Курсовое введение веществ AZBAX4 и AZBAX6, так же как и препарата сравнения, способствовало достоверному уменьшению концентрации проапоптотических биомаркеров, как в гиппокампе, так и в коре больших полушарий. При этом у животных, получавших соединение AZBAX4, по сравнению с крысами, которым вводили AZBAX6 и донепезил, концентрация биомаркеров внутреннего пути апоптоза (апоптоз-индуцирующего фактора и цитохрома С) была достоверно ($p < 0.05$) ниже.

З а к л ю ч е н и е . Проведенное исследование показало актуальность дальнейшего изучения (1Е, 4Е)-1,5-бис (3,4,5-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-она как антиапоптотического средства, предназначенного для терапии БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, нейропротекция, апоптоз, куркуминоиды.

Образец цитирования: Поздняков Д.И., Вихорь А.А. Антиапоптотическое действие триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(3):77-90. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-77-90

Поступила в редакцию 13.05.2024
Прошла рецензирование 16.05.2024
Принята к публикации 30.05.2024

Автор, ответственный за переписку

Поздняков Дмитрий Игоревич: Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 357532, г. Пятигорск, просп. Калинина, 11.
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 13.05.2024
Revised 16.05.2024
Accepted 30.05.2024

Corresponding author

Dmitry I. Pozdnyakov: Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, 11, Kalinina prosp., Pyatigorsk, 357532, Russia.
E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Anti-apoptotic effects of trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease

D.I. Pozdnyakov^{1, 2}, A.A. Vikhor¹

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

²Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, Branch of the Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Pyatigorsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Alzheimer's disease (AD) is one of the most common dementia disorders with an alarming rate of spread. The significant medical, social and economic burden of this disease makes it necessary to develop new agents for its treatment. In this case, the action of these agents can be focused on specific pathophysiological mechanisms of the disease, for example, apoptosis.

Aim. To study the effect of new monocarbonyl curcumin analogues on the change in the apoptotic response in rat brain under experimental AD.

Materials and methods. AD was simulated in female Wistar rats by injecting beta-amyloid aggregates (1-42) into the CA1 region of the hippocampus. The studied compounds (1E, 4E)-1,5-bis (3,4,5-trimethoxyphenyl) penta-1,4-dien-3-one (code named AZBAX4) and (1E, 4E)-1,5-bis (2,4,6-trimethoxyphenyl) penta-1,4-dien-3-one (code named AZBAX6) at doses of 20 mg/kg (orally) each compound and the reference drug, donepezil at a dose of 50 mg/kg (orally) were administered for 30 days from the start of pathology modeling. Thereafter, samples of the hippocampus and cerebral cortex were collected from the animals for assessment of the concentration of apoptosis-related biomarkers: cytochrome c, apoptosis-inducing factor, caspase-3 and PUMA protein.

Results. The administration of AZBAX4 and AZBAX6 compounds, as well as of the reference drug, contributed to a significant decrease in the concentration of proapoptotic biomarkers both in the hippocampus and cerebral cortex. The concentration of biomarkers of the intrinsic pathway of apoptosis (apoptosis-inducing factor and cytochrome c) was significantly ($p < 0.05$) lower in animals treated with AZBAX4 compared to rats treated with AZBAX6 and donepezil.

Conclusion. The present study showed the relevance of further investigation of (1E, 4E)-1,5-bis (3,4,5-trimethoxyphenyl) penta-1,4-dien-3-one as an anti-apoptotic agent for therapy of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, neuroprotection, apoptosis, curcuminoids.

Citation example: Pozdnyakov D.I., Vikhor A.A. Anti-apoptotic effects of trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(3):77-90. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-77-90

ВВЕДЕНИЕ

Деменция – это комплексный прогрессирующий нейродегенеративный процесс, сопутствующий развитию ряда когнитивных и некогнитивных нарушений. Одним из самых распространенных типов терминальной деменции в мире на сегодняшний момент считается болезнь Альцгеймера (БА), которая является одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире [1]. На данный момент насчитывается более 55 млн чел. с подтвержденным диагнозом БА, проживающих преимущественно в экономически развитых странах с высокой долей населения старческого возраста. К 2050 г. специалисты здравоохранения ВОЗ и Alzheimer's Disease

INTRODUCTION

Dementia is a complex progressive neurodegenerative disorder that accompanies the development of a number of cognitive and non-cognitive impairments. Today, one of the most common forms of advanced dementia throughout the world is considered being Alzheimer's disease (AD), which is a major public health problem worldwide [1]. Currently, there are more than 55 million people with a confirmed diagnosis of AD, living mainly in developed countries with a high proportion of elderly population. By 2050, WHO and Alzheimer's Disease International experts are expecting that the number of patients with this pathology will increase to 139 million people [2]. Besides, the

International прогнозируют увеличение числа пациентов с данной патологией до 139 млн чел. [2]. Кроме высокого уровня заболеваемости за последние годы увеличилось число случаев летального исхода от БА, которая является пятой по распространенности причиной смертности. Такой показатель является характерным для «болезней тысячелетия», например, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца или ишемического инсульта [3].

Характерной чертой БА, определяющей столь высокие показатели заболеваемости, летальности, а также сложности выбора тактик лечения, является комплексный патогенез, включающий ряд взаимосвязанных процессов [4], среди которых выделяют нейровоспаление, возникающее из-за высвобождения ряда определенных цитокинов (например ФНО- α), образование нейрофибриллярных агрегатов тау-белка, внеклеточное отложение β -амилоида ($A\beta$), митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс [5, 6]. В то же время одним из ведущих патофизиологических механизмов, приводящих к развитию нейродегенерации преимущественно в коре больших полушарий и гиппокампе, является апоптоз [7, 8]. Апоптоз характеризуется как морфологическими, так и биохимическими изменениями, происходящими внутри клетки под действием различных стимулов. В процессе апоптоза клетка начинает разрушаться «изнутри» за счет действия протеолитических ферментов – каспаз (в частности каспазы 3), отвечающих за реализацию апоптоза [9]. Однако, помимо непосредственного участия в апоптотическом процессе, каспазы способствуют образованию $A\beta$ из мембранного белка-предшественника амилоида и формированию конгломератов тау-белка, реализуя тем самым многофакторное влияние на патогенез БА [10].

Активация апоптоза происходит двумя путями: внешним и внутренним. Внешний путь апоптоза активируется извне клетки и часто индуцируется рецепторами фактора некроза опухоли (TNFR), имеющими в структуре домен FADD, а также некоторыми транскрипционными факторами, например, p53-зависимым регулятором апоптоза (PUMA) [11]. Внутренний путь апоптоза является нерепторно-опосредованным и инициируется внутриклеточными стимулами, связанными прежде всего с митохондриями клетки. Так, накопление $A\beta$ приводит к формированию митохондриальной поры переменной проницаемости, что сопровождается выходом из митохондрий проапоптотических молекул,

high morbidity rate, the number of deaths from AD, which is the fifth most common cause of death, has increased in recent years. Such a rate is characteristic of millennium diseases, such as arterial hypertension, coronary artery disease or ischemic stroke [3].

The peculiarity of AD, which determines such high rates of morbidity, mortality, as well as the complexity of the choice of a therapeutic tactics, is a multifacet pathogenesis, including several interrelated processes [4]: neuroinflammation due to the release of several specific cytokines (e.g., TNF- α), formation of tau-protein neurofibrillary aggregates, extracellular amyloid-beta ($A\beta$) deposition, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress [5, 6]. At the same time, apoptosis is one of the basic pathophysiological mechanisms leading to the development of neurodegeneration mainly in the cerebral cortex and hippocampus [7, 8]. Apoptosis is characterized by both morphological and biochemical changes inside the cell under the influence of various stimuli. During apoptosis, the cell begins to disintegrate inside due to the action of proteolytic enzymes – caspases (in particular caspase-3), providing the realization of apoptosis [9]. However, in addition to direct participation in the apoptotic process, caspases promote the formation of $A\beta$ from the cell membrane amyloid precursor protein and tau-protein aggregates, thereby influencing AD pathogenesis in a multifactorial manner [10].

Apoptosis activation occurs through two pathways: extrinsic and intrinsic. The extrinsic pathway of apoptosis is activated outside the cell and is often induced by tumor necrosis factor receptors (TNFR), which have FADD domain in their structure, as well as by some transcription factors, such as p53-upregulated modulator of apoptosis (PUMA) [11]. The intrinsic apoptotic pathway is non-receptor-mediated and is initiated by intracellular stimuli associated primarily with the cell's mitochondria. Thus, $A\beta$ accumulation leads to the formation of a mitochondrial pore of variable permeability, which is accompanied by release of proapoptotic molecules, such as cytochrome c and apoptosis-inducing factor (AIF), from mitochondria [12].

Given the neuronal death by apoptotic mechanisms is an integral part of AD pathophysiology, this process can be corrected pharmacologically by realizing one of the new strategies of AD pathogenetic therapy – apoptosis targeting. At present, a number of promising compounds are being studied in this context: filgrastim, epigallocatechin gallate, curcumin, nicergoline, minocycline [13]. Previous studies have demonstrated that trimethoxy-substituted

например цитохрома С и апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ) [12].

Учитывая, что гибель нейронов по механизмам апоптоза является неотъемлемой частью патофизиологии БА, данный процесс можно скорректировать фармакологически, реализуя одну из новых стратегий патогенетической терапии БА – целенаправленное воздействие на апоптоз. На данный момент в этом контексте изучается ряд перспективных соединений: филлагестин, эпигаллокатехин галлат, куркумин, ницерголин, миноциклин [13]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что триметокси-замещенные монокарбонильные аналоги куркумина подавляют амилоидогенез и активность холинэстеразы *in vitro* и способствуют восстановлению митохондриальной функции *in vivo*, что делает их перспективными объектами для дальнейшего изучения в качестве средств патогенетической терапии БА [14]. Учитывая предполагаемый политаргетный характер действия данных соединений, целесообразным представляется изучение влияния монокарбонильных куркуминоидов на ход реакций апоптоза в условиях БА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния новых монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакции апоптоза в головном мозге в условиях БА, вызванной введением фрагментов $A\beta_{1-42}$ в гиппокамп лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные. Экспериментальную модель БА воспроизводили на 50 половозрелых крысах-самках линии Wistar, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово». Во время проведения исследования все животные содержались в помещениях лаборатории живых систем Пятигорского медико-фармацевтического института (ПМФИ) при контролируемых условиях окружающей среды: нормальном атмосферном давлении, температуре воздуха 22–24 °С, влажности воздуха 55–75 % и 12-часовом цикле день/ночь. Оперативные манипуляции выполнены под хлоралгидратной анестезией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата (PanReac AppliChem, Испания) в дозе 350 мг/кг). Эвтаназию животных осуществляли после анестезии и забора биоматериала путем цервикальной дислокации. Концепция работы была одобрена Локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол от 07.07.2023 № 8).

monocarbonyl analogues of curcumin inhibit amyloidogenesis and cholinesterase activity *in vitro* and promote the restoration of mitochondrial function *in vivo*, which makes them promising objects for further study as agents of pathogenetic therapy of AD [14]. Considering the supposed multitarget action of these compounds, it is reasonable to study the effect of monocarbonyl curcuminoids on the course of apoptotic response in AD.

AIM OF THE RESEARCH

Study of the effect of new monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the apoptotic response in the brain under experimental AD simulated by injection of $A\beta_{1-42}$ fragments into the hippocampus of laboratory animals.

MATERIALS AND METHODS

Experimental animals. The experimental model of AD was reproduced on 50 mature female Wistar rats obtained from the Rappolovo laboratory animal nursery. During the study, all animals were kept in the premises of the laboratory of living systems of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (PMPHI) under controlled environmental conditions: normal atmospheric pressure, air temperature 22–24 °C, air humidity 55–75% and 12-hour day/night cycle. Surgical manipulations were performed under chloral hydrate anesthesia (intraperitoneal injection of chloral hydrate (PanReac AppliChem, Spain) at a dose of 350 mg/kg). Animals were removed from the experiment after anesthesia and biomaterial collection via cervical dislocation. The concept of the study was approved by the Local Ethical Committee of PMPHI (protocol of 07.07.2023 No. 8). The study met the principles of EU Directive 2010/63 and ARRIVE 2.0.

Study design. All animals were divided into 5 groups of 10 animals each: sham-operated animals (SHAM) – a group of rats without pathology, negative control (NC) – a group of animals with simulated AD that were not treated and 3 groups of animals with simulated AD that received the reference drug and the substances studied.

The number of animals in the group was calculated according to the formula

$$n = (0.05t \cdot Sd)^2 / d^2,$$

where 0.05t – variance of differences between groups at $p = 0.05$;

Sd – variance of differences between groups;

d – mean difference when the expected value is significant.

Исследование соответствовало положениям Директивы ЕС 2010/63 и принципам ARRIVE 2.0.

Дизайн исследования. При подготовке эксперимента все животные были разделены на 5 групп по 10 особей: ложнооперированные животные (ЛО) – группа крыс без патологии, негативный контроль (НК) – группа животных с модельной патологией, которым лечебные мероприятия не проводились, и 3 группы животных с воспроизведенной БА, получавшие референтный препарат и исследуемые вещества.

Количество животных в группе рассчитывали по формуле

$$n = (0.05t \cdot Sd)^2 / d^2,$$

где $0.05t$ – дисперсия межгрупповых различий при $p = 0.05$;

Sd – дисперсия межгрупповых различий;

d – средняя разница, когда ожидаемая величина является значимой.

Принимая, что $n > 30$, $t = 2$, $Sd = 3$ и $d = 2$, рассчитанное значение n составляет не менее 9 особей в одной группе [15].

Введение изучаемых веществ и референта осуществляли после моделирования БА на протяжении 30 дней. По завершении курса лечения у крыс осуществляли забор биоматериала (кора больших полушарий и гиппокамп), в котором определяли концентрацию биомаркеров апоптоза: АИФ, активная форма каспазы 3, цитохром С и проапоптотический белок PUMA.

Исследуемые соединения. (1E,4E)-1,5-бис-(3,4,5-триметоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (шифр AZBAX4) и (1E,4E)-1,5-бис-(2,4,6-триметоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (шифр AZBAX6) были получены на кафедре органической химии ПМФИ. В качестве препарата сравнения использовали донепезил (Алзепил®, ЗАО «Фармацевтический завод Эгис», Россия). Введение анализируемых веществ и референта производили через атравматичный пероральный зонд однократно в течение суток в дозах 20 мг/кг (исследуемые соединения) и 50 мг/кг соответственно [14].

Экспериментальная модель БА. БА моделировали путем внутригиппокампальной инъекции агрегатов $A\beta_{1-42}$, полученных в ходе непрерывного перемешивания раствора $A\beta_{1-42}$ в смеси фосфатный буфер (pH = 7.4)/диметилсульфоксид в соотношении 10:1. Далее крыс анестезировали, скальпировали теменную область и фиксировали в стереотаксической установке. Агрегаты $A\beta_{1-42}$ вводили в конечной концентрации 1 ммоль/л в объеме 2 мкл с применением микродозатора и иглы G30 согласно следующим коор-

Assuming that $n > 30$, $t = 2$, $Sd = 3$ and $d = 2$, the calculated value of n is at least 9 individuals in one group [15].

Administration of the studied substances and the reference drug was carried out after simulating AD for 30 days. At the end of the treatment course, samples was collected from rats (cerebral cortex and hippocampus), and the concentration of apoptosis biomarkers was determined: AIF, active form of caspase-3, cytochrome c and PUMA proapoptotic protein.

Studied compounds. (1E,4E)-1,5-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one (code named AZBAX4) and (1E,4E)-1,5-bis(2,4,6-trimethoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one (code named AZBAX6) were obtained at the Department of Organic Chemistry, PMPHI. Donepezil (Alzepil®, Pharmaceutical Plant Egis, CJSC, Russia) was used as a reference drug. The studied substances and the reference drug were administered through an atraumatic oral tube once a day at doses of 20 mg/kg (test compounds) and 50 mg/kg, respectively [14].

Experimental model of AD. AD was simulated by intrahippocampal injection of $A\beta_{1-42}$ aggregates obtained by continuous stirring of $A\beta_{1-42}$ solution in phosphate buffer (pH = 7.4)/dimethyl sulfoxide mixture at a ratio of 10:1. Then rats were anesthetized, the parietal region was scalped and fixed in a stereotaxic device. $A\beta_{1-42}$ aggregates were injected at a final concentration of 1 mmol/l in a volume of 2 μ l using a microdosing device and a G30 needle according to the following landmarks: anteroposterior – 3.8 mm, medial-lateral – 2 mm, dorsal-ventral – 2.6 mm from the bregma, which corresponded to the hippocampal region CA1. The needle was left in the injection site for 5 min, then the tissue topography was restored and a wound was sutured. A suture was treated with a 10% povidone iodine solution [16, 17].

Preparation of samples for analysis. On the 30th day of the study, the animals were decapitated, and then the brain was extracted and placed in a water bath at a temperature of 4°C. Next, the brain was dissected with a scalpel along the central sulcus, separating the hippocampus and the cerebral cortex, which were mechanically homogenized in a cold buffer solution of a 0.1% solution of bovine serum albumin (Sigma-Aldrich, Germany) + 215 mmol mannitol (Sigma-Aldrich, Germany) + 1 mmol sodium ethylene glycol tetraacetate (Sigma-Aldrich, Germany) + 75 mmol sucrose (Sigma-Aldrich, Germany) + 20 mmol 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (Sigma-Aldrich, Germany) (the tissue

динам: переднезадняя – 3.8 мм, медиально-латеральная – 2 мм, дорсально-вентральная – 2.6 мм от брегмы, что соответствовало региону СА1 гиппокампа. Иглу оставляли в месте введения 5 мин, после чего восстанавливали топографию тканей и ушивали рану. Шов обрабатывали 10% раствором повидон-йода [16, 17].

Подготовка биоматериала для анализа.

На 30-й день исследования животных декапитировали, затем извлекали головной мозг, который помещали на водяную баню с температурой 4 °C. После его иссекали скальпелем по средней борозде, отделяя гиппокамп и кору больших полушарий, которые механически гомогенизировали в холодном буферном растворе, состоящем из 0.1% раствора бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, Германия) + 215 ммоль маннита (Sigma-Aldrich, Германия) + 1 ммоль этиленгликольтетраацетата натрия (Sigma-Aldrich, Германия) + 75 ммоль сахарозы (Sigma-Aldrich, Германия) + 20 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты (Sigma-Aldrich, Германия) (соотношение масса ткани/объем буферного раствора составляло 1:7). Полученный гомогенат затем центрифугировали при 10 000 g в течение 15 мин. В полученном супернатанте методом иммуноферментного анализа оценивали изменение биомаркеров апоптоза.

Оценка изменения концентрации биомаркеров апоптоза. Концентрацию АИФ, каспазы 3, цитохрома С и белка PUMA в гиппокампе и коре больших полушарий крыс определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием видоспецифичных наборов реактивов. Наборы для анализа были предоставлены Cloud-Clone Corp. (США). Ход анализа соответствовал рекомендациям производителя. Аналитический сигнал регистрировали с применением микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия).

Статистический анализ. Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса StatPlus 7.0 (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные были проверены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка, однородность дисперсий определяли в тесте Левена. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы ANOVA с пост-тестом Тьюки и непараметрические методы статического анализа – тест Краскела – Уоллиса с пост-парным сравнением в тесте Данна. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

weight/volume of the buffer solution ratio was 1:7). The obtained homogenate was then centrifuged at 10 000 g for 15 min. The change in apoptosis biomarkers was assessed in the obtained supernatant by enzyme immunoassay.

Assessment of changes in the concentration of apoptosis biomarkers. The concentration of AIF, caspase-3, cytochrome c, and PUMA protein in the hippocampus and cerebral cortex of rats was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay using species-specific reagent kits. The assay kits were provided by Cloud-Clone Corp. (USA). The course of the analysis corresponded to the manufacturer's recommendations. The analytical signal was recorded using an Infinite F50 microplate reader (Tecan, Austria).

Statistical analysis. The results were processed by methods of variation statistics using the capabilities of StatPlus 7.0 software package (AnalystSoft Inc., USA, license 16887385). The obtained data were checked for the normality of distribution according to the Shapiro-Wilk test, the equality of variances was determined in the Levene's test. To compare groups of means, parametric the ANOVA with the Tukey's post-hoc test and nonparametric the Kruskal-Wallis test followed by Dunn's post-hoc pairwise comparisons. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Effect of monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the intrinsic apoptotic pathway in the hippocampus of rats with AD.

When analyzing the changes in the concentration of biomarkers of the intrinsic pathway of apoptosis in the rat hippocampus, a significant decrease in the level of AIF was detected in the administration of compounds AZBAX4 (–31.1% ($p < 0.05$) of NC), AZBAX6 (–15.3% ($p < 0.05$) of NC) and donepezil (–14.5% ($p < 0.05$) of NC). The cytochrome c concentration has also decreased when animals were administered AZBAX4 – by 43.5% ($p < 0.05$) of NC, AZBAX6 – by 35.6% ($p < 0.05$) of NC and donepezil – by 34.5% ($p < 0.05$) of NC. The AIF and cytochrome c concentration in rats treated with AZBAX4 was lower than in animals injected with donepezil by 19.3% ($p < 0.05$) and 13.8% ($p < 0.05$), respectively, and in animals treated with AZBAX6 – by 19.6% ($p < 0.05$) and 22.7% ($p < 0.05$), respectively. It is also worth noting that the AIF and cytochrome c concentration in the hippocampus of the NC group was 2.6-fold ($p < 0.05$) and 4.9-fold ($p < 0.05$), respectively, higher in the SHAM group (Fig. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакций внутреннего апоптотического пути в гиппокампе крыс с БА. При проведении анализа изменения концентрации биомаркеров внутреннего пути апоптоза в гиппокампе крыс было выявлено значимое снижение уровня АИФ на фоне применения соединений AZBAX4 (–31.1 % ($p < 0.05$) от НК), AZBAX6 (–15.3 % ($p < 0.05$) от НК) и донепезила (–14.5 % ($p < 0.05$) от НК). При этом концентрация цитохрома С также снизилась при введении животным AZBAX4 – на 43.5 % ($p < 0.05$) от НК, AZBAX6 – на 35.6 % ($p < 0.05$) от НК и донепезила – на 34.5 % ($p < 0.05$) от НК. Содержание АИФ и цитохрома С у крыс, получавших AZBAX4, было ниже такового у животных, которым вводили донепезил, на 19.3 % ($p < 0.05$) и 13.8 % ($p < 0.05$) соответственно, а также у животных, получавших AZBAX6, – на 19.6 % ($p < 0.05$) и 22.7 % ($p < 0.05$) соответственно. Также стоит отметить, что содержание АИФ и цитохрома С в гиппокампе группы НК крыс превосходило показатели ЛО животных в 2.6 раза ($p < 0.05$) и 4.9 раза ($p < 0.05$) соответственно (рис. 1).

Effect of monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the intrinsic apoptotic pathway in the cerebral cortex of rats with AD.

In the cerebral cortex, there was an increase in the concentration of AIF and cytochrome c in the NC group by 5.4-fold ($p < 0.05$) and 5.7-fold ($p < 0.05$), respectively, in comparison to the SHAM group. When AZBAX4 was administered, AIF and cytochrome c concentrations were significantly lower than in the untreated animal by 31.8% ($p < 0.05$) and 31.4% ($p < 0.05$), respectively. The following results were obtained in the group of animals receiving the reference drug: the levels of AIF and cytochrome c decreased by 31.9% ($p < 0.05$) and 31.4% ($p < 0.05$) compared to the group of untreated animals (Fig. 2), respectively. In the AZBAX6 administration, the AIF concentration decreased compared to the NC group by 30.3% ($p < 0.05$), the cytochrome c concentration – by 32.5% ($p < 0.05$). At the same time, the AIF and cytochrome c concentration in the AZBAX4 group was significantly lower than in rats of the donepezil group – by 30.6% ($p < 0.05$) and 36.2% ($p < 0.05$), respectively, and the AZBAX6 group – by 32.2% ($p < 0.05$) and 35.1% ($p < 0.05$), respectively.

Effect of monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the extrinsic apoptotic

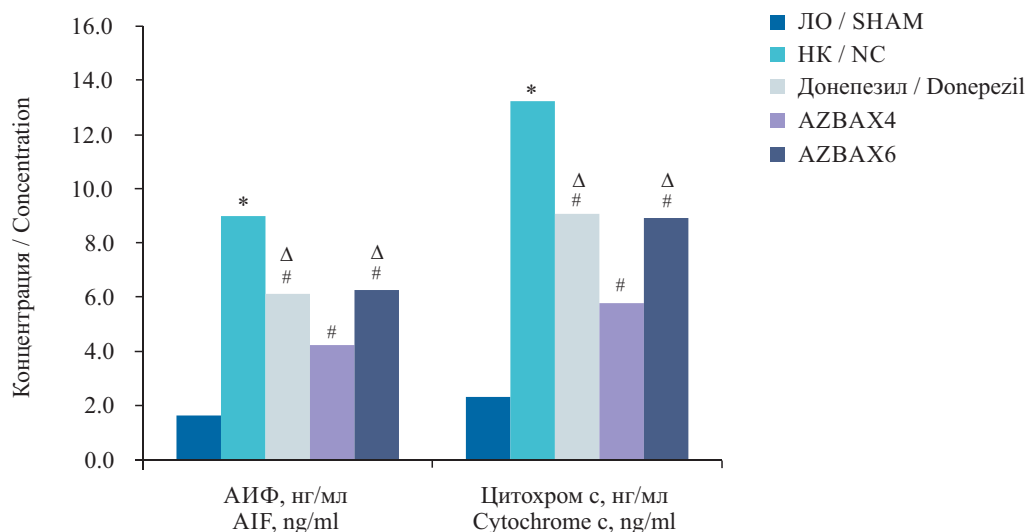


Рис. 1. Влияние монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакций внутреннего апоптотического пути в гиппокампе крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера (ЛО – ложнооперированные животные;

НК – негативный контроль; Донепезил – группа животных, получавшая донепезил; AZBAX4 – группа животных, получавшая AZBAX 4; AZBAX6 – группа животных, получавшая AZBAX6; АИФ – апоптоз-индуцирующий фактор; * достоверно относительно ЛО крыс (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$); # достоверно относительно группы НК (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$); Δ достоверно относительно группы крыс, получавших AZBAX4 (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$)

Fig. 1. Effect of monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the intrinsic apoptotic pathway in the hippocampus of rats with experimental Alzheimer's disease (SHAM – sham-operated animals; NC – negative control; Donepezil – group of animals receiving donepezil; AZBAX4 – group of animals receiving AZBAX 4; AZBAX6 – group of animals receiving AZBAX6; AIF – apoptosis-inducing factor; * significantly compared with the SHAM group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$); # significantly, compared with the NC group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$); Δ significantly compared with the AZBAX4 group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$)

Влияние монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакций внутреннего апоптотического пути в коре больших полушарий крыс с БА. В коре больших полушарий головного мозга наблюдалось повышение концентрации АИФ и цитохрома С в группе НК в 5.4 раза ($p < 0.05$) и в 5.7 раза ($p < 0.05$), в сравнении с показателями ЛО крыс соответственно. При введении AZBAX4 концентрация АИФ и цитохрома С была достоверно ниже, чем в группе нелеченых животных, на 31.8 % ($p < 0.05$) и 31.4 % ($p < 0.05$) соответственно. В группе животных, получавших референт, были получены следующие результаты: уровень АИФ и цитохрома С снижался на 31.9 % ($p < 0.05$) и на 31.4 % ($p < 0.05$) относительно группы нелеченых животных (рис. 2) соответственно. Показатели, полученные при применении AZBAX6: концентрация АИФ снизилась по отношению к группе НК на 30.3 % ($p < 0.05$), цитохрома С – на 32.5 % ($p < 0.05$). При этом содержание АИФ и цитохрома С в группе животных, получавших AZBAX4, было достоверно ниже, чем у крыс, которым вводили донепезил – на 30.6 % ($p < 0.05$) и 36.2 % ($p < 0.05$) соответственно, и животных, получавших AZBAX6, – на

pathway in the hippocampus of rats with AD. Based on the results of the experiment (Fig. 3), we have found that the levels of caspase 3 and PUMA in the NC group were 4.1-fold ($p < 0.05$) and 5.0-fold ($p < 0.05$) higher, respectively, compared to the SHAM group. Analyzing the data obtained during administration of the studied substances, it was found that in the AZBAX4 administration the concentration of caspase 3 and PUMA was lower than in the NC group by 48.1% ($p < 0.05$) and 36.3% ($p < 0.05$), respectively. At the same time, in animals treated with the AZBAX6 compound, the caspase 3 and PUMA protein concentration in hippocampal tissue decreased compared to untreated rats by 48.6% ($p < 0.05$) and 34.3% ($p < 0.05$), respectively. The donepezil administration led to a 46.4% ($p < 0.05$) decrease (compared to the NC group) in the concentration of caspase 3 apoptosis biomarkers, and a 30.5% ($p < 0.05$) decrease ($p < 0.05$) in PUMA.

Effect of monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the extrinsic apoptotic pathway in the cerebral cortex of rats with AD. When analyzing changes in the concentration of biomarkers of the external apoptotic pathway in the cerebral cortex of rats with AD (Fig. 4), it was

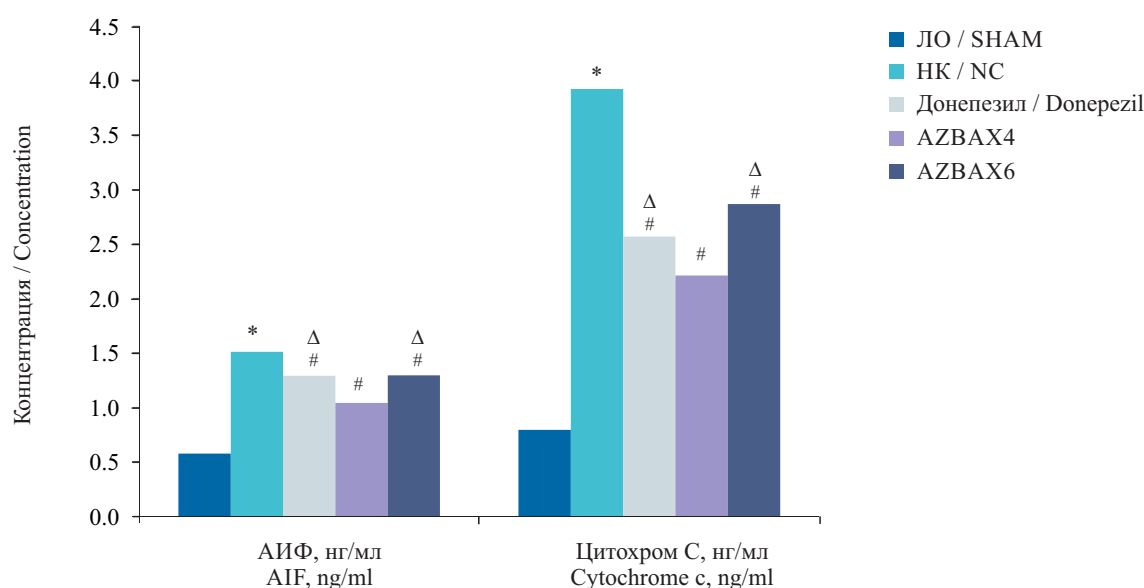


Рис. 2. Влияние монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакций внутреннего апоптотического пути в коре больших полушарий крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера (ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; Донепезил – группа животных, получавшая донепезил; AZBAX4 – группа животных, получавшая AZBAX4; AZBAX6; АИФ – апоптоз-индуцирующий фактор; * достоверно относительно ЛО крыс (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$); # достоверно относительно группы НК (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$); Δ достоверно относительно группы крыс, получавших AZBAX4 (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$)

Fig. 2. Effect of monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the intrinsic apoptotic pathway in the cerebral cortex of rats with experimental Alzheimer's disease (SHAM – sham-operated animals; NC – negative control; Donepezil – group of animals receiving donepezil; AZBAX4 – group of animals receiving AZBAX4; AZBAX6 – group of animals receiving AZBAX6; AIF – apoptosis-inducing factor; * significantly compared with the SHAM group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$); # significantly compared with the NC group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$); Δ significantly compared with the AZBAX4 group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$)

32.2 % ($p < 0.05$) и 35.1 % ($p < 0.05$) соответственно.

Влияние монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакций внешнего апоптотического пути в гиппокампе крыс с БА. По результатам данного экспериментального блока (рис. 3) было установлено, что уровень каспазы 3 и PUMA в группе НК превосходил показатели ЛО животных в 4.1 раза ($p < 0.05$) и в 5.0 раза ($p < 0.05$) соответственно. Анализируя данные, полученные при введении исследуемых веществ, было установлено, что на фоне применения AZBAX4 концентрация каспазы 3 и PUMA была ниже, чем в группе НК, на 48.1 % ($p < 0.05$) и 36.3 % ($p < 0.05$) соответственно. В то же время у животных, получавших соединение AZBAX6, содержание каспазы 3 и белка PUMA в ткани гиппокампа уменьшилось по отношению к нелеченым крысам на 48.6 % ($p < 0.05$) и 34.3 % ($p < 0.05$) соответственно. Применение донепезила приводило к снижению (относительно группы НК) концентрации биомаркеров апоптоза каспазы 3 на 46.4 % ($p < 0.05$), PUMA – на 30.5 % ($p < 0.05$).

Влияние монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакций внешнего апоптотического пути в коре боль-

found that the level of caspase-3 and PUMA protein in the NC group exceeded the indicators of SHAM group by 10.2 times ($p < 0.05$) and 6.8 times ($p < 0.05$), respectively. The concentration of caspase-3 in the administration of AZBAX4 and AZBAX6 decreased compared to the NC group by 48.1% ($p < 0.05$) and by 48.6% ($p < 0.05$), whereas in the administration of donepezil, this indicator decreased by 46.4% ($p < 0.05$). The PUMA protein concentration in the groups of animals treated with AZBAX4 and AZBAX6 was 36.3% ($p < 0.05$) and 34.3% ($p < 0.05$) lower than in the group of untreated rats. In the administration of the reference drug, the concentration of PUMA decreased by 30.5% ($p < 0.05$) in comparison with the same indicator of the NC group.

DISCUSSION

Currently, the development of approaches to the AD treatment, which could stop or modify the course of the pathologic process, is a complex medical task. At present, the issue of developing new multitargeted agents for pathogenetic therapy of AD is acute. Among such promising compounds we can single out a group of monocarbonyl analogues of curcumin or diarylpentanoids characterized by relatively high neuroprotective potential. Thus,

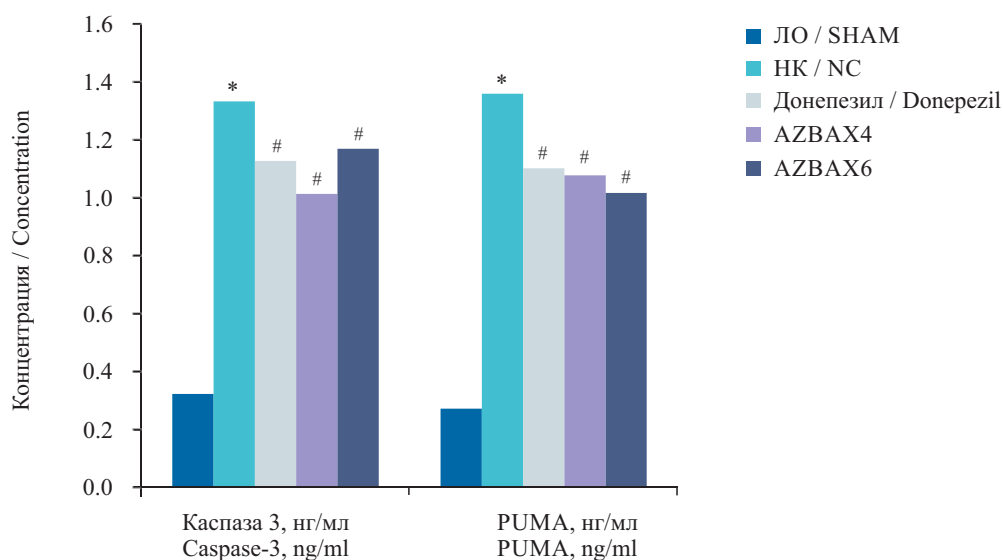


Рис. 3. Влияние монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакций внешнего апоптотического пути в гиппокампе крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера (ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; Донепезил – группа животных, получавшая донепезил; AZBAX4 – группа животных, получавшая AZBAX4; AZBAX6 – группа животных, получавшая AZBAX6; * достоверно относительно ЛО крыс (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$); # достоверно относительно группы НК (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$))

Fig. 3. Effect of monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the extrinsic apoptotic pathway in the hippocampus of rats with experimental Alzheimer's disease (SHAM – sham-operated animals; NC – negative control; Donepezil – group of animals receiving donepezil; AZBAX4 – group of animals receiving AZBAX4; AZBAX6 – group of animals receiving AZBAX6; *significantly compared to the SHAM group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$); #significantly compared to the NC group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$))

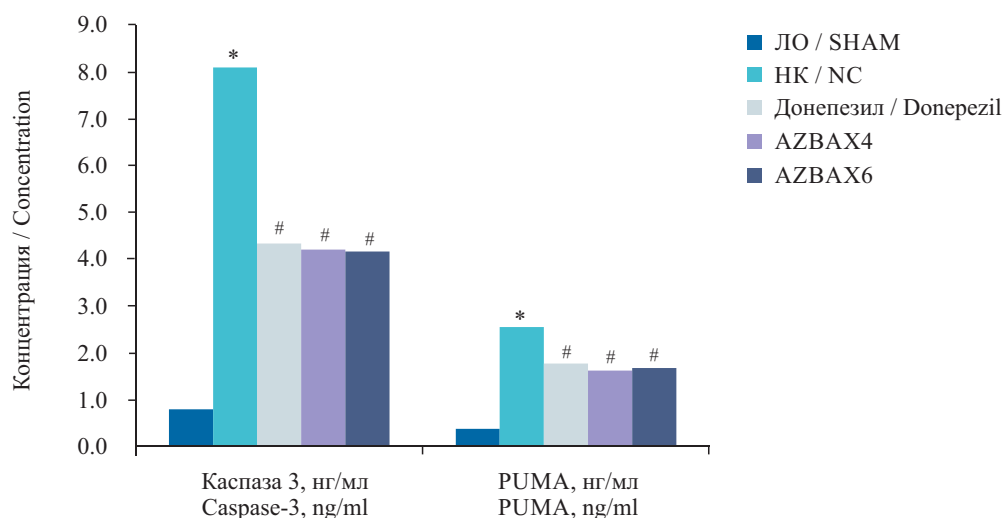


Рис. 4. Влияние монокарбонильных аналогов куркумина на изменение реакций внешнего апоптотического пути в коре больших полушарий крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера (ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; Донепезил – группа животных, получавшая донепезил; AZBAX4 – группа животных, получавшая AZBAX4; AZBAX6 – группа животных, получавшая AZBAX6; * достоверно относительно ЛО крыс (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$); # достоверно относительно группы НК (ANOVA, тест Тьюки, $p < 0.05$))

Fig. 4. Effect of monocarbonyl analogues of curcumin on changes in the extrinsic apoptotic pathway in the cerebral cortex of rats with experimental Alzheimer's disease (SHAM – sham-operated animals; NC – negative control; Donepezil – group of animals receiving donepezil; AZBAX4 – group of animals receiving AZBAX4; AZBAX6 – group of animals receiving AZBAX6; *significantly compared to the SHAM group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$); #significantly compared to the NC group (ANOVA, Tukey's test, $p < 0.05$))

ших полушарий крыс с БА. При проведении анализа изменения концентрации биомаркеров внешнего апоптотического пути в коре больших полушарий у крыс с БА (рис. 4) было установлено, что уровень каспазы 3 и белка PUMA в группе НК превосходил показатели ЛО животных в 10.2 раза ($p < 0.05$) и 6.8 раза ($p < 0.05$) соответственно. Далее продемонстрировано, что концентрация каспазы 3 при введении AZBAX4 и AZBAX6 снижалась относительно группы НК на 48.1 % ($p < 0.05$) и на 48.6 % ($p < 0.05$), тогда как на фоне введения донепезила данный показатель уменьшился на 46.4 % ($p < 0.05$). Содержание белка PUMA в группах животных, получавших AZBAX4 и AZBAX6, было на 36.3 % ($p < 0.05$) и 34.3 % ($p < 0.05$) ниже, чем в группе нелеченых крыс. На фоне введения референта концентрация PUMA снизилась на 30.5 % ($p < 0.05$) в сравнении с аналогичным показателем группы НК.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время разработка подходов к лечению БА, которые могли бы остановить или модифицировать течение патологического процесса, является сложной медицинской задачей. На сегодняшний момент остро стоит вопрос о разработке новых политаргетных средств для

Hussain et al. (2021) demonstrated that some monocarbonyl curcuminoids have anticholinesterase activity both *in vitro* and *in vivo* in a model of AD induced by administration of scopolamine [18]. Our study showed that the administration of monocarbonyl curcuminoids code named AZBAX4 and AZBAX6 contributed to a decrease in the level of the main biomarkers of apoptosis in the cerebral cortex and hippocampus in rats with experimental AD in a sporadic manner. Such changes may reflect significant effects of the analyzed compounds on the course of apoptotic response, affecting both the intrinsic and extrinsic apoptotic pathway. At the same time, the decrease in the intensity of reactions of the extrinsic apoptotic pathway can be concluded by the decrease of the AIF and cytochrome c concentration, which may indirectly reflect the previously described effect of the analyzed compounds on the functional state of cell mitochondria [14]. It is known that the formation of mitochondrial pro-apoptotic molecules of AIF and cytochrome c is closely related to the intensity of oxidative phosphorylation (OXPHOS) reactions in the mitochondrial respiratory chain. In fact, both molecules are highly conserved proteins performing functions of oxidoreductase; whose deletion from the OXPHOS chain activates a series of enzymes – effectors of

патогенетической терапии БА. Среди таких перспективных соединений можно выделить группу монокарбонильных аналогов куркумина или диарилпентаноидов, отличающихся относительно высоким нейропротекторным потенциалом. Так, Н. Hussain et al. (2021) продемонстрировали, что некоторые монокарбонильные куркуминоиды обладают антихолинэстеразной активностью как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* на модели БА, вызванной курсовым введением скополамина [18]. Проведенное исследование показало, что применение монокарбонильных куркуминоидов под шифрами AZBAX4 и AZBAX6 способствовало снижению уровня основных биомаркеров апоптоза в коре больших полушарий и гиппокампе у крыс с экспериментальной БА спорадического типа. Подобные изменения могут отражать значимое воздействие анализируемых соединений на течение реакций апоптоза, затрагивая при этом внутренний и внешний апоптотический путь. При этом о снижении интенсивности реакций внутреннего пути апоптоза можно судить по уменьшению концентрации АИФ и цитохрома С, что косвенно может отражать описанное ранее влияние анализируемых соединений на функциональное состояние митохондрий клетки [14]. Известно, что образование митохондриальных проапоптотических молекул АИФ и цитохрома С тесно связано с интенсивностью реакций окислительного фосфорилирования, происходящих в митохондриальной дыхательной цепи. Фактически обе молекулы представляют собой высококонсервативные белки, выполняющие оксидоредуктазные функции, при делеции которых из цепи ОXPHOS активируется ряд ферментов – эффекторов апоптоза, например, эндонуклеаза G, вызывающая разрывы нити ДНК и гибель клетки [19]. Кроме того, как показали N. Novo et al. (2022), АИФ *per se* обладает эндонуклеазной активностью и может инициировать разрывы ДНК без участия специфических эндонуклеаз [20]. При этом, как показала оценка влияния анализируемых веществ на изменение митохондриальной функции у крыс с БА, соединение AZBAX4 проявляло более выраженное митохондриально-ориентированное действие, чем вещество AZBAX6 и референт донепезил [14], что может объяснить достоверное уменьшение интенсивности реакций внутреннего пути апоптоза у крыс, получавших AZBAX4, по отношению к животным, которым вводили донепезил и AZBAX6.

Внешний путь апоптоза непосредственно связан с активацией TRAIL –рецепторов «смерти» с

apoptosis such as endonuclease G, which causes DNA strand breaks and cell death [19]. In addition, as shown by Novo et al. (2022), AIF has endonuclease activity *per se* and can initiate DNA breaks without the participation of specific endonucleases [20]. At the same time, the assessment of the effect of the analyzed substances on changes in mitochondrial function in rats with AD showed the compound AZBAX4 exhibited a more pronounced mitochondria-oriented effect than the substance AZBAX6 and the reference drug, donepezil [14], which can explain the significant decrease in the intensity of reactions of the intrinsic apoptotic pathway in rats treated with AZBAX4 in relation to animals who received donepezil and AZBAX6.

The extrinsic pathway of apoptosis is directly related to the activation of TRAIL death receptors, followed by initiating a cascade of reactions PUMA → caspase-12 → caspase-3 and DNA strand breaks [13]. Considering that the main ligand of TRAIL receptors is TNF-α, the decrease in the intensity of caspase-dependent apoptosis under the action of the analyzed substances may be associated with a decrease in the concentration of this cytokine, which was also demonstrated in earlier studies [21]. An important feature of the action of the monocarbonyl analogues of curcumin studied is the inhibition of apoptotic response both in the hippocampus and in cerebral cortex, which can serve as a predisposing factor for the restoration of cognitive functions [22].

CONCLUSION

The study showed that the use of monocarbonyl analogues of curcumin AZBAX4 and AZBAX6 contributes to a decrease in the intensity of apoptotic response in the tissue of the hippocampus and cerebral cortex in rats with experimental AD. In addition, the compound AZBAX4 possessed the most pronounced antiapoptotic potential, in administration of which, the indicators characterizing the activity of the intrinsic apoptotic pathway were significantly lower than in the administration of AZBAX6 and donepezil.

Author contributions. The two authors contributed equally to the conception, research and preparation of the article, and read and approved the final version before publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

последующей инициацией каскада реакций $\text{PUMA} \rightarrow \text{каспаза 12} \rightarrow \text{каспаза 3}$ и разрывами в цепи ДНК [13]. Учитывая, что основным лигандом рецепторов TRAIL является ФНО- α , уменьшение интенсивности каспаза-зависимого апоптоза под действием анализируемых веществ может быть связано с уменьшением содержания данного цитокина, что также было продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях [21]. Важной особенностью действия исследуемых монокарбонильных аналогов куркумина является подавление реакций апоптоза, как в гиппокампе, так и в коре больших полушарий, что может служить предрасполагающим фактором для восстановления когнитивных функций [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что курсовое применение монокарбонильных аналогов

куркумина AZBAH4 и AZBAH6 способствует уменьшению интенсивности реакций апоптоза в ткани гиппокампа и коры больших полушарий у крыс с экспериментальной БА. При этом наиболее выраженным антиапоптотическим потенциалом обладало соединение AZBAH4, при введении которого показатели, характеризующие активность внутреннего апоптотического пути, были достоверно ниже, чем в случае применения AZBAH6 и донепезила.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhapola R., Hota S.S., Sarma P. et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease // *Inflammopharmacology*. 2021;29(6):1669-1681. DOI: 10.1007/s10787-021-00889-6.
2. Serrano-Pozo A., Growdon J.H. Is Alzheimer's disease risk modifiable? // *J. Alzheimer's Dis.* 2019;67(3):795-819. DOI: 10.3233/JAD181028.
3. 2022 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer's Dement.* 2022;18(4):700-789. DOI: 10.1002/alz.12638.
4. Barage S.H., Sonawane K.D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease // *Neuropeptides*. 2015;52:1-18. DOI: 10.1016/j.npep.2015.06.008.
5. Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M. et al. Alzheimer's disease // *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
6. Song L., Yao L., Zhang L. et al. Schizandrol A protects against A β 1-42-induced autophagy via activation of PI3K/AKT/mTOR pathway in SH-SY5Y cells and primary hippocampal neurons // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2020;393(9):1739-1752. DOI: 10.1007/s00210-019-01792-2.
7. Thakur S., Dhapola R., Sarma P. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current progress in molecular signaling and therapeutics // *Inflammation*. 2023;46(1):1-17. DOI: 10.1007/s10753-022-01721-1.
8. Wang H., Sun M., Li W. et al. Biomarkers associated with the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Front. Cell. Neurosci.* 2023;17:1279046. DOI: 10.3389/fncel.2023.1279046.
9. Paquet C., Nicoll J.A., Love S. et al. Downregulated apoptosis and autophagy after anti-A β immunotherapy in Alzheimer's disease // *Brain Pathol.* 2018;28(5):603-610. DOI: 10.1111/bpa.12567.
10. Morley J.E., Farr S.A., Nguyen A.D. Alzheimer disease // *Clin. Geriatr. Med.* 2018;34(4):591-601. DOI: 10.1016/j.cger.2018.06.006.

REFERENCES

1. Dhapola R., Hota S.S., Sarma P. et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. 2021;29(6):1669-1681. DOI: 10.1007/s10787-021-00889-6.
2. Serrano-Pozo A., Growdon J.H. Is Alzheimer's disease risk modifiable? *J. Alzheimer's Dis.* 2019;67(3):795-819. DOI: 10.3233/JAD181028.
3. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2022;18(4):700-789. DOI: 10.1002/alz.12638.
4. Barage S.H., Sonawane K.D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015;52:1-18. DOI: 10.1016/j.npep.2015.06.008.
5. Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M. et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
6. Song L., Yao L., Zhang L. et al. Schizandrol A protects against A β 1-42-induced autophagy via activation of PI3K/AKT/mTOR pathway in SH-SY5Y cells and primary hippocampal neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2020;393(9):1739-1752. DOI: 10.1007/s00210-019-01792-2.
7. Thakur S., Dhapola R., Sarma P. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current progress in molecular signaling and therapeutics. *Inflammation*. 2023;46(1):1-17. DOI: 10.1007/s10753-022-01721-1.
8. Wang H., Sun M., Li W. et al. Biomarkers associated with the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front. Cell. Neurosci.* 2023;17:1279046. DOI: 10.3389/fncel.2023.1279046.
9. Paquet C., Nicoll J.A., Love S. et al. Downregulated apoptosis and autophagy after anti-A β immunotherapy in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2018;28(5):603-610. DOI: 10.1111/bpa.12567.
10. Morley J.E., Farr S.A., Nguyen A.D. Alzheimer disease. *Clin. Geriatr. Med.* 2018;34(4):591-601. DOI: 10.1016/j.cger.2018.06.006.

11. Sugiura R., Satoh R., Takasaki T. ERK: A double-edged sword in cancer. ERK-dependent apoptosis as a potential therapeutic strategy for cancer // *Cells*. 2021;10(10):2509. DOI: 10.3390/cells10102509.
12. Erekat N.S. Apoptosis and its therapeutic implications in neurodegenerative diseases // *Clin. Anat.* 2022;35(1):65-78. DOI: 10.1002/ca.23792.
13. Kumari S., Dhapola R., Reddy D.H. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues // *Apoptosis*. 2023;28(7-8):943-957. DOI: 10.1007/s10495-023-01848-y.
14. Поздняков Д.И., Вихорь А.А., Руковицина В.М., Оганесян Э.Т. Коррекция митохондриальной дисфункции триметокси-замещенными монокарбонильными аналогами куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера // *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):471-481. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-471-481.
15. Mead R., Gilmour S.G., Mead A. *Statistical Principles for the Design of Experiments: Applications to Real Experiments*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2012.
16. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2007.
17. Rosales-Corral S.A., Lopez-Armas G., Cruz-Ramos J. et al. Alterations in lipid levels of mitochondrial membranes induced by amyloid- β : a protective role of melatonin // *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2012;2012:459806. DOI:10.1155/2012/459806.
18. Hussain H., Ahmad S., Shah S.W.A. et al. Neuroprotective potential of synthetic mono-carbonyl curcumin analogs assessed by molecular docking studies // *Molecules*. 2021;26(23):7168. DOI: 10.3390/molecules26237168.
19. Zong L., Liang Z. Apoptosis-inducing factor: a mitochondrial protein associated with metabolic diseases – a narrative review // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2023;13(3):609-622. DOI: 10.21037/cdt-23-123.
20. Novo N., Romero-Tamayo S., Marcuello C. et al. Beyond a platform protein for the degradosome assembly: The Apoptosis-Inducing Factor as an efficient nuclease involved in chromatinolysis // *PNAS Nexus*. 2022;2(2):pgac312. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgac312.
21. Вихорь А.А., Поздняков Д.И. Коррекция реакции нейровоспаления монокарбонильными аналогами куркумина в клетках гиппокампа и коры больших полушарий головного мозга у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера // *Волжские берега: Современные технологии в медицине, биологии и ветеринарии: сб. материалов I Международного научно-практического форума; Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. Саратов, 2024. С. 17–18.*
22. Li S., Stern A.M. Bioactive human Alzheimer brain soluble A β : pathophysiology and therapeutic opportunities // *Mol. Psychiatry*. 2022;27(8):3182-3191. DOI: 10.1038/s41380-022-01589-5.
11. Sugiura R., Satoh R., Takasaki T. ERK: A double-edged sword in cancer. ERK-dependent apoptosis as a potential therapeutic strategy for cancer. *Cells*. 2021;10(10):2509. DOI: 10.3390/cells10102509.
12. Erekat N.S. Apoptosis and its therapeutic implications in neurodegenerative diseases. *Clin. Anat.* 2022;35(1):65-78. DOI: 10.1002/ca.23792.
13. Kumari S., Dhapola R., Reddy D.H. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues. *Apoptosis*. 2023;28(7-8):943-957. DOI: 10.1007/s10495-023-01848-y.
14. Pozdnyakov D.I., Vikhor A.A., Rukovitsina V.M., Oganesyanyan E.T. Correction of mitochondrial dysfunction with trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease. *Pharmacy and Pharmacology*. 2023;11(6):471-481. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-471-481. (In Russ.)
15. Mead R., Gilmour S.G., Mead A. *Statistical Principles for the Design of Experiments: Applications to Real Experiments*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2012.
16. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2007.
17. Rosales-Corral S.A., Lopez-Armas G., Cruz-Ramos J. et al. Alterations in lipid levels of mitochondrial membranes induced by amyloid- β : a protective role of melatonin. *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2012;2012:459806. DOI:10.1155/2012/459806.
18. Hussain H., Ahmad S., Shah S.W.A. et al. Neuroprotective potential of synthetic mono-carbonyl curcumin analogs assessed by molecular docking studies. *Molecules*. 2021;26(23):7168. DOI: 10.3390/molecules26237168.
19. Zong L., Liang Z. Apoptosis-inducing factor: a mitochondrial protein associated with metabolic diseases – a narrative review. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2023;13(3):609-622. DOI: 10.21037/cdt-23-123.
20. Novo N., Romero-Tamayo S., Marcuello C. et al. Beyond a platform protein for the degradosome assembly: The Apoptosis-Inducing Factor as an efficient nuclease involved in chromatinolysis. *PNAS Nexus*. 2022;2(2):pgac312. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgac312.
21. Vikhor A.A., Pozdnyakov D.I. (2024). Correction of the neuroinflammation reaction with monocarbonyl analogues of curcumin in cells of the hippocampus and cerebral cortex in rats with experimental Alzheimer's disease. In *Volga Shores: Modern Technologies in Medicine, Biology and Veterinary Medicine: collection of writings of the I International Scientific and Practical Forum; Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky*. Saratov. P. 17–18. (In Russ.)
22. Li S., Stern A.M. Bioactive human Alzheimer brain soluble A β : pathophysiology and therapeutic opportunities. *Mol. Psychiatry*. 2022;27(8):3182-3191. DOI: 10.1038/s41380-022-01589-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Поздняков Дмитрий Игоревич – канд. фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии – филиала ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства», Пятигорск, Россия. ORCID: 0000-0002-5595-8182.

Вихорь Анастасия Алексеевна – студентка 5-го курса Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, Россия. ORCID: 0009-0009-9892-0326.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry I. Pozdnyakov – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Head, Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University; Leading Researcher, Pyatigorsk State Research Institute of Balneology, Branch of the Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Pyatigorsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5595-8182.

Anastasia A. Vikhor – 5th year Student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. ORCID: 0009-0009-9892-0326.