

Особенности распределения ключевого маркера митохондриального биогенеза PGC-1 α в разных зонах головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера

*В.С. Сухоруков¹, Т.И. Баранич^{1,2}, О.В. Вельц¹, Д.Н. Воронков¹, Д.С. Лазарев¹,
Е.В. Щербак³, А.П. Ракша³, А.Н. Яцковский², В.В. Глинка¹*

¹ ФГБНУ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме. Введение. Болезнь Альцгеймера представляет собой наиболее распространенную нейродегенеративную патологию, однако ее патогенез остается неясным. Было доказано, что дисфункция одного из основных регуляторов митохондриального биогенеза – белка PGC-1 α ассоциирована с ранней утратой синапсов в наиболее поврежденных при болезни Альцгеймера областях мозга. Тем не менее в настоящее время данные о распределении белка PGC-1 α в нейронах при болезни Альцгеймера носят зачастую обобщенный характер, а детальная картина этого маркера в разных зонах коры и подкорковых структурах пациентов отсутствует. В связи с этим целью данного исследования является оценка распределения белка PGC-1 α в нейронах критически важных для диагностики болезни Альцгеймера зон: передней поясной извилины, средней лобной извилины, нижней теменной доли, головки хвостатого ядра и гиппокампа.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое исследование маркера PGC-1 α в указанных зонах было выполнено с использованием аутопсийного материала пациентов с болезнью Альцгеймера, пациентов старческого и молодого возраста.

Результаты. При болезни Альцгеймера наблюдается выраженный рост реакции маркера белка PGC-1 α во всех исследуемых областях коры. Иной характер реакции обнаружен в нейронах гиппокампа: нейроны зоны СА1 демонстрируют тенденцию к снижению уровня этого белка, а в нейронах зоны СА2 наблюдается его выраженное снижение.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что выраженное снижение реакции PGC-1 α , отражающее падение уровня биогенеза митохондрий в гиппокампе, очевидно может являться значимым звеном повреждения нейронов данной области мозга при болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: митохондрии, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, гиппокамп, PGC-1 α

Для корреспонденции: Татьяна Ивановна Баранич. E-mail: baranich_tatyana@mail.ru

Для цитирования: Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Вельц О.В., Воронков Д.Н., Лазарев Д.С., Щербак Е.В., Ракша А.П., Яцковский А.Н., Глинка В.В. Особенности распределения ключевого маркера митохондриального биогенеза PGC-1 α в разных зонах головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера. Клин. эксп. морфология. 2026;15(3):25–33. DOI: 10.31088/CEM2026.15.3.25-33.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Минобрнауки России на проведение крупных научных проектов по приоритетным направлениям научно-технологического развития (соглашение № 075-15-2024-638).

Статья поступила 02.03.2026. Получена после рецензирования 10.03.2026. Принята в печать 14.05.2026.

Regional distribution of the mitochondrial biogenesis regulator PGC-1 α in the brain in Alzheimer's disease

*V.S. Sukhorukov¹, T.I. Baranich^{1,2}, O.V. Velts¹, D.N. Voronkov¹, D.S. Lazarev¹,
E.V. Shcherbak³, A.P. Raksha³, A.N. Yatskovskiy², V.V. Glinkina¹*

¹ Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disorder; however, its pathogenesis remains incompletely understood. PGC-1 α dysfunction, a key regulator of mitochondrial biogenesis, has been associated with early synapse loss in the brain regions most severely affected by the

disease. Nevertheless, current data on neuronal PGC-1 α distribution in Alzheimer's disease remain largely generalized, and its detailed characterization across different cortical and subcortical areas is still scarce. Therefore, we aimed to evaluate PGC-1 α distribution in neurons of brain regions critically involved in Alzheimer's disease, including the anterior cingulate gyrus, middle frontal gyrus, inferior parietal lobule, head of the caudate nucleus, and hippocampus.

Materials and methods. Autopsy brain specimens from elderly and young patients with Alzheimer's disease were subjected to immunohistochemical study of PGC-1 α distribution in the abovementioned areas.

Results. A marked increase in PGC-1 α expression was observed in all examined cortical regions. In contrast, a different pattern of response was found in hippocampal neurons: neurons in the CA1 region showed a tendency toward decreased PGC-1 α levels, while neurons in the CA2 region showed a marked decrease in protein expression.

Conclusion. Our data indicate that a significant reduction in PGC-1 α levels, reflecting impaired mitochondrial biogenesis in the hippocampus may represent a significant factor contributing to neuronal damage in this brain region in Alzheimer's disease.

Keywords: mitochondria, neurodegeneration, Alzheimer's disease, hippocampus, PGC-1 α

Corresponding author: Tatiana I. Baranich. E-mail: baranich_tatyana@mail.ru

For citation: Sukhorukov V.S., Baranich T.I., Velts O.V., Voronkov D.N., Lazarev D.S., Shcherbak E.V., Raksha A.P., Yatskovskiy A.N., Glinkina V.V. Regional distribution of the mitochondrial biogenesis regulator PGC-1 α in the brain in Alzheimer's disease. Clin. exp. morphology. 2026;15(3)25–33 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.3.25-33.

Funding. The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for large-scale scientific projects in priority areas of scientific and technological development (agreement No. 075-15-2024-638).

Received 02.03.2026. **Received in revised form** 10.03.2026. **Accepted** 14.05.2026.

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой наиболее распространенную нейродегенеративную патологию, проявляющуюся деменцией и выраженным когнитивным дефицитом. Патоморфологическими признаками БА являются накопление внутринейрональных нейрофибриллярных клубков и образование бляшек из агрегатов β -амилоида ($A\beta$), а также прогрессирующая потеря нейронов и синаптическая дисфункция. Несмотря на многочисленные работы, патогенез БА остается неясным, а существующие терапевтические подходы носят лишь симптоматический характер, не влияя на прогрессирование заболевания. Отсутствие эффективных методов лечения подчеркивает острую необходимость дальнейших исследований патогенеза БА и поиска новых терапевтических мишеней.

Согласно ряду публикаций, ключевую роль в запуске и прогрессировании нейродегенерации при БА играют митохондриальная дисфункция и окислительный стресс [1, 2]. Показано, что накопление $A\beta$ в ткани может приводить к дисрегуляции митохондриальной динамики, усилению окислительного стресса, а также снижению митохондриального биогенеза [3, 4]. Известно, что одним из важнейших регуляторов митохондриального биогенеза, энергетического метаболизма, антиоксидантной защиты, а также динамики митохондрий предстает транскрипционный коактиватор PGC-1 α (коактиватор 1 α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом). PGC-1 α координирует экспрессию генов, ответственных за пролиферацию митохондрий и их динамику. Так, доказана его роль в активации промотора гена *Mfn2*, кодирующего белок

слияния наружных митохондриальных мембран [5], что влияет на морфологию и количество этих органелл в нейронах.

При БА иммуногистохимическая реакция на белок PGC-1 α снижается, что коррелирует с усилением когнитивных нарушений и патологическим накоплением $A\beta$ [6]. Это позволяет предположить, что дефицит белка PGC-1 α не просто следствие, но и значимое звено патогенеза, способствующее нарушению митохондриальной динамики, энергетическому коллапсу клеток и повышению уязвимости нейронов к окислительному стрессу и апоптозу.

Доказано, что дисфункция сигнального пути PGC-1 α ассоциирована с ранней утратой синапсов в наиболее поврежденных при БА областях мозга, включая гиппокамп и кору [7–9]. Также было показано, что снижение реакции на PGC-1 α коррелирует со сниженной митохондриальной функцией и нарушением процессинга белка-предшественника $A\beta$ (amyloid precursor protein, APP) в трансгенных моделях БА [8, 10, 11], а олигомеры $A\beta$ подавляют ядерную транслокацию PGC-1 α , усугубляя дисбаланс митохондриальной динамики [12].

Сказанное выше позволяет считать белок PGC-1 α одним из ключевых координаторов процессов клеточного метаболизма и устойчивости нейронов к неблагоприятным условиям, а дисфункция белка PGC-1 α может быть напрямую связана с развитием БА [12, 13].

Известно, что нейродегенеративный процесс при БА неравномерен и в первую очередь затрагивает нейроны гиппокампа и энторинальной коры, в последующем распространяясь на другие зоны головного мозга (ГМ) [3, 14]. Тем не менее в настоящее время

данные о распределении белка PGC-1 α в нейронах при БА носят зачастую обобщенный характер, и мы практически не располагаем детальной картиной распределения этого маркера в разных зонах коры и подкорковых структурах пациентов с БА. Эти региональные особенности могут быть ключом к пониманию избирательной уязвимости нейронов определенных областей ГМ при БА. Детальное исследование количества PGC-1 α в нейронах различных областей ГМ при БА необходимо для разработки корректной терапевтической стратегии, которая должна учитывать не просто общий уровень этого белка, а его количество в конкретных, критически важных для когнитивных функций областях. В связи с этим целью данного исследования является оценка распределения белка PGC-1 α в нейронах передней поясной извилины, средней лобной извилины, нижней теменной доли, головки хвостатого ядра и гиппокампа.

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук. Все этапы исследования соответствуют законодательству Российской Федерации и нормативным документам Российского центра неврологии и нейронаук, а также одобрены локальным этическим комитетом центра (протокол № 7-2/24 от 02.09.2024). Использованный аутопсийный материал пациентов с БА был получен от 10 умерших с подтвержденной болезнью Альцгеймера (стадия по Брааку 3–4), в возрасте старше 85 лет (85–89 лет), причиной смерти которых явилась тромбоэмболия легочной артерии при наличии постинфарктного или атеросклеротического кардиосклероза на фоне гипертонической болезни. Для сравнительного анализа нами был использован аутопсийный материал двух групп: первая группа – нормальное старение, материал получен от лиц старше 85 лет (85–99 лет) без болезни Альцгеймера, умерших по аналогичным причинам (n=20); вторая группа – молодые пациенты, 35–45 лет, с диагнозом внезапной сердечной смерти (n=20). Критерии исключения (для всех трех групп): острый и перенесенный инсульт, хронические неврологические и нервно-мышечные болезни, заболевания сердечно-сосудистой и других систем с декомпенсацией (выраженной недостаточностью), острое течение инфекционных, инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваний, злокачественные опухоли любой локализации III–IV стадии, алкоголизм и наркомания. Кроме того, в исследование не включались умершие с асимптомным гемодинамически значимым атеросклерозом церебральных артерий (сужение просвета артерий на 70% и более), а также артериальной гипертонией 2–3-й степени в анамнезе. В каждом случае для микроскопического исследования вырезали блоки длиной 2–2,5 см, шириной 1–1,5 см и толщиной 0,5–0,7 см из следующих областей: передняя треть средней лобной извилины, передняя поясная извилина, средняя

часть головки хвостатого ядра, гиппокамп из средней части височной доли, верхняя часть нижней теменной доли. Вырезанные блоки фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов, после чего материал был обработан по стандартной методике (обезвоживание спиртом, обработка ксилолом) с последующей заливкой в парафин.

Для выполнения иммуногистохимического исследования с помощью микротомы изготовлены срезы толщиной 3 мкм, которые были нанесены на предметные стекла с положительным зарядом поверхности SuperFrost Plus (Thermo Scientific, США), а затем высушены в термостате в течение 24 часов при температуре +48°C. Для иммуногистохимического исследования использованы антитела к PGC-1 α (поликлональные, Abcam, США, ab191838, разведение 1:200). Проводилась термическая демаскировка антигена в течение 15 минут. Инкубация с первичными антителами проводилась 12 часов при температуре +4°C. Для выявления связывания антител использовали набор реагентов для визуализации на основе полимера NovoLink и пероксидазы (NovoLink Polymer Detection Systems, Германия). Были поставлены отрицательные контроли. На микрофотографиях препаратов, полученных с помощью микроскопа Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия) и цифровой камеры Leica DC-300 (Leica Microsystems, Германия) с использованием программы Leica Qwin 2.7 (Германия), в ядрах и перикарионах 150 нейронов в каждом случае оценивали интенсивность иммунопероксидазной реакции в следующих зонах: 3-м и 5-м слое лобной коры, 3-м и 5-м слое поясной коры, области головки хвостатого ядра, CA1, CA2, CA4 и гранулярном слое зубчатой извилины гиппокампа, 2-м, 3-м, 4-м и 5-м слоях теменной коры. Тела и ядра нейронов выделяли на изображении с помощью графического планшета Intuos Pro (Wacom, Япония) и оценивали среднюю яркость выделенной области (в условных единицах: 256 градаций яркости 8-битного изображения, где 0 – белый, 255 – черный) в исследуемых областях, вычитая значения фонового окрашивания.

Для статистической обработки и представления данных использовали программы Statistica 13.0 (Statsoft, США) и GraphPad Prism 8.0 (Dotmatics, США). Нормальность распределения оценивали по тесту Шапиро–Уилка. Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Фишера LSD. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В передней поясной извилине при старении наблюдается повышение реакции маркера PGC-1 α в цитоплазме и в ядре нейронов (обе фракции $< 0,0001$). При БА это повышение усиливается в обеих фракциях ($< 0,0001$) PGC-1 α (рис. 1).

В средней лобной извилине при старении наблюдается снижение реакции обеих фракций PGC-1 α

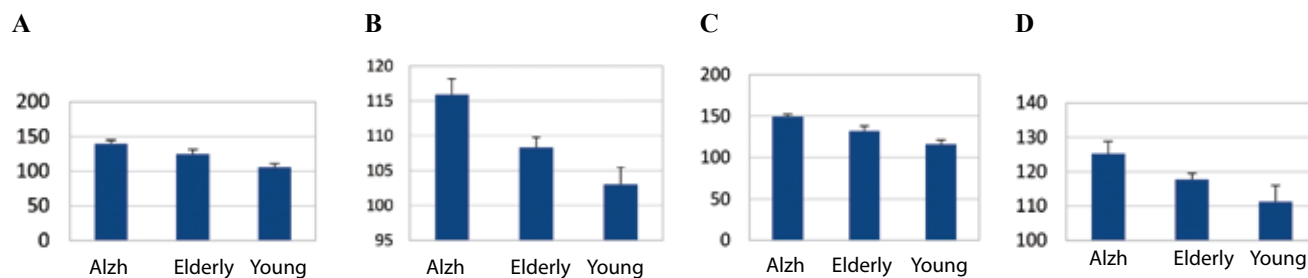


Рис. 1. Результаты морфометрического анализа иммуногистохимического распределения маркера PGC-1α в ядре и в цитоплазме нейронов 3-го слоя (соответственно, А и В) и 5-го слоя (соответственно, С и D) поясной извилины.

Young – группа молодых пациентов, Elderly – группа старых пациентов, Alzh – группа пациентов с болезнью Альцгеймера

Fig. 1. Morphometric analysis of the immunohistochemical distribution of PGC-1α in the nuclei and cytoplasm of neurons in layer III (A and B, respectively) and layer V (C and D, respectively) of the cingulate gyrus.

Young – young patients, Elderly – elderly patients, Alzh – Alzheimer's disease patients

в нейронах относительно группы молодого возраста (нуклеарная – $<0,0001$, цитоплазматическая – $0,0007$), тогда как при БА – повышение их уровня относительно группы старения (обе $<0,0001$) (рис. 2, 3).

В нейронах головки хвостатого ядра выраженные изменения отсутствуют как при старении, так и при БА.

Гиппокамп

В нейронах зоны СА1 наблюдается тенденция к снижению обеих фракций PGC-1α при старении и при БА.

В нейронах зоны СА2 при старении реакция обеих фракций PGC-1α не отличается от показателей в группе молодого возраста. При БА обнаружено снижение

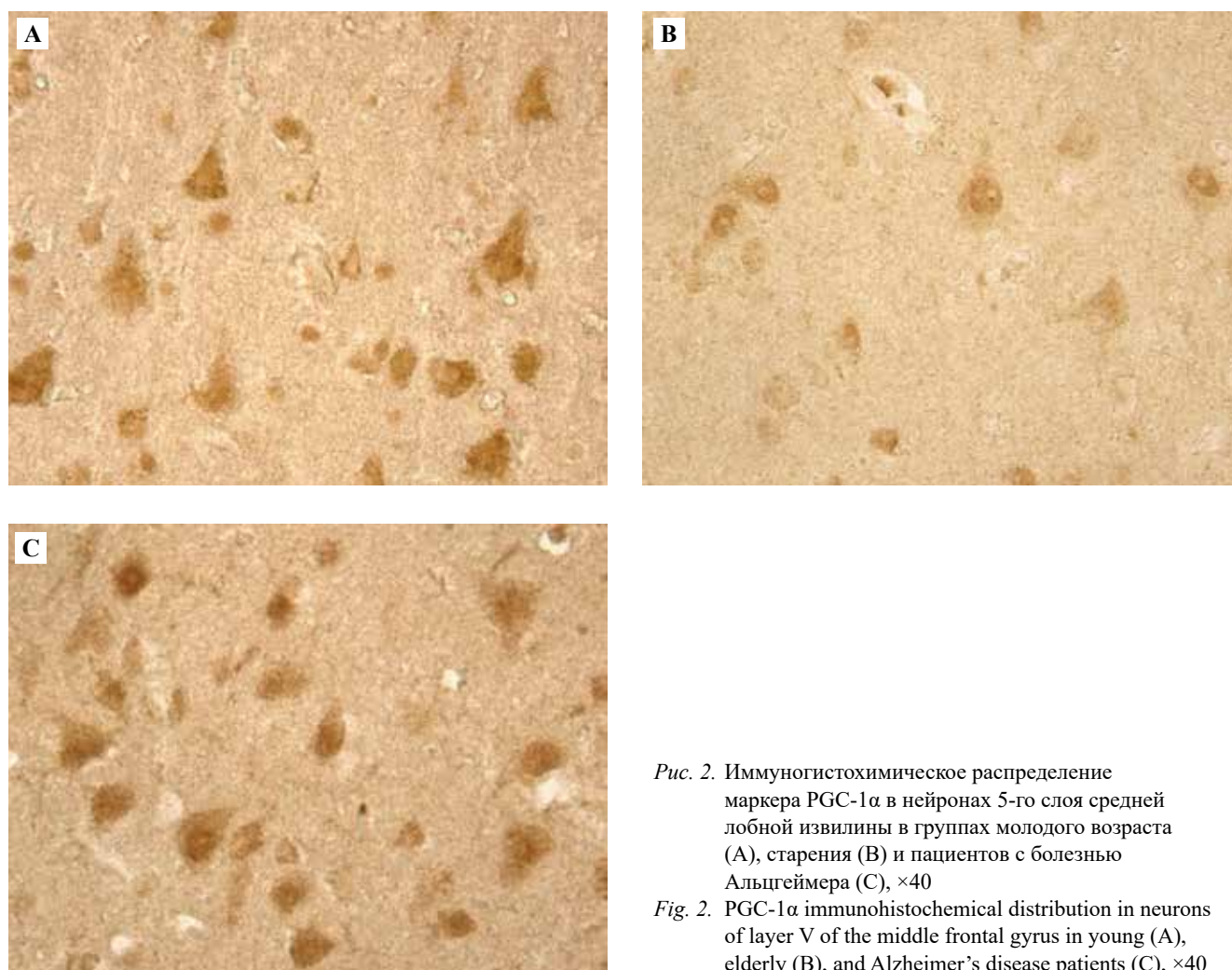


Рис. 2. Иммуногистохимическое распределение маркера PGC-1α в нейронах 5-го слоя средней лобной извилины в группах молодого возраста (А), старения (В) и пациентов с болезнью Альцгеймера (С), $\times 40$

Fig. 2. PGC-1α immunohistochemical distribution in neurons of layer V of the middle frontal gyrus in young (A), elderly (B), and Alzheimer's disease patients (C), $\times 40$

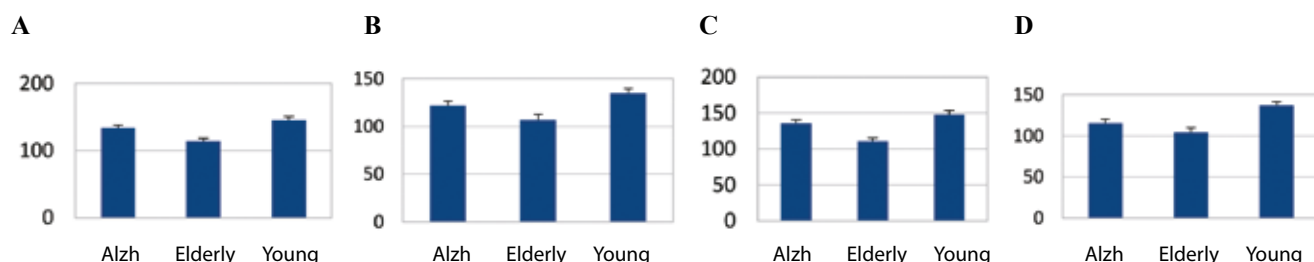


Рис. 3. Результаты морфометрического анализа иммуногистохимического распределения маркера PGC-1α в ядре и в цитоплазме нейронов 3-го слоя (соответственно, А и В) и 5-го слоя (соответственно, С и D) лобной извилины.

Young – группа молодых пациентов, Elderly – группа старых пациентов, Alzh – группа пациентов с болезнью Альцгеймера

Fig. 3. Morphometric analysis of the immunohistochemical distribution of PGC-1α in the nuclei and cytoplasm of neurons in layer III (A and B, respectively) and layer V (C and D, respectively) of the frontal gyrus.

Young – young patients, Elderly – elderly patients, Alzh – Alzheimer's disease patients

обеих фракций PGC-1α относительно показателей группы старения (обе <0,0001).

Относительно группы молодого возраста при старении в нейронах зоны СА4 наблюдается снижение реакции цитоплазматической фракции (<0,0001) PGC-1α при неизменной реакции нуклеарной фракции. При БА реакция цитоплазматической фракции PGC-1α не отличается от показателя в группе старения, а реакция нуклеарной фракции характеризуется выраженным снижением (<0,0001) относительно двух других исследованных групп.

В нейронах гранулярного слоя зубчатой извилины при старении (в сравнении с группой молодого возраста) снижается реакция обеих фракций (<0,0001)

PGC-1α, тогда как при БА наблюдается выраженное повышение их реакции (обе <0,0001) относительно группы старения (рис. 4).

В нейронах 2-го, 3-го, 4-го, 5-го слоев нижней теменной доли при старении не обнаружено изменения реакции нуклеарной фракции PGC-1α. Уровень реакции цитоплазматической фракции PGC-1α также не отличался от показателей группы молодого возраста во всех исследованных слоях, за исключением нейронов 2-го слоя, в которых реакция цитоплазматической фракции PGC-1α увеличивалась (<0,0001). По сравнению с группой старения при БА в нейронах 2-го и 4-го слоев наблюдается выраженное повышение реакции нуклеарной фракции (<0,0001) PGC-1α без изменения реак-

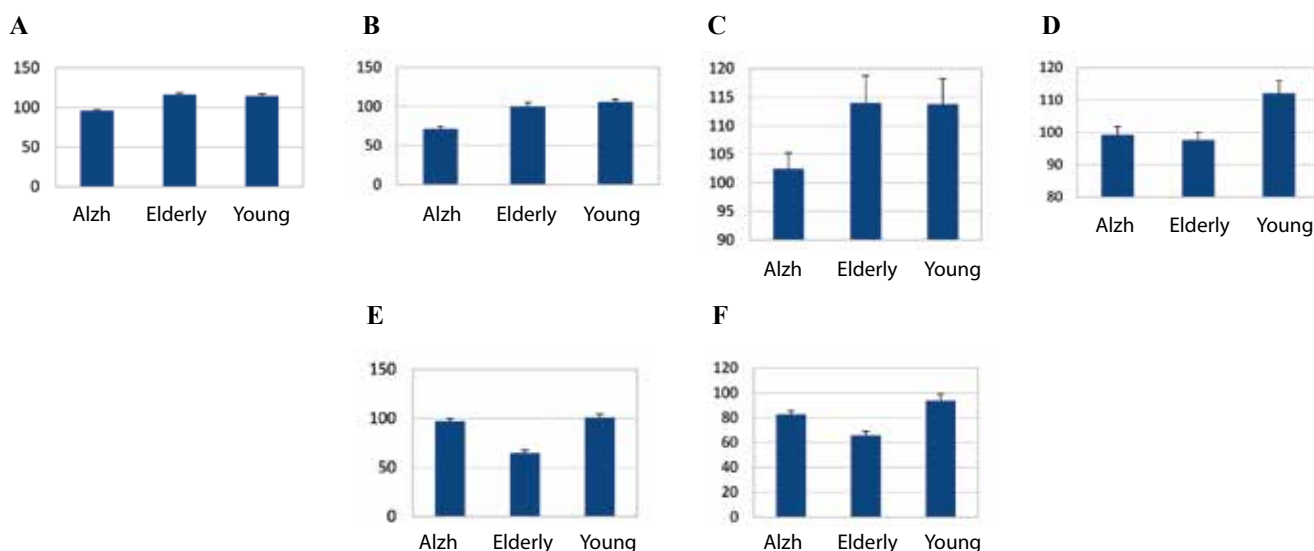


Рис. 4. Результаты морфометрического анализа иммуногистохимического распределения маркера PGC-1α в ядре и в цитоплазме нейронов зоны СА2 (соответственно, А и В), зоны СА4 (соответственно, С и D) и гранулярного слоя зубчатой извилины гиппокампа (соответственно, Е и F).

Young – группа молодых пациентов, Elderly – группа старых пациентов, Alzh – группа пациентов с болезнью Альцгеймера

Fig. 4. Morphometric analysis of the immunohistochemical distribution of PGC-1α in the nuclei and cytoplasm of neurons in CA2 region (A and B, respectively), CA4 region (C and D, respectively), and the granular layer of the dentate gyrus of the hippocampus (E and F, respectively).

Young – young patients, Elderly – elderly patients, Alzh – Alzheimer's disease patients

ции цитоплазматической фракции этого белка, тогда как в 3-м и 5-м слоях обнаружено увеличение реакции обеих фракций (<0,0001) (табл.).

Обсуждение

Физиологическое старение нейронов исследованных областей неокортекса (средняя лобная извилина, передняя поясная извилина, нижняя теменная доля) характеризовалось различными вариантами изменений реакции белка PGC-1α. Так, обнаружено снижение реакции двух фракций белка PGC-1α в нейронах средней лобной извилины, увеличение реакции двух фракций белка PGC-1α в нейронах передней поясной извилины, а также отсутствие изменений реакции белка PGC-1α в нейронах нижней теменной доли (за исключением нейронов ее 2-го слоя). Однако при БА наблюдается

выраженный рост одной (3-й и 5-й слой нижней теменной доли) или обеих фракций PGC-1α во всех исследуемых областях коры. По данным ряда публикаций, эти зоны коры при БА характеризуются выраженным дефицитом белка слияния митохондрий OPA1 (optic atrophy 1, белок атрофии зрения 1) и смещением баланса между процессами митохондриальной динамики в сторону преобладания деления митохондрий [3, 15], что, по-видимому, необходимо для утилизации дефектных митохондрий и их фрагментов. Таким образом, увеличение реакции ядерной и цитоплазматической фракций белка PGC-1α в нейронах этих участков коры может рассматриваться как возможный адаптационный механизм, при помощи которого в нейронах усиливается биогенез митохондрий. Интересно, что при БА в большинстве исследуемых зон упомянутых корковых

Таблица | Table

Изменение реакции белка PGC-1α в ядре и в цитоплазме нейронов исследованных зон при старении (относительно группы молодого возраста) и при БА (относительно группы старения) | Changes in nuclear and cytoplasmic PGC-1α expression in neurons of the studied brain regions during aging (relative to the young group) and in Alzheimer’s disease (relative to the aging group)

Зона Zone	Старение, ядро Aging, nucleus	Старение, цитоплазма Aging, cytoplasm	Альцгеймер, ядро Alzheimer’s disease, nucleus	Альцгеймер, цитоплазма Alzheimer’s disease, cytoplasm
Средняя лобная извилина, 3-й слой Middle frontal gyrus, layer III	↓	↓	↑	↑
Средняя лобная извилина, 5-й слой Middle frontal gyrus, layer V	↓	↓	↑	↑
Передняя поясная извилина, 3-й слой Anterior cingulate gyrus, layer III	↑	↑	↑	↑
Передняя поясная извилина, 5-й слой Anterior cingulate gyrus, layer V	↑	↑	↑	↑
Головка хвостатого ядра Head of the caudate nucleus	N	N	N	N
Гиппокамп, CA1 Hippocampus, CA1	↓ tend	↓ tend	↓ tend	↓ tend
Гиппокамп, CA2 Hippocampus, CA2	N	N	↓	↓
Гиппокамп, CA4 Hippocampus, CA4	N	↓	↓	N
Гиппокамп, зубчатая извилина Hippocampus, dentate gyrus	↓	↓	↑	↑
Нижняя теменная доля, 2-й слой Inferior parietal lobule, layer II	N	↑	↑	↑
Нижняя теменная доля, 3-й слой Inferior parietal lobule, layer III	N	N	N	↑
Нижняя теменная доля, 4-й слой Inferior parietal lobule, layer IV	N	N	↑	↑
Нижняя теменная доля, 5-й слой Inferior parietal lobule, layer V	N	N	N	↑

N – отсутствие изменений, tend – тенденция, ↑ – повышение, ↓ – понижение | N – no changes, tend – tendency, ↑ – increase, ↓ – decrease

областей наблюдается также увеличение реакции белка Mfn-2 (регулятор слияния наружных митохондриальных мембран) [3], кодируемого одним из целевых генов PGC-1 α [5], что может также подтверждать адаптационный характер повышения уровня белка PGC-1 α (табл.).

Другие исследования подтверждают, что увеличение реакции на PGC-1 α может носить компенсаторный характер, направленный на противодействие окислительному стрессу [16]. Кроме этого, повышение уровня PGC-1 α обеспечивает нейропротекцию за счет увеличения транскрипции факторов роста NGF (nerve growth factor, фактор роста нервов) и BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга), а также снижения нейровоспаления, опосредованного A β [17, 18]. Так, исследования на трансгенных моделях БА демонстрируют, что искусственное повышение или сверхэкспрессия PGC-1 α способны ослабить нейродегенерацию, уменьшить накопление A β и улучшить когнитивные функции за счет снижения уровня ферментов, участвующих в образовании амилоида [16]. Показано также, что доставка гена *Ppargc1a* (PGC-1 α) с помощью аденоассоциированного вируса в латеральную теменную ассоциативную кору модельных мышей APP/PS1 (с последующей активацией этого гена) приводила к снижению отложения A β и снижала апоптоз нейронов [18].

Совершенно иной характер реакции обнаружен в нейронах гиппокампа. Так, нейроны зоны CA1 демонстрируют тенденцию к снижению обеих фракций белка PGC-1 α при старении, что усугубляется при БА. Это может отражать изначальную большую чувствительность нейронов данной зоны к хронической ишемии (при старении) и нейродегенеративным процессам, делая нейроны CA1 наиболее уязвимыми при БА. Нейроны зоны CA2 не демонстрируют выраженных изменений реакции белка PGC-1 α при старении, однако при БА наблюдается выраженное снижение обеих фракций маркера. Таким образом, можно предположить, что компенсаторный потенциал нейронов зоны CA2 (изначально более устойчивых к повреждению) снижается при БА на фоне уменьшения в них реакции белка PGC-1 α . Снижение уровня PGC-1 α и возможное ассоциированное с ним снижение нейрональных адаптационных механизмов наблюдаются и в зоне CA4, которое начинается при старении (снижение реакции цитоплазматической фракции PGC-1 α), и, вероятно, не влияет на функциональный ответ (за счет стабильного количества ядерной фракции PGC-1 α). Тем не менее при БА в нейронах зоны CA4 наблюдается потеря ядерного пула PGC-1 α , что может приводить к развитию нарушений регуляции митохондриального биогенеза. Кроме этого, данные по изменению содержания фракций PGC-1 α подчеркивают важность их дифференцированного рассмотрения при исследовании: при старении выражено снижается цитоплазматическая фракция белка, а ядерная остается на базовом уровне, тогда как при БА наблюдается снижение ядерного пула

PGC-1 α без продолжающейся потери цитоплазматического.

Интересно, что нейроны гранулярного слоя зубчатой извилины гиппокампа, в которых при старении наблюдается снижение ядерной и цитоплазматической фракции PGC-1 α , при БА демонстрируют выраженное увеличение обеих фракций PGC-1 α . Учитывая то, что зубчатая извилина является одним из центров постнатального нейрогенеза, увеличение уровня PGC-1 α в нейронах этой зоны можно рассматривать как компенсаторную гиперактивацию митохондриального биогенеза для выживания нейрональных предшественников.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что выраженное снижение реакции PGC-1 α и ассоциированного с ним уровня биогенеза митохондрий в гиппокампе очевидно может являться значимым звеном повреждения нейронов данной области мозга при болезни Альцгеймера, тогда как региональное увеличение реакции PGC-1 α в ряде корковых областей, вероятно, можно расценивать как гетерогенное по своей эффективности проявление компенсаторных нейрональных реакций.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – В.С. Сухоруков, Т.И. Баранич, В.В. Глинка, А.Н. Яцковский.
Сбор и обработка материала – Т.И. Баранич, О.В. Вельц, Д.Н. Воронков, Е.В. Щербак, А.П. Ракша.
Написание текста – В.С. Сухоруков, Т.И. Баранич, В.В. Глинка.
Редактирование – Е.В. Щербак, Д.С. Лазарев.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – V.S. Sukhorukov, T.I. Baranich, V.V. Glinkina, A.N. Yatskovskiy.
Collected the data and performed the analysis – T.I. Baranich, O.V. Velts, D.N. Voronkov, E.V. Shcherbak, A.P. Raksha.
Wrote the paper – V.S. Sukhorukov, T.I. Baranich, V.V. Glinkina.
Edited the manuscript – E.V. Shcherbak, D.S. Lazarev.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Bai R, Guo J, Ye XY, Xie Y, Xie T. Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. Ageing Res Rev. 2022;77:101619. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101619.
2. Shi HZ, Wang YJ, Wang YX, Xu LF, Pan W, Shi L et al. The potential benefits of PGC-1 α in treating Alzheimer's disease are dependent on the integrity of the LLKYL L3 motif: effect of regulating mitochondrial axonal transportation. Exp Gerontol. 2024;194:112514. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112514.
3. Sukhorukov VS, Baranich TI, Velts OV, Voronkov DN, Shcherbak EV, Lazarev DS et al. Features of mitochondrial dynamics in different brain parts of patients with Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2025;27(1):107. DOI: 10.3390/ijms27010107.
4. Сухоруков В.С., Баранич Т.И., Егорова А.В., Федорова Е.Н., Скворцова К.А., Харламов Д.А. и др. Митохондриальная

- динамика и значение ее нарушений в развитии детских болезней. Часть I. Физиологические и неврологические аспекты. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2024;69(1):25–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-25-33. Sukhorukov VS, Baranich TI, Egorova AV, Fedorova EN, Skvortsova KA, Kharlamov DA et al. Mitochondrial dynamics and the significance of its disturbances in the development of childhood diseases. Part I. Physiological and neurological aspects. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2024;69(1):25–33 (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-25-33.
5. Soriano FX, Liesa M, Bach D, Chan DC, Palacín M, Zorzano A. Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , estrogen-related receptor- α , and mitofusin 2. *Diabetes*. 2006;55(6):1783–91. DOI: 10.2337/db05-0509.
 6. Mota BC, Sastre M. The role of PGC1 α in Alzheimer's disease and therapeutic interventions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5769. DOI: 10.3390/ijms22115769.
 7. Cheng A, Wan R, Yang JL, Kamimura N, Son TG, Ouyang X et al. Involvement of PGC-1 α in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. *Nat Commun*. 2012;3:1250. DOI: 10.1038/ncomms2238.
 8. Dong YT, Cao K, Xiang J, Shan L, Guan ZZ. Silent mating-type information regulation 2 homolog 1 attenuates the neurotoxicity associated with Alzheimer disease via a mechanism which may involve regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α . *Am J Pathol*. 2020;190(7):1545–64. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.03.015.
 9. Singulani MP, Pereira CPM, Ferreira AFF, Garcia PC, Ferrari GD, Alberici LC et al. Impairment of PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis precedes mitochondrial dysfunction and Alzheimer's pathology in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2020;133:110882. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110882.
 10. Qin W, Haroutunian V, Katsel P, Cardozo CP, Ho L, Buxbaum JD et al. PGC-1 α expression decreases in the Alzheimer disease brain as a function of dementia. *Arch Neurol*. 2009;66(3):352–61. DOI: 10.1001/archneurol.2008.588.
 11. Pedrós I, Petrov D, Allgaier M, Sureda F, Barroso E, Beas-Zarate C et al. Early alterations in energy metabolism in the hippocampus of APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(9):1556–66. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.025.
 12. Panes JD, Godoy PA, Silva-Grecchi T, Celis MT, Ramirez-Molina O, Gavilan J et al. Changes in PGC-1 α /SIRT1 signaling impact on mitochondrial homeostasis in amyloid- β peptide toxicity model. *Front Pharmacol*. 2020;11:709. DOI: 10.3389/fphar.2020.00709.
 13. Wenz T. Mitochondria and PGC-1 α in aging and age-associated diseases. *J Aging Res*. 2011;2011:810619. DOI: 10.4061/2011/810619.
 14. Duara R, Barker W. Heterogeneity in Alzheimer's disease diagnosis and progression rates: implications for therapeutic trials. *Neurotherapeutics*. 2022;19(1):8–25. DOI: 10.1007/s13311-022-01185-z.
 15. McGill Percy KC, Liu Z, Qi X. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: guiding the path to targeted therapies. *Neurotherapeutics*. 2025;22(3):e00525. DOI: 10.1016/j.neurot.2025.e00525.
 16. Katsouri L, Lim YM, Blondrath K, Eleftheriadou I, Lombardero L, Birch AM et al. PPAR γ -coactivator-1 α gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- β generation by reducing β -secretase in an Alzheimer's disease model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(43):12292–7. DOI: 10.1073/pnas.1606171113.
 17. You W, Knoops K, Berendschot TTJM, Benedikter BJ, Webers CAB, Reutelingsperger CPM et al. PGC-1 α mediated mitochondrial biogenesis promotes recovery and survival of neuronal cells from cellular degeneration. *Cell Death Discov*. 2024;10(1):180. DOI: 10.1038/s41420-024-01953-0.
 18. Wang J, Liu WJ, Shi HZ, Zhai HR, Qian JJ, Zhang WN. A role for PGC-1 α in the control of abnormal mitochondrial dynamics in Alzheimer's disease. *Cells*. 2022;11(18):2849. DOI: 10.3390/cells11182849.

Информация об авторах

Владимир Сергеевич Сухоруков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Татьяна Ивановна Баранич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук, доцент кафедры анатомии и гистологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Ольга Владимировна Вельц – научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Дмитрий Николаевич Воронков – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Дмитрий Сергеевич Лазарев – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Екатерина Вадимовна Щербак – врач-патологоанатом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Александр Петрович Ракша – доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Александр Никодимович Яцковский – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии и гистологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Валерия Владимировна Глинкина – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейроморфологии Российского центра неврологии и нейронаук.

Author information

Vladimir S. Sukhorukov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Tatiana I. Baranich – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences; Associate Professor, Department of Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>

Olga V. Velts – Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0009-0003-0223-7335>

Dmitry N. Voronkov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Dmitry S. Lazarev – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0009-0004-8780-6425>

Ekaterina V. Shcherbak – Pathologist, Pirogov City Clinical Hospital No. 1.

<https://orcid.org/0009-0006-0346-4523>

Alexander P. Raksha – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, Pirogov City Clinical Hospital No. 1.

<https://orcid.org/0009-0005-7897-5179>

Alexander N. Yatskovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0003-4387-7307>

Valeria V. Glinkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Neuromorphology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

<https://orcid.org/0000-0001-8708-6940>

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).