

низмов регуляции нейрогенеза и неоангиогенеза постепенно редуцируется.

Еще в меньшей степени изучены особенности неоангиогенеза в нейрогенных нишах, однако существующие экспериментальные находки и полученные нами результаты оценки апоптоза позволяют предполагать вклад aberrантного микрососудистого окружения в нарушение генерации новых нейронов при развитии хронической нейродегенерации (Steinman et al., 2021).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что SGZ и SVZ в раннем периоде развития нейродегенерации, индуцированной действием Aβ_{25–35}, когда еще не очевидны нарушения формирования следа эмоциональной памяти страха, присутствуют различные проявления нарушенного нейрогенеза.

В целом, результаты экспериментальной оценки состояния нейрогенеза свидетельствуют о том, что уже на досимптоматической стадии развития нейродегенерации альцгеймеровского типа процессы нейрогенеза в зоне SGZ и SVZ нарушены: процессы мобилизации НСК при предъявлении аверсивного раздражителя и индукции процесса запоминания в SGZ относительно сохранены, тогда как в SVZ изначально увеличенный пул НСК, вероятно, обеспечивающих процессы репаративного нейрогенеза при повреждении ткани мозга, демонстрирует их высокую чувствительность к повреждающему действию Aβ_{25–35} и когнитивной нагрузке. В обеих нейрогенных нишах наблюдается утрата стимул-индуцированной генерации нейробластов и незрелых нейронов в период, непосредственно предшествующий проявлению когнитивного дефицита.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-00126; <https://rscf.ru/project/22-15-00126>).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты выполнялись с учетом принципов гуманного обращения с животными и на основании решения Локального этического комитета Научного центра неврологии (протокол № 5-3/22 от 01.06.2022 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ АВТОРОВ

А.С. Аверчук: дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка материала, анализ полученных данных, написание текста статьи; М.В. Рязанова, Н.А. Розанова, А.В. Ставровская, С.В. Новикова: сбор и обработка материала; Н.А. Колотьева: обработка материала; А.Б. Салмина: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ва, А.В. Ставровская, С.В. Новикова: сбор и обработка материала; Н.А. Колотьева: обработка материала; А.Б. Салмина: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Аверчук А.С., Рязанова М.В., Баранич Т.И., Ставровская А.В., Розанова Н.А., Новикова С.В., Салмина А.Б. 2023. Нейротоксическое действие бета-амилоида сопровождается изменением митохондриальной динамики и аутофагии нейронов и клеток церебрального эндотелия в экспериментальной модели болезни Альцгеймера. Бюллетень экспер. биол. мед. Т. 175. № 3. С. 291. (*Averchuk A.S., Ryazanova M.V., Baranich T.I., Stavrovskaya A.V., Rozanova N.A., Novikova S.V., Salmina A.B.* 2023. The neurotoxic effect of beta-amyloid is accompanied with changes in the mitochondrial dynamics and autophagy in neurons and brain endothelial cells in the experimental model of Alzheimer's disease. *Bulletin Exper. Biol. Med.* V. 175. № 3. P. 291.) <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-175-3-291-297>

Иноземцев А.Н. 2013. Анализ природы следа памяти в условной реакции пассивного избегания. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. № 1. С. 3 (*Inozemtsev AN.* 2013. The analysis of the memory trace nature in passive avoidance response. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya.* № 1. С. 3.)

Моргун А.В., Осипова Е.Д., Бойцова Е.Б., Шуваев А.Н., Комлева Ю.К., Труфанова Л.В., Вайс Е.Ф., Салмина А.Б. 2019. Астроцит-опосредованные механизмы регуляции нейрогенеза в модели нейрогенной ниши *in vitro* при действии Aβ_{1–42}. Биомедицинская химия. Т. 65. № 5. С. 366. (*Morgun A.V., Osipova E.D., Boytsova E.B., Shuvaev A.N., Komleva Yu.K., Trufanova L.V., Weiss E.F., Salmina A.B.* 2019. Astrocyte-mediated regulation of cell development in the model of neurogenic niche *in vitro* treated with Aβ_{1–42}. *Biomed. Chemistry.* V. 65. № 5. P. 366.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20196505366>

Рудько А.С., Эфендиева М.Х., Будзинская М.В., Карпилова М.А. 2017. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и нейрогенез. Вестник офтальмологии. Т. 133. № 3. С. 75. (*Rud'ko A.S., Efendieva M.Kh., Budzinskaia M.V., Karpilova M.A.* 2017. Influence of vascular endothelial growth factor on angiogenesis and neurogenesis. *Vestnik Oftalmologii.* V. 133. № 3. P. 75.) <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133375-80>

Dermon C.R., Zikopoulos B., Panagis L., Harrison E., Lancashire C.L., Mileusnic R., Stewart M.G. 2002. Passive avoidance training enhances cell proliferation in 1-day-old chicks. *Eur. J. Neurosci.* V. 16. P. 1267. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02177.x>

Esteve D., Molina-Navarro M.M., Giraldo E., Martínez-Varea N., Blanco-Gandia M.C., Rodríguez-Arias M., García-Verdugo J.M., Viña J., Lloret A. 2022. Adult neural stem cell migration is impaired in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* V. 59. P. 1168. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02620-6>

- Eu W.Z., Chen Y.J., Chen W.T., Wu K.Y., Tsai C.Y., Cheng S.J., Carter R.N., Huang G.J. 2021. The effect of nerve growth factor on supporting spatial memory depends upon hippocampal cholinergic innervation. *Transl. Psychiatry*. V. 11. P. 162.
https://doi.org/10.1038/s41398-021-01280-3
- Fiore M., Triaca V., Amendola T., Tirassa P., Aloe L. 2002. Brain NGF and EGF administration improves passive avoidance response and stimulates brain precursor cells in aged male mice. *Physiol. Behav.* V. 77. P. 437.
https://doi.org/10.1016/s0031-9384(02)00875-2
- Jack C.R., Knopman D.S., Jagust W.J., Petersen R.C., Weiner M.W., Aisen P.S., Shaw L.M., Vemuri P., Wiste H.J., Weigand S.D., Lesnick T.G., Pankratz V.S., Donohue M.C., Trojanowski J.Q. 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* V. 12. P. 207.
https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0
- Jin K., Zhu Y., Sun Y., Mao X.O., Xie L., Greenberg D.A. 2002. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 99. P. 11946.
https://doi.org/10.1073/pnas.182296499
- López-Toledano M.A., Shelanski M.L. 2004. Neurogenic effect of beta-amyloid peptide in the development of neural stem cells. *J. Neurosci.* V. 24. P. 5439.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0974-04.2004
- López-Toledano M.A., Shelanski M.L. 2007. Increased neurogenesis in young transgenic mice overexpressing human APP (Sw, Ind). *J. Alzheimers Dis.* V. 12. P. 229.
https://doi.org/10.3233/jad-2007-12304
- Ning W.J., Lv R.J., Xu N., Hou X.Y., Shen C., Guo Y.L., Fan Z.Y., Cao N., Liu X.P. 2021. Lycopene-loaded microemulsion regulates neurogenesis in rats with A β -induced Alzheimer's disease rats based on the Wnt/ β -catenin pathway. *Neural Plast.* V. 6. P. e5519330.
https://doi.org/10.1155/2021/5519330
- Ögren S.O., Stiedl O. 2013. Passive avoidance. *Encyclopedia of psychopharmacology*. V. 3. P. 960.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-27772-6_160-2
- Polis B., Srikanth K.D., Gurevich V., Bloch N., Gil-Henn H., Samson A.O. 2020. Arginase inhibition supports survival and differentiation of neuronal precursors in adult Alzheimer's disease mice. *Int. J. Mol. Sci.* V. 21. P. 1133.
https://doi.org/10.3390/ijms21031133
- Riddle D.R., Lichtenwalner R.J. 2007. Neurogenesis in the adult and aging brain. *brain aging: models, methods, and mechanisms*. V. 131.
https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.07.006
- Roybon L., Hjalt T., Stott S., Guillemot F., Li J.Y., Brundin P. 2009. Neurogenin2 directs granule neuroblast production and amplification while NeuroD1 specifies neuronal fate during hippocampal neurogenesis. *PLoS One*. V. 4. P. e4779.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004779
- Scopa C., Marrocco F., Latina V., Ruggeri F., Corvaglia V., La Regina F., Ammassari-Teule M., Middei S., Amadoro G., Meli G., Scardigli R., Cattaneo A. 2020. Impaired adult neurogenesis is an early event in Alzheimer's disease neurodegeneration, mediated by intracellular A β oligomers. *Cell Death Differ.* V. 27. P. 934.
https://doi.org/10.1038/s41418-019-0409-3
- Scopa C., Marrocco F., Latina V., Ruggeri F., Corvaglia V., La Regina F., Ammassari-Teule M., Middei S., Amadoro G., Meli G., Scardigli R., Cattaneo A. 2020. Impaired adult neurogenesis is an early event in Alzheimer's disease neurodegeneration, mediated by intracellular A β oligomers. *Cell Death Differ.* V. 27. P. 934.
https://doi.org/10.1038/s41418-019-0409-3
- Steinman J., Sun H.S., Feng Z.P. 2021. Microvascular alterations in Alzheimer's disease. *Front. Cell. Neurosci.* V. 14. P. 618986.
https://doi.org/10.3389/fncel.2020.618986

Neurogenesis in Brain Neurogenic Niches in Experimental Alzheimer's Disease at the Presymptomatic Stage of Neurodegeneration

A. S. Averchuk^{a, *}, M. V. Ryazanova^a, N. A. Rozanova^a, N. A. Kolotyeva^a, A. V. Stavrovskaya^a, S. V. Novikova^a, and A. B. Salmina^a

^aResearch Center of Neurology, Moscow, 125367 Russia

*e-mail: antonaverchuk@yandex.ru

Deciphering the mechanisms of development of neurodegeneration at the presymptomatic stage is an urgent task. It's solving allows optimizing the methods of early diagnostics and prevention of Alzheimer's disease (AD). Goal of the study: to study the features of neurogenesis in brain neurogenic niches in experimental Alzheimer's disease at the presymptomatic stage of neurodegeneration. Modeling of AD *in vivo* was carried out in experimental animals (male mice, C57BL/6, 8 months old) as follows: the control group, $n = 30$, animals were injected with 2 μ l of a 0.9% NaCl solution in the CA1 field of the hippocampus; the experimental group, $n = 30$, animals were injected with a 1M solution of oligomerized beta-amyloid 25–35 (A β 25–35) (2 μ l bilaterally). Cognitive impairments have been assessed with the passive avoidance task (PAT). For immunohistochemical studies, we identified the subgranular zone of the hippocampus (SGZ) and the subventricular zone (SVZ) in frozen sections of the brain tissue. We have analyzed the expression of markers – Nestin, Pax6, NeuroD1, VEGFR2, as well as apoptosis (TUNEL protocol) in neurogenic niches. In the period preceding the manifestation of cognitive dysfunction (from 9 to 17 days after intrahippocampal administration of A β 25–35), we registered multidirectional changes in the expression of markers of neurogenesis,

neoangiogenesis and the severity of apoptosis in the SGZ of the hippocampus and in the SVZ. At 9th day since the beginning of development of Alzheimer's type neurodegeneration, we found elevated expression of Pax6 and VEGFR2 in the SGZ and higher number of Nestin+ cells in the SVZ. Subsequent application of the PAT protocol with the presentation of an aversive stimulus (day 10) or the corresponding context (days 11 and 17) resulted in dynamic changes in the expression of cell markers at different stages of neurogenesis. In sum, at the presymptomatic stage of the Alzheimer's type neurodegeneration, SGZ and SVZ show signs of aberrant neurogenesis associated with a disruption in the pool of stem and progenitor cells and suppression of the production of neuroblasts/immature neurons in the period preceding the evident cognitive dysfunction.

Keywords: Alzheimer's disease, neurogenesis, subgranular zone, subventricular zone