



БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-АМИЛОИДНОГО КАСКАДА КАК ОСНОВЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У СТАРЫХ МЫШЕЙ C57BL/6J

В.И. Инокентьева*, М.А. Грудень, О.А. Соловьева, Н.П. Михайлова,
А.М. Ратмиров, З.И. Сторожева

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий»
125315, Российская Федерация, Москва, ул. Балтийская, 8

В данной работе было изучено влияние хронического интраназального введения олигомеров пропривоспалительного белка S100A9, индуцирующих воспалительно-амилоидный каскад, у 24-месячных мышей C57BL/6J на формирование и сохранность долговременной пространственной памяти, экспрессию гена *Th*, а также содержание и обмен дофамина в гиппокампе, фронтальной коре и мозжечке. Обнаружено нарушение долговременной памяти в 3-й и 4-й дни обучения и в сеансе тестирования в водном лабиринте Морриса у опытных животных по сравнению с контролем. Экспрессия *Th* статистически значимо повышалась в мозжечке, а содержание дофамина достоверно снижалось в гиппокампе. Таким образом, хроническое интраназальное введение олигомеров S100A9 старым животным способствует формированию патологических симптомов, подобных болезни Альцгеймера, и может рассматриваться в качестве разрабатываемой модели этого заболевания.

Ключевые слова: биомоделирование, олигомеры S100A9, пространственная память, ген *Th*, дофамин, болезнь Альцгеймера

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: в рамках Госзадания.

Для цитирования: Инокентьева В.И., Грудень М.А., Соловьева О.А., Михайлова Н.П., Ратмиров А.М., Сторожева З.И. Биомоделирование воспалительно-амилоидного каскада как основы развития болезни Альцгеймера у старых мышей C57BL/6J. *Биомедицина*. 2025;21(4):96–100. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-96-100>

Поступила 19.04.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

BIOMODELING THE INFLAMMATORY AMYLOID CASCADE AS THE BASIS OF ALZHEIMER'S DISEASE IN OLD C57BL/6J MICE

Victoria I. Inokenteva*, Marina A. Gruden, Olga A. Solovieva,
Nataliya P. Mikhailova, Alexander M. Ratmirov, Zinaida I. Storozheva

*Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies
125315, Russian Federation, Moscow, Baltiyskaya Str., 8*

In this work, the effect of chronic intranasal administration of S100A9 proinflammatory protein oligomers, inducing the inflammatory-amyloid cascade, in 24-month-old C57BL/6J mice on the formation and preservation of long-term spatial memory, *Th* gene expression, as well as dopamine content and metabolism in the hippocampus, frontal cortex, and cerebellum was studied. Compared to the control, experimental

animals showed an impairment of the long-term memory on days 3 and 4 of training and testing session in a Morris water maze. *Th* expression increased significantly in the cerebellum, while dopamine levels decreased significantly in the hippocampus. Thus, chronic intranasal administration of S100A9 oligomers to old animals contributes to the formation of pathological symptoms similar to Alzheimer's disease, thus showing potential as a model of this disease.

Keywords: biomodeling, S100A9 oligomers, spatial memory, *Th* gene, dopamine, Alzheimer's disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: under State assignment.

For citation: Inokenteva V.I., Gruden M.A., Solovieva O.A., Mikhailova N.P., Ratmirov A.M., Storozheva Z.I. Biomodeling the Inflammatory Amyloid Cascade as the Basis of Alzheimer's Disease in Old C57BL/6J Mice. *Journal Biomed.* 2025;21(4):96–100. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-96-100>

Submitted 19.04.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, клинически проявляющееся снижением когнитивных функций [7]. Спорадическая форма БА манифестирует в старшем возрасте [4], причины ее развития изучены недостаточно, что затрудняет создание валидных трансляционных моделей. Ранее было показано, что белок S100A9, а также его амилоидные формы являются биомаркерами БА и одновременно индукторами воспаления, а также модулируют агрегацию А β 1-42 [13]. В связи с этим представляется целесообразной разработка модели БА с индукцией патологических процессов введением олигомеров S100A9 (oS100A9) старым животным. Наряду с изучением когнитивных функций в рамках такой модели целесообразно исследовать активность моноаминергических систем мозга [1, 2, 8, 9, 14], которые могут рассматриваться в качестве потенциальных мишенией терапии.

Цель работы — моделирование активации воспалительно-амилоидного каскада путем хронического интраназального введения oS100A9 с изучением когнитивных нарушений, активности дофаминергической системы и экспрессии гена тирозинги-

роксилазы (*Th*) в гиппокампе, фронтальной коре мозга и мозжечке у 24-месячных мышей линии C57BL/6J.

Материалы и методы

Работа проведена на 28 самцах мышей линии C57BL/6 (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская обл.) 24-месячного возраста. Животных случайным образом распределяли по двум группам и в течение 14 дней вводили интраназально 8 мкл физ. р-ра (группа контроля, n=14) либо oS100A9 (экспериментальная группа, n=14), в том же объеме, в суммарной дозе 0,48 мг/кг. Препарат oS100A9 получен в системе *in vitro* и охарактеризован, как описано ранее [5]. Проведение исследований одобрено комиссиями по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Формирование долговременной пространственной памяти проводили в водном лабиринте Морриса (ВЛМ) в течение 4-х дней, на 5-й день тестировали ее сохранность [11, 12]. Через 24 ч мышей декапитировали, выделяли на холоде структуры мозга, в которых определяли содержание дофамина и его метаболитов методом ВЭЖХ [3] и экспрессию гена *Th* с помощью ПЦР

Таблица 1. Показатели формирования и сохранности пространственной памяти в водном лабиринте Морриса у мышей контрольной и экспериментальной групп

Table 1. Indicators of spatial memory formation and retention in the Morris Water Maze testing in control and experimental mice

Группа	Время достижения платформы при обучении, с				Показатели поведения при тестировании	
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	Кол-во пересечений платформы	Время в целевом квадранте
Контроль	55,9±1,9	43,0±3,7	35,6±4,1	31,5±2,3	4,95±0,40	14,24±1,83
oS100A9	57,2±1,6	49,1±3,7	46,8±3,3*	44,3±3,8*	2,90±0,82*	7,87±2,34*

Примечание: * — $p<0,05$.

Note: * — $p<0,05$.

в реальном времени, рассчитывая его относительный уровень по методу $-\Delta Ct$, используя референсный ген β -актина [6].

Полученные результаты обрабатывали в программе Statistica 8.0 (“StatSoft, Inc.”, США) с применением U-критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Результаты представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me; [Q1;Q4]) или в виде средней арифметической и стандартной ошибки ($M\pm SEM$).

Результаты и их обсуждение

Показатели формирования и сохранности пространственной памяти в ВЛМ представлены в табл. 1. В экспериментальной группе в сравнении с контролем было выявлено значимое возрастание времени достижения платформы в 3-й и 4-й дни обучения, а также снижение показателей сохранности пространственной памяти при тестировании.

В экспериментальной группе обнаружено повышение экспрессии гена *Th* (табл. 2), что в целом согласуется с результатами других исследований. Известно, что относительная экспрессия мРНК *Th* повышается у больных с БА в каудальной зоне голубого пятна [10], а также компенсаторно увеличивается у нейронов, сохранившихся в условиях дегенерации черной субстанции [11].

Содержание дофамина после введения oS100a9 снижалось в гиппокампе, что соответствует данным о дегенерации дофаминергической системы при БА [2, 14]. В содержании метаболитов дофамина статистически значимых изменений выявлено не было.

Заключение

Результаты проведенных исследований указывают на перспективность применения oS100A9 для моделирования патогенетических и компенсаторных процессов при развитии БА.

Таблица 2. Показатели экспрессии гена *Th* и содержания дофамина и его метаболитов во фронтальной коре, гиппокампе и мозжечке 24-месячных мышей

Table 2. Indicators of *Th* gene expression and dopamine activity in the frontal cortex, hippocampus, and cerebellum of 24-month-old mice

Структуры мозга / Группы животных	Фронтальная кора		Гиппокамп		Мозжечок	
	Контроль	oS100A9	Контроль	oS100A9	Контроль	oS100A9
Ген <i>Th</i> (отн. ед.)	1,1 (0,5;1,3)	9,0 (1,5;11,6)	0,06 (0,05;0,08)	0,38 (0,06;1,28)	0,09 (0,08;0,10)	1,38** (1,29;3,53)
Дофамин (пмоль/г ткани)	700 (313;732)	633 (611;665)	136 (131;170)	93** (79; 94)	115 (96;126)	70 (65;85)

Примечание: ** — $p<0,01$.

Note: ** — $p<0,01$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Coleman P.D., Delvaux E., Kordower J.H., Boehringer A., Huseby C.J. Massive changes in gene expression and their cause(s) can be a unifying principle in the pathobiology of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025;21(2):e14555. DOI: 10.1002/alz.14555.
2. Dahl M.J., Kulesza A., Werkle-Bergner M., Mather M. Declining locus coeruleus-dopaminergic and noradrenergic modulation of long-term memory in aging and Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023;153:105358. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105358.
3. Davydova T.V., Gruden M.A., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Vetrile L.A., Zakharova I.A., Sewell R.D.E. Delayed Behavioral and Neurochemical Effects of Anti-Glutamate Antibodies in Aging C57BL/6 Mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(1):19–22. DOI: 10.1007/s10517-021-05163-x.
4. Dorszewska J., Prendecki M., Oczkowska A., Dezor M., Kozubski W. Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2016;13(9):952–963. DOI: 10.2174/156720501366160314150501.
5. Iashchishyn I.A., Gruden M.A., Moskalenko R.A., Davydova T.V., Wang C., Sewell R.D.E., Morozova-Roche L.A. Intranasally Administered S100A9 Amyloids Induced Cellular Stress, Amyloid Seeding, and Behavioral Impairment in Aged Mice. *ACS Chem. Neurosci.* 2018;9(6):1338–1348. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00512.
6. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001;25(4):402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262.
7. Liu E., Zhang Y., Wang J.Z. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Transl. Neurodegener.* 2024;13(1):45. DOI: 10.1186/s40035-024-00432-x.
8. Puzzo D., Gulisano W., Palmeri A., Arancio O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2015;10(7):703–711. DOI: 10.1517/17460441.2015.1041913.
9. Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Tyrosine hydroxylase of the brain and its regulation by glucocorticoids. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2016;20(2):212–219. DOI: 10.18699/VJ16.156.
10. Szot P., Leverenz J.B., Peskind E.R., Kiyasu E., Rohde K., Miller M.A., Raskind M.A. Tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA expression in the locus coeruleus in Alzheimer's disease. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000;84(1–2):135–140. DOI: 10.1016/s0169-328x(00)00168-6.
11. Szot P., White S.S., Greenup J.L., Leverenz J.B., Peskind E.R., Raskind M.A. Compensatory changes in the noradrenergic nervous system in the locus coeruleus and hippocampus of postmortem subjects with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J. Neurosci.* 2006;26(2):467–478. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4265-05.2006.
12. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat. Protoc.* 2006;1(2):848–858. DOI: 10.1038/nprot.2006.116.
13. Wang C., Klechikov A.G., Gharibyan A.L., Wärmländer S.K., Jarvet J., Zhao L., Jia X., Narayana V.K., Shankar S.K., Olofsson A., Brännström T., Mu Y., Gräslund A., Morozova-Roche L.A. The role of pro-inflammatory S100A9 in Alzheimer's disease amyloid-neuroinflammatory cascade. *Acta Neuropathol.* 2014;127(4):507–522. DOI: 10.1007/s00401-013-1208-4.
14. Watamura N., Kakiya N., Fujioka R., Kamano N., Takahashi M., Nilsson P., Saito T., Iwata N., Fujisawa S., Saido T.C. The dopaminergic system promotes neprilysin-mediated degradation of amyloid-β in the brain. *Sci. Signal.* 2024;17(848):eadk1822. DOI: 10.1126/scisignal.adk1822.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Инокентьева Виктория Игоревна*, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: inokenteva_vi@academpharm.ru

Грудень Марина Алексеевна, к.х.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: gruden_ma@academpharm.ru

Victoria I. Inokenteva*, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: inokenteva_vi@academpharm.ru

Marina A. Gruden, Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;

e-mail: gruden_ma@academpharm.ru

Соловьева Ольга Александровна, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: solovieva_oa@academpharm.ru

Михайлова Наталья Павловна, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: mikhailova_np@academpharm.ru

Ратмиров Александр Максимович, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: ratmirov_am@academpharm.ru

Сторожева Зинаида Ивановна, д.б.н., ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»;
e-mail: storozheva_zi@academpharm.ru

Olga A. Solovieva, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: solovieva_oa@academpharm.ru

Nataliya P. Mikhailova, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: mikhailova_np@academpharm.ru

Alexander M. Ratmirov, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: ratmirov_am@academpharm.ru

Zinaida I. Storozheva, Dr. Sci. (Biol.), Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies;
e-mail: storozheva_zi@academpharm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author