

УДК 612.82+615.2

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ОБОСТРЕНИЕ СТАРЧЕСКОГО ФЕНОПТОЗА

Обзор

© 2015 Н.К. Исаев^{1,2*}, Е.В. Стельмашук², Е.Е. Генрихс²,
М.В. Оборина², М.Р. Капкаева², В.П. Скулачев¹

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119991 Москва;
факс: +7(495)939-3181, электронная почта: isaev@genebee.msu.ru

² Научный центр неврологии, 125367 Москва;
электронная почта: estelmash@mail.ru

Поступила в редакцию 30.06.15

После доработки 28.08.15

Болезнь Альцгеймера характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных способностей и памяти, что сопровождается дегенерацией синапсов, массивной потерей нейронов в головном мозге, в результате наступает полная деградация личности и смерть. Причины возникновения этого заболевания в настоящее время недостаточно выяснены, но считается, что главным фактором риска развития болезни Альцгеймера является возраст. Значительно повышена вероятность развития болезни Альцгеймера у людей, перенесших инсульт головного мозга или черепно-мозговую травму. К факторам риска развития этого нейродегенеративного заболевания относят социальную изоляцию, низкую социальную активность, гиподинамию, слабую умственную деятельность и низкое образование, что согласуется с концепцией феноптоза (В.П. Скулачев с соавт. (1999) *Биохимия*, 64, 1676–1688; М.В. Скулачев, В.П. Скулачев (2014) *Биохимия*, 79, 1205–1224), согласно которой скорость старения связана с психологическими и социальными аспектами поведения людей. В данной работе сделано предположение, что болезнь Альцгеймера является обострением старческого феноптоза. Если это так, то развитие этого заболевания можно было бы затормозить с помощью митохондриально-адресованных антиоксидантов, так как в настоящее время накопилось достаточно данных, демонстрирующих связь митохондриальной дисфункции и окислительного стресса как с нормальным старением, так и с болезнью Альцгеймера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феноптоз, болезнь Альцгеймера, старение, головной мозг, митохондриально-адресованные антиоксиданты, SkQ.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА КАК ОБОСТРЕНИЕ СТАРЧЕСКОГО ФЕНОПТОЗА

По современным данным, в процессе «здорового старения» большой потери нейронов не происходит [1], а уменьшение объема головного мозга скорее опосредовано сжатием нейронов, атрофией их дендритных областей, снижением степени миелинизации аксонов, уменьшением количества синапсов и изменением их структуры [2–4]. Суммарно все эти пластические перестройки могут привести к ослаблению связей между структурами мозга и снижению скорости проведения нервных импульсов, что выражается, в конечном итоге, в ухудшении когнитивных способностей [5]. В отличие от «здорового старения» болезнь Альцгеймера сопровождается

прогрессирующей картиной когнитивных нарушений и дегенерацией синапсов, а также значительной потерей нейронов в коре головного мозга, мозжечке и холинергических базальных ядрах [6–7]. Следует отметить, что дегенеративные изменения холинергических базальных ядер переднего мозга наблюдаются и при нормальном старении, однако степень выраженности атрофии этих структур значительно больше при болезни Альцгеймера [8]. Массовая гибель нейронов при этом нейродегенеративном заболевании вызывает дезинтеграцию различных отделов головного мозга и полное нарушение его функций, тогда как при «здоровом старении» нарушение связей в головном мозге может частично компенсироваться делегализацией активности, т.е. вовлечением дополнительных мозговых областей при познавательной деятельности [9], что может значительно предотвращать ухудшение когнитивных способностей.

* Адресат для корреспонденции.

В настоящее время предполагают, что главными инициаторами когнитивных нарушений и дегенерации синапсов при болезни Альцгеймера, а затем и потери нейронов, являются β -амилоид (Абета) и гиперфосфорилированный внутриклеточный белок τ , накопление которых ведет к повреждению митохондрий и развитию окислительного стресса, что сопровождается дисбалансом вне- и внутриклеточного содержания и распределения ионов цинка, меди и железа [10–11]. Скопления гиперфосфорилированного τ -белка образуют в нейронах нейрофибриллярные клубки. В структурах (гиппокампе и энторинальной коре), которые связаны с процессами памяти, прослеживается четкая положительная корреляция между количеством нейрофибриллярных клубков и тяжестью деменции [12]. Абета образует в головном мозге внеклеточные скопления – амилоидные бляшки, степень экспрессии которых в новой коре головного мозга при болезни Альцгеймера коррелирует с атрофией базальных холинергических ядер переднего мозга [7]. Хотя нейрофибриллярные клубки и амилоидные бляшки считают маркерами этого заболевания, следует отметить, что они могут присутствовать в головном мозге и при нормальном старении [12]. Поэтому в последние годы уделяется большое внимание не амилоидным бляшкам, а растворимым фибриллярным олигомерам Абета, для которых показана четкая корреляция с патологией и когнитивной дисфункцией при болезни Альцгеймера [13]. Диагностические признаки этого заболевания возникают очень медленно и последовательно, как будто бы заболевание развивается по определенной программе. В настоящее время в развитии болезни Альцгеймера выделяют шесть фаз, первая из которых определяется снижением Абета в цереброспинальной жидкости, вторая – увеличением τ -белка в цереброспинальной жидкости и обнаружением в головном мозге Абета с помощью позитронной эмиссионной томографии. Во время третьей фазы с помощью флуоридоксиглюкозы и позитронной эмиссионной томографии в головном мозге показано замедление метаболизма, а в четвертой фазе с помощью магнитно-резонансной томографии обнаружено уменьшение объема головного мозга, что сопровождается небольшими когнитивными нарушениями. В дальнейшем идет прогрессирующее уменьшение объема мозга и нарастание степени когнитивных нарушений. На этой стадии ставится клинический диагноз болезни Альцгеймера, и болезнь переходит в пятую фазу. С наступлением терминальной шестой фазы больной требует специального ухода [14]. Таким образом, нарушение когнитивных способностей и психоэмоциональ-

ные нарушения в поведении человека при болезни Альцгеймера нарастают постепенно, а ранняя стадия этого заболевания обычно проходит незамеченной. В начале заболевания у человека ухудшается кратковременная память, возникают затруднения при подборе слов в разговоре, нарушается понимание сложных и абстрактных мыслей. С развитием болезни проблемы становятся еще более выраженными. Больной часто забывает недавние события и имена людей; не может продолжать жить один без посторонней помощи. В терминальной стадии человек полностью зависит от ухаживающих за ним, утрачивает способность понимать речь и говорить, не может самостоятельно передвигаться и питаться, не узнает родственников и знакомых.

Данные эпидемиологического исследования свидетельствуют о том, что популяционная частота болезни Альцгеймера неуклонно растет по мере увеличения возраста и составляет соответственно 0,7, 4,6, 16,5 и 18,2% в возрастных группах 60–69, 70–79, 80–89 и 90 и более лет [15]. Значительно повышена вероятность развития болезни Альцгеймера у людей, перенесших инсульт головного мозга или черепно-мозговую травму. По последним данным вероятность развития деменции альцгеймерского типа у людей, перенесших черепно-мозговую травму повышается в 2–4 раза [16]. Это связано с тем, что при серьезных повреждениях в первые два дня после травмы в тканях головного мозга снижается концентрация двух белков – GGA1 и GGA3, которые ответственны за деградацию фермента β -секретазы (BACE1) в лизосомах, что ведет к накоплению BACE1. Последний расщепляет белок-предшественник β -амилоидного белка, что приводит к накоплению Абета. Следует отметить, что у пациентов с болезнью Альцгеймера уровень BACE1 также повышен на фоне низких концентраций белков GGA1 и GGA3 [17]. Кроме острых заболеваний существенный вклад в повышение вероятности развития болезни Альцгеймера вносят хронические нарушения мозгового кровообращения.

Особо следует отметить такие факторы риска для развития болезни Альцгеймера как слабая умственная деятельность и низкое образование. По мнению Катцман [18], интеллектуальная активность, особенно в раннем возрасте, приводит к образованию дополнительных связей между нейронами, что в дальнейшем может снизить риск развития болезни Альцгеймера. Синаптические контакты, образованные между нейронами, необходимы не только для функционирования нервной ткани, но и для поддержания жизнеспособности самих нейронов. Известно, что при развитии головного мозга нейроны, не образовавшие нужное количество синаптических

ких контактов, погибают. Низкая функциональная нагрузка нейронов в стареющем головном мозге может вести к быстрому уменьшению количества синапсов или снижению их функциональной активности, что может быть в конечном итоге одной из причин гибели нейронов.

Согласно нашей гипотезе, скорость старения определяется целым рядом обстоятельств и, в частности, психологическими и социальными аспектами поведения людей, распознаваемых мозгом, который в зависимости от получаемых сигналов может ускорять или замедлять работу программы старения [19]. Более того существует корреляция между зависящей от возраста смертностью и психологическими факторами, такими, как утрата эмоциональной поддержки со стороны окружающих и сознание того, что человек уже не может быть хозяином своей судьбы. В рамках концепции фенотоза это означает, что сигнал смерти не возникает или не принимается организмом к исполнению, пока наличествует эмоциональная поддержка [19]. Это заключение полностью применимо для болезни Альцгеймера, так как в настоящее время к факторам риска развития этого нейродегенеративного заболевания относят социальную изоляцию, низкую социальную активность, гиподинамию. Таким образом, если старение является фенотозом, то болезнь Альцгеймера, при которой больной умирает в течение 8–10 лет, видимо, обострение этого фенотоза. Создается впечатление, что люди, малополезные для общества из-за нарушений функции головного мозга (травма, инсульт), могут быть устранены острым фенотозом [20–22]. По определению фенотоз – это смерть организма, запрограммированная его геномом [21], но для болезни Альцгеймера в настоящее время достоверно показано, что только ~10% случаев этого заболевания в возрасте до 60 лет связаны с аутомно-доминантными мутациями генома. Подтверждением вовлечения генома в развитие болезни Альцгеймера является то, что почти у всех пациентов с синдромом Дауна, доживающих до 40 лет, развивается болезнь Альцгеймера. Видимо это связано с тем, что при синдроме Дауна хромосома 21, содержащая ген белка-предшественника Аβета (APP), представлена тремя копиями вместо нормальных двух.

ВОЗМОЖНАЯ СТРАТЕГИЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Интеллектуальная, физическая и социальная активность в значительной мере снижают риск развития болезни Альцгеймера. Но что де-

лать, если болезнь уже началась? Как остановить или затормозить развитие этой формы фенотоза? По-видимому, болезнь Альцгеймера, как и нормальное старение, как-то связана с митохондриальной дисфункцией и окислительным стрессом [23]. Персон с соавт. [24] отмечают, что накопилось достаточно данных, для того, чтобы считать окислительный стресс важным патогенетическим фактором в развитии болезни Альцгеймера, а, возможно, и в ее инициации, так как окислительное повреждение клеток мозга является первым заметным событием при проявлении признаков болезни Альцгеймера. Однако стратегия применения традиционных антиоксидантов (*n*-ацетилцистеин, витамины Д, С и Е, селен, мелатонин, липоевая кислота, коэнзим Q10) для лечения болезни Альцгеймера дала неопределенные результаты [24–25]. Это, видимо, связано с тем, что свободные радикалы необходимы для нормальной жизнедеятельности клеток, и их продукция или гиперпродукция строго локализованы в определенных компартментах. Обычные антиоксиданты не обладают избирательностью действия, тем более, что для достижения эффекта часто используются довольно высокие концентрации. Поэтому встал вопрос адресной доставки антиоксидантов к митохондриям, которые являются основными продуцентами свободных радикалов и одновременно их мишенями. С этой целью были сконструированы митохондриально-адресованные антиоксиданты. Оказалось, что эти антиоксиданты (в частности, SkQ1) могут частично или даже полностью предотвращать такие возрастные изменения у крыс, как снижение остроты зрения, двигательной и исследовательской активностей, саркопению и т.д. [26–28], а также замедлять накопление в головном мозге гиперфосфорилированного τ-белка, Аβета и его белка предшественника APP [29], вовлеченных в развитие нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера. В настоящее время большинство нейрофизиологов полагают, что долговременная потенция лежит в основе клеточных механизмов памяти и обучения, а ингибирование этого процесса Аβета рассматривают как модель нарушения процессов памяти при болезни Альцгеймера. Длительная посттетаническая потенция представляет собой повышение эффективности синаптической передачи между нейронами, сохраняющееся на протяжении длительного времени после высокочастотного воздействия на синаптический проводящий путь. Используя модель длительной потенции на срезах гиппокампа, мы показали, что однократное внутривентрикулярное введение крысам различных типов SkQ (SkQ1, SkQR1, SkQT1)

может предотвращать вызванное Аβ ингибирование длительной потенциации [30–32]. При исследовании другого митохондриально-адресованного антиоксиданта (MitoQ), где активной частью молекулы является не пластохинон как в SkQ1 и SkQR1, или тимохинон как в SkQT1 и SkQTR1, а CoQ10, было показано, что MitoQ способен так же, как и SkQ, предотвращать нарушение длительной потенциации, вызванное Аβ и снижать гиперпродукцию митохондриальных активных форм кислорода в гиппокампальных срезах [33], предотвращать патологию, сходную с патологией при болезни Альцгеймера у трансгенных мышей, выражающуюся в снижении когнитивных способностей, накоплении Аβ, потере синапсов и активации каспаз в головном мозге [34].

Ряд авторов отмечает, что если ранее эффекты старения считали неизменными и необратимыми, особенно процессы снижения познавательных способностей, связанные со старением

головного мозга, то в настоящее время становится все более очевидным, что ограничение калорийности питания или изменение состава крови путем парабиоза, а также применение митохондриально-адресованных антиоксидантов может частично противодействовать возрастным изменениям организма [19, 35]. Представленные данные позволяют предположить, что митохондриально-адресованные антиоксиданты могут затормозить нейродегенеративные процессы головного мозга не только при нормальном старении, но и при болезни Альцгеймера.

Первая часть обзора «Болезнь Альцгеймера как обострение старческого феноптоза» выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-50-00029), вторая часть «Возможная стратегия замедления нейродегенеративных процессов при болезни Альцгеймера» поддержана грантом РФФИ 14-24-00107.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Smith, D.E., Rapp, P.R., McKay, H.M., Roberts, J.A., and Tuszyński, M.H. (2004) Memory impairment in aged primates is associated with focal death of cortical neurons and atrophy of subcortical neurons, *J. Neurosci.*, **24**, 4373–4381.
- Freeman, S.H., Kandel, R., Cruz, L., Rozkalne, A., Newell, K., Frosch, M.P., Hedley-Whyte, E.T., Locascio, J.J., Lipsitz, L.A., and Hyman, B.T. (2008) Preservation of neuronal number despite age-related cortical brain atrophy in elderly subjects without Alzheimer disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **67**, 1205–1212.
- Fjell, A.M., and Walhovd, K.B. (2010) Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences, *Rev. Neurosci.*, **21**, 187–221.
- Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Стельмашук Н.Н., Шаронова И.Н., Скребицкий В.Г. (2013) Старение головного мозга и митохондриально-адресованные антиоксиданты класса SkQ, *Биохимия*, **78**, 391–397.
- Peters, A., Sethares, C., and Moss, M.B. (2010) How the primate fornix is affected by age, *J. Comp. Neurol.*, **518**, 3962–3980.
- Bertoni-Freddari, C., Fattoretti, P., Casoli, T., Caselli, U., and Meier-Ruge, W. (1996) Deterioration threshold of synaptic morphology in aging and senile dementia of Alzheimer's type, *Anal. Quant. Cytol. Histol.*, **18**, 209–213.
- Kerbler, G.M., Frapp, J., Rowe, C.C., Villemagne, V.L., Salvado, O., Rose, S., and Coulson, E.J. (2014) Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Basal forebrain atrophy correlates with amyloid β burden in Alzheimer's disease, *Neuroimage Clin.*, **7**, 105–113.
- Grothe, M., Heinsen, H., and Teipel, S. (2012) Longitudinal measures of cholinergic forebrain atrophy in the transition from healthy aging to Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **34**, 1210–1220.
- Bishop, N.A., Lu, T., and Yankner, B.A. (2010) Neural mechanisms of ageing and cognitive decline, *Nature*, **464**, 529–535.
- Schmitt, K., Grimm, A., Kazmierczak, A., Strosznajder, J.B., Gotz, J., and Eckert, A. (2012) Insights into mitochondrial dysfunction: aging, amyloid- β , and τ -A deleterious trio, *Antioxid. Redox Signal.*, **16**, 1456–1466.
- Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрихс Е.Е., Амелкина Г.А., Хаспеков Л.Г., Скребицкий В.Г., Иллариошкин С.Н. (2014) Роль ионов цинка и меди в механизмах патогенеза болезней Альцгеймера и Паркинсона, *Биохимия*, **79**, 501–508.
- Hekardaki, A., Kovari, E., Gold, G., Papadimitropoulou, A., Giacobini, E., Herrmann, F., Giannakopoulos, P., and Bouras, C. (2015) Neuropathological changes in aging brain, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **821**, 11–17.
- Tomic, J.L., Pensalfini, A., Head, E., and Glabe, C.G. (2009) Soluble fibrillar oligomer levels are elevated in Alzheimer's disease brain and correlate with cognitive dysfunction, *Neurobiol. Dis.*, **35**, 352–358.
- McGeer, P.L., and McGeer, E.G. (2013) The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy, *Acta Neuropathol.*, **126**, 479–497.
- Калын Я.Б., Брацун А.Л. (1999) Распространенность и факторы риска развития деменций альцгеймеровского типа. В кн. *Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии: материалы Второй российской конференции*, Москва, с. 52–58.
- Shively, S., Scher, A.I., Perl, D.P., and Diaz-Arrastia, R. (2012) Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Arch. Neurol.*, **69**, 1245–1251.
- Walker, K.R., Kang, E.L., Whalen, M.J., Shen, Y., and Tesco, G. (2012) Depletion of GGA1 and GGA3 mediates postinjury elevation of BACE1, *J. Neurosci.*, **32**, 10423–10437.
- Katzman, R. (1993) Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease, *Clin. Neurosci.*, **1**, 165–170.
- Скулачев М.В., Северин Ф.Ф., Скулачев В.П. (2014) Рецепторная регуляция старческого феноптоза, *Биохимия*, **79**, 1225–1236.

20. Скулачев В.П. (1999) Запрограммированная смерть организмов. *Биохимия*, **64**, 1676–1688.
21. Скулачев В.П. (2012) Что такое «феноптоз» и как с ним бороться? *Биохимия*, **77**, 827–846.
22. Скулачев М.В., Скулачев В.П. (2014) Новые сведения о запрограммированности старения – медленного феноптоза, *Биохимия*, **79**, 1205–1224.
23. Skulachev, V.P. (2012) Mitochondria-targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases, *J. Alzheimers Dis.*, **28**, 283–289.
24. Persson, T., Popescu, B.O., and Cedazo-Minguez, A. (2014) Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail? *Oxid. Med. Cell. Longev.*, doi: 10.1155/2014/427318.
25. Di Domenico, F., Barone, E., Perluigi, M., and Butterfield, D.A. (2015) Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease: an update of selected antioxidants, *Expert Rev. Neurother.*, **15**, 19–40.
26. Stefanova, N.A., Fursova, A.Zh., and Kolosova, N.G. (2010) Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated OXYS rats, *J. Alzheimers Dis.*, **21**, 479–491.
27. Лощенова П.С., Синицына О.И., Федосеева Л.А., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г. (2015) Накопление делеций в ДНК митохондрий гиппокампа преждевременно стареющих крыс OXYS и влияние на него антиоксиданта SkQ1, *Биохимия*, **80**, 707–715.
28. Skulachev M.V. and Skulachev V.P. (2015) in *Apoptosis and beyond: the many ways cells die* (Radosevich, J., ed.) Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, in press.
29. Stefanova, N.A., Muraleva, N.A., Skulachev, V.P., and Kolosova, N.G. (2014) Alzheimer's disease like pathology in senescence accelerated OXYS rats can be partially retarded with mitochondria-targeted antioxidant SkQ1, *J. Alzheimers Dis.*, **38**, 681–694.
30. Капай Н.А., Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Попова О.В., Зоров Д.Б., Скребицкий В.Г., Скулачев В.П. (2011) Митохондриально-адресованное производное пластохинона, антиоксидант SkQR1, выведенный *in vitro*, предотвращает нарушение длительной потенциации, вызванное β-амилоидом в срезах гиппокампа, *Биохимия*, **76**, 1695–1699.
31. Kapay, N.A., Popova, O.V., Isaev, N.K., Stelmashook, E.V., Kondratenko, R.V., Zorov, D.B., Skrebitsky, V.G., and Skulachev, V.P. (2013) Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQ1 prevents amyloid-β-induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices, *J. Alzheimers Dis.*, **36**, 377–383.
32. Genrikhs, E.E., Stelmashook, E.V., Popova, O.V., Kapay, N.A., Korshunova, G.A., Sumbatyan, N.V., Skrebitsky, V.G., Skulachev, V.P., and Isaev, N.K. (2015) Mitochondria-targeted antioxidant SkQT1 decreases trauma-induced neurological deficit in rat and prevents amyloid-β-induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices, *J. Drug Target.*, **23**, 347–352.
33. Ma, T., Hoeffler, C.A., Wong, H., Massaad, C.A., Zhou, P., Iadecola, C., Murphy, M.P., Pautler, R.G., and Klann, E. (2011) Amyloid β-induced impairments in hippocampal synaptic plasticity are rescued by decreasing mitochondrial superoxide, *J. Neurosci.*, **31**, 5589–5595.
34. McManus, M.J., Murphy, M.P., and Franklin, J.L. (2011) The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ prevents loss of spatial memory retention and early neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **31**, 15703–15715.
35. Bouchard, J., and Villeda, S.A. (2015) Aging and brain rejuvenation as systemic events, *J. Neurochem.*, **132**, 5–19.

ALZHEIMER'S DISEASE: AN ACUTE EXACERBATION OF SENILE PHENOPTOSIS

N. K. Isaev^{1,2*}, E. V. Stelmashook², E. E. Genrikhs²,
M. V. Oborina², M. R. Kapkaeva², V. P. Skulachev¹

¹ N. A. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology,
M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia

² Research Center of Neurology, Moscow 125367, Russia

Received June 30, 2015

Revision received August 28, 2015

Alzheimer's disease is characterized by progressively decreasing cognitive abilities and memory accompanied by degeneration of synapses, massive loss of brain neurons, and ends with full loss of personality and finally death. The reasons for the disease are still unclear, but it is generally agreed that the main risk factor for Alzheimer disease development is advanced age. After stroke or injury, there is significantly increased probability of the development of Alzheimer disease. In addition, risk factors for this neurodegenerative disease are social isolation, poor social activity, hypodynamia, low mental performance, and low level of education, which is consistent with the phenoptosis concept (V. P. Skulachev et al., *Biochemistry (Moscow)* 1999; M. V. Skulachev, V. P. Skulachev et al., *Biochemistry (Moscow)* 2014). According to this concept, the speed of maturation is linked to psychological and social aspects of people's behavior. In this work, we suggested that Alzheimer's disease is an acute exacerbation of senile phenoptosis. If this is so, it could be possible to inhibit the development of the disease using mitochondria-targeted antioxidants. Now there are enough data demonstrating mitochondrial dysfunction and oxidative stress both with normal maturation and in Alzheimer's disease.

Key words: phenoptosis, Alzheimer's disease, maturation, brain, mitochondria-targeted antioxidant, SkQ