

doi 10.18699/vjgb-26-92

Влияние мутантных генов *APP* и *PSEN1* на асимметрию гиппокампа у мышей 5xFAD – трансгенной модели болезни Альцгеймера

Е.Ю. Брусенцев ¹, И.Н. Рожкова¹, В.С. Козенева^{1, 2}, И.Д. Чекашов ^{1, 2}, Т.А. Рахманова^{1, 2},
О.Б. Шевелев¹, С.Я. Амстиславский  

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 amstis@yandex.ru

Аннотация. Болезнь Альцгеймера (БА) – возрастная нейродегенеративная патология, а также одна из главных причин деменции с расстройством памяти и когнитивных функций. Важнейшую роль в процессе обучения и кодирования памяти играет зубчатая извилина гиппокампа (dentate gyrus, DG), которая подвергается существенным изменениям при БА. Для изучения механизмов, лежащих в основе БА, и тестирования новых терапевтических средств, создают модели этой патологии на мышах. Одной из наиболее популярных и актуальных моделей для исследования БА является трансгенная линия мышей 5xFAD с мутантными генами человека, а именно предшественника бета-амилоида (*APP*) и пресенилина-1 (*PSEN1*). Целью данной работы стало исследование влияния мутантных трансгенов *APP* и *PSEN1* на микроструктуру DG гиппокампа у гетерозиготных самцов мышей трансгенной линии 5xFAD в возрасте 6 месяцев при помощи магнитно-резонансной томографии с диффузионно-тензорной визуализацией в сочетании с иммуногистохимическим анализом. Особый акцент был сделан и на оценке асимметрии гиппокампа, что ранее на мышах 5xFAD не исследовали. В DG гиппокампа обоих полушарий самцов мышей 5xFAD выявлены повышенное содержание бета-амилоида по сравнению с контрольной группой дикого типа в сочетании с более высокой плотностью микроглии, но отсутствие различий по уровню нейрогенеза. Наряду с этим обнаружена асимметрия гиппокампа у самцов мышей 5xFAD, проявляющаяся в увеличении объема правого гиппокампа и снижении уровня фракционной анизотропии в DG правого гиппокампа, а также в уменьшении плотности нейронов в DG с левой стороны по сравнению с диким типом. Исходя из полученных нами результатов, можно сделать заключение, что мутантные гены *APP* и *PSEN1* человека вызывают изменение в DG гиппокампа, что может открыть новые возможности ранней диагностики болезни Альцгеймера. Выявленные нами изменения объема гиппокампа и его асимметрия могут стать важными биомаркерами, характеризующими данную патологию.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; трансгенные мыши 5xFAD; гены *APP* и *PSEN1*; гиппокамп; зубчатая извилина; диффузионно-тензорная визуализация; иммуногистохимия; нейровоспаление; бета-амилоид; нейрогенез

Для цитирования: Брусенцев Е.Ю., Рожкова И.Н., Козенева В.С., Чекашов И.Д., Рахманова Т.А., Шевелев О.Б., Амстиславский С.Я. Влияние мутантных генов *APP* и *PSEN1* на асимметрию гиппокампа у мышей 5xFAD – трансгенной модели болезни Альцгеймера. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(6):908-920. doi 10.18699/vjgb-26-92

Финансирование. Работа выполнена при поддержке РНФ (№ 25-24-00153).

Благодарности. Авторы выражают благодарность ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН и Институту биомедицины (МБФ) Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Вклад авторов. Идея работы и планирование эксперимента – С.Я.А., Е.Ю.Б., И.Н.Р.; проведение оценки гиппокампа – И.Н.Р., В.С.К., И.Д.Ч.; обработка результатов – О.Б.Ш., В.С.К., Т.А.Р., Е.Ю.Б., С.Я.А.; написание и редактирование рукописи – С.Я.А., И.Н.Р., Е.Ю.Б., О.Б.Ш., Е.Ю.Б., В.С.К., И.Д.Ч.

The influence of mutant genes *APP* and *PSEN1* on hippocampal asymmetry in 5xFAD mice, transgenic model of Alzheimer disease

E.Yu. Brusentsev ¹, I.N. Rozhkova¹, V.S. Kozeneva^{1, 2}, I.D. Chekashov ^{1, 2}, T.A. Rakhmanova^{1, 2},
O.B. Shevelev¹, S.Ya. Amstislavsky  

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 amstis@yandex.ru

Abstract. Alzheimer's disease (AD) is an age-related neurodegenerative pathology and one of the primary causes of dementia associated with memory and cognitive impairment. The dentate gyrus (DG) of the hippocampus plays a crucial role in learning and memory encoding, and it undergoes significant changes in AD. To study the underlying mechanisms of AD and to test new therapeutic agents, mouse models of this pathology are developed. One of the most popular and relevant models for AD research is the 5xFAD transgenic mouse strain carrying mutant human genes, specifically: amyloid beta precursor protein (*APP*) and presenilin-1 (*PSEN1*). The aim of this study was to investigate the influence of mutant *APP* and *PSEN1* transgenes on the microstructure of the hippocampal DG in six-month-old heterozygous male 5xFAD transgenic mice using diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI-MRI) combined with immunohistochemical analysis. A special emphasis was placed on assessing hippocampal asymmetry, which had not been previously investigated in 5xFAD mice. In the hippocampal DG of both hemispheres in male 5xFAD mice, an elevated level of beta-amyloid was detected compared to the wild-type control group, combined with a higher density of microglia, but no differences were found in the level of neurogenesis. Along with this, hippocampal asymmetry was discovered in male 5xFAD mice, manifesting as an increased volume of the right hippocampus, a decreased level of fractional anisotropy in the right hippocampal DG, and a reduced neuron density in the left DG compared to the wild-type. Based on our results, it can be concluded that mutant human *APP* and *PSEN1* genes cause alterations in the hippocampal DG, which may open new possibilities for the early diagnosis of Alzheimer's disease. The identified changes in hippocampal volume and its asymmetry could become important biomarkers characterizing this pathology.

Key words: Alzheimer's disease; 5xFAD transgenic mice; *APP* and *PSEN1* genes; hippocampus; dentate gyrus; diffusion tensor imaging; immunohistochemistry; neuroinflammation; beta-amyloid; neurogenesis

For citation: Brusentsev E.Yu., Rozhkova I.N., Kozeneva V.S., Chekashov I.D., Rakhmanova T.A., Shevelev O.B., Amstislavsky S.Ya. The influence of mutant genes *APP* and *PSEN1* on hippocampal asymmetry in 5xFAD mice, transgenic model of Alzheimer disease. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(6):908-920. doi 10.18699/vjgb-26-92

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является возрастной патологией и одной из главных причин деменции с расстройством памяти и когнитивных функций (Bermejo-Pareja, Del Ser, 2024; Nasb et al., 2024; Perneczky et al., 2024). Для БА человека характерно аномальное накопление внеклеточного бета-амилоида и внутриклеточного гиперфосфорилированного тау-белка (Koss et al., 2016; Wang L. et al., 2016; Nasb et al., 2024). Генетические исследования показали, что данные изменения в головном мозге, предшествующие деменции и другим симптомам БА, могут быть связаны с мутациями в гене, кодирующем предшественник бета-амилоида (amyloid precursor protein, *APP*), и в гене, кодирующем пресенилин-1 (presenilin-1, *PSEN1*) (De Strooper et al., 2012; Pink et al., 2012; Petit et al., 2022). Образование бляшек бета-амилоида, начинающееся за годы до основных клинических симптомов, считается одним из ранних признаков развития патологии (Bloom, 2014; Bermejo-Pareja, Del Ser, 2024). Накопление бета-амилоида, а также вызванное им нейровоспаление в ЦНС – важные биомаркеры как для мониторинга развития БА (Adlard et al., 2014; Long, Holtzman, 2019; Perneczky et al., 2024), так и для отслеживания результатов терапевтических воздействий, направленных на смягчение этого заболевания (Perneczky et al., 2024).

Методы объемной магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляют функциональные и структурные нарушения головного мозга, в том числе у больных БА (Roe et al., 2021; Wang C. et al., 2022; Ai et al., 2025). Характерный признак БА – это нарушение целостности волокон белого вещества головного мозга, что выявлено при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) с диффузионно-тензорной визуализацией (ДТВ-МРТ) (Rose et al., 2000). Метод ДТВ-МРТ – более чувствительный по сравнению с объемной магнитно-резонансной томографией и широко

используется для обнаружения микроструктурных изменений головного мозга, в частности для оценки целостности белого вещества (Rose et al., 2000; Wang N. et al., 2019; Harrison et al., 2020; Veale et al., 2021).

Ранее с помощью ДТВ-МРТ обнаружено снижение фракционной анизотропии (ФА) в некоторых областях головного мозга людей, страдающих БА, в частности в мозолистом теле, медиальной и височной долях, своде, поясной извилине, предклинье и белом веществе префронтальной коры (Teipel et al., 2012). ДТВ-МРТ использовали для выявления микроструктурных изменений в отдельных областях гиппокампа (Beaujoin et al., 2018; Shih et al., 2023). Анализ этих работ позволяет утверждать, что данный метод перспективен для раннего обнаружения и мониторинга изменений в отдельных структурах мозга при болезни Альцгеймера.

Для изучения механизмов развития патологии и тестирования лекарственных препаратов, предназначенных для лечения БА, используют животные модели этого заболевания (Jankowsky, Zheng, 2017; Sasaguri et al., 2017). В частности, одной из наиболее популярных моделей являются трансгенные мыши 5xFAD (Research Models 5xFAD (C57BL6)), созданные в Джексонской лаборатории (США) на основе линии C57BL/6. У мышей 5xFAD экспрессируется человеческий ген *APP* (с мутациями K670N/M671L, I716V и V717I) и *PSEN1* (с мутациями M146L и L286V) (Oakley et al., 2006; Oblak et al., 2021). Ранее с использованием марганец-усиленной МРТ было показано, что мутантные гены *APP* и *PSEN1* человека вызывают изменение региональной активности головного мозга мышей линии 5xFAD (Tang et al., 2016; Nie et al., 2019), а применение ДТВ-МРТ позволило выявить более высокую характерную длину пути во взвешенных структурных и функциональных элементах коннектома при минимальной плотности (Kesler et al., 2018).

Мутантные гены *APP* и *PSEN1* человека вызывают различные отклонения в головном мозге у трансгенных мышей 5xFAD в зависимости от гомозиготности/гетерозиготности линии (Richard et al., 2015). Предшественник бета-амилоида в пирамидных нейронах у гомозиготных мышей 5xFAD образуется уже в возрасте 16 дней, а к возрасту 1.5 мес. накапливается внутринейрональный бета-амилоид, однако у гетерозиготных мышей 5xFAD бета-амилоид обнаруживают в более позднем возрасте (Richard et al., 2015).

Наряду с накоплением бета-амилоида мутантные гены *APP* и *PSEN1* человека вызывают у трансгенных мышей 5xFAD аномалии миелиновых оболочек нейронов мозга, причем эти патологические изменения нарастают по мере старения животных (Gu et al., 2018). Нарушение миелинизации нервных волокон – важнейший маркер БА, обнаруживаемый, в частности, с помощью методов МРТ уже на начальных стадиях заболевания, является значимым патофизиологическим фактором этой патологии (Butt et al., 2019; Bermejo-Pareja, Del Ser, 2024).

Гиппокамп – это отдел мозга, играющий важную роль в различных процессах, в том числе в обучении, а также в формировании и консолидации памяти, претерпевает значительные структурные, морфологические и электрофизиологические изменения в процессе старения и при нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА (Padurariu et al., 2012; Bartsch, Wulff, 2015). У пациентов с ранними симптомами БА выявлена атрофия зубчатой извилины гиппокампа, что указывает на роль этой структуры головного мозга в развитии данной патологии (Hari et al., 2024).

На сегодняшний день в работах по исследованию зубчатой извилины гиппокампа мышей 5xFAD не учитывали асимметрию полушарий (Giannoni et al., 2016; Kantarci et al., 2020; Nairuz et al., 2024; Zhu, Liu, 2025). Цель настоящей работы – исследование влияния мутантных генов *APP* и *PSEN1* человека на микроструктуру зубчатой извилины (dentate gyrus, DG) гиппокампа, а также оценка асимметрии гиппокампа у гетерозиготных мышей трансгенной линии 5xFAD при помощи ДТВ-МРТ и иммуногистохимии.

Материалы и методы

Животные. В эксперименте исследовано пять самцов 5xFAD (гетерозиготные мыши, моделирующие БА) и пять самцов дикого типа (wild type, WT). Животных содержали в SPF-виварии Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск, Россия) в индивидуально вентилируемых клетках OptiMice (AnimalCare, США) размером $34.3 \times 29.2 \times 15.5$ см, при температуре 22–24 °C и влажности 40–50 %, с инвертированным 12:12-часовым циклом дня-ночи (рассвет в 3 ч утра); в качестве подстилки использовали березовую щепу, фракционную для содержания лабораторных животных (ТУ 16.10.23-001-0084157135-2019). Животные имели постоянный доступ к автоклавированному стандартизированному комбикорму для лабораторных крыс и мышей «Дельта Фидс» Л6К 120 Р-22, ГОСТ 34566-2019 («БиоПро», Россия) и очищенной воде, обогащенной минеральными добавками.

Графический дизайн эксперимента представлен на рис. 1.

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография. Оценка анатомии головного мозга, а также непрерывности и плотности нервных волокон в гиппокампе у мышей линий 5xFAD и WT проведена при помощи МРТ по протоколам, описанным ранее (Naumenko et al., 2018; Lipengolts et al., 2022; Zhang C. et al., 2023). Мыши были наркотизированы с использованием смеси кислорода с изофлюраном (98.5/1.5 %), после этого помещены в МР-томограф на специализированной платформе. Перед проведением исследования на томографе каждое животное фиксировали на специальной подставке, после чего устанавливали датчик дыхания для контроля глубины наркоза.

Магнитно-резонансную томографию проводили в течение 20–30 мин для каждого животного на экспериментальном томографе для малых животных ClinScan (BrukerBioSpin, Германия) с индукцией магнитного поля 7 Тл, с использованием объемной катушки для головы мыши и следующих импульсных последовательностей: 1) быстрые T1-взвешенные изображения на основе импульсной последовательности градиентного эха в трех ортогональных плоскостях, минимум три раза или до полу-

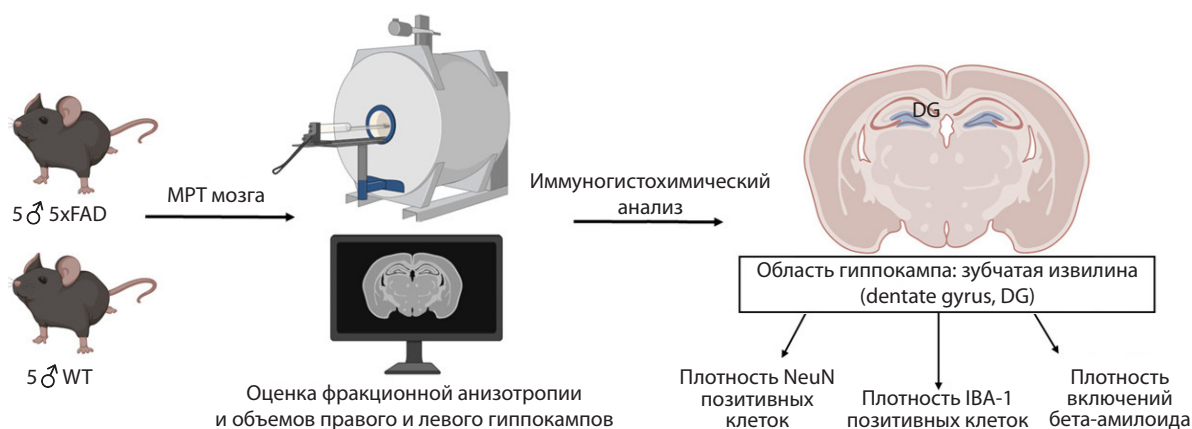


Рис. 1. Графический дизайн эксперимента.
WT – wild type.

чения правильных анатомических срезов через срединные структуры головного мозга для последующего позиционирования срезов основных импульсных последовательностей; 2) диффузионно-взвешенная импульсная последовательность с b-factor 0 и 1200 с/мм², количество диффузионных направлений 64, TE = 32 мс, TR = 8000 мс, 4 усреднения, размер вокселя 0.163542 × 0.163542 × 0.8 мм³ (FOV = 13 × 15 мм) без межсрезового промежутка и изображения с тем же разрешением, b-factor 0 с/мм² и разворотом фазокодирующего градиента на 180 градусов; 3) анатомические T2-взвешенные изображения с параметрами: TE = 80 мс, TR = 3430 мс, ETL = 14, размер вокселя 0.083 × 0.083 × 0.8 мм³ (FOV = 16 × 16 мм) без межсрезового промежутка.

Обработку полученных данных производили в программном пакете DSI-Studio по следующим этапам: 1) конвертация данных в формат NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative); 2) коррекция неоднородности TOPUP и EDDY; 3) коррекция двигательных артефактов; 4) реконструкция данных двумя способами: Generalized q-sampling imaging, GQI (Yeh et al., 2010) и Q-space diffeomorphic reconstruction, QSDR (Yeh, Tseng, 2011). Для GQI производили интерполяцию до изотропного вокселя 0.1635 и реконструкцию с сохранением оригинальной пространственной ориентации. Для QSDR проводили выравнивание пространственной ориентации изображений, реконструкцию к мышечному атласу с изотропным вокселем 0.1630; 5) экспорт карт фракционной анизотропии; 6) загрузка атласа DukeRCCF (Johnson et al., 2022) и карт в скрипт на Python; 7) расчет медианы, первого и третьего квартиля в зонах по выбранному атласу через его регистрацию на полученные карты ФА двумя способами, QI и QSDR.

Оценка объема гиппокампа. Объемы правой и левой частей гиппокампа рассчитывали как сумму площадей структур на срезах мозга, полученных на T2-взвешенных изображениях, умноженную на толщину среза, с использованием программы ImageJ (Запара и др., 2018).

Интракардиальная перфузия. Перфузию осуществляли через систему кровообращения для фиксации тканей головного мозга, как описано ранее (Рожкова и др., 2023). Сразу после окончания МРТ мышей наркотизировали, вводя им внутримышечно 75 мкл (на 10 г массы тела) медетомидина гидрохлорида (Медитин, 1 мг/мл; «Апи-Сан», Россия) и 60 мкл (на 10 г массы тела) Золетила (Virbac, Франция). Далее вводили через кровеносную систему 30–50 мл фосфатно-солевого буфера (PBS), а затем 30–50 мл 10 % раствора формалина, приготовленного на PBS. После этого мозг извлекали и хранили в 30 % растворе сахарозы, приготовленном на основе PBS с добавлением 10 % формалина, при 4 °C для обезвоживания и последующей фиксации в течение следующих 2 недель, пока материал не опустится на дно колбы. Образцы мозга погружали в Tissue-Tek O.C.T. (SakuraFinetek, США), затем замораживали и хранили при –70 °C.

Приготовление замороженных срезов мозга. В соответствии с координатами атласа (Paxinos et al., 2012) делали замороженные срезы левого и правого гиппокампа

(включая зубчатую извилину, dentate gyrus) на расстоянии –1.46 (–1.82) мм от брегмы. Срезы толщиной 20 мкм готовили при –25 °C на криотоме HM550 OP (Thermo Fisher Scientific, США) и помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием PCI, со шлифованной кромкой и колорированным краем (CITOTEST, Китай).

Иммуногистохимическое окрашивание образцов выполняли по протоколам производителей наборов с небольшими модификациями (Рожкова и др., 2023). Перед процедурой окрашивания срезы обезвоживали с последующей гидратацией в течение 5 мин в PBS. Затем после регидратации в 10 mM щелочно-цитратного буфера (pH = 9) при 95 °C на водяной бане TW-2.02 (Elmi, Латвия) в течение 10 мин проводили индуцированную нагреванием демаскировку эпитопов. После этого срезы извлекали из буфера и охлаждали до комнатной температуры. Затем образцы трижды промывали в буфере PBS-Tween: PBS с добавлением 0.1 % Tween-20 P9416-100ML (Merck, Германия). Далее в каждую секцию на 30 мин добавляли ProteinBlock (ab64226; Abcam, Великобритания), а затем удаляли лишнюю жидкость в соответствии с рекомендацией производителя. После этого добавляли 50 мкл первичного антитела и оставляли на ночь при 4 °C во влажной темной камере.

Используемые концентрации антител составляли 1:750 для anti-NeuN (ab177487, Abcam), 1:500 для AIF1/IBA1 Rabbit mAb (A19776, ABclonal, Германия), 1:500 для β-Amyloid-(1-42) Rabbit mAb (A24422, ABclonal) и 1:750 для anti-DCX (ab18723, Abcam). Затем срезы промывали буфером PBS-Tween, удаляли лишнюю жидкость, добавляли 50 мкл вторичного антитела Goat Anti-Rabbit IgG & LAF488 (ab150077, Abcam) в концентрации 1:650 и оставляли во влажной среде в темной камере на 2 ч при 4 °C. После этого образцы промывали буфером PBS-Tween, удаляли излишки жидкости и монтировали на предметные стекла в среде ProLong, Glass Antifade Mountant (Thermo P36982, Thermo Fisher Scientific).

С целью идентификации ядер нейронов к срезам, окрашенным антителами AIF1/IBA1 Rabbit mAb и β-Amyloid-(1-42) Rabbit mAb, дополнительно добавляли 80 мкл DAPI (Thermo Fisher Scientific) в концентрации 2 мг/мл, оставляли в темной влажной камере (15 мин) и затем дважды промывали в PBS (3 мин) перед нанесением среды ProLong, Glass Antifade Mountant.

Анализ плотности меченных антителами нейронов DG области гиппокампа проводили с помощью прямого флуоресцентного микроскопа ZEISS AxioImager 2 (Carl Zeiss, Германия). Вычисляли среднее число клеток, меченных антителами, в интересующей области минимум с четырех срезов для каждого животного. Оценку числа гранулярных и DCX позитивных клеток осуществляли в гранулярном слое DG. Бета-амилоидные включения и IBA1 позитивные клетки подсчитывали сразу в двух слоях DG – гранулярном и полиморфном. Для оценки плотности DCX позитивных клеток, бета-амилоидных включений и IBA1 позитивных клеток использовали поле зрения, соответствующее размеру изучаемой области, для оценки плотности нейронов, позитивных NeuN, – минимум три

поля зрения (2000 мкм²) на одном изображении (Zhang L. et al., 2021). Для создания поля зрения использовали программу ImageJ. Плотность (миллионов клеток, $n \times 10^5$) в объеме (мм³) рассчитывали, исходя из среднего числа клеток в области, как описано ранее (Рожкова и др., 2023).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы STATISTICA v. 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные были проверены на нормальность с применением W-критерия Шапиро–Уилка. Для оценки влияния фактора «асимметрия полушарий» на уровень фракционной анизотропии, объемы гиппокампов, а также плотность нейронов, микроглии, DCX и включений бета-амилоида в зубчатой извилине гиппокампа использовали критерий Уилкоксона (Wilcoxon signed-rank test) с последующим попарным сравнением между группами разного генотипа с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки плотности нейронов, микроглии, DCX и включений бета-амилоида дополнительно применяли H-критерий Краскела–Уоллиса для сравнения по фактору «генотип». Данные представлены как медиана с первым и третьим квартилями – Me [Q1; Q3]. За уровень значимости принимали $p < 0.05$.

Результаты

Данные по объему гиппокампа представлены на рис. 2. Статистический анализ при помощи критерия Уилкоксона не показал влияния фактора «асимметрия полушарий» [$T = 23$; $p > 0.05$] на данный параметр. Тем не менее U-критерий Манна–Уитни показал влияние фактора «генотип» ($U = 1$; $|Z| = 2.30$; $p < 0.05$), в частности, достоверно больший объем гиппокампа у мышей 5xFAD, чем у WT (13.599 [13.583; 14.834] против 12.445 [11.556; 12.622] мкл³ соответственно) в правом полушарии головного мозга.

Данные по ФА в DG гиппокампа представлены на рис. 3. Критерий Вилкоксона показал значимое влияние фактора «асимметрия полушарий» [$T = 2$; $p < 0.01$] на ФА в DG зоне гиппокампа. Сравнение при помощи U-критерия Манна–Уитни показало влияние фактора «генотип» на уровень ФА

($U = 2$; $|Z| = 2.09$; $p < 0.05$) в DG зоне гиппокампа, ФА был меньше с правой стороны у мышей 5xFAD по сравнению с контрольными мышами WT (0.106 [0.010; 0.115] против 0.126 [0.124; 0.143] соответственно) (см. рис. 3, а).

Статистический анализ при помощи критерия Вилкоксона показал влияние фактора «асимметрия полушарий» [$T = 5$; $p < 0.05$] на ФА в гранулярном слое DG зоны гиппокампа. Однако сравнение при помощи U-критерия Манна–Уитни не выявило влияния фактора «генотип» как для левого полушария ($U = 10$; $|Z| = 0.42$; $p > 0.05$), так и для правого полушария ($U = 3$; $|Z| = 1.89$; $p > 0.05$) в гранулярном слое DG гиппокампа (см. рис. 3, б). Критерий Вилкоксона не показал значимого влияния фактора «асимметрия полушарий» [$T = 10$; $p > 0.05$] на ФА в полиморфном слое DG зоны гиппокампа. Сравнение при помощи U-критерия Манна–Уитни выявило влияние фактора «генотип» на ФА ($U = 2$; $|Z| = 2.09$; $p < 0.05$) в полиморфном слое DG зоны гиппокампа с правой стороны у мышей 5xFAD по сравнению с WT (0.096 [0.096; 0.098] против 0.121 [0.116; 0.130] соответственно) (см. рис. 3, в).

Данные по иммуногистохимическому окрашиванию представлены на рис. 4–6. Различия в общей плотности нейронов в гранулярном слое DG показаны на рис. 4. Статистический анализ с применением критерия Уилкоксона не выявил влияния фактора «асимметрия полушарий» [$T = 10$; $p > 0.05$] на плотность нейронов в гранулярном слое DG. Анализ H-критерием Краскела–Уоллиса показал влияние факторов «генотип» [$H_{(1,20)} = 7.20$; $p < 0.01$] на данный параметр. Более того, сравнение при помощи U-критерия Манна–Уитни выявило, что в гранулярном слое DG у самцов 5xFAD плотность нейронов в левом полушарии значительно ниже ($U = 2.5$; $|Z| = 1.98$; $p < 0.05$), чем у WT (10.15 [9.69; 10.17] против 10.95 [10.70; 11.21] соответственно) (см. рис. 4, е).

Статистический анализ с применением критерия Уилкоксона выявил влияние фактора «асимметрия полушарий» [$T = 2$; $p < 0.01$] на уровень нейрогенеза в гранулярном слое DG. Однако H-критерий Краскела–Уоллиса не

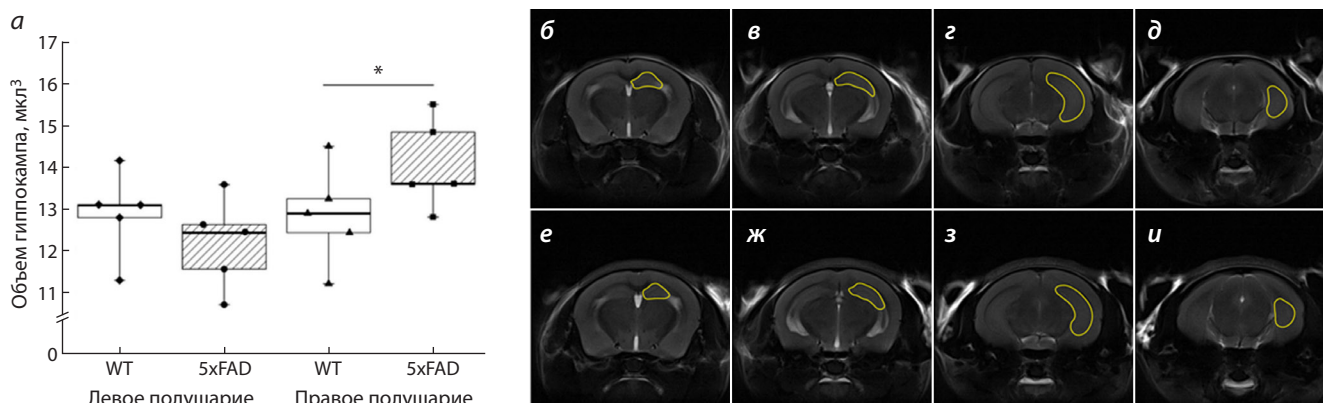


Рис. 2. Объем гиппокампа у мышей линий 5xFAD и WT.

а – объемы левого и правого гиппокампов мышей 5xFAD и WT; б–д – T2-взвешенные изображения срезов гиппокампа мышей 5xFAD в правом полушарии головного мозга; е–и – T2-взвешенные изображения срезов гиппокампа мышей WT в правом полушарии головного мозга.

* $p < 0.05$ между WT и 5xFAD.

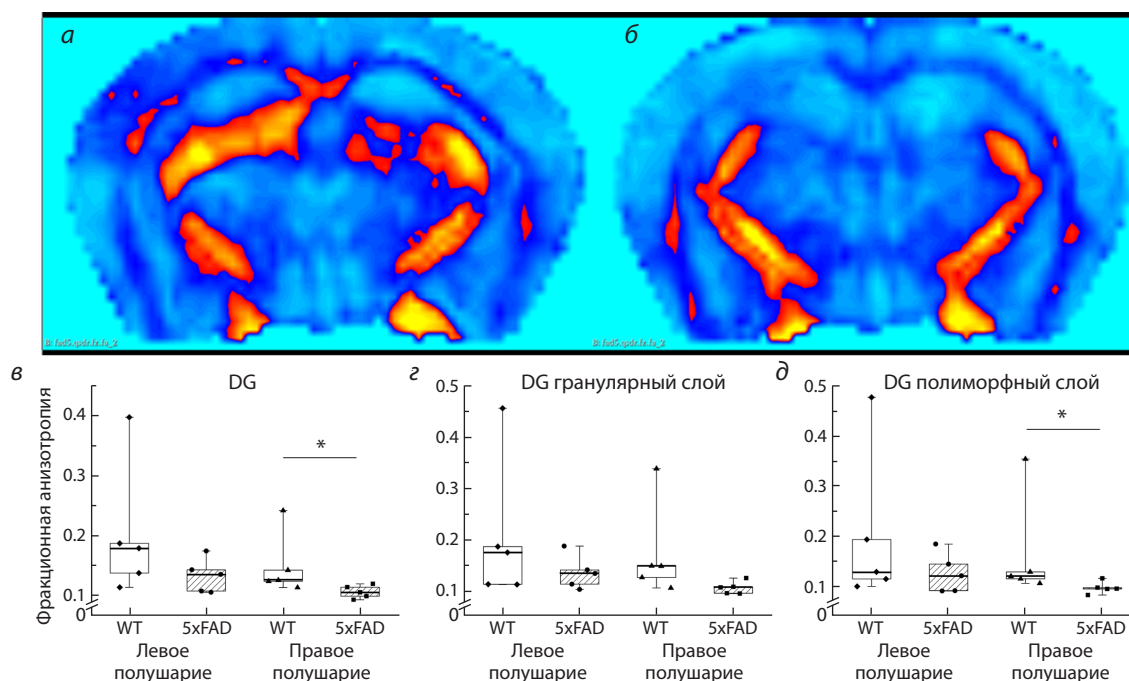


Рис. 3. Уровни фракционной анизотропии в зубчатой извилине (DG) гиппокампа у мышей линий WT (а) и 5xFAD (б).
в – ФА в DG; г – ФА в гранулярном слое DG; д – ФА в полиморфном слое DG.
* $p < 0.05$ между WT и 5xFAD.

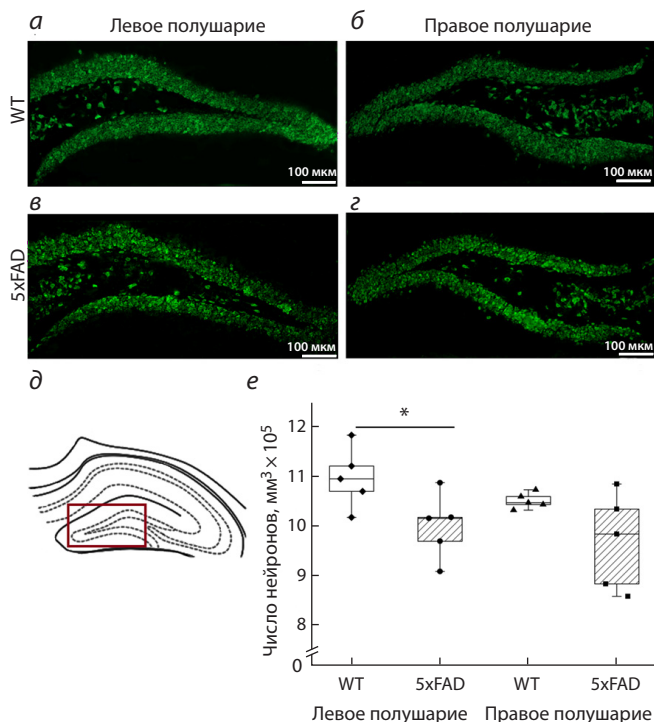


Рис. 4. Плотность нейронов в гранулярном слое DG; нейроны мечены антителами против нейронального маркера (neuronal marker, NeuN).

а–г – микрофотографии срезов DG; а – левое полушарие головного мозга самцов дикого типа (WT); б – правое полушарие головного мозга самцов дикого типа (WT); в – левое полушарие головного мозга самцов 5xFAD; г – правое полушарие головного мозга самцов 5xFAD; д – схематическое обозначение исследуемой области гиппокампа; е – число нейронов в мм^3 . Увеличение 400х.

* $p < 0.05$ между WT и 5xFAD в левом полушарии головного мозга.

показал влияния фактора «генотип» [$H_{(1,20)} = 1.46$; $p > 0.05$] на данный параметр. Сравнение при помощи U-критерия Манна–Уитни также не выявило различий ($p > 0.05$) по данному параметру между самцами 5xFAD и WT в зубчатой извилине гиппокампа ни слева (0.05 [0.04;0.05] против 0.05 [0.05;0.06] соответственно), ни справа (0.05 [0.04;0.05] против 0.05 [0.04;0.05] соответственно).

Результаты изучения плотности клеток, экспрессирующих IBA1, в гранулярном и полиморфном слоях DG представлены на рис. 5. Статистический анализ при помощи критерия Уилкоксона не выявил значимого влияния фактора «асимметрия полушарий» [$T = 22$; $p > 0.05$] на плотность клеток, экспрессирующих IBA1. Тем не менее H-критерий Краскела–Уоллиса показал влияние фактора «генотип» [$H_{(1,20)} = 13.50$; $p < 0.001$] на данный параметр. Сравнение при помощи U-критерия Манна–Уитни выявило, что в DG мыши 5xFAD имели большую плотность клеток, позитивных к IBA1, как в левом ($U = 0$; $|Z| = 2.51$; $p < 0.05$), так и в правом полушарии ($U = 0$; $|Z| = 2.51$; $p < 0.05$) по сравнению с контрольными мышами WT (0.10 [0.10;0.12] против 0.06 [0.05;0.06] для левой стороны; 0.11 [0.11;0.11] против 0.05 [0.04;0.05] для правой стороны соответственно) (см. рис. 5, е).

Различия по общей плотности включений бета-амилоида в гранулярном и полиморфном слоях DG показаны на рис. 6. Статистический анализ при помощи критерия Уилкоксона не выявил влияния фактора «асимметрия полушарий» [$T = 19$; $p > 0.05$] на плотность включений бета-амилоида в DG. H-критерий Краскела–Уоллиса показал влияние фактора «генотип» [$H_{(1,20)} = 14.28$; $p < 0.001$] на данный параметр. Сравнение при помощи U-критерия Манна–Уитни показало, что в зубчатой извилине гиппо-

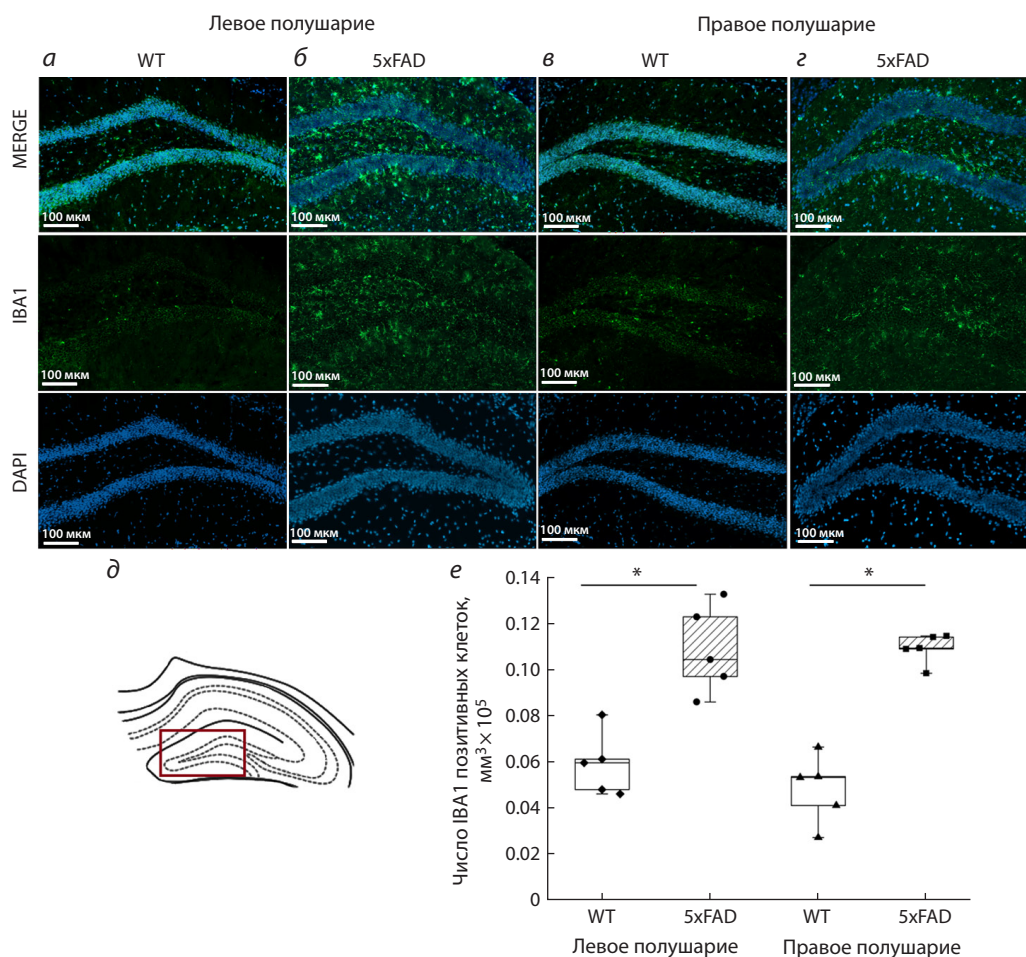


Рис. 5. Плотность микроглии в DG; клетки мечены антителами против IBA1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1); ядра клеток окрашены DAPI.

а-г – микрофотографии срезов DG; а – левое полушарие головного мозга самцов дикого типа (WT); б – левое полушарие головного мозга самцов 5xFAD; в – правое полушарие головного мозга самцов дикого типа (WT); г – правое полушарие головного мозга самцов 5xFAD; д – схематическое обозначение исследуемой области гиппокампа; е – число IBA1 позитивных нейронов в мм³. Увеличение 200х.

* $p < 0.05$ между WT и 5xFAD в левом полушарии головного мозга.

кампа мышей 5xFAD плотность бета-амилоида выше, чем в соответствующей зоне мышей дикого типа, как слева ($U = 0$; $|Z| = 2.51$; $p < 0.05$), так и справа ($U = 0$; $|Z| = 2.51$; $p < 0.05$) (0.12 [0.12;0.13] против 0.06 [0.05;0.07] для левой стороны; 0.12 [0.12;0.13] против 0.05 [0.04;0.07] для правой стороны соответственно) (см. рис. 6, е).

Обсуждение

Мутантные гены *APP* и *PSEN1* вызывают накопление бета-амилоида в ЦНС, что является одним из наиболее значимых характерных признаков БА (Petit et al., 2022; Nasb et al., 2024; Perneczky et al., 2024). В нашем исследовании у гетерозиготных мышей 5xFAD с мутантными генами *APP* и *PSEN1* человека обнаружено существенное повышение включений бета-амилоида в зубчатой извилине гиппокампа как в правом, так и в левом полушарии головного мозга, что согласуется с результатами прошлых работ, в которых показано повышение уровня бета-амилоида в DG гиппокампа на данной модели БА (Giannoni et

al., 2016; Kantarci et al., 2020; Nairuz et al., 2024; Zhu, Liu, 2025).

В частности, исследование Т. Nairuz с коллегами (2024) показало, что в возрасте 6 и 12 мес. у самцов мышей 5xFAD плотность включений бета-амилоида существенно повышена в CA1, CA3 и DG отделах гиппокампа. Причем в возрасте 6 мес. среди трех исследованных отделов гиппокампа именно в DG наблюдали максимальный уровень включений бета-амилоида у мышей 5xFAD в сравнении с контрольными мышами дикого типа. В недавно опубликованной работе (Zhu, Liu, 2025) продемонстрировано, что у самок 5xFAD в еще более раннем возрасте, 4 мес., в зубчатой извилине гиппокампа наблюдали сходное возрастание включений бета-амилоида в сравнении с контрольными животными дикого типа. Накопление бета-амилоида в лобной, теменной, энторинальной коре и зубчатой извилине гиппокампа мышей 5xFAD сопровождается повреждением кровеносных сосудов в этих областях мозга (Giannoni et al., 2016).

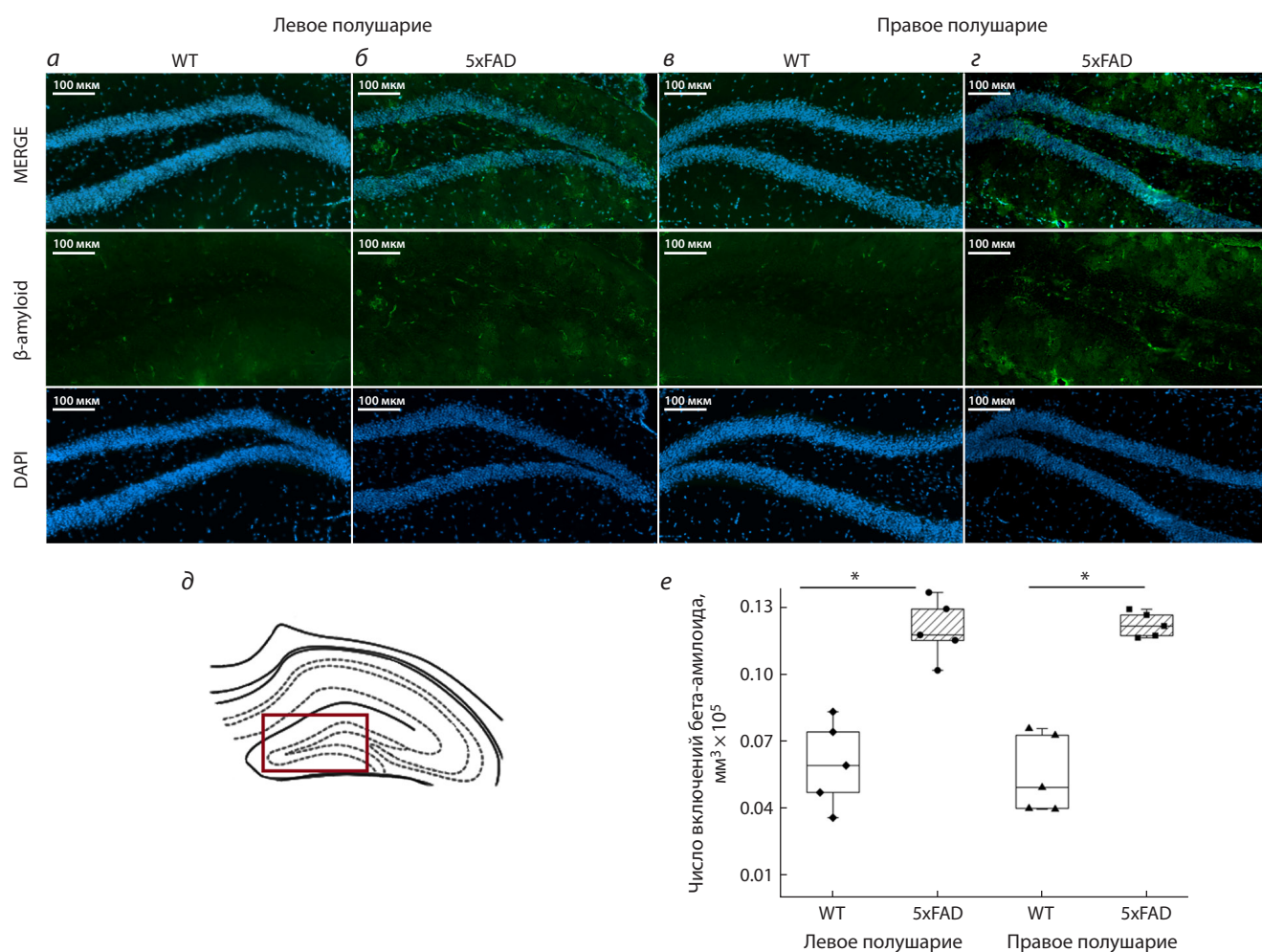


Рис. 6. Плотность включений бета-амилоида в DG; бета-амилоид мечен антителами против β -Amyloid-(1-42); ядра клеток окрашены DAPI.

a–d – микрофотографии срезов DG; a – левое полушарие головного мозга самцов дикого типа (WT); б – левое полушарие головного мозга самцов 5xFAD; в – правое полушарие головного мозга самцов дикого типа (WT); г – правое полушарие головного мозга самцов 5xFAD; д – схематическое обозначение исследуемой области гиппокампа; e – число включений бета-амилоида в mm^3 . Увеличение 200х.

* $p < 0.05$ между WT и 5xFAD.

Накопление бета-амилоида может вызвать у пациентов с БА нейровоспаление в различных областях головного мозга (Long, Holtzman, 2019; Perneczky et al., 2024). Клетки микроглии активируются в ответ на накопление бета-амилоида в головном мозге и группируются вокруг бляшек бета-амилоида (Meyer-Luehmann et al., 2008).

В нашем исследовании обнаружено существенное повышение плотности микроглии как в правой, так и в левой части зубчатой извилины гиппокампа самцов 5xFAD с мутантными генами *APP* и *PSEN1* человека, что согласуется с результатами других работ, в которых выявлено нейровоспаление в гиппокампе мышей 5xFAD начиная с возраста 2 мес. (Oakley et al., 2006; Kantarci et al., 2020; Nairuz et al., 2024; Westi et al., 2024). В частности, в возрасте 6 мес. уровень нейровоспаления в субикуле гиппокампа гетерозиготных мышей 5xFAD значительно возрастает по сравнению с сибсами дикого типа (Westi et al., 2024). Существенное возрастание плотности микроглии в возрасте 6–8 мес. отмечают и в DG гиппокампа мышей

5xFAD (Kantarci et al., 2020; Nairuz et al., 2024), что хорошо согласуется с полученными нами данными.

Ранее было установлено, что у пациентов с БА происходит нарушение нейрогенеза в DG гиппокампа (Moreno-Jimenez et al., 2019; Disouky, Lazarov, 2021). Однако нами не обнаружено изменения уровня нейрогенеза в зубчатой извилине у мышей 5xFAD в возрасте 6 мес. В исследованиях, проведенных в возрасте 2–4 мес., были показаны снижение уровня нейрогенеза в гиппокампе мышей 5xFAD по сравнению с контрольными животными дикого типа и его повышение при экспериментальной форме лечения (Moon et al., 2014; Ding et al., 2023; Lee et al., 2025). Однако к возрасту 7 мес. у 5xFAD отличия по данному параметру по сравнению с сибсами дикого типа пропадали (Moon et al., 2014), что, возможно, связано с резким уменьшением уровня нейрогенеза как у мышей 5xFAD, так и у контрольных мышей дикого типа.

Потеря нейронов характерна для поздних стадий БА (Braak H., Braak E., 1991). Между тем потеря нейронов

при БА не является равномерной по всему мозгу: наиболее уязвимыми оказываются энторинальная кора и некоторые отделы гиппокампа (Braak H., Braak E., 1991; Shi et al., 2009; Shih et al., 2023).

Подобные изменения также обнаружены у мышей 5xFAD, у которых с возрастом происходило снижение общего числа нейронов в различных зонах гиппокампа, в частности CA1, CA3 и DG (Jawhar et al., 2012; Kim et al., 2019; Zhang L. et al., 2021; Francis et al., 2024). В настоящем исследовании установлено, что у самцов линии 5xFAD в возрасте 6 мес. в DG гиппокампа левого полушария мозга нейронов было меньше по сравнению с контрольными животными дикого типа, в то время как в DG правого полушария таких изменений не обнаружено.

Результаты прошлых работ по оценке плотности нейронов в гиппокампе у мышей 5xFAD неоднозначны. В возрасте 4,5 мес. в DG гиппокампа мышей 5xFAD не находят существенной разницы с контролем по числу нейронов (Kim et al., 2019), но наблюдается снижение числа нейронов в этой структуре в возрасте 6–14 мес. (Kim et al., 2019; Zhang L. et al., 2021; Francis et al., 2024).

В современной нейробиологии вопросы латерализации и асимметрии мозга активно изучаются, поскольку они могут иметь решающее значение для понимания функциональных различий между полушариями и реакции на патологию (Francis et al., 2024). Обнаруженное нами асимметричное снижение числа нейронов в DG левого полушария мышей 5xFAD представляет особый интерес, поскольку проведенные ранее исследования, направленные на изучение этой области гиппокампа на данной модели БА, упускали этот фактор и оценивали число нейронов в целом по DG, без разделения на правое и левое полушарие мозга (Kim et al., 2019; Zhang L. et al., 2021; Francis et al., 2024).

Атрофия различных отделов гиппокампа и в целом гиппокампа, выявляемая с помощью методов МРТ, – важный диагностический признак болезни Альцгеймера (Shi et al., 2009; Jahanshahi et al., 2023; Hari et al., 2024). У пациентов с легкими когнитивными нарушениями объем структур левого полушария обычно изменен меньше, чем у правого (правая латерализация), хотя при выраженных формах БА наблюдают некоторое снижение правой латерализации гиппокампа (Shi et al., 2009; Jahanshahi et al., 2023).

В нашей работе выявлено, что мутантные гены *APP* и *PSEN1* человека у мышей 5xFAD могут влиять на изменение объема гиппокампа; объем правого гиппокампа мышей 5xFAD больше, чем таковой контрольных мышей дикого типа. Между тем в левом полушарии различий объема гиппокампа не найдено.

В исследованиях, проведенных на мышах 5xFAD в возрасте 2–6 мес., не обнаружено изменения объема гиппокампа в сравнении с контрольными животными дикого типа (Girard et al., 2014; Westi et al., 2024). Однако в возрасте 13 мес. объем гиппокампа у мышей 5xFAD уменьшался (Macdonald et al., 2014). Авторы этих работ оценивали объем гиппокампа целиком, не разделяя на правую и левую части и не оценивая отдельные его зоны. Наши результаты, полученные на мышах 5xFAD, свидетельствуют о том,

что измерение объема гиппокампа с учетом асимметрии может быть более надежным маркером изменений, характеризующих БА, что соответствует выводам метаанализа клинических данных (Shi et al., 2009).

Ранее с помощью ДТВ-МРТ обнаружено снижение фракционной анизотропии в некоторых областях головного мозга у людей, страдающих БА, в частности в мозолистом теле, медиальной и височной долях, своде, поясной извилине, предклинье и белом веществе префронтальной коры (Teipel et al., 2012). Снижение ФА может быть связано с увеличением объема внеклеточного пространства и нейродегенерацией (Hong et al., 2013; Nowrangi et al., 2013) и свидетельствовать о том, что молекулы воды двигаются не в одном направлении, т. е. по аксонам, как это должно быть в норме, а более равномерно по всей площади из-за повреждения нервных волокон. Считается, что снижение ФА, обнаруживаемое при помощи МРТ, является индикатором накопления бета-амилоида (Maharjan et al., 2022).

Исследование мозга мышей на таких генетических моделях, как 3xTg и 5xFAD, выявило снижение ФА в некоторых структурах головного мозга (Snow et al., 2017; Maharjan et al., 2022). Изменение уровней ФА может происходить по-разному, в зависимости от исследуемой области мозга, что может быть связано с его сложной микроструктурой и неоднородным накоплением бета-амилоида, а также обусловлено этим нейровоспалением (Praet et al., 2018; Maharjan et al., 2022).

В настоящей работе установлено снижение ФА в зубчатой извилине гиппокампа правого полушария мозга самцов линии 5xFAD по сравнению с контрольными животными дикого типа. Полученные нами данные, свидетельствующие об асимметрии изменений ФА в мозге мышей линии 5xFAD, согласуются с наблюдением, что на разных линиях мышей, моделирующих БА, была показана асимметрия развития данной патологии между полушариями по изменению уровней накопления бета-амилоида и нейровоспаления (Biechele et al., 2021; Shipton et al., 2022; Morrissey et al., 2023).

Ранее у мышей 5xFAD не было обнаружено нарушений ФА в гиппокампе (Maharjan et al., 2022). Однако в этом исследовании ФА оценивали без разделения на левое и правое полушария, причем в целом гиппокампе, без разделения его на отдельные области. Наши данные свидетельствуют о том, что оценка ФА в отдельных областях гиппокампа, в частности в DG, может быть более чувствительным индикатором характерных для БА нарушений головного мозга. При этом необходимо учитывать асимметрию правого и левого полушарий в отношении этого признака. Тем не менее нужно признать, что малый объем выборки в настоящем исследовании накладывает ограничения на интерпретацию результатов и требует подтверждения на больших выборках.

Гиппокамп – важная структура головного мозга, в которой происходят различного рода нарушения при БА (Moreno-Jimenez et al., 2019; Disouky, Lazarov, 2021; Zeng et al., 2021; Jahanshahi et al., 2023; Shih et al., 2023). Функциональная анатомия отделов гиппокампа, а также роль

каждого из отделов в хранении и обработке зрительной и вербальной информации, эпизодической памяти, навигации и распознавании объектов подробно изучены (Bartsch, Wulff, 2015; Zammit et al., 2017; Pang et al., 2019; Zeng et al., 2021). Между тем показано, что в ходе развития БА скорость и объем нарушений существенно различаются в разных отделах гиппокампа (Padurariu et al., 2012; Bartsch, Wulff, 2015). Высказано предположение о том, что нарушения в отдельных областях гиппокампа могут быть более точным маркером при БА, чем нарушения в гиппокампе без разделения на отделы (Zilioli et al., 2025).

Особую роль в нейронных процессах, лежащих в основе обучения и памяти, играет DG; в этой структуре происходят процессы, связанные с кодированием информации, она получает входные и выходные сигналы от различных областей гиппокампа (CA1–CA4) и неокортекса (Amaral et al., 2007; Jonas, Lisman, 2014; Bartsch, Wulff, 2015; Jahanshahi et al., 2023; Shih et al., 2023). Именно в зубчатой извилине образуются новые нейроны у взрослых людей, что происходит до глубокой старости, но нарушается при БА (Moreno-Jimenez et al., 2019), в связи с чем зубчатая извилина гиппокампа может представлять особый интерес при изучении БА (Shih et al., 2023).

В настоящей работе у гетерозиготных самцов мышей 5xFAD с мутантными генами *APP* и *PSEN1* человека в возрасте 6 мес. на фоне общего повышения уровней бета-амилоида и нейровоспаления, но при сохранении неизменным уровня нейрогенеза в DG гиппокампа в обоих полушариях головного мозга обнаружена асимметрия, проявляющаяся в различии объема гиппокампа правого и левого полушарий, снижении ФА в DG правого полушария, а также в уменьшении плотности нейронов в DG левого полушария.

Некоторые исследования отмечают асимметрию в прогрессировании признаков, характерных для БА, между полушариями головного мозга, в частности в коре (Derflinger et al., 2011; Roe et al., 2021), таламусе (McGeown et al., 2008) и гиппокампе (Shi et al., 2009; Jahanshahi et al., 2023). При помощи объемной MPT и последующего анализа T1-взвешенных изображений у пациентов с БА наблюдали изменение индекса асимметрии гиппокампа (соотношение объемов правого и левого гиппокампов), причем в нескольких его областях изменения справа были более выражены, чем слева (Jahanshahi et al., 2023).

Ранее было установлено, что в норме у мышей и крыс существует выраженная структурная и функциональная лево-правая асимметрия гиппокампа (El-Gaby et al., 2015; Sakaguchi, Sakurai, 2020), что также могло отразиться на изменении уровней прогрессирования БА в разных полушариях у самцов 5xFAD. М. El-Gaby с коллегами (2015) в своем обзоре указывают на то, что гиппокамп левого и правого полушарий имеет выраженную функциональную латерализацию, и анализируют механизмы, лежащие в основе этой асимметрии. Левый гиппокамп специализируется на ассоциативной долговременной памяти, а правый – на пространственной ориентации. Такая функциональная дифференциация достигается за счет структурных различий на уровне синапсов (El-Gaby et al., 2015).

В нашем исследовании у мышей 5xFAD с мутантными генами *APP* и *PSEN1* человека впервые выявленная асимметрия гиппокампа, в частности различие объема гиппокампа в правом и левом полушариях головного мозга, может быть связана с обнаруженным нами у мышей 5xFAD накоплением бета-амилоида в DG и вызванным этим повышением уровня нейровоспаления с обеих сторон, но при этом уменьшением плотности нейронов лишь в DG левого гиппокампа. Возможно, что у самцов мышей 5xFAD объем левого гиппокампа не отличается от дикого типа в связи с уменьшением числа нейронов в его DG при общем повышении плотности бета-амилоидных бляшек и микроглии, тогда как правый гиппокамп увеличился в размерах из-за сохранения плотности клеток и, возможно, из-за увеличения внеклеточного пространства ввиду нейровоспаления. Второе предположение заключается в том, что в более раннем возрасте самцов мышей 5xFAD объем гиппокампа как в правом, так и в левом полушарии мозга мог быть больше, чем у контрольных мышей WT из-за раннего накопления бета-амилоида и вызванного этим нейровоспаления, но последующее уменьшение числа нейронов в DG левого полушария нивелировало различие с контрольными животными именно слева.

Некоторые исследователи отмечают асимметрию развития патологических изменений, характерных для БА между полушариями головного мозга, в частности в коре (Derflinger et al., 2011; Roe et al., 2021), таламусе (McGeown et al., 2008) и гиппокампе (Shi et al., 2009; Jahanshahi et al., 2023). Ранее было выдвинуто предположение о том, что при прогрессировании БА скорость атрофии в различных областях правого и левого гиппокампа может различаться (Shi et al., 2009). Полученные нами результаты в настоящем исследовании подтверждают данное предположение.

Заключение

Исходя из полученных результатов и анализа литературных данных, мы полагаем, что мутантные гены *APP* и *PSEN1* человека вызывают изменение в зубчатой извилине (DG области) гиппокампа, а оценка микроструктуры этой области мозга является перспективным индикатором развития характерных для БА нарушений и может быть использована для ранней диагностики БА в будущем (Shih et al., 2023). В частности, обнаруженные нами изменения объема гиппокампа и его асимметрия могут стать полезным биомаркером для диагностики болезни Альцгеймера.

Соблюдение этических стандартов. Все исследования одобрены Комиссией по биоэтике Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 215 от 25.02.2025) и соответствуют Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS № 123).

Список литературы / References

- Запара Т.А., Ромащенко А.В., Проскура А.Л., Ратушняк А.С. Влияние физической активности на структурную асимметрию гиппокампа мыши. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018; 22(8):1084–1089. doi 10.18699/VJ18.454
[Zapara T.A., Romashchenko A.V., Proskura A.L., Ratushnyak A.S. Effect of physical activity on structural asymmetry of mouse hip-

- posampus. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2018;22(8):1084-1089. doi 10.18699/VJ18.454 (in Russian)]
- Рожкова И.Н., Окотруб С.В., Брусенцев Е.Ю., Ульданова Е.Е., Чуйко Э.А., Напримеров В.А., Липина Т.В., Амстиславская Т.Г., Амстиславский С.Я. Изменения в социальном предпочтении места и плотность дофаминергических нейронов в вентральном темпентуме у *Clsnt2*-КО мышей. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(2):177-184. doi 10.18699/VJGB-23-14 [Rozhkova I.N., Okotrub S.V., Brusentsev E.Yu., Uldanova K.E., Chuyko E.A., Naprimerov V.A., Lipina T.V., Amstislavskaya T.G., Amstislavsky S.Ya. Alterations in the social-conditioned place preference and density of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area in *Clsnt2*-KO mice. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(2):177-184. doi 10.18699/VJGB-23-14]
- Aldard P.A., Tran B.A., Finkelstein D.I., Desmond P.M., Johnston L.A., Bush A.I., Egan G.F. A review of β -amyloid neuroimaging in Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2014;8:327. doi 10.3389/fnins.2014.00327
- Ai M., Liu Y., Liu D., Yan C., Wang X., Chen X. Research progress in predicting the conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease via multimodal MRI and artificial intelligence. *Front Neurol*. 2025;16:1596632. doi 10.3389/fneur.2025.1596632
- Amaral D.G., Scharfman H.E., Lavenex P. The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog Brain Res*. 2007;163:3-22. doi 10.1016/S0079-6123(07)63001-5
- Bartsch T., Wulff P. The hippocampus in aging and disease: from plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015;309:1-16. doi 10.1016/j.neuroscience.2015.07.084
- Beaujoin J., Palomero-Gallagher N., Boumezeur F., Axer M., Bernard J., Poupon F., Schmitz D., Mangin J.F., Poupon C. Post-mortem inference of the human hippocampal connectivity and microstructure using ultra-high field diffusion MRI at 11.7 T. *Brain Struct Funct*. 2018;223(5):2157-2179. doi 10.1007/s00429-018-1617-1
- Bermejo-Pareja F., Del Ser T. Controversial past, splendid present, unpredictable future: a brief review of Alzheimer disease history. *J Clin Med*. 2024;13:536. doi 10.3390/jcm13020536
- Biechele G., Wind K., Blume T., Sacher C., Beyer L., Eckenweber F., Franzmeier N., ... Bartenstein P., Cumming P., Rominger A., Herms J., Brendel M. Microglial activation in the right amygdala-entorhinal-hippocampal complex is associated with preserved spatial learning in *App^{NL-G-F}* mice. *NeuroImage*. 2021;230:117707. doi 10.1016/j.neuroimage.2020.117707
- Bloom G.S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):505-508. doi 10.1001/jamaneurol.2013.5847
- Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239-259. doi 10.1007/BF00308809
- Butt A.M., De La Rocha I., Rivera A. Oligodendroglial cells in Alzheimer's disease. In: Verkhratsky A., Ho M., Zorec R., Parpura V. (Eds) Neuroglia in Neurodegenerative Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1175. Springer, 2019;325-333. doi 10.1007/978-981-13-9913-8_12
- De Strooper B., Iwatsubo T., Wolfe M.S. Presenilins and γ -secretase: structure, function, and role in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a006304. doi 10.1101/cshperspect.a006304
- Derflinger S., Sorg C., Gaser C., Myers N., Arsic M., Kurz A., Zimmer C., Wohlschlagel A., Muhlau M. Grey-matter atrophy in Alzheimer's disease is asymmetric but not lateralized. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(2):347-357. doi 10.3233/JAD-2011-110041
- Ding Y., Li L., Wang S., Cao Y., Yang M., Dai Y., Lin H., Li J., Liu Y., Wang Z., Liu W., Tao J. Electroacupuncture promotes neurogenesis in the dentate gyrus and improves pattern separation in an early Alzheimer's disease mouse model. *Biol Res*. 2023;56:65. doi 10.1186/s40659-023-00472-z
- Disouky A., Lazarov O. Adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2021;177:137-156. doi 10.1016/bs.pmbts.2020.09.002
- El-Gaby M., Shipton O.A., Paulsen O. Synaptic plasticity and memory: new insights from hippocampal left-right asymmetries. *Neuroscientist*. 2015;21(5):490-502. doi 10.1177/1073858414550658
- Francis J.S., Nguyen Q., Markov V., Leone P. Over-expression of N-acetylaspartate synthase exacerbates pathological energetic deficit and accelerates cognitive decline in the 5x*FAD* mouse. *J Neurochem*. 2024;168(2):69-82. doi 10.1111/jnc.16044
- Giannoni P., Arango-Lievano M., Neves I.D., Rousset M.C., Baranger K., Rivera S., Jeanneteau F., Claeysen S., Marchi N. Cerebrovascular pathology during the progression of experimental Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2016;88:107-117. doi 10.1016/j.nbd.2016.01.001
- Girard S., Jacquet M., Baranger K., Migliorati M., Escoffier G., Bernard A., Khrestchatsky M., Feron F., Rivera S., Roman F., Marchetti E. Onset of hippocampus-dependent memory impairments in 5x*FAD* transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Hippocampus*. 2014;24(7):762-772. doi 10.1002/hipo.22267
- Gu L., Wu D., Tang X., Qi X., Li X., Bai F., Chen X., Ren Q., Zhang Z. Myelin changes at the early stage of 5x*FAD* mice. *Brain Res Bull*. 2018;137:285-293. doi 10.1016/j.brainresbull.2017.12.013
- Hari I., Adeyemi O.F., Gowland P., Bowtell R., Mouglin O., Vesey P., Shah J., Mukaetova-Ladinska E.B., Hosseini A.A. Memory impairment in Amyloid β -status Alzheimer's disease is associated with a reduction in CA1 and dentate gyrus volume: *in vivo* MRI at 7T. *NeuroImage*. 2024;292:120607. doi 10.1016/j.neuroimage.2024.120607
- Harrison J.R., Bhatia S., Tan Z.X., Mirza-Davies A., Benkert H., Tax C.M.W., Jones D.K. Imaging Alzheimer's genetic risk using diffusion MRI: a systematic review. *NeuroImage Clin*. 2020;27:102359. doi 10.1016/j.nicl.2020.102359
- Hong Y.J., Yoon B., Lim S.C., Shim Y.S., Kim J.Y., Ahn K.J., Han I.W., Yang D.W. Microstructural changes in the hippocampus and posterior cingulate in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study. *Neurol Sci*. 2013;34(7):1215-1221. doi 10.1007/s10072-012-1225-4
- Jahanshahi A.R., Naghdi Sadeh R., Khezerloo D. Atrophy asymmetry in hippocampal subfields in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Exp Brain Res*. 2023;241:495-504. doi 10.1007/s00221-022-06543-z
- Jankowsky J.L., Zheng H. Practical considerations for choosing a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):89. doi 10.1186/s13024-017-0231-7
- Jawhar S., Trawicka A., Jenneckens C., Bayer T.A., Wirths O. Motor deficits, neuron loss, and reduced anxiety coinciding with axonal degeneration and intraneuronal A β aggregation in the 5x*FAD* mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:196.e29-196.e40. doi 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.027
- Johnson G.A., Tian Y., Cofer G.P., Cook J.C., Gee J.C., Hall A., Hornburg K., Qi Y., Yeh F.-C., Wang N., White L.E., Williams R.W. HiDiver: a suite of methods to merge magnetic resonance histology, light sheet microscopy, and complete brain delineations. *bioRxiv*. 2022. doi 10.1101/2022.02.10.479607
- Jonas P., Lisman J. Structure, function, and plasticity of hippocampal dentate gyrus microcircuits. *Front Neural Circuits*. 2014;8:107. doi 10.3389/fncir.2014.00107
- Kantarci A., Tognoni C.M., Yaghmour W., Marghalani A., Stephens D., Ahn J.Y., Carreras I., Dedeglu A. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2020;10:18561. doi 10.1038/s41598-020-75517-4
- Kesler S.R., Acton P., Rao V., Ray W.J. Functional and structural connectome properties in the 5x*FAD* transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Netw Neurosci*. 2018;2(2):241-258. doi 10.1162/netn_a_00048
- Kim S., Nam Y., Jeong Y.O., Park H.H., Lee S.K., Shin S.J., Jung H., ... Yu J., Yoo D.H., Park S.H., Jeon S.G., Moon M. Topographical vi-

- sualization of the reciprocal projection between the medial septum and the hippocampus in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3992. doi 10.3390/ijms20163992
- Koss D.J., Jones G., Cranston A., Gardner H., Kanaan N.M., Platt B. Soluble pre-fibrillar tau and β -amyloid species emerge in early human Alzheimer's disease and track disease progression and cognitive decline. *Acta Neuropathol.* 2016;132:875-895. doi 10.1007/s00401-016-1632-3
- Lee H., Hossain M.K., Lee H.Y., Kumar V., Shin S.J., Kim B.H., Park H.H., Son J.G., Moon M., Kim H.R. Taurine suppresses A β aggregation and attenuates Alzheimer's disease pathologies in 5xFAD mice and patient-derived cerebral organoids. *Biomed Pharmacother.* 2025;191:118527. doi 10.1016/j.biopha.2025.118527
- Lipengolts A.A., Finogenova Y.A., Skribitsky V.A., Shpakova K.E., Anaki A., Motiei M., Semkina A.S., Abakumov M.A., Smirnova A.V., Grigorieva E.Y., Popovtzer R. CT and MRI imaging of theranostic bimodal Fe₃O₄@Au NanoParticles in tumor bearing mice. *Int J Mol Sci.* 2022;24:70. doi 10.3390/ijms24010070
- Long J.M., Holtzman D.M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell.* 2019;179:312-339. doi 10.1016/j.cell.2019.09.001
- Macdonald I.R., DeBay D.R., Reid G.A., O'Leary T.P., Jollymore C.T., Mawko G., Burrell S., Martin E., Bowen C.V., Brown R.E., Darvesh S. Early detection of cerebral glucose uptake changes in the 5xFAD mouse. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(5):450-460. doi 10.2174/1567205011666140505111354
- Maharjan S., Tsai A.P., Lin P.B., Ingraham C., Jewett M.R., Landreth G.E., Oblak A.L., Wang N. Age-dependent microstructure alterations in 5xFAD mice by high-resolution diffusion tensor imaging. *Front Neurosci.* 2022;16:964654. doi 10.3389/fnins.2022.964654
- McGeown W.J., Shanks M.F., Venneri A. Prolonged cholinergic enrichment influences regional cortical activation in early Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(2):465-476. doi 10.2147/ndt.s2461
- Meyer-Luehmann M., Spires-Jones T.L., Prada C., Garcia-Alloza M., de Calignon A., Rozkalne A., Koenigsnecht-Talboo J., Holtzman D.M., Bacskai B.J., Hyman B.T. Rapid appearance and local toxicity of amyloid-beta plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature.* 2008;451(7179):720-724. doi 10.1038/nature06616
- Moon M., Cha M.Y., Mook-Jung I. Impaired hippocampal neurogenesis and its enhancement with ghrelin in 5xFAD mice. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):233-241. doi 10.3233/JAD-132417
- Moreno-Jimenez E.P., Flor-Garcia M., Terreros-Roncal J., Rabano A., Cafini F., Pallas-Bazarra N., Avila J., Llorens-Martin M. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2019;25(4):554-560. doi 10.1038/s41591-019-0375-9
- Morrissey Z.D., Gao J., Zhan L., Li W., Fortel L., Saido T., Saito T., Bakker A., Mackin S., Ajilore O., Lazarov O., Leow A.D. Hippocampal functional connectivity across age in an App knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2023;14:1085989. doi 10.3389/fnagi.2022.1085989
- Nairuz T., Heo J.C., Lee J.H. Differential glial response and neurodegenerative patterns in CA1, CA3, and DG hippocampal regions of 5xFAD mice. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12156. doi 10.3390/ijms252212156
- Nasb M., Tao W., Chen N. Alzheimer's disease puzzle: delving into pathogenesis hypotheses. *Aging Dis.* 2024;15:43-73. doi 10.14336/AD.2023.0608
- Naumenko V., Garanina A., Nikitin A., Vodopyanov S., Vorobyeva N., Tsareva Y., Kunin M., Ilyasov A., Semkina A., Chekhonin V., Abakumov M., Majouga A. Biodistribution and tumors MRI contrast enhancement of magnetic nanocubes, nanoclusters, and nanorods in multiple mice models. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018;2018:8264208. doi 10.1155/2018/8264208
- Nie B., Wu D., Liang S., Liu H., Sun X., Li P., Huang Q., Zhang T., Feng T., Ye S., Zhang Z., Shan B. A stereotaxic MRI template set of mouse brain with fine sub-anatomical delineations: application to MEMRI studies of 5xFAD mice. *Magn Reson Imaging.* 2019;57:83-94. doi 10.1016/j.mri.2018.10.014
- Nowrangi M.A., Lyketsos C.G., Leoutsakos J.M., Oishi K., Albert M., Mori S., Mielke M.M. Longitudinal, region-specific course of diffusion tensor imaging measures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013;9(5):519-528. doi 10.1016/j.jalz.2012.05.2186
- Oakley H., Cole S.L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Van Eldik L., Berry R., Vasar R. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci.* 2006;26(40):10129-10140. doi 10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006
- Oblak A.L., Lin P.B., Kotredes K.P., Pandey R.S., Garceau D., Williams H.M., Uyar A., ... Territo P.R., Carter G.W., Howell G.R., Sasser M., Lamb B.T. Comprehensive evaluation of the 5xFAD mouse model for preclinical testing applications: a MODEL-AD study. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:713726. doi 10.3389/fnagi.2021.713726
- Padurariu M., Ciobica A., Mavroudis I., Fotiou D., Baloyannis S. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub.* 2012;24(2):152-158
- Pang C.C., Kiecker C., O'Brien J.T., Noble W., Chang R.C. Ammon's horn 2 (CA2) of the hippocampus: a long-known region with a new potential role in neurodegeneration. *Neuroscientist.* 2019;25(2):167-180. doi 10.1177/1073858418778747
- Paxinos G., Franklin K. Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, 2012
- Pernecky R., Dom G., Chan A., Falkai P., Bassetti C. Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2024;31:e16049. doi 10.1111/ene.16049
- Petit D., Fernandez S.G., Zoltowska K.M., Enzlein T., Ryan N.S., O'Connor A., Szaruga M., Hill E., Vandenberghe R., Fox N.C., Chavez-Gutiérrez L. A β profiles generated by Alzheimer's disease causing PSEN1 variants determine the pathogenicity of the mutation and predict age at disease onset. *Mol Psychiatry.* 2022;27(6):2821-2832. doi 10.1038/s41380-022-01518-6
- Pink A.E., Simpson M.A., Desai N., Dafou D., Hills A., Mortimer P., Smith C.H., Trembath R.C., Barker J.N.W. Mutations in the γ -secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol.* 2012;132(10):2459-2461. doi 10.1038/jid.2012.162
- Praet J., Manyakov N.V., Muchene L., Mai Z., Terzopoulos V., de Backer S., Torremans A., ... Bijmens L., Pemberton D.J., Schmidt M.E., Van der Linden A., Verhoye M. Diffusion kurtosis imaging allows the early detection and longitudinal follow-up of amyloid- β -induced pathology. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):1. doi 10.1186/s13195-017-0329-8
- Research Models 5xFAD (C57BL6) [Database]. URL: <https://www.alzforum.org/research-models/5xfad-c57bl6>
- Richard B.C., Kurdakova A., Baches S., Bayer T.A., Weggen S., Wirths O. Gene dosage dependent aggravation of the neurological phenotype in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(4):1223-1236. doi 10.3233/JAD-143120
- Roe J.M., Vidal-Piñeiro D., Sørensen Ø., Brandmaier A.M., Düzel S., Gonzalez H.A., Kievit R.A., ... Rundle M.M., Wahlvold K.B., Fjell A.M., Westerhausen R.; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing. Asymmetric thinning of the cerebral cortex across the adult lifespan is accelerated in Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2021;12(1):721. doi 10.1038/s41467-021-21057-y (Erratum in: *Nat Commun.* 2022;13(1):834. doi 10.1038/s41467-022-28514-2)
- Rose S.E., Chen F., Chalk J.B., Zelaya F.O., Strugnell W.E., Benson M., Semple J., Doddrell D.M. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(4):528-530. doi 10.1136/jnnp.69.4.528

- Sakaguchi Y., Sakurai Y. Left-right functional difference of the rat dorsal hippocampus for short-term memory and long-term memory. *Behav Brain Res.* 2020;382:112478. doi 10.1016/j.bbr.2020.112478
- Sasaguri H., Nilsson P., Hashimoto S., Nagata K., Saito T., De Strooper B., Hardy J., Vassar R., Winblad B., Saido T.C. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *EMBO J.* 2017; 36(17):2473-2487. doi 10.15252/embj.201797397
- Shi F., Liu B., Zhou Y., Yu C., Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus.* 2009;19:1055-1064. doi 10.1002/hipo.20573
- Shih N.C., Kurniawan N.D., Cabeen R.P., Korobkova L., Wong E., Chui H.C., Clark K.A., Miller C.A., Hawes D., Jones K.T., Sepehrband F. Microstructural mapping of dentate gyrus pathology in Alzheimer's disease: a 16.4 Tesla MRI study. *NeuroImage Clin.* 2023;37:103318. doi 10.1016/j.nicl.2023.103318
- Shipton O.A., Tang C.S., Paulsen O., Vargas-Caballero M. Differential vulnerability of hippocampal CA3-CA1 synapses to A β . *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10:45. doi 10.1186/s40478-022-01350-7
- Snow W.M., Dale R., O'Brien-Moran Z., Buist R., Peirson D., Martin M., Albeni B.C. *In vivo* detection of gray matter neuropathology in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease with diffusion tensor imaging. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):841-853. doi 10.3233/JAD-170136
- Tang X., Wu D., Gu L.H., Nie B.B., Qi X.Y., Wang Y.J., Wu F.F., Li X.L., Bai F., Chen X.C., Xu L., Ren Q.G., Zhang Z.J. Spatial learning and memory impairments are associated with increased neuronal activity in 5xFAD mouse as measured by manganese-enhanced magnetic resonance imaging. *Oncotarget.* 2016;7(36):57556-57570. doi 10.18632/oncotarget.11353
- Teipel S.J., Wegrzyn M., Meindl T., Frisoni G., Bokde A.L., Fellgiebel A., Filippi M., Hampel H., Kloppel S., Hauenstein K., Ewers M.; EDSD study group. Anatomical MRI and DTI in the diagnosis of Alzheimer's disease: a European multicenter study. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:33-47. doi 10.3233/JAD-2012-112118
- Veale T., Malone I.B., Poole T., Parker T.D., Slattery C.F., Paterson R.W., Foulkes A.J.M., Thomas D.L., Schott J.M., Zhang H., Fox N.C., Cash D.M. Loss and dispersion of superficial white matter in Alzheimer's disease: a diffusion MRI study. *Brain Commun.* 2021;3:fcab272. doi 10.1093/braincomms/fcab272
- Wang C., Wei Y., Li J., Li X., Liu Y., Hu Q., Wang Y.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Asymmetry-enhanced attention network for Alzheimer's diagnosis with structural Magnetic Resonance Imaging. *Comput Biol Med.* 2022;151:106282. doi 10.1016/j.compbiomed.2022.106282
- Wang L., Benzinger T.L., Su Y., Christensen J., Friedrichsen K., Aldea P., McConathy J., Cairns N.J., Fagan A.M., Morris J.C., Ances B.M. Evaluation of Tau imaging in staging Alzheimer disease and revealing interactions between β -amyloid and tauopathy. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1070-1077. doi 10.1001/jamaneurol.2016.2078
- Wang N., Zhuang J., Wei H., Dibb R., Qi Y., Liu C. Probing demyelination and remyelination of the cuprizone mouse model using multimodality MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(6):1852-1865. doi 10.1002/jmri.26758
- Westi E.W., Molhemi S., Hansen C.T., Skoven C.S., Knopper R.W., Ahmad D.A., Rindshøj M.B., Ameen A.O., Hansen B., Kohlmeier K.A., Aldana B.I. Comprehensive analysis of the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease using dMRI, immunohistochemistry, and neuronal and glial functional metabolic mapping. *Biomolecules.* 2024;14:1294. doi 10.3390/biom14101294
- Yeh F.C., Tseng W.Y. NTU-90: a high angular resolution brain atlas constructed by q-space diffeomorphic reconstruction. *NeuroImage.* 2011;58:91-99. doi 10.1016/j.neuroimage.2011.06.021
- Yeh F.C., Wedeen V.J., Tseng W.Y. Generalized *q*-sampling imaging. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010;29(9):1626-1635. doi 10.1109/TMI.2010.2045126
- Zammit A.R., Ezzati A., Zimmerman M.E., Lipton R.B., Lipton M.L., Katz M.J. Roles of hippocampal subfields in verbal and visual episodic memory. *Behav Brain Res.* 2017;317:157-162. doi 10.1016/j.bbr.2016.09.038
- Zeng Q., Li K., Luo X., Wang S., Xu X., Li Z., Zhang T., ... Liu Z., Chen Y., Huang P., Zhang M.; The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Distinct atrophy pattern of hippocampal subfields in patients with progressive and stable mild cognitive impairment: a longitudinal MRI study. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(1):237-247. doi 10.3233/JAD-200775
- Zhang C., Morozova A.Y., Abakumov M.A., Mel'nikov P.A., Gabashvili A.N., Chekhonin V.P. Evaluation of the optimal number of implanted mesenchymal stem cells for the treatment of post-traumatic syrinx and recovery of motor activity after chronic spinal cord injury. *Bull Exp Biol Med.* 2023;175(4):557-568. doi 10.1007/s10517-023-05904-0
- Zhang L., Li J., Lin A. Assessment of neurodegeneration and neuronal loss in aged 5xFAD mice. *STAR Protoc.* 2021;2(4):100915. doi 10.1016/j.xpro.2021.100915
- Zhu C., Liu X. Behavioral and pathological characteristics of 5xFAD female mice in the early stage. *Sci Rep.* 2025;15(1):6924. doi 10.1038/s41598-025-90335-2
- Zilioli A., Pancaldi B., Baumeister H., Busi G., Misirocchi F., Mutti C., Florindo I., Morelli N., Mohanty R., Berron D., Westman E., Spallazzi M. Unveiling the hippocampal subfield changes across the Alzheimer's disease continuum: a systematic review of neuroimaging studies. *Brain Imaging Behav.* 2025;19(1):253-267. doi 10.1007/s11682-024-00952-0

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 31.10.2025. После доработки 13.05.2026. Принята к публикации 14.05.2026.