

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»
КАФЕДРА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ С КУРСОМ ПО**

Заведующий кафедрой: ДМН, профессор
Прокопенко С.В.

ПРЕПОДАВАТЕЛЬ: **СУБОЧЕВА С.А.**

РЕФЕРАТ:

«БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА»

Выполнила: ординатор 2 года
Зубович Т.И.

КРАСНОЯРСК 2018

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ..... | 1 |
| «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ..... | 1 |
| ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО..... | 1 |
| КАФЕДРА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ С КУРСОМ ПО | 1 |
| ПРЕПОДАВАТЕЛЬ: СУБОЧЕВА С.А..... | 1 |
| РЕФЕРАТ:..... | 1 |
| «БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА»..... | 1 |
| КРАСНОЯРСК 2018..... | 1 |
| СОДЕРЖАНИЕ..... | 2 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 3 |
| 1. ЭТИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ..... | 4 |
| 1.1 ПАТОГЕНЕЗ. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ..... | 4 |
| 1.2 БИОХИМИЯ И МОРФОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ..... | 7 |
| 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ..... | 11 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 13 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 14 |

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени описан ряд нейродегенеративных заболеваний, для которых характерно постепенно развивающееся разрушение различных структур мозга, вызванное массовой гибелью нейрональных и / или глиальных клеток, что сопровождается существенным нарушением всех сторон деятельности ЦНС. Среди таких заболеваний большого внимания заслуживает болезнь Альцгеймера (БА).

Заболевание описано еще в 1906 г. гистологом Алоисом Альцгеймером и позднее названо его именем. По данным американских исследователей, в США БА встречается у 2,0-2,5% населения в возрасте до 70 лет, в более старших возрастных группах частота заболевания увеличивается примерно вдвое на каждые пять лет. В нашей стране также отмечается БА у большого числа пожилых людей. Так, по данным Центра психического здоровья РАМН до 4,5-5,0% населения г. Москвы в возрасте 60-65 лет страдают деменцией альцгеймеровского типа. Болезнь поражает лиц всех рас и этнических групп; среди больных чуть больше женщин, чем мужчин, хотя это может быть связано с большей продолжительностью жизни женщин [1].

1. ЭТИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ

Большинство случаев БА имеют мультифакториальную природу и являются спорадическими. В то же время многочисленные популяционные исследования показали, что 25-40% случаев БА могут быть семейными, т.е. в семье пробанда имеется, как минимум, еще один больной с этим заболеванием. Важная роль генетических факторов в развитии БА подтверждается высокой конкордантностью по болезни среди монозиготных близнецов. Анализ большого числа семей с БА позволил установить бимодальное распределение значений возраста дебюта симптомов, причем условной границей между ранними и поздними семейными случаями болезни принято считать возраст 58 лет.

В ранних случаях семейной БА заболевание обычно наследуется как аутосомно-доминантный признак, связанный с повреждением одного основного гена. Поздние же семейные случаи БА являются гетерогенными; чаще всего в этих случаях имеется полигенно обусловленная предрасположенность к БА, при которой накопление повторных случаев болезни среди родственников связано с действием комплекса генетических и средовых факторов, общих для членов данной семьи. По некоторым оценкам, наследственные моногенные формы составляют в целом около 5-10% случаев БА [2].

1.1 ПАТОГЕНЕЗ. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

На сегодняшний день удалось установить, что БА вызывается мутациями в 4-х генах, расположенных в хромосомах 1, 14, 19 и 21 (табл.1) [1]. Идентифицированы 3 гена, мутации, которых приводят к развитию наследственных (аутосомно-доминантных) форм БА с ранним началом симптомов. Один из них - ген белка-предшественника β -амилоида, локализованный на хромосоме 21q 21 и обозначаемый аббревиатурой APP (от англ. Amyloid Precursor Protein). Ген состоит из 19 экзонов, причем аминокислотная последовательность β -амилоида кодируется частью экзонов 16 и 17; данная аминокислотная последовательность расположена в карбоксильной части белка APP. В норме белок APP подвергается протеолизу под воздействием α -, β - и γ -секретаз; два последних протеолитических пути приводят к высвобождению интактных молекул β -амилоида, что само по себе не сопровождается развитием болезни.

Все восемь известных патогенных точковых мутаций APP расположены в 16 и 17 экзонах гена и ведут к нарушению β - и γ -секретазного процессинга белкового продукта APP, результатом чего является гиперсекреция пептида β -амилоида или преимущественная

секреция более длинных, склонных к быстрой фибриллярной агрегации форм β -амилоида. В обоих случаях высвобождаемый пептид приобретает амилоидогенные свойства – процесс, лежащий в основе формирования сенильных бляшек в паренхиме мозга. В целом, мутации в гене APP представляют большую редкость: во всем мире они выявлены лишь в 20 семьях и, по приблизительным оценкам, обуславливают не более 5% всех случаев семейной БА с ранним началом симптомов.

Два других гена, обуславливающих основную часть случаев ранне-семейной БА и расположенные на хромосомах 14q24.3. и 1q31-42, были клонированы в 1995 году. Эти гены являются высокоомологичными и кодируют родственные мембранные белки – пресенилины (соответственно, пресенилин-1 (PS1) и пресенилин-2 (PS2)). В мозге пресенилины экспрессируются преимущественно в нейронах и локализованы в ЭПР тел нейронов и их дендритов. Предполагается, что одна из функций пресенилинов может быть связана с регуляцией внутриклеточного транспорта мембранных белков, в т. ч. белка-предшественника β -амилоида. Мутации в генах пресенилинов сопровождаются гиперпродукцией амилоидогенных форм пептида β -амилоида, формирующих сенильные бляшки. Этот феномен обусловлен, наиболее вероятно, активизацией γ -секретазного протеолиза APP в условиях "задержки" данного белка в ЭПР.

Другой возможный механизм патогенного эффекта мутантных пресенилинов может заключаться в индуцировании апоптоза вследствие нарушенной регуляции кальциевого гомеостаза в ЭПР и активации свободнорадикальных реакций. В этом случае выявляемое нарушение процессинга APP в клетках, экспрессирующих мутантные пресенилины, носит вторичный характер по отношению к реализуемому "апоптическому каскаду". В целом, чуть более половины всех семейных случаев БА с ранним началом обусловлены мутациями в генах пресенилинов; при этом основная часть случаев связана с пресенилином-1, тогда как повреждения гена пресенилина-2 встречаются весьма редко (лишь 3 описанных мутации). Следует подчеркнуть, что 70% всех известных мутаций в генах пресенилинов являются уникальными (т.е. каждая из них была выявлена лишь в какой-то одной семье).

Большинство мутаций в генах APP и пресенилинов характеризуются полной пенетрантностью к концу 6-го десятилетия жизни и неизбежно приводят к манифестации болезни при условии достижения носителем мутации соответствующего возраста. Анализ клинико-генетических корреляций показал отсутствие каких-либо существенных различий между фенотипами отдельных молекулярных форм БА, за исключением возрастных рамок появления первых симптомов болезни. При повреждении гена APP заболевание манифестирует в возрасте 39-67 лет, несколько более позднее начало болезни наблюдается

у больных с мутациями в гене пресенилина-2(50-65 лет), тогда как в случае мутаций в гене пресенилина-1 носит наиболее агрессивный и ранний характер (начало болезни от 24 до 56 лет). Некоторые мутации в гене пресенилина-1 могут в единичных случаях вызывать развитие атипичного фенотипа БА, характеризующегося сочетанием ранней деменцией с нижним спастическим парапарезом.

В значительном числе семей с ранней БА мутации в генах APP и пресенилинов были исключены, что свидетельствует о дальнейшей генетической гетерогенности ранней формы заболевания.

Классическим примером выраженной генетической ассоциации является значение аполипопротеина E как важнейшего эндогенного фактора риска в развитии поздней формы БА. Аполипопротеин E (апоЕ) представляет собой белок с молекулярной массой 34 кДа, кодируемый геном на хромосоме 19q13.2. АпоЕ играет ключевую роль в метаболизме липидов (особенно холестерина), способствуя их перераспределению между клетками различных органов. В 1993 году установлено, что апоЕ является одним из протеинов, специфически связывающихся с β -амилоидом.

Ген апоЕ имеет 3 основных аллеля ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$), отличающихся единичными нуклеотидными заменами и определяющих существование 3 изоформ белка апоЕ, причем в общей популяции аллель $\epsilon 3$ наиболее распространен. В серии исследований, проведенных в 1993-1996 гг., было установлено, что аллель $\epsilon 4$ гена апоЕ встречается достоверно чаще у больных с поздней формой БА – как семейной (50%), так и спорадической (40%). Более того, риск развития на протяжении жизни БА в зависимости от генотипа апоЕ является доза-зависимым: у гомозиготных носителей аллеля $\epsilon 4$ он является наивысшим и составляет около 90%, у гетерозиготных носителей $\epsilon 4$ он равен 47%, тогда как лишь 20% лиц, не имеющих аллеля $\epsilon 4$, заболевают БА в пожилом возрасте. Доза "неблагоприятного" аллеля $\epsilon 4$ напрямую коррелирует также с интенсивностью формирования амилоидных бляшек в мозге больных с БА [2].

Таблица 1. Гены, связанные с болезнью Альцгеймера [1]

| Гены | Проявление болезни*, тип | Белок – продукт гена | Локализация гена |
|------|------------------------------------|----------------------|------------------|
| AD 1 | Раннее, наследуемый | APP | 21q.21.2 |
| AD2 | Позднее, наследуемый\спорадический | АпоЕ | 19q.13.2 |
| AD3 | Раннее, наследуемый | Пресенилин-1 | 14q.24.3 |
| AD4 | Раннее, наследуемый | Пресенилин-2 | 1q.24.3 |

*Раннее проявление болезни – до 65, позднее – после 65 лет.

1.2 БИОХИМИЯ И МОРФОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ

При исследовании мозга умерших пациентов выявляется атрофия, особенно выраженная в ассоциативных зонах неокортекса, гиппокампальных и парагиппокампальных структурах наряду с заметным расширением латеральных желудочков. Наиболее значимым, "маркерным" признаком БА считается наличие многочисленных экстраклеточных амилоидных отложений (сенильные бляшки), располагающихся рядом с дегенерирующими аксонами и дендритами. Более всего сенильных бляшек встречается в коре и лимбических структурах, кроме того, амилоидные отложения наблюдаются в стенках кровеносных сосудов мозга – кортикальных и менингеальных артериях, артериолах, капиллярах и (в меньшей степени) в венах. Амилоидные отложения преимущественно локализируются на аблюминальной мембране этих сосудов. Число поврежденных амилоидными скоплениями сосудов может очень сильно варьировать в разных случаях БА при одинаковой "плотности" сенильных бляшек. Следует отметить, что подобные амилоидные отложения в небольшом количестве и с ограниченным распределением в лимбических структурах встречаются и в мозге пожилых людей, не страдающих БА.

В мозге большинства пациентов, умерших от БА, кроме сенильных бляшек обнаружены интранейрональные цитоплазматические нитчатые структуры – нейрофибриллярные сплетения. Чаще всего они присутствуют в телах тех нейронов, дегенерировавшие аксоны которых находятся в области сенильных бляшек.

Многочисленные нейрофибриллярные сплетения встречаются в нейронах ассоциативной и лимбической областей коры, а также в нейронах субкортикальных ядер. В то же время, подобные сплетения очень редко встречаются в других структурах мозга, которые минимально затронуты при БА, например, в мозжечке [1].

Амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки – характерные, но не специфические признаки БА. Подобные изменения могут быть обнаружены у здоровых людей в процессе старения и при различных других нейродегенеративных болезнях [7].

Благодаря достижениям молекулярных биологов, генетиков, нейрохимиков за последнее десятилетие получен ряд принципиальных данных о биохимических механизмах, связанных с развитием БА. Проведен детальный анализ компонентов амилоидных отложений (сенильных бляшек), столь характерных для этого заболевания (табл.2).

Таблица 2. Химический состав сенильных бляшек при болезни Альцгеймера [1]

| Группы соединений | Вещества, обнаруженные в сенильных бляшках |
|--|---|
| Белки | В-амилоидный белок (β -А) Протеогликаны: гепарин-сульфат, кератин-сульфат, дерматан-сульфат. Аполипопротеины: АпоЕ, АпоJ |
| Ферменты | Кислые протеазы(катепсины В,D) Ферменты метаболизма глюкозы: глюкозидаза, гексоамидаза Арилсульфатаза Кислая фосфотаза Холинэстераза Комплемент: С1q, С4, С5 |
| Ингибиторы протеаз | Ингибитор цистеиновых протеаз Ингибиторы сериновых протеаз: антихимотрипсин, антитрипсин, антитромбин |
| Вещества, содержащиеся в малых количествах | Продукты гликирования Ионы металлов: Al^{2+} , Zn^{2+} |

Основным компонентом, входящим в состав сенильных бляшек, является β -амилоидный белок, на его долю приходится до 25% сухого веса бляшек.

Присутствие в сенильных бляшках протеогликанов и аполипопротеинов интересно тем, что *in vitro* установлена их способность существенно ускорять фибриллогенез синтетического β -амилоида.

Обнаружение в сенильных бляшках ионов алюминия послужило основанием для предположения о токсическом действии этого элемента как причине БА. Однако более тщательные исследования, выполненные в последние годы, показали, что проникновение алюминия в мозг и связывание его с нейронами – явление вторичное, вызванное нарушением защитных функций гематоэнцефалического барьера.

Картину патологических изменений, связанных с резким возрастанием внутриклеточной концентрации ионов кальция при БА, дополняют нарушения, вызванные активацией ионами Ca^{2+} калпаина – протеазы, основным субстратом которой служат нейрофибриллярные белки (тубулин, спектрин и др.) заметное повышение активности калпаина – характерный признак БА; при этом происходит разрушение цитоскелета нейронов и формирование нейрофибриллярных сплетений и тяжей [1].

В настоящее время выявлено несколько возможных биохимических механизмов

развития данного заболевания, среди них: способность агрегированного β -А усиливать свободнорадикальные процессы в мозге, способность его инициировать процессы апоптоза, повышение эксайтотоксичности возбуждающих аминокислот β -амилоидом, опосредованное накоплением β -А резкое нарушение гомеостаза Ca^{2+} в нейронах и др. (сформулировано автором, цитир. по [1]).

Многие специалисты считают, что в патогенезе БА, как и ряда других нейродегенеративных заболеваний, участвуют в той или иной мере все описанные биохимические механизмы. Относительная роль каждого из них определяется индивидуальными особенностями организма и стадией патологического процесса.

Глубокие дегенеративные повреждения многих структур мозга при БА сопровождаются нарушением функционирования почти всех нейромедиаторных систем. При сенильной деменции гораздо сильнее (по сравнению с др. нейродегенеративными заболеваниями) выражено поражение холинергической системы. Установлено, что в мозге больных БА существенно замедлен выброс АХ из везикул в синаптическую щель, а также процесс обратного захвата холина [1].

Последовательность молекулярных событий, приводящих к развитию болезни Альцгеймера:

Миссенс-мутации в генах APP, PS1, PS2

↓

Измененный протеолиз APP

↓

Увеличенное образование β -А 42 и/или общего β -А

↓

Прогрессирующее накопление нерастворимых агрегатов β -А 42 в межклеточном пространстве мозга

↓

Отложение агрегированного β -А 42 в виде диффузных бляшек

(в соединении с протеогликанами и др. амилоид-активизирующими субстратами)

↓

Агрегация β -А 42 в диффузные бляшки β -А 42

Накопление определенных белков, ассоциированных с бляшками

↓

"Воспалительный ответ":

- активация микроглии и высвобождение цитокинов
- астроцитоз и выброс белков

↓

Прогрессирующее разрушение нейритов
внутри амилоидных бляшек и в нейропиле

↓

Нарушение метаболического и ионного гомеостаза
в нейронах; окислительные повреждения

↓

Измененная киназная\фосфотазная
активность → гиперфосфорилирование τ → образование RNF

↓

Распространяющаяся нерональная \нейритная дисфункция и
гибель клеток гиппокампа и коры мозга с
прогрессирующим дефицитом нейротрансмиттеров

↓

деменция

Определенные успехи сделаны при поисках веществ, замедляющих агрегацию секретированного β -A в фибриллярную цитотоксическую форму. Поиски подобных веществ весьма перспективны, т.к их взаимодействие с β -A-ансамблями в экстраклеточном пространстве мозга поможет избежать вмешательства в метаболизм и функции растворимого фрагмента APP [1].

2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Заболевание характеризуется прогрессирующим слабоумливающим процессом, центральное место, в развитии которого занимают нарушения памяти, являющиеся наиболее ранним и типичным проявлением болезни. Спустя несколько лет от начала болезни закономерно присоединяются расстройства праксиса, речи, счета, письма, ориентировки и узнавания, у больных могут отмечаться острые психотические эпизоды, эпилептические припадки, разнообразные экстрапирамидные симптомы. В конечном счете, развивается глубокая тотальная деменция с распадом личности, тотальная афазия, общее физическое истощение. Средняя продолжительность заболевания составляет около 10 лет [2,3].

Наблюдается ослабление, прежде всего краткосрочной памяти, вплоть до потери способности ориентироваться в простейших бытовых ситуациях; расстройства эмоциональной сферы, когнитивных и двигательных функций. БА, постепенно прогрессируя, превращает еще достаточно крепких физически пожилых людей в беспомощных инвалидов, неспособных обслуживать себя и требующих постоянной опеки окружающих [1].

Современное состояние проблемы:

Клонирован и секвенирован новый ген человека, названный хьюмаином (human, HN). Этот ген кодирует белок, предупреждающий гибель нейронов при мутациях в генах, вызывающих семейную БА – генах пресенилинов 1 и 2, гене APP. Кроме того, хьюмаин влияет на гибель нейронов, вызываемую экспрессией пептида амилоида β -A [9].

В патогенезе БА могут играть роль провоспалительные цитокины и один из генов предрасположенности к развитию этого заболевания картирован на хромосоме 6 в области локализации гена одного из таких цитокинов, фактора некроза опухолей – TNF... [8].

У родственников пациентов с БА наблюдались признаки дисфункции глубоких структур мозга. Изменения более выражены у родственников пациентов с семейной формой БА [10].

Одним из факторов риска является низкий образовательный ценз (в 1.8. раза увеличивается). При ежедневном выпивании 3 стаканов вина риск возникновения БА в 2 раза меньше. К факторам риска относятся: высокая концентрация холестерина и липопротеинов высокой плотности, повышенная агрегационная способность тромбоцитов, несбалансированный режим питания. Профилактическое действие вина объясняется наличием в нем антиоксидантных полифенолов. На вероятность развития БА влияет степень умственной и физической активности [6].

Установлено, что в мозге пожилых людей и больных с БА в высокой концентрации содержится вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Отмечено, что ВПГ-1 представляет большой риск развития БА у лиц с носительством аллеля гена аполипопротеина Е. С помощью ПЦР проверяли содержание в мозге пациентов с БА других вирусов семейства герпеса: вируса герпеса 6-го типа, ВПГ-2 и ЦМВ. Отмечено. Что в мозге пациентов с БА в больших количествах содержится также вирус герпеса 6-го типа [11].

Диагностика ранних стадий БА остается сложной клинической задачей, но развитие радиоизотопных методов исследования головного мозга, особенно ПЭКТ, позволяет надеяться на скорое решение этой задачи. Проведенные исследования показали снижение церебрального кровотока и метаболизма глюкозы в височно-теменных областях у больных с ранними стадиями БА. Показано, что ПЭКТ выявляет БА с точностью >90% на 2.5г. раньше, чем это позволяют клинические диагностические методы, такие как ЭЭГ и др. [4].

Обсуждаются перспективы экспериментального поиска путей борьбы с БА и со связанными с нею нейродегенеративными расстройствами. Подчеркнута роль генетических, клеточно-биологических генно-инженерных исследований. Рассматривается и потенциал антиамилоидных вакцин, ингибиторов гамма-секретазы, блокаторов агрегации β -А, медевыводящих хелатов [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической медицине болезнь Альцгеймера является первым примером распространенного заболевания, для которого установлен ведущий генетический фактор предрасположенности. В связи с этим болезнь Альцгеймера может рассматриваться как своеобразная модель для разработки методологических аспектов ДНК-тестирования при мультифакториальных болезнях человека.

Прямая ДНК-диагностика болезни Альцгеймера представляет собой непростую задачу, что связано с генетической гетерогенностью, сравнительно большими размерами изучаемых генов и отсутствием в них мажорных мутаций. Опыт такой диагностики в мире имеется лишь в сравнительно небольшом числе хорошо оснащенных лабораторий, специализирующихся на молекулярно-генетическом анализе данного заболевания [2].

Несмотря на достаточно хорошо изученные генетические и биохимические механизмы развития болезни, до сих пор не найдены эффективные меры борьбы и предотвращения возникновения данной патологии, которые реально можно было бы применить на практике. Я думаю, это вопрос недалекого будущего, судя по интенсивности, с которой идут поиски в данном направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней. – СПб.: Изд-во С-Петербур. Ун-та, 2004 – 200 с.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. – М.: Мед. инф. аг-во, 2002 – 591 с.
3. Наследственные болезни нервной системы: рук-во для врачей /Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина – М.: Медицина, 1998 – 496 с.
4. Радиоизотопное изображение головного мозга и диагностика болезни Альцгеймера/ Li Jian-Nan, Shang Yu-Kun // Di-er junyi daxue xuebao = Acad. J. Second Mil. Med. Univ. – 2003 – 24, №4 – с.447-450 (РЖ, Биология, Физиология человека и животных, Нейрофизиология, 2003 - №3).
5. Alzheimers disease and related dementias: The road to intervention // Exp. Gerontol – 2000 – 35, № 4, с.433-437 (РЖ, Биология, Генетика и цитология, Генетика неврологических заболеваний, 2003, №7).
6. Alzheimer: L’etude Paquid/ Letenneur L. // Biofutur. 2001. – Прил. Oct. – с.16 (РЖ, Биология, Физиология человека и животных, Общие и теоретические проблемы нормальной и патологической физиологии, 2002, №12).
7. A. rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimers disease genes and A β /Hashimoto Yuichi, Niikura Takako... // Proc. Nat. Acad. Sci. USA – 2001 – 98, №11 – с.6336-6341/ (РЖ, Биология, Генетика и цитология, Генетика неврологических заболеваний, 2003, №12).
8. Association of a. haplotype for tumor necrosis factor in siblings with late-onset Alzheimer disease. The NIMH Alzheimer disease genetics initiative/ Collins Julianne S.,Perry Rodney T. u. a. // Amer. J. Med. Genet. – 2000 – 96, №6 – с.823-830 (РЖ, Биология, Физиология человека и животных, Общие и теоретические проблемы нормальной и патологической физиологии, 2002, №12).
9. Atiologie und Pathogenese der Alzheimer – Demenz / Kratsch T., Peters J., Fr \ddot{u} lich L. // Wien. med. Wochenschr – 2002 – 152, № 3-4, с.72-76. (РЖ, Биология, Физиология человека и животных, Нейрофизиология, 2004 - №4).
10. EEG alteration in the relatives of patients with Alzheimers disease: Abstr.8 th world Congress on PsychiatriCongress on Psychiatric Genetics, Versailles/ Ponomareva N., Fokin V. –

2000 – 96, №4 – с.521 (РЖ, Биология, Генетика и цитология, Генетика неврологических заболеваний, 2003, №12).

11. Herpesviruses in brain and Alzheimers disease / Lin Woan-Ru, Wozhiak Matthew A., Cooper Robert J., Wilcock Gordon K. // J. Pathol. -2002 – 197, №3 – с.395-402 (РЖ, Биология, Физиология человека и животных, Нейрофизиология, 2003 - №3).