

УДК 616.831:616.45

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В. Л. Загребин, О. Н. Антошкин, О. В. Федорова, С. А. Саргсян

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии*

В статье приводится обзор накопленных научных данных о морфологических звеньях и патогенетических формах развития болезни Альцгеймера. Проводится анализ роли бета-амилоида в патогенезе болезни Альцгеймера. Дается описание механизмам возрастных нейродегенеративных процессов, их связи с сосудистым компонентом. Показано многообразие природы и вариантов отложения белковых внутри- и внеклеточных форм.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, тау-белок, нейродегенерация.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ALZHEIMER'S DISEASE

V. L. Zagrebina, O. N. Antoshkin, O. V. Fedorova, S. A. Sargsyan

*Volgograd State Medical University,
Histology, embryology, cytology department*

The article provides an overview of the accumulated scientific evidence on the links of the morphological and pathogenic forms of Alzheimer's disease. It analysed the role of beta-amyloid in the pathogenesis of Alzheimer's disease. It also described the mechanisms of age-related neurodegenerative processes and their connection with the vascular component. We demonstrated the diversity of nature and variants of deposits of intra- and extracellular proteins.

Key words: Alzheimer's amyloid beta, tau protein, neurodegeneration.

Болезнь Альцгеймера — (БА) — нейродегенеративное заболевание, от которого страдает примерно 24,3 млн человек в возрасте 65 лет и старше, что составляет примерно 10 % мирового населения [41, 44]. Ежегодно в мире регистрируется 4,6 млн новых случаев заболевания болезнью Альцгеймера [34]. С увеличением продолжительности жизни доля этого заболевания в общей структуре патологии увеличивается с 19 % в возрасте с 75—84 лет до 30—35 % в возрасте старше 85 лет [34].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из 57 млн случаев смерти в мире за 2008 г. 36 млн (63 %) были связаны с неинфекционными болезнями. Основными причинами смертей от неинфекционных болезней были сердечно-сосудистые заболевания (17 млн случаев смерти, или 48 % всех смертей от неинфекционных болезней), злокачественные новообразования (7,6 млн, или 21 %), респираторные заболевания, в том числе бронхиальная астма и хронические обструктивные болезни легких (4,2 млн), сахарный диабет (1,3 млн). В связи с тем что в России нарастает процесс старения населения — число лиц пенсионного возраста увеличивается на 1,0—1,5 млн в год, все большей проблемой становятся заболевания, в основном характерные для лиц пожилого и старческого возраста [47]. По прогнозируемым данным в свя-

зи со старением населения РФ цифра распространенности БА будет неуклонно расти, приближаясь к 1 % от всего населения страны к 2020 г., количество больных увеличится на 28 % к тому же времени [41]. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет около 7 лет, менее 3 % больных живут более 14 лет [26].

Объективный диагноз БА требует гистологического исследования на предмет наличия амилоидных бляшек и нейрофибриллярных сплетений, что является абсолютным доказательством данного вида патологии. Сегодня прижизненная постановка диагноза базируется только на оценке когнитивных нарушений и потери памяти и, как сообщается, является неточной в 10—15 % случаев, вероятно, отчасти из-за сходства симптомов с другими формами слабоумия [26]. Кроме того, клинический диагноз часто является далеко не идеальным, потому что, во-первых, сложно на ранней стадии отличить БА от нормального старения, а во-вторых, возможность выявлять когнитивные нарушения подразумевает уже значительное количество повреждений, что делает лечение на этой стадии заболевания малоэффективным. Эти проблемы привели к значительным усилиям в определении биомаркеров, которые могут быть использованы для диагностики и мониторинга БА. Предложенные на сегодняшний день биомаркеры для

диагностики БА включают структурные и функциональные методы нейровизуализации структур головного мозга, а также биохимический анализ спинномозговой жидкости [34, 26].

Неширокое их использование в практической медицине объясняется дороговизной и размытостью в интерпретации результатов [37].

Описано несколько генетически гетерогенных форм БА, которые составляют небольшую часть (5—7 %) от спорадических форм БА. Некоторые специалисты [46, 48] считают, что спорадические случаи, к которым относится большинство пациентов с БА, также могут быть обусловлены мутациями или полиморфизмами в генах, а патогенная экспрессия генетической аномалии находится под влиянием других генов. Однако роли мутаций или полиморфизмов в пресенилилах в развитии спорадических форм поздней БА (то есть сенильной деменции Альцгеймерского типа) пока не установлены. Показано, что некоторые мутации в гене белка предшественника бета-амилоида (APP) ответственны за увеличение продукции бета-амилоида (A- β), [43] который образуется из своего предшественника (ПА- β) путем протеолитической реакции, катализируемой бета- и гамма-секретазами [10]. В амилоидных бляшках находят олигомерные формы белка длиной 1-40 и 1-42 аминокислотных остатков. В физиологических условиях соотношение A- β 42 и A- β 40 около 1 : 10 [14]. A- β 42 играет критическую роль в патогенезе БА, поскольку имеет высокую склонность к агрегации и обладает высоким нейротоксическим действием по сравнению с A- β 40 [14, 30, 42], из которого формируется амилоидные (сенильные) бляшки, которые представляют собой один из главных нейроморфологических феноменов заболевания. В 1991 г. была предложена «амилоидная гипотеза», согласно которой базовой причиной заболеваний являются отложения A-бета в виде агрегированных скоплений (фибриллы бляшек) в экстрацеллюлярных пространствах коры головного мозга, которые обладают нейротоксическими свойствами и вызывают развитие дегенеративных изменений в ближайших (окружающих) нейронах [11, 23]. В соответствии с этой гипотезой аномальный амилоидогенез предшествует нейрофибриллярным изменениям, выступая в качестве главной причины нейрональной дисфункции и гибели нейронов. Сравнительное морфометрическое исследование биопсийного и аутопсийного материала показало, что развитие (тяжесть) деменции Альцгеймерского типа, отражающее прогрессирование заболевания, мало коррелирует с количеством амилоидных бляшек и фибрилл и, в основном, коррелирует с плотностью нейрофибриллярных волокон и клубков, а также с утратой синапсов [5].

Одна из гипотез возникновения БА базируется на интрацеребральном отложении патогенных нано-A- β , что характерно, однако, далеко не для всех случаев БА. Для дифференциации молекул A- β с физиологической конформацией (фA- β) от молекул — частиц A- β с моди-

фицированной конформацией введена аббревиатура «нано-A- β » для отличия этих двух продуктов бета-процессинга APP. Интрацеребральное отложение патологического нано-A- β [27, 28], помимо БА, возможно при синдроме Дауна, врожденных церебральных гематомах с амилоидозом familialной формы и нормальном старении [8]. Нано-A- β является нерастворимым фрагментом большого трансмембранного гликопротеина, или APP. Механизм отложения нано-A- β в настоящее время не известен. Согласно одной из предлагаемых гипотез, это обусловлено точечной генной мутацией, в результате которой образуется патологический A- β [8, 33]. Некоторые авторы придают важное значение возникающим при БА факторам, приводящим к переходу растворимого A- β в нерастворимый нано-A- β . К ним, в частности, относятся сдвиг pH межклеточной сферы в кислую сторону, недостаточность процессов митохондриального окисления, повышение содержания свободных радикалов. Показано также, что при БА имеет место снижение активности лизосомальных гидролаз [27], что, в свою очередь, может быть причиной нарушенной резорбции A- β [43]. Хорошо известно, что фибриллярный амилоид откладывается на стенках церебральных сосудов и в паренхиме головного мозга в виде так называемых «сенильных бляшек». Отложения амилоида приводит к гибели нейронов, находящихся рядом с сенильными бляшками. Одна из гипотез, объясняющих этот феномен, — активация A- β кальциевых нейрональных каналов (с возрастом содержанием внутриклеточного кальция) и развитие свободнорадикального окисления нейрональных мембран [32]. Другие авторы [1] предполагают, что нейрональная и не нейрональная гибель клеток при БА — результат экспрессии генов-индукторов апоптоза за счет воздействия APP и фA- β , что вполне согласуется с активацией NMDA-рецепторов с последующим увеличением входом Ca²⁺ в клетку и развитием свободнорадикального окисления. Предложена гипотеза о возможности прямого токсического действия A- β на глиальные структуры. Авторы убедительно показали [21], что при БА макрофаги микроглии активируются в результате предположительно прямого токсического действия фA- β . Данная гипотеза подтверждена другими исследователями [20]. Авторы считают, что результатом активации микроглии может быть деструкция нейронов. В других исследованиях [3] приведены результаты, свидетельствующие о способности активированной микроглии при БА *de novo* синтезировать фA- β , что, соответственно, может обеспечить цикличность и прогрессивность патологического процесса. Однако авторы не уточняют, каким образом осуществляется этот синтез фA- β . Другим характерным морфологическим признаком БА являются интранейрональные нейрофибриллярные сплетения (ИНФС) [2, 16, 40], состоящие в основном из гиперфосфорилированного тау-белка (ТБ). Нейрофибриллярные сплетения являются в строгом смысле морфологическим критерием БА; их наличие описано при различных церебральных дегенерациях

(фронтально-темпоральная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич и др.) [17]. Некоторые исследователи в настоящий момент отрицают самостоятельную патогенетическую значимость ТБ и считают, что, скорее всего, нейрофибриллярные сплетения являются следствием массивной и генерализованной смерти клеток мозга [22]. Однако большинство исследователей считают, что гиперфосфорилирование ТБ вызывает транспортный коллапс в нейроне и последующую гибель нейрона [13, 6].

Анализ возможных причин заболевания БА, предложенных разными авторами на протяжении наиболее активного периода исследования в этой области, позволяет выделить три основные конкурирующие гипотезы. На начальных этапах исследований выдвинута «холинергическая гипотеза» [9], согласно которой БА вызывается снижением синтеза нейромедиатора ацетилхолина. На этой гипотезе основано большинство существующих методов терапии, которые имеют невысокую эффективность. В 1991—1995-х гг. была предложена «амилоидная гипотеза» [13], основанная в основном на генетических исследованиях [33], согласно которой базовой причиной заболевания являются отложения А-β. В более поздних исследованиях различные авторы не обнаружили достоверной корреляции накопления бляшек с потерей нейронов. На этом фоне была сформулирована тау-гипотеза [16, 13], согласно которой каскад метаболических нарушений запускается гиперфосфорилированием ТБ и образованием из него нитей, которые начинают объединяться между собой, образуя нейрофибриллярные конгломераты в нервных клетках. Это вызывает дезинтеграцию микротрубочек и блокирует транспорт метаболитов практически всех метаболических систем в нейронах. Вовлечение в патологический процесс нейрональных отростков с их синапсами приводит к нейротрансмиссному дефициту. Все эти события приводят к транспортному коллапсу, амилоидозу нейрона и его гибели [13, 6].

Клинические исследования БА показали, что основу патоморфологической картины БА составляет церебральный амилоидоз интра- и экстрацеллюлярной (преимущественно окологосудистой) локализации, внутриклеточные нейрофибриллярные сплетения и гибель нейронов. Данные морфологические изменения образуются в определенной последовательности в разных отделах головного мозга, начиная с медиобазальных отделов лобных долей (так называемая «анторинальная кора»), осуществляющих холинергическую медиацию задних отделов головного мозга [7]. Затем эти морфологические изменения распространяются на область гиппокампа, амигдаларного ядра и медиальных отделов височных долей. Характерным для этой стадии, помимо описанных выше изменений, является достоверное снижение числа и плотности нейрональных синапсов в области гиппокампа [37]. Авторы считают, что такое распространение патологического процесса может быть объяснено высоким уров-

нем энергетических процессов в указанных областях головного мозга.

Таким образом, разные исследователи характеризуют БА двумя, на первый взгляд, абсолютно не связанными друг с другом, явлениями, протекающими независимо друг от друга: во-первых, в межнейрональном пространстве на поверхности капилляров, в районе синапсов откладываются амилоидные сенильные бляшки и фибриллярные структуры, которые, в конечном итоге, приводят к гибели нейрона; во-вторых, в нейронах накапливаются нейрофибриллярные структуры — клубки и парные фибриллы гиперфосфорилированного ТБ, также способствующего гибели нейрона. Достаточно хорошо изучено, какую роль в патогенезе болезни играет каждый из этих процессов в отдельности, однако отсутствуют убедительные описания причинно-следственной связи между поражаемыми клеточными системами и гибелью нейронов. Нейрофибриллярные клубки и сенильные амилоидные бляшки возникают, казалось бы, независимо друг от друга и систем в целом. Не совсем ясно, что является пусковым звеном указанных патогенетических процессов.

Всестороннее исследование данного феномена позволяет сделать вывод о том, что между возникновением клубков и бляшек (т.е. между гиперфосфорилированием ТБ и образованием нано-А-β) должна быть тесная взаимосвязь. Теоретические исследования и сравнительный анализ многочисленных экспериментальных результатов свидетельствует, что краеугольным фактором начального процесса патологии амилоидоза нейронов и ранней стадией БА являются особенности белкового синтеза в нейронах, запрограммированные в процессе эволюции ЦНС, и образование порочного круга обоюдной стимуляции — индуцированное [38, 39] А-β увеличение интенсивности синтеза APP, которое влечет увеличение концентрации молекул А-β [43].

Морфология БА характеризуется рядом типичных признаков, к числу которых относятся атрофия вещества головного мозга, преимущественно в височных и теменных долях, утрата нейронов и синапсов, грануло-вакуолярная дегенерация, глиоз, сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки, а также амилоидная ангиопатия [35, 45, 15].

По последним данным, основным механизмом нейрональной гибели при БА считается апоптоз, однако не исключается и участие так называемого онкотического некроза [15].

Группой ученых проведена морфометрия с подсчетом числа нейронов в различных слоях коры. В контрольной группе плотность нейронов в коре составила 23—25 клеток в поле зрения, а количество нейронов в коре лобных и теменных долей у умерших с БА было значительно уменьшено.

Основной процент клеток коры в группах с ДЭ и БА составили нейроны, имевшие характерную морфологическую картину. Это клетки с очень крупным светлым, практически прозрачным ядром, занимавшим

более половины цитоплазмы. Хроматин в ядре был четко выражен и образовывал глыбки или полоски (гетерохроматин). Вещество Ниссля в цитоплазме практически не определялось.

При электронномикроскопическом исследовании у пациентов с БА (как и при светооптическом исследовании) ядра в нейронах имели не совсем типичный рисунок хроматина в кариоплазме. Так, наряду с обычной концентрацией гранул хроматина вдоль кариолеммы, он нередко образовывал крупные гетерохроматиновые скопления, диффузно распределенные по всей кариоплазме. Отдельные нейроны имели нетипичную прозрачность кариоплазмы в виде отсутствия рассеянного мелкодисперсного хроматина, в норме заполняющего центральную часть ядра. В светлых и нормохромных нейронах ядрышки, как правило, располагались эксцентрично и были чаще неактивными, то есть плотными, с неразличимыми фибриллярным и гранулярным компонентами. Единичные малоактивные ядрышки находились в состоянии сегрегации, имели грушевидную форму и контактировали с ядерной мембраной.

При электронной микроскопии в цитоплазме нейронов, как и при световой микроскопии, найдено большое количество липофусцина. Также встречались практически неизмененные нейроны наряду с нейронами со светлым крупным ядром и конденсацией хроматина (нейроны деменции).

Иммуногистохимическое исследование этих нейронов показало, что они дают положительную реакцию с геном онкосупрессором (P-53). В этом же наблюдении во многих нейронах на мембране клеток определялись Fas-рецепторы, отвечающие за запуск апоптоза. В то же время резко положительной была реакция с белком Bcl, который блокирует геномносупрессор P-53 и тем самым ингибирует процессы апоптоза. Иммуногистохимическими исследованиями головного мозга пациентов с БА подтверждено, что основным механизмом гибели нейронов при этом заболевании является апоптоз, что разделяется многими исследователями [23, 36]. Взаимодействие про- и антиапоптозных механизмов может определять для каждой клетки степень ее функционального состояния.

Ранее считалось, что отложение амилоида ограничивается внеклеточным пространством, однако в ряде патоморфологических исследований обнаружены и внутриклеточные отложения бета-амилоида [37]. Данной группой ученых также найдены внутриклеточные отложения амилоида при БА в некоторых нейронах, и они были представлены не сформировавшимися сенильными бляшками, а небольшими диффузными (вероятно, префибриллярными) скоплениями амилоида. Недавние исследования D. Walsh [31] показали, что не столько фибриллярный амилоид, сколько растворимые олигомерные формы белка (префибриллярные формы амилоида) являются наиболее токсичными.

В настоящее время накоплено большое количество данных о взаимном влиянии сосудистых и нейро-

дегенеративных изменений, которые реализуются в том числе и через влияние на процессинг амилоида. Установлено, что уровень бета-амилоида в мозге увеличен у пациентов с цереброваскулярной болезнью и сосудистыми когнитивными нарушениями [19]. Церебральная ишемия может способствовать накоплению бета-амилоида вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера и нарушения его выведения. Гипоксия/ишемия способствует аномальному процессингу белка-предшественника амилоида посредством влияния на бета-секретазу. В экспериментальных моделях показано, что фокальная церебральная ишемия способствует тау-фосфорилированию, а артериальная гипертензия приводит к увеличению количества нейрофибриллярных клубков в гиппокампе [12].

В то же время и наличие нейродегенеративных изменений оказывает существенное влияние на течение цереброваскулярной болезни, что подтверждается следующими данными:

- 1) бета-амилоид имеет потенциальный цереброваскулярный (вазоконстрикторный) эффект [12];
- 2) отложение бета-амилоида в церебральных сосудах вследствие БА увеличивает риск геморрагических инсультов;
- 3) амилоид способен приводить к повреждению цереброваскулярной регуляции [24];
- 4) бета-амилоид и свободные радикалы влияют на метаболизм эндотелиальных клеток и вызывают капиллярпатию.

Показано, что выраженность когнитивных нарушений после инсульта в большей степени зависит от церебральной атрофии, чем от размеров или локализации инфаркта. Учитывая роль бета-амилоида в генезе как нейродегенеративных, так и сосудистых изменений, предложена гипотеза ABSENТ «Amyloid Beta Synergistic Endothelial and Neuronal Toxicity» [25]. Она основывается на двойном токсическом действии бета-амилоида как на сосудистую, так и на нейрональную ткань, на синергичности влияния на начальных этапах и по мере прогрессирования БА. Бета-амилоид сам генерирует все свободные радикалы, которые вызывают как сосудистые, так и нейрональные повреждения подобно БА. Гипотеза утверждает, что каждый пациент имеет различный баланс предрасполагающих факторов, которые модулируют распространенность нейротоксичности и цереброваскулярной дисфункции, вызванной бета-амилоидом. Наличие бета-амилоида является обязательным, но недостаточным для того, чтобы вызвать БА, или смешанную деменцию [36].

Таким образом, вопросы нейродегенеративных процессов, связанные с болезнью Альцгеймера, остаются открытыми ввиду многообразия своей природы и вариантов белковых внутри- и внеклеточных форм. Расширение знаний о тонких механизмах вариантов патогенеза болезни Альцгеймера станет ключом к поиску средств воздействия для лечения этого распространенного социально значимого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson A. J., Pike C. J., Cotman C. W. // *J. Neurochem.* — 1995. — Vol. 65 (4). — P. 1487—1498.
2. Avila J., Lucas J. J., Perez M., Hernandez F. // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 361—384.
3. Banati R. B., Gehrmann J., Lannes-Vieira J., Wekerle H., Kreutzberg G. W. Inflammatory reaction in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is accompanied by a microglial expression of the beta A4-amyloid precursor protein (APP) // *Glia.* — 1995. — Jul; 14(3). — P. 209—215.
4. Bertoni-Freddari N., Fattoretti P., Paoloni R., Caselli U., Meier-Ruge W. // *Ann. NY Acad. Sci.* — Vol. 826. — P. 479—482.
5. Braak H., Braak E. // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* — 1996. — Vol. 165. — P. 3—12.
6. Chun W., Johnson G. V. // *Front. Biosci.* — 2007. — Vol. 12. — P. 733—756.
7. Deller O., Frotscher M., Nitsch R. // *J. Neurol.* — 1996. — Vol. 365 (1). — P. 42—55.
8. Fisher G. H., Petrucelli L., Gardner C., Emory C., Frey W. H. // 2nd., *Mol. Chem. Neuropathol.* — 1994. — Vol. 23 (2—3). — P. 115—124.
9. Geula C., Mesulam M. M. // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 1995. — Vol. 2. — P. 23—28.
10. Glenner G. G., Wong C. W. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1984. — Vol. 120. — P. 885—890.
11. Hardy J., Allsop D. // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1991. — Vol. 12 (10). — P. 383—388.
12. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia // *Acta neuropathol.* — 2010. — Vol. 120, № 3. — P. 287—296.
13. Iqbal K., Alonso-Adel N., Chen S., Chohan M.O., El-Akkad E., Gong C. X., Khatoun S., Li A., Liu E, Rahman A., Tanimukai H., Grundke-Iqbal I. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2005. — Vol. 1739 (2—3). — P. 198—210.
14. Iwatsubo T., Odaka A., Suzuki N., Mizusawa H., Nukina N., Ihara Y. // *Neuron.* — 1994. — Vol. 13. — P. 45—53.
15. Jellinger, K. A. Cell death mechanisms in neurodegeneration // *Cell. mol. med.* — 2001. — Vol. 5, № 1. — P. 1—17.
16. Johnson G. V., Bailey C. D. // *J. Alzheimers Dis.* — 2002. — Vol. 4. — P. 375—398.
17. Ksiazak-Reding H., Tracz E., Yang L. S., Dickson D. W., Simon M., Wall J. S. // *Am. J. Pathol.* — Vol. 149 (2). — P. 639—651.
18. Lannfelt L., Baun H., Vigo-Pelfrey C., Wahlund L. O. // *Neurosci. Lett.* — 1995. — Vol. 199 (3). — P. 203—206.
19. Lewis, H. Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta (42) peptide in vascular dementia / H. Lewis // *Neuropathol. appl. neurobiol.* — 2006. — Vol. 32, № 2. — P. 103—118.
20. Maat-Schieman M. L., Rozemuller A. J., van-Duijnen S. G., Haan J., Eikelenboom P., Roos R. A. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1994. — Vol. 53 (5). — P. 483—491.
21. McRae A., Ling A.A., Polinsky R., Gottfries C. G., Dahlstrom A. // *Neuroscience.* — 1991. — Vol. 41 (2—3). — P. 739—752.
22. Mori H., Hosoda K., Matsubara E., Shoji M., Maruyama S., Hirai S. // *Neurosci. Lett.* — 1995. — Vol. 186 (2—3). — P. 181—183.
23. Mudher A., Lovestone S. // *Trends Neurosci.* — 2002. — Vol. 25 (1), — P. 22—26.
24. Niwa, K. Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein / Niwa K. [et al] // *Amer. j. physiol. heart circ. physiol.* — 2002. — Vol. 283, № 1. — P. 315—323.
25. Roy, S. Alzheimer's disease and the 'ABSENT' hypothesis: mechanism for amyloid beta endothelial and neuronal toxicity / S. Roy, A. Rauk // *Med. hypotheses.* — 2005. — Vol. 65, № 1. — P. 123—137.
26. Skovronsky D. M., Lee V. M., Trojanowski J. Q. Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications. // *Ann. Rev. Pathol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 151—170.
27. Smyth M. D., Cribbs D. H. Tenner A. J. Shankle W. R., Dick M. // *Neurobiol. Aging.* — 1994. — Vol. 15 (5). — P. 609—614.
28. Southwick P. C., Yamagata S. K., Echols C. L., Higson G. J. // *J. Neurochem.* — 1996. — Vol. 66 (1). — P. 259—265.
29. Terry, R. D. Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia / R. D. Terry, N. K. Gonatas, M. Weiss // *Am. j. pathology.* — 1964. — Vol. 44, № 2. — P. 269—297.
30. Vassar R., Bennett B. D., Babu-Khan S. // *Science.* — 1999. — Vol. 286. — P. 735—741.
31. Walsh, D. M. Amyloid-b oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition / D. M. Walsh [et al.] // *Biochem. soc. trans.* — 2002. — Vol. 30, № 4. — P. 552—557.
32. Wilkinson D. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2001. — Vol. 55 (2). — P. 129—134.
33. Yanagisawa K., Ihara Y., Mijatake T. // *Neurosci. Lett.* — 1992. — Vol. 144 (1—2). — P. 43—45.
34. Воробьева А. А., Васильев А. В. Болезнь Альцгеймера // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — Т. 17, № 11. — С. 801—804.
35. Гаврилова, С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С. И. Гаврилова. — М.: Пульс, 2007. — 360 с.
36. Гайкова О. Н., Трофимова Т. Н., Онищенко Л. С., Дмитриев О. В., Емелин А. Ю., Зуева О. В., Лобзин В. Ю., Дергачева Е. А. Морфологические особенности нейронов коры головного мозга при деменции альцгеймеровского типа и сосудистой деменции // *Вестник Российской военной-медицинской академии.* — 2012. — № 3 (39). — С. 193—200.
37. Ермилов В. В., Тюренок И. Н., Нестерова А. А., Загребин В. Л. Болезнь Альцгеймера и геронтоофтальмологические заболевания в аспекте амилоидогенеза // *Архив патологии.* — 2013. — № 2. — С. 37—41.
38. Загребин В. Л., Антошкин О. Н., Федорова О. В., Терентьев А. В., Егорова А. С. Возрастная нейродегенерация и механизмы амилоидогенеза при развитии болезни Альцгеймера // *Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета.* — Волгоград, 2015. — С. 134—135.
39. Загребин В. Л., Антошкин О. Н., Федорова О. В., Терентьев А. В., Сарсян С. А., Егорова А. С. Протеинопатия нейронов большого мозга при старении и экспериментальной нейродегенерации у крыс // *Журнал анатомии и гистопатологии.* — 2015. — Т. 4, № 3 (15). — С. 51.
40. Загребин В. Л., Антошкин О. Н., Федорова О. В., Терентьев А. В., Сарсян С. А., Егорова А. С. Возрастная и стресс-индуцированная протеинопатия нейронов большого мозга крыс // *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова.* — 2015. — № 3. — С. 7—10.

41. *Кадыков А. С., Кадыков А. В.* Болезнь Альцгеймера: механизмы развития и лечение // Фарматека. — 2009. — № 7. — С. 55—57.

42. *Кудинова Н. В., Кудинов А. Р., Березов Т. Т.* Амилоид бета: Функциональный белок или биологический мусор? // Биомедицинская химия. — 2007. — Т. 53, вып 2. — С. 119—127.

43. *Мальцев А. В., Довидченко Н. В., Утешев В. К., Соколик В. В., Штанг О. М., Якушин М. А., Соколова Н. М., Сурин А. К., Галзитская О. В.* Интенсивный синтез белка в нейронах и фосфорилирование белка предшественника Бета-амилоида и тау-белка являются пусковыми факторами Амилоидоза нейронов и болезни Альцгеймера // Биомедицинская химия. — 2013. — Т. 59, вып 2. — С. 144—170.

44. *Нестерова А. А., Ермилов В.В., Тюренков И. Н., Смирнов А. В., Григорьева Н. В., Загребин В. Л., Рогова Л. Н., Антошкин О. Н., Довгалёв А. О.* Характеристика сетчатки глаза при хроническом стрессе у лабораторных крыс разных возрастных групп // Морфология. — 2016. — Т. 149, № 1. — С. 43—47.

45. *Одинак, М. М.* Церебральная дегенеративно-дilatационная артериопатия / М. М. Одинак [и др.] // Вестн. Росс. воен. мед. акад. — 2005. — Т. 14, № 2. — С. 14—18.

46. *Рогов Е. И.* Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии — М. НЦПЗ РАМН, 1999. — С. 83—86.

47. *Смирнов А. В., Григорьева Н. В., Горелик Е. В.* Патологическая анатомия цереброваскулярной болезни, стратегии стимуляции нейрогенеза. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 2 (46) — С. 3—8.

48. *Уланова А. В.* Болезнь Альцгеймера — частый спутник старости // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 464.

Контактная информация

Загребин Валерий Леонидович — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: vlzagrebina@volgmed.ru