

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

от генома
до целостного организма

Под редакцией
академика РАН М.В. УГРЮМОВА

ТОМ 2



МОСКВА НАУЧНЫЙ МИР 2014

УДК 616.8
ББК 56.1
Н38

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: от генома до целостного организма. В 2-х томах.
Том 2 / Под ред. М.В. Угрюмова. – М.: Научный мир, 2014. – 848 с.

ISBN 978-5-91522-400-0 (общ.)

ISBN 978-5-91522-401-7 (том 2)

Монография посвящена современным представлениям об эпидемиологии, фармакоэкономике, клинике, патогенезе, диагностике и лечении социально значимых нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и др. Наряду с описанием мировых достижений, обобщены результаты многолетних мультидисциплинарных исследований, выполненных авторами – ведущими российскими неврологами, психиатрами, нейрофизиологами, фармакологами, молекулярными биологами, генетиками, математиками, физиками и химиками по программе Российской академии наук «Фундаментальные науки – медицине». Основное внимание сосредоточено на создании и использовании новых «прорывных» технологий доклинической диагностики – задолго до появления симптомов, и превентивного лечения, направленного на остановку гибели специфических нейронов. При этом дается оценка нейротехнологий, позволяющих понять молекулярные механизмы функционирования мозга в норме и при патологии, создать диагностику на основе геномики, эпигеномики и протеомики, найти новые молекулярные мишени для лекарственных веществ и способы их адресной доставки.

Для широкого круга биологов и медиков, а также для преподавателей и студентов биологических и медицинских вузов.

Дополнительный тираж публикуется при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине».

NEURODEGENERATIVE DISEASES: from genome to the whole organism. Vol. 2 / Ed. M.V. Ugrymov. – М.: Scientific World, 2014. – 848 p.

The monograph is devoted to the advanced concepts of epidemiology, pharmacoeconomics, clinics, pathogenesis, diagnostics and treatment of socially significant neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and others. Along with the description of the world progress, the monograph summarizes the results of long-term multidisciplinary research carried out by the authors, leading Russian neurologists, psychiatrists, neurophysiologists, pharmacologists, molecular biologists, genetics, mathematicians, physicists and chemists in the frame of the program of the Russian Academy of Sciences «Basic Science for Medicine». The main attention was attracted to the development and use of advanced «breakthrough» technologies for preclinical diagnostics, long before the appearance of symptoms, and creation of preventive therapy, serving to stop the death of specific neurons. Furthermore, it was given a description of recent neurotechnologies, which serve to discover unknown molecular mechanisms of brain functions in health and disease, make diagnostics, based on genomics, proteomics, and genomics, find new molecular targets for drugs, and methods of targeted delivery.

For a wide range of biologists and physicians, as well as for teachers and students of biological and medical faculties of the universities.

ISBN 978-5-91522-400-0 (общ.)

ISBN 978-5-91522-401-7 (том 2)

© Коллектив авторов, 2014

© Научный мир, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Часть III

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ИХ РЕГУЛЯЦИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Глава 1. Когнитивные функции в норме и при некоторых психических заболеваниях

Организация высших форм памяти у человека и структуры гиппокампа (<i>А.М. Иваницкий</i>)	7
Анатомо-функциональная организация и механизмы работы мозга человека при длительных нарушениях сознания как инновационная основа для разработки лечения этой патологии (<i>Ю.И. Вайншенкер, И.М. Ивченко, А.Д. Коротков, С.В. Медведев</i>)	15
Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с параноидной шизофренией и ответом на типичные нейролептики (<i>А.Э. Гареева, Э.К. Хуснутдинова</i>)	28
Экстралингвистические характеристики речевого сигнала и показатели ЭЭГ у больных с различными аффективными расстройствами (<i>Н.Н. Лебедева, Е.Д. Каримова, Е.А. Казимирова</i>)	50
Особенности μ -ритма ЭЭГ при шизофрении и аутизме (<i>В.Б. Стрелец, Ж.В. Гарах, В.Ю. Новотоцкий-Власов, О.Ю. Хаердинова, Е.А. Луцкекина, В.С. Луцкекин</i>)	68

Глава 2. Нарушения когнитивных функций и их регуляции при болезни Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера – клиника, диагностика и лечение (<i>С.И. Гаврилова</i>)	82
Ранняя диагностика болезни Альцгеймера на додементной стадии и превентивная терапия (<i>С.И. Гаврилова, Н.Д. Селезнева, И.Ф. Рощина, Я.Б. Федорова</i>)	95
Стратегии поиска биомаркеров синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера (<i>И.А. Журавин, С.И. Гаврилова, Я.Б. Федорова, Н.М. Дубровская, Д.И. Козлова, С.А. Плесева, Н.Н. Наливаева</i>)	124
Молекулярные аспекты патогенеза и современные подходы к фармакологической коррекции болезни Альцгеймера (<i>М.С. Кухарский, Р.К. Овчинников, А.А. Устюгов, С.О. Бачурин</i>)	137
Патогенез болезни Альцгеймера и кальциевый гомостаз (<i>М.А. Рязанцева, Г.Н. Можяева, Е.В. Казначеева</i>)	163

Формирование пусковых факторов амилоидоза нейронов и активация теплозащитных механизмов латентной стадии болезни Альцгеймера (<i>А.В. Мальцев, О.В. Галзитская</i>)	182
Роль предшественника амилоидного пептида и его метаболитов в патогенезе болезни Альцгеймера (<i>Н.Н. Наливаева, И.А. Журавин, Э. Дж. Тернер</i>)	224
Изучение амилоидогенеза <i>in vitro</i> : значение для разработки диагностики и терапии амилоидозов (<i>З.А. Поддубная, А.Г. Бобылёв</i>)	274
Потенциальная роль сфинголипидов в качестве биомаркеров болезни Альцгеймера (<i>А.В. Алесенко, С.И. Гаврилова</i>)	298
Дисфункция синапсов при нейродегенеративных заболеваниях и старении (<i>А.Л. Шварцман, С.В. Саранцева</i>)	321
Дисфункция периферических возбудимых структур при нейродегенеративных заболеваниях (<i>М.А. Мухамедьяров, П.Н. Григорьев, А.В. Леушина, А.А. Ризванов, А.В. Мартынов, Р.Р. Исламов, А.Л. Зефирова</i>)	339
Инъекционные модели болезни Альцгеймера как подход к исследованию клеточных механизмов патогенеза: нейродегенеративных изменений, воспаления, нарушений нейрогенеза (<i>М.Ю. Степаничев, Н.В. Гуляева</i>)	352
Изучение динамики нейродегенерации и компенсаторных механизмов у бульбэктомированных животных (<i>Н.В. Бобкова, М.Б. Евгеньев</i>)	380
Нарушение активности мозга на модели болезни Альцгеймера (<i>Е.А. Муганцева</i>)	405
Изучение механизмов когнитивных дисфункций с использованием модели пренатальной гипоксии (<i>И.А. Журавин, Д.С. Васильев, Н.М. Дубровская, Д.И. Козлова, Е.Г. Кочкина, С.А. Плеснева, Н.Л. Туманова, О.С. Алексеева, А.Н. Ветош, Н.Н. Наливаева</i>)	419
Моделирование патогенеза нейродегенеративных заболеваний на <i>Drosophila melanogaster</i> (<i>С.В. Саранцева, А.Л. Шварцман</i>)	438
Молекулярно-генетическая модель таупатии на основе сверхэкспрессии протеинкиназы GSK3 β в нервной системе <i>Drosophila melanogaster</i> (<i>М.В. Тростников, Н.В. Роцина, А.В. Симоненко, Д.В. Муха, Е.Г. Пасюкова</i>)	453
Глава 3. Нарушение сенсорики	
Молекулярные механизмы нейродегенерации клеток сетчатки при ишемии (<i>Г.Р. Каламкаров, А.Е. Бугрова, Т.С. Константинова, Т.Ф. Шевченко</i>)	465

Дисфункция периферических возбудимых структур при нейродегенеративных заболеваниях

*М.А. Мухамедьяров, П.Н. Григорьев, А.В. Леушина,
А.А. Ризванов, А.В. Мартынов, Р.Р. Исламов, А.Л. Зефирова*

Содержание

1. Введение
2. β -амилоид и периферические нарушения: вклад в нейродегенеративный процесс
3. Нарушение нервно-мышечной синаптической передачи в моделях НДЗ
4. Сердечно-сосудистая система и болезнь Альцгеймера: клинические данные
5. Патология сердца при боковом амиотрофическом склерозе
6. Дисфункция сердечно-сосудистой системы при болезни Хантингтона
7. Заключение

1. Введение

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) представляют собой гетерогенную группу хронических фатальных заболеваний нервной системы, которые характеризуются прогрессирующей гибелью нейронов мозга. Наиболее распространены и тяжелыми НДЗ являются болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС). В настоящее время во всем мире насчитывается более 45 миллионов людей, преимущественно пожилого возраста, страдающих от различных НДЗ, что делает их важнейшей медико-социальной проблемой общества. Различные НДЗ характеризуются гибелью нейронов в специфических областях головного или спинного мозга, проявляются в виде множественных когнитивных и/или двигательных нарушений (в зависимости от нозологии), быстро приводят к инвалидизации, а затем к смерти больного. Так, при болезни Альцгеймера смерть наступает в среднем через 8 лет, а при боковом амиотрофическом склерозе – в среднем через 5 лет после постановки диагноза. К сожалению, до сих пор медицина не располагает эффективными средствами для лечения НДЗ. Большинство применяемых препаратов действуют симптоматически, не влияя на причину заболевания – гибель нейронов. Кроме того, в настоящее время НДЗ диагностируются уже на этапе декомпенсации, когда большинство заинтересованной популяции нейронов уже погибла, а значит повлиять на ход болезни практически невозможно (Угрюмов, 2010). Основной причиной НДЗ является гибель нейронов

Сокращения: β АП – β -амилоидный пептид; БА – болезнь Альцгеймера; БАС – боковой амиотрофический склероз; БПА – белок предшественник амилоида; БХ – болезнь Хантингтона; ВРС – вариабельность ритма сердца; МРТ – магнитно-резонансная томография; НДЗ – нейродегенеративные заболевания; НО – нервное окончание; ФП – фибрилляция предсердий.

под действием разнообразных патогенетических факторов, таких как накопление токсических белковых агрегатов, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, внутриклеточный кальциевый дисбаланс и др. (Мухамедьяров, Зефилов, 2013). В последнее время появились данные о том, что определенную роль в патогенезе многих НДЗ играет дисфункция возбудимых клеток периферических органов, относящихся к нервно-мышечной и сердечно-сосудистой системе.

В настоящее время существует необходимость поиска новых, патогенетических подходов к лечению НДЗ с использованием новейших достижений медико-биологических наук. Большое значение в данной области имеет ранняя диагностика НДЗ. Большой интерес для диагностики НДЗ представляет поиск специфических маркеров болезни в периферических тканях, однако пока ни одного подобного метода не внедрено в клиническую практику.

Важное значение в патогенезе НДЗ имеют периферические нарушения нервно-мышечной и сердечно-сосудистых систем, которые зачастую и становятся непосредственными причинами инвалидизации и смерти. К ним можно отнести атрофию и паралич скелетных мышц, инфаркт миокарда и т.д. Необходимо понимать, что патология нервно-мышечной и сердечно-сосудистой систем при НДЗ не является просто «отражением» дегенеративных изменений в нервной системе, а представляет собой отдельный, практически неизученный аспект патогенеза НДЗ, значение которого в практической медицине недооценивается. Периферические дисфункции при НДЗ могут быть первичными, либо усиливающими дегенеративный процесс в центральной нервной системе, что еще повышает их значимость в клиническом течении заболевания.

В рамках данного обзора будут рассмотрены клеточно-молекулярные механизмы дисфункции возбудимых структур (синапсы и мышечные клетки) в периферических органах, относящихся к нервно-мышечной и сердечно-сосудистой системам. Акцент будет сделан на вне-нейрональной патологии при болезни Альцгеймера, но также затронуты и другие нейродегенеративные заболевания – боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона.

2. β -амилоид и периферические нарушения: вклад в нейродегенеративный процесс

β -амилоидный пептид (β АП) является олигопептидом, состоящим из 38–42 аминокислотных остатков, который образуется во внеклеточном пространстве при расщеплении трансмембранного белка предшественника амилоида (БПА) под действием специальных ферментов – β - и γ -секретаз (Crouch et al., 2008; Querfurth, LaFerla, 2010). Считается, что избыточная продукция и накопление нейротоксического β АП лежат в основе патогенеза БА. β АП полимеризуется с образованием длинных нерастворимых фибрилл, которые являются ключевым компонентом сенильных бляшек, формирующихся в мозге и некоторых других тканях у пациентов с болезнью Альцгеймера, а также у трансгенных мышей с генетической моделью этого недуга (Crouch et al., 2008; Querfurth, LaFerla, 2010). Одним из перспектив-

ных методов ранней диагностики БА может являться определение различных форм β АП либо их соотношений в крови и периферических тканях (кожа, мышцы). Однако при наличии большого количества исследований, посвященных изучению токсических эффектов β АП, остается много неясных вопросов относительно механизмов участия β АП в развитии НДЗ, что тормозит разработку способов диагностики с применением количественной оценки β АП.

В последнее время значительное внимание исследователей привлекают возможные токсические эффекты β АП на не-нейрональные клетки. О возможности периферического токсического воздействия β АП свидетельствуют ряд фактов. Во-первых, БПА экспрессируется не только в нейронах, но и практически во всех клеточных типах организма (Selkoe et al., 1988), а растворимый β АП присутствует в системном кровотоке (Mehta et al., 2000). Кроме того, отложения β АП обнаружены не только в мозге, но и в коже и скелетных мышцах пациентов с болезнью Альцгеймера (Joachim et al., 1989; Soininen et al., 1992). Наконец, при БА наблюдается повышенная частота встречаемости двигательных и сердечно-сосудистых нарушений (Rosendorff et al., 2007; Wirths, Bayer, 2008). С учетом приведенных фактов наиболее вероятными мишенями периферического токсического воздействия β АП являются возбудимые клетки двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем, эти эффекты изучены гораздо меньше, чем воздействие β АП на нейроны.

Значительный интерес представляет исследование токсических эффектов β АП на возбудимые структуры двигательного аппарата. Интересно, что при БА помимо выраженной когнитивной дисфункции иногда (особенно на поздних стадиях болезни) наблюдаются легкие либо умеренные моторные нарушения: брадикинезия, тремор, дизартрия, ригидность и др. (Goldman et al., 1999; Wirths, Bayer, 2008). У пациентов с болезнью Альцгеймера также отмечается снижение веса за счет уменьшения мышечной массы, что может косвенно свидетельствовать о дегенеративных процессах в мышцах (Poehlman, Dvorak, 2000). Наконец, ярким примером токсического воздействия β АП на скелетные мышцы может служить миозит с включениями – распространенное мышечное заболевание, характеризующееся слабостью и атрофией мышц конечностей (Kitazawa et al., 2006). В основе патогенеза миозита с включениями лежит внутриклеточное накопление β АП в мышечных волокнах.

В исследовании на портяжной мышце лягушки и диафрагме мыши мы установили, что под действием β АП (фрагмент 25–35) происходит снижение амплитуды потенциалов концевой пластинки вследствие уменьшения величины мембранного потенциала покоя мышечных волокон (Mukhamedyarov et al., 2009). В результате этого нарушается сократимость мышцы лягушки, но не мыши, что может объясняться более высоким фактором надежности нервно-мышечной передачи у теплокровных (Mukhamedyarov et al., 2011). В электрофизиологических экспериментах на диафрагме мыши мы установили, что β АП нарушает процессы генерации мембранного потенциала покоя и вызывает выраженную деполяризацию мышечных волокон за счет двух механизмов: 1) ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы, что приводит к исчезновению вклада данного насоса в формирование мембранного потенциала покоя; 2) увеличение катионной проницаемости мембраны в результате формиро-

вания в ней «амилоидных» каналов, блокируемых ионами Zn (Мухамедьяров и др., 2011).

При обсуждении экспериментальных данных необходимо учитывать, что у пациентов с болезнью Альцгеймера выраженные двигательные и мышечные нарушения встречаются довольно редко. Тогда возникает закономерный вопрос – какова же клиническая значимость обнаруженных нами эффектов β АП в функциях скелетных мышечных волокон?

Необходимо отметить, что использованная нами в экспериментах концентрация β АП в несколько раз ниже той, что обнаруживается в плазме крови пациентов с болезнью Альцгеймера (Mehta et al., 2000). Кроме того, *in vivo* могут наблюдаться защитные реакции организма от действия β АП в виде иммунного ответа и активности β АП-деградирующих ферментов (Cassano et al., 2005; Crouch et al., 2008). С другой стороны, при БА мышца подвергается воздействию β АП в течение гораздо более длительного времени (годы и десятилетия). Кроме того, эффекты β АП могут сильнее проявляться при двигательной нагрузке, когда высокочастотная активация нервно-мышечного синапса приводит к депрессии потенциалов концевой пластинки и снижению фактора надежности нервно-мышечной передачи. При этом на поздних стадиях БА пациенты практически прикованы к постели вследствие ухудшения общего состояния, что может маскировать мышечную патологию.

Кстати, патологические изменения мышц при миозите с включениями могут во многом объясняться воздействием β АП на процессы мембранного электрогенеза, обнаруженным в наших исследованиях. В целом, полученные нами данные значительно расширяют понимание механизмов развития двигательных нарушений и патологии скелетных мышц при БА, миозите с включениями и других заболеваниях, связанных с накоплением β АП.

Существует определенная взаимосвязь между нарушением метаболизма β АП и патологией сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистыми факторами риска развития БА являются инсульты, артериальная гипертензия, диабет, гиперхолестеринемия, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и др. (De Toledo Ferraz Alves et al., 2010; Dolan et al., 2010). **Повышенный риск развития атеросклероза в среднем возрасте приводит к повышению риска развития БА в старости** (Skoog et al., 1996). В наших исследованиях показано, что кардиохирургические вмешательства вызывают синдром, сходный с болезнью Альцгеймера, который проявляется снижением когнитивных способностей человека и характерными изменениями биохимического состава ликвора (Palotas et al., 2010; Reis et al., 2011). β -амилоидная ангиопатия сосудов головного мозга является одной из наиболее распространенных патологий в пожилом возрасте, поражая большинство пациентов с болезнью Альцгеймера и около 30% здоровых людей (Love et al., 2009). β АП способен накапливаться в сосудистой стенке в виде нерастворимых фибрилл (Tian et al., 2004), при этом его источником являются нейроны, дегенерирующие миоциты и кровь (Querfurth, LaFerla, 2010). β АП усиливает вазоконстрикцию артериальных сосудов, оказывает токсическое действие на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов (Paris et al., 2004; Van Nostrand et al., 1998). Взаимосвязь между болезнью Альцгеймера и сердечно-сосудистой патологией может быть опосре-

дована системой крови – в частности показано, что β АП замедляет растворение фибриновых сгустков путем изменения структуры фибрина и ослабления связывания пламиногена и фибрина (Zamolodchikov, Strickland, 2012). В исследовании на трансгенных мышцах с моделью БА обнаружены нарушения сократимости миокарда (Turdi et al., 2009). У крыс с моделью гипертензии, вызванной поперечным сужением аорты, наблюдаются когнитивные нарушения и накопление β АП в ткани мозга (Carnevale et al., 2012).

Несмотря на большое количество экспериментальных данных, механизмы взаимосвязи между нарушением метаболизма β АП и сердечно-сосудистой патологией неясны. Вероятно, взаимосвязь может быть двоякой – с одной стороны, нарушение метаболизма β АП (в первую очередь – при болезни Альцгеймера) может приводить к развитию сердечно-сосудистой патологии. С другой стороны, сердечно-сосудистые нарушения, ведущие к гипоперфузии и гипоксии мозга, способствуют развитию спорадической формы болезни Альцгеймера и нарушению метаболизма β АП. В конечном итоге, болезнь Альцгеймера и сердечно-сосудистая патология взаимоусиливают друг друга, формируя таким образом «порочный круг» патогенеза. Вероятно, поэтому клиницистам бывает довольно сложно провести дифференциальную диагностику между деменцией альцгеймеровского типа и сосудистой деменцией, и довольно часто встречаются смешанные виды деменции.

3. Нарушение нервно-мышечной синаптической передачи в моделях НДЗ

Синапсы составляют основу межклеточной коммуникации в нервной системе. В последние годы установлено, что именно синаптическая передача является «слабым звеном» при развитии патологии нервной системы, и ее нарушения лежат в основе патогенеза целого ряда неврологических и психиатрических заболеваний. В частности, синаптическая патология выявляется практически при всех НДЗ (Garden, La Spada, 2012), причем еще до начала заметной гибели нейронов (Kamenetz et al., 2003; Dupuis, Loeffler, 2009). Дисфункция синапсов играет ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера, что послужило причиной считать ее «синаптической болезнью» (Selkoe, 2002). В ряде работ последних лет установлено, что при НДЗ дисфункция развивается не только в центральных, но и в нервно-мышечных синапсах.

Нами была выявлена выраженная синаптическая дисфункция на уровне нервно-мышечного соединения, а также другие нарушения нервно-мышечного аппарата в моделях болезни Альцгеймера и бокового амиотрофического склероза.

Боковой амиотрофический склероз – это НДЗ, которое сопровождается гибелью центральных и периферических мотонейронов, отличается неуклонным прогрессированием и приводит к летальному исходу. Распространенность БАС в мире в среднем составляет 2–5 случаев на 100 тыс. человек в год. При этом в последнее время, отмечены тенденции к росту заболеваемости им во всех возрастных группах. В настоящее время является общепризнанным то, что ключевым фактором

патогенеза гибели нейронов при боковом амиотрофическом склерозе является активация апоптоза.

В электрофизиологических экспериментах на диафрагме трансгенных мышей линии B6SJL-Tg(SOD1-G93A)d11Gur/J с моделью бокового амиотрофического склероза (БАС) на досимптомной стадии заболевания были обнаружены снижение квантового состава и рост времени нарастания потенциала концевой пластинки, снижение интенсивности загрузки FM 1-43 в НО и ускорение его последующей выгрузки, а также увеличение времени рециклирования синаптических везикул в НО в сравнении с мышами дикого типа. Полученные результаты свидетельствуют о значительном нарушении процессов нейросекреции и рециклирования синаптических везикул в синапсе. Кроме того, у трансгенных мышей с моделью БАС были обнаружены выраженные нарушения электрогенеза скелетной мышцы. При помощи спектрофотометрического метода было установлено, что у G93A-мышей как с симптомной, так и досимптомной стадией БАС концентрация H_2O_2 , одной из ключевых активных форм кислорода, в головном, спинном мозге и исследованной скелетной мышце достоверно не отличается от таковой у мышей дикого типа. Полученные данные расширяют понимание патогенетических механизмов БАС и других нейродегенеративных заболеваний.

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что в двух моделях БА на животных (β -амилоидная модель и трансгенные мыши линии B6C3-Tg(APP695)85Dbo Tg(PSEN1)85Dbo) происходит нарушение функций периферических возбудимых структур нервно-мышечной системы. Было установлено, что в β -амилоидной и генетической моделях БА происходит выраженное нарушение функции нервно-мышечного синапса, одним из ключевых механизмов при этом является нарушение параметров рециклирования синаптических везикул в двигательном нервном окончании. В двух моделях БА также происходит нарушение электрогенеза скелетных мышечных волокон, проявляющееся в виде снижения величины мембранного потенциала покоя. Однако механизм нарушений электрогенеза различен – в β -амилоидной модели (острая модель) происходит выраженное угнетение работы натрий-калиевого насоса и увеличение проницаемости мембраны мышечного волокна для катионов за счет формирования катион-селективных «амилоидных» каналов в плазматической мембране мышечных волокон, а в генетической модели БА (хроническая модель) наблюдается снижение активности и переход на иной (более низкий) стационарный уровень работы Na^+/K^+ -АТФазы и, возможно, других ионных насосов мембраны мышечных волокон (Мухамедьяров и др., 2011; Mukhamedyarov et al., 2014). Одним из возможных механизмов нарушения функций скелетных мышечных волокон может быть увеличение продукции активных форм кислорода, в частности перекиси водорода, в данных клетках, что было показано в ходе выполнения исследований.

Есть данные о дисфункции нервно-мышечного синапса в модели болезни Хантингтона – НДЗ, характеризующегося постепенным началом в возрасте 35–50 лет и сочетанием прогрессирующего хореического гиперкинеза и психических расстройств. В модели болезни Хантингтона на R6/1-трансгенных мышях выявлено увеличение амплитуды и квантового состава потенциалов концевой пластинки при

неизменных параметрах спонтанной нейросекреции и отсутствии нарушений в размере и динамике рециклирующего пула синаптических везикул. Кроме того, было обнаружено увеличение экспрессии нескольких синаптических белков, в частности VAMP/синаптобревина и SNAP-25 (Rozas et al., 2011).

4. Сердечно-сосудистая система и болезнь Альцгеймера: клинические данные

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что существует взаимосвязь между болезнью Альцгеймера и патологией сердечно-сосудистой системы. Факторами риска развития болезни Альцгеймера являются инсульт, артериальная гипертензия, диабет, гиперхолестеринемия, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и др. (De Toledo Ferraz Alves et al., 2010; Dolan et al., 2010). Повышенный риск развития атеросклероза в среднем возрасте приводит к повышению риска развития болезни Альцгеймера в старости (Skoog et al., 1996). В наших исследованиях показано, что кардиохирургические вмешательства вызывают синдром, сходный с болезнью Альцгеймера, который проявляется снижением когнитивных способностей человека и характерными изменениями биохимического состава ликвора (Palotas et al., 2010; Reis et al., 2011).

Недавно была сделана попытка определения возможной взаимосвязи между фибрилляцией предсердий (ФП) и деменцией, а также решения вопроса – является ли их совместное наличие независимым маркером риска (Bunch et al., 2010). В общей сложности были проанализированы данные 37 025 пациентов из крупного проспективного исследования **Intermountain Heart Collaborative Study**, которые находились под наблюдением специалистов в среднем в течение 5 лет (как для пациентов с ФП, так и с деменцией). Деменция была подразделена на сосудистую, старческую, при БА и неспецифическую. Авторы установили, что ФП была независимо связана со всеми вышеуказанными формами деменции, при этом наличие ФП у пациентов с выявленной деменцией указывает на высокий риск смерти.

Тем не менее, согласно работе (Jefferson et al., 2010), сердечная дисфункция взаимосвязана с нейроанатомическими и нейропсихическими изменениями при старении пациентов, у которых преобладают сердечно-сосудистые заболевания. Считается, что это происходит из-за того, что системная гипоперфузия нарушает перфузию головного мозга, способствуя его субклиническому повреждению. Сделано предположение, что оценка функции сердца при помощи сердечного индекса будет взаимосвязана с доклиническим исследованием головного мозга при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейропсихологическими маркерами ишемии и БА. Анализ данных МРТ головного мозга, сердца, нейропсихологических и лабораторных исследований 1504 участников исследования Framingham Offspring, у которых не было инсультов, транзиторных ишемических атак или деменции (возраст 61±9 лет, 54% женщин), выявил, что результаты нейропсихологических исследований и МРТ головного мозга были взаимосвязаны с сердечным

индексом (сердечный выброс/площадь поверхности тела), полученным при МРТ. В многофакторных моделях сердечный индекс был положительно взаимосвязан с общим объемом мозга ($p=0,03$) и обратно взаимосвязан с объемом боковых желудочков ($p=0,048$). Хотя авторам не удалось установить причину, вызывающую вышеупомянутую корреляционную взаимосвязь, полученные данные согласуются с гипотезой о снижении функции сердца даже при нормальной сердечном индексе, связанном с прогрессирующим старением головного мозга.

В 1993 г. была предложена сосудистая гипотеза возникновения БА, которая стала полезной концепцией в определении сосудистых факторов риска БА. Полагают, что для предотвращения, сокращения или задержки начала когнитивных нарушений и деменции влияние этих факторов можно снизить при помощи соответствующего лечения. Среди уже определенных более двух десятков сосудистых факторов риска БА к хроническому снижению перфузии головного мозга при старении могут привести заболевания сердца и атеросклероз сонных артерий. Ведутся клинические исследования по скринингу лиц среднего возраста без когнитивных нарушений с проведением эхокардиографии и ультразвукового исследования сонных артерий для выявления потенциально модифицируемой прогрессирующей патологии. В случае признания эффективности данной методики в профилактике состояний, приводящих к развитию тяжелых когнитивных нарушений, распространенность БА будет возможно значительно уменьшить (Jefferson et al., 2010; De la Torre, 2010).

В дополнение к хорошо известным структурным стигмам, которые сопровождают БА, обращает на себя внимание присутствие группы устойчивых изменений мелких сосудов (капилляров, артериол и венул) – особенно коры головного мозга. Эти изменения включают наросты на сосудах, их мешкообразные расширения неправильной формы, общее утолщение базальной мембраны, потерю мелких периваскулярных нейронных сплетений, которые, как известно, оплетают каждый сосуд, независимо от его размера, и появление приблизительно у половины исследованных пациентов с БА углублений в стенках сосудов. Установлено, что ни одно из этих изменений не было зафиксировано в группе соответствующего возраста без БА (Scheibel et al., 1989).

В экспериментальной работе по изучению гистологии миокарда, сократительной способности кардиомиоцитов и регуляторных белков у диких мышей C57 (WT) и трансгенных моделей БА APP^{swe}/PS1^{dE9} (APP/PS1) было выявлено, что в миокарде мышей APP/PS1 **имелись изменения: снижение пиковой сократимости кардиомиоцитов (выраженный спад при высокой частоте), снижение повторного растяжения ($\pm dL/dt$), по сравнению с мышами WT. Во время применения антиоксиданта N-ацетилцистеина контрактильная дисфункция кардиомиоцитов у мышей APP/PS1 снижалась, что, вероятно, говорит о влиянии оксидативного стресса (Turdi et al., 2009).**

5. Патология сердца при боковом амиотрофическом склерозе

В работе (Gdynia et al., 2006) указывается, что повреждение миокарда при мотонейронных заболеваниях крайне редки. Однако среди обследованных авторами

четырёх пациентов с подтвержденным БАС и двух больных с наследственной спастической параплегией была выявлена кардиомиопатия. За исключением одного случая гиперлипидемии и умеренной гипертензии, ни у одного из этих больных не было сердечно-сосудистых факторов риска. Также не было выявлено условий для развития вторичной кардиомиопатии.

Общеизвестно, что при БАС обычно поражаются мотонейроны, однако накопленные доказательства говорят о вовлечении в патологический процесс симпатических нейронов, так же как и при других заболеваниях, включая деменцию с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и множественную системную атрофию. При этих заболеваниях возрастает риск внезапной остановки сердца, в то время как при БАС этот аспект остается неизученным. Были исследованы 12 спорадических случаев БАС у больных без искусственной вентиляции легких. Среди них двое больных скончались от внезапной остановки сердца. Изменения интервала QT, его дисперсия, указывающие на симпатическую активность, были получены при помощи ЭКГ, оценены на ранней и терминальной стадии заболевания. Было исследовано промежуточно-латеральное ядро (ПЯ) симпатических нервов в верхнем (грудном) отделе спинного мозга. QT-интервал и его дисперсия значительно увеличились в терминальную стадию по сравнению с начальной. Количество нейронов ПЯ было значительно ниже у больных с БАС по сравнению с контрольной группой ($p=0,017$) и имело обратную линейную корреляцию со степенью увеличения максимального QT-интервала и дисперсии QT. **Больные с БАС имеют сниженную симпатическую активность в терминальной стадии заболевания, вероятно, вследствие потери нейронов в ПЯ, что может увеличивать риск внезапной остановки сердца (Asai et al., 2007).** Вовлечение вегетативной нервной системы сердца в раннюю стадию бокового амиотрофического склероза было измерено у 40 больных. Компьютерная томография (MIBG-SPECT) и вариабельность ритма сердца (BPC) предоставляет информацию о симпатической и парасимпатической иннервации сердца. MIBG-SPECT является чувствительной диагностической методикой, определяющей раннюю симпатическую денервацию миокарда. И симпатическая, и парасимпатическая дисфункция была определена у 16 (40%) из 40 больных. Полученные результаты указывают, что все больные с БАС со степенью повреждения от начальной до умеренной имеют постганглионарную симпатическую адренергическую сердечную или кардиовагальную денервацию (Druschky et al., 1999).

В оригинальной работе (Murata et al., 1997), **для того чтобы установить дисфункцию вегетативной нервной системы при БАС, было исследовано взаимоотношение между артериальным давлением и частотой пульса, QT-интервалом и коэффициентом вариации интервала R-R.** Артериальное давление и частота пульса определялись каждые 30 минут в течение 24 часов у 6 больных БАС и 18 здоровых, схожих по возрасту. QT-интервал и коэффициент вариации интервала R-R также оценивался при помощи ЭКГ. Взаимоотношение между артериальным давлением и частотой пульса было потеряно в группе с БАС. Значительных различий между QT-интервалом и коэффициентом вариации интервала R-R между БАС и контрольной группой не было. Вероятнее всего, дисбаланс между артериальным давлением и частотой пульса в группе с БАС отражает нарушение взаимоотношения между сим-

патической и парасимпатической нервной системой, что подтверждается работой (Chida et al., 1989), в которой при исследовании вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при БАС с помощью количественных тестов по изучению вегетативной функции была выявлена субклиническая гиперфункция симпатической и гипофункция парасимпатической (вагальной) нервных систем, что, вероятно, сказывается на нарушении функции сердечно-сосудистой системы в целом.

В Италии между 2000 и 2008 годами до момента смерти было исследовано 182 больных с БАС (Spataro et al., 2010) и создана единая база данных. Среди причин смерти 7,1% составили причины, связанные сердцем (т.е. внезапная сердечная смерть – 6,0%, инфаркт миокарда – 1,1%) (Corcia et al., 2008). Среди причин смерти наблюдавшихся 100 больных с БАС во Франции смерть от сердечной недостаточности составила 10%, причем она зарегистрирована в два раза чаще у больных с бульбарным типом БАС, чем со спинальным (Gil et al., 2008).

6. Дисфункция сердечно-сосудистой системы при болезни Хантингтона

Последние данные свидетельствуют о том, что индуцированные белком хантингтином энергетические нарушения способствуют появлению сбоев в работе нервной системы при болезни Хантингтона (БХ). Если учитывать высокий уровень экспрессии хантингтина, можно сделать вывод, что другие типы высокоэнергетических клеток организма также могут подвергаться риску возникновения нарушений при БХ. Раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний является второй ведущей причиной смерти у пациентов с БХ, непосредственная роль хантингтина при этом остается неизученной (Kehoe et al., 1999; Kiebertz et al., 1994).

Была проверена гипотеза о том, что экспрессии хантингтина достаточно, чтобы вызвать нарушения функции сердца, используя хорошо описанную трансгенную модель БХ (линия R6/2). Нарушения работы сердца у мышей R6/2 развивались в возрасте 8 недель, прогрессировали до серьезного сбоя за 12 недель, что удалось определить при помощи эхокардиографии. Были получены ограниченные признаки ремоделирования сердца (гипертрофия, фиброз, апоптоз, снижение чувствительности β -1 адренергических рецепторов). Электронная микроскопия показала значительное повышение присутствия ядерного и митохондриального полиглутамина в миоцитах мышей R6/2. Были замечены значительные изменения ультраструктуры митохондрий, что согласуется с метаболическим стрессом. Наблюдалось увеличение ацетилирования сердечного лизина и нитрования белков, что было в значительной степени связано с нарушениями работы сердца. Эти данные показывают, что экспрессия хантингтина обладает мощным кардиотоксическим эффектом; сердечная недостаточность может являться серьезным осложнением у данной важной экспериментальной модели БХ. Авторы полагают, что исследование потенциальных кардиотропных эффектов хантингтина у людей может быть вполне обоснованным (Mihm et al., 2007; Sassone et al., 2009).

7. Заключение

Таким образом, мы рассмотрели имеющиеся в современной литературе данные о нарушении функций периферических возбудимых структур при НДЗ. Проведенный анализ показал, что практически все наиболее распространенные НДЗ сопровождаются периферическими дисфункциями на уровне нервно-мышечного аппарата и/или сердечно-сосудистой системы. Стоит отметить, что проведенный анализ не может представить вниманию читателя полный спектр дисфункций и дизрегуляторных процессов в периферических возбудимых тканях при НДЗ, поскольку при многих НДЗ периферические проявления практически не изучены. Хотим подчеркнуть, что описанные нами примеры дисфункции периферических возбудимых структур при НДЗ являются не просто интересными экспериментальными «находками», а представляют собой важные, не учтенные ранее аспекты патогенеза указанных заболеваний (в некоторых случаях – ключевые факторы патогенеза). Данные аспекты необходимо учитывать при постановке диагноза и назначении терапии пациентам с НДЗ. Считаем, что коррекция нарушенных функций периферических возбудимых структур позволит улучшить результаты комплексной терапии нейродегенеративных заболеваний.

Литература

- Мухамедьяров М.А., Волков Е.М., Леушина А.В. и др. Ионные и молекулярные механизмы деполяризации скелетных мышечных волокон мыши под действием β -амилоидного пептида // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97. С. 795-803.
- Мухамедьяров М.А., Зефиоров А.Л. Влияние β -амилоидного пептида на функции возбудимых тканей: физиологические и патологические аспекты // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44. С. 55-71.
- Угрюмов М.В. Новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Вестник РАМН, 2010. Т. 8. С. 6-19.
- Asai H., Hirano M., Uchida F. et al. Sympathetic disturbances increase risk of sudden cardiac arrest in sporadic ALS // J. Neurol. Sci. 2007. Vol. 254. P. 78-83.
- Bunch T.J., Weiss J.P., Crandall B.G., et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia // Heart Rhythm. 2010. Vol. 7. P. 433-437.
- Caccamo A., Oddo S., Sugarman M.C. et al. Age- and region-dependent alterations in Abeta-degrading enzymes: implications for Abeta-induced disorders // Neurobiol. Aging. 2005. Vol. 26. P. 645-654.
- Carnevale D., Mascio G., D'Andrea I. et al. Hypertension induces brain beta-amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature // Hypertension. 2012. Vol. 60. P. 188-197.
- Chida K., Sakamaki S., Takasu T. Alteration in autonomic function and cardiovascular regulation in amyotrophic lateral sclerosis // J. Neurol. 1989. Vol. 236. P. 127-130.
- Corcia P., Pradat P. F., Salachas F. et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients // Amyotroph. Lateral. Scler. 2008. Vol. 9. P. 59-62.
- Crouch P.J., Harding S.M., White A.R. et al. Mechanisms of A beta mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2008. Vol. 40. P. 181-198.
- De la Torre J.C. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease // Ageing. Res. Rev. 2010. Vol. 9. P. 218-225.
- De Toledo Ferraz Alves T.C., Ferreira L.K., Wajngarten M. et al. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 20. P. 749-763.

- Dolan H., Crain B., Troncoso J. et al.* Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68. P. 231-240.
- Druschky A., Spitzer A., Platsch G. et al.* Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by 123I-MIBG-SPECT // *Acta. Neurol. Scand.* 1999. Vol. 99. P. 308-314.
- Dupuis L., Loeffler J.P.* Neuromuscular junction destruction during amyotrophic lateral sclerosis: insights from transgenic models // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009. Vol. 9. P. 341-346.
- Garden G.A., La Spada A.R.* Intercellular (mis)communication in neurodegenerative disease // *Neuron.* 2012. Vol. 73. P. 886-901.
- Gdynia H.J., Kurt A., Endruhn S. et al.* Cardiomyopathy in motor neuron diseases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006. Vol. 77. P. 671-673.
- Gil J., Funalot B., Verschueren A. et al.* Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15. P. 1245-1251.
- Goldman W.P., Baty J.D., Buckles V.D. et al.* Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs // *Neurology.* 1999. Vol. 53. P. 956-962.
- Jefferson A.L., Himali J.J., Beiser A.S. et al.* Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study // *Circulation.* 2010. Vol. 122. P. 690-697.
- Joachim C.L., Mori H., Selkoe D.J.* Amyloid beta-protein deposition in tissues other than brain in Alzheimer's disease // *Nature.* 1989. Vol. 341. P. 226-230.
- Kamenez F., Tomita T., Hsieh H., et al.* APP processing and synaptic function // *Neuron.* 2003. Vol. 37. P. 925-937.
- Kehoe P., Krawczak M., Harper P.S. et al.* Age of onset in Huntington disease: sex specific influence of apolipoprotein E genotype and normal CAG repeat length // *J. Med. Genet.* 1999. Vol. 36. P. 108-111.
- Kiebert K., MacDonald M., Shih C. et al.* Trinucleotide repeat length and progression of illness in Huntington's disease // *J. Med. Genet.* 1994. Vol. 31. P. 872-874.
- Kitazawa M., Green K.N., Caccamo A. et al.* Genetically augmenting Abeta42 levels in skeletal muscle exacerbates inclusion body myositis-like pathology and motor deficits in transgenic mice // *Am. J. Pathol.* 2006. Vol. 168. P. 1986-1997.
- Love S., Miners S., Palmer J. et al.* Insights into the pathogenesis and pathogenicity of cerebral amyloid angiopathy // *Frontiers in Bioscience.* 2009. Vol. 14. P. 4778-4792.
- Mehta P.D., Pirttila T., Mehta S.P. et al.* Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 2000. Vol. 57. P. 100-105.
- Mihm M.J., Amann D.M., Schanbacher B.L. et al.* Cardiac dysfunction in the R6/2 mouse model of Huntington's disease // *Neurobiol. Dis.* 2007. Vol. 25. P. 297-308.
- Mukhamedyarov M.A., Grishin S.N., Yusupova E.R. et al.* Alzheimer's beta-amyloid-induced depolarization of skeletal muscle fibers: implications for motor dysfunctions in dementia // *Cell. Physiol. Biochem.* 2009. Vol. 23. P. 109-114.
- Mukhamedyarov M.A., Teplov A.Y., Grishin S.N. et al.* Extraneuronal toxicity of Alzheimer's beta-amyloid peptide: comparative study on vertebrate skeletal muscles // *Muscle and Nerve.* 2011. Vol. 43. P. 872-877.
- Mukhamedyarov M.A., Volkov E.M., Khaliullina D.F. et al.* Impaired electro-genesis in skeletal muscle fibers of transgenic Alzheimer mice // *Neurochem. Int.* 2014. Vol. 64. P. 24-28.
- Murata Y., Harada T., Ishizaki F. et al.* An abnormal relationship between blood pressure and pulse rate in amyotrophic lateral sclerosis // *Acta. Neurol. Scand.* 1997. Vol. 96. P. 118-122.
- Palotas A., Reis H.J., Bogats G. et al.* Coronary artery bypass surgery provokes Alzheimer's disease-like changes in the cerebrospinal fluid // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 21. P. 1153-1164.
- Paris D., Patel N., DelleDonne A. et al.* Impaired angiogenesis in a transgenic mouse model of cerebral amyloidosis // *Neurosci. Lett.* 2004. Vol. 366. P. 80-85.
- Poehlman E.T., Dvorak R.V.* Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. P. 650S-655S.
- Querfurth H.W., LaFerla F.M.* Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 329-344.
- Reis H.J., Wang L., Verano-Braga T. et al.* Evaluation of Post-Surgical Cognitive Function and Protein Fingerprints in the Cerebro-Spinal Fluid Utilizing Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass-Spectrometry (SELDI-TOF MS) After Coronary Artery Bypass Grafting: Review of Proteomic Analytic Tools and Introducing a New Syndrome // *Curr. Med. Chem.* 2011.

- Rosendorff C., Beeri M.S., Silverman J.M.* Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2007. Vol. 16. P. 143-149.
- Rozas J.L., Gomez-Sanchez L., Tomas-Zapico C. et al.* Increased neurotransmitter release at the neuromuscular junction in a mouse model of polyglutamine disease // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 31. P. 1106-1113.
- Sassone J., Colciago C., Cislighi G. et al.* Huntington's disease: the current state of research with peripheral tissues // *Exp. Neurol.* 2009. Vol. 219. P. 385-397.
- Scheibel A.B., Duong T.H., Jacobs R.* Alzheimer's disease as a capillary dementia // *Ann. Med.* 1989. Vol. 21. P. 103-107.
- Selkoe D.J.* Alzheimer's disease is a synaptic failure // *Science.* 2002. Vol. 298. P. 789-791.
- Selkoe D.J., Podlisny M.B., Joachim C.L. et al.* Beta-amyloid precursor protein of Alzheimer disease occurs as 110- to 135-kilodalton membrane-associated proteins in neural and nonneural tissues // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. Vol. 85. P. 7341-7345.
- Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al.* 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // *Lancet.* 1996. Vol. 347. P. 1141-1145.
- Soininen H., Syrjanen S., Heinonen O. et al.* Amyloid beta-protein deposition in skin of patients with dementia // *Lancet.* 1992. Vol. 339. P. 245.
- Spataro R., Lo Re M., Piccoli T. et al.* Causes and place of death in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Acta. Neurol. Scand.* 2010. Vol. 122. P. 217-223.
- Tian J., Shi J., Mann D.M.* Cerebral amyloid angiopathy and dementia // *Panminerva. Med.* 2004. Vol. 46. P. 253-264.
- Turdi S., Guo R., Huff A.F. et al.* Cardiomyocyte contractile dysfunction in the APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease // *PLoS One.* 2009. Vol. 4. P. e6033.
- Van Nostrand W.E., Melchor J.P., Ruffini L.* Pathologic amyloid beta-protein cell surface fibril assembly on cultured human cerebrovascular smooth muscle cells // *J. Neurochem.* 1998. Vol. 70. P. 216-223.
- Wirh's O., Bayer T.A.* Motor impairment in Alzheimer's disease and transgenic Alzheimer's disease mouse models // *Genes Brain Behav.* 2008. Vol. 7. Suppl. 1. P. 1-5.
- Zamolodchikov D., Strickland S.* Aβ delays fibrin clot lysis by altering fibrin structure and attenuating plasminogen binding to fibrin // *Blood.* 2012. Vol. 119. P. 3342-3351.