

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК : 616.893-053.8 + 616.899.65]-02

*С.Б. Арбузова, Б.Б. Ивнев***БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СИНДРОМ ДАУНА. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ**

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, патогенез, геном

Синдром Дауна (СД) – одно из наиболее распространенных заболеваний хромосомной этиологии. В 95% случаев СД обусловлен регулярной трисомией хромосомы 21 в результате нерасхождения этой хромосомы в процессе мейоза одного из родителей. В подавляющем большинстве случаев дополнительная хромосома 21 имеет материнское происхождение. СД представляет особый интерес в связи со сходством с болезнью Альцгеймера (БА) в виде проявляющихся в зрелом возрасте (30 – 35 лет) нейроморфологических изменений – наличие сенильных бляшек, нейрофибриллярных изменений альцгеймеровского типа. Существует мнение, что СД является врожденной формой БА, а оба эти патологических процесса развиваются в условиях генетического предрасположения [1]. Причины связи этих двух хорошо известных и широко распространенных заболеваний не известны, что послужило основанием обобщить имеющиеся сведения по этому вопросу.

Многочисленно описана схожесть нейроморфологических и гистологических изменений мозга, характерных для этих двух патологий. Общими являются атрофия серого и белого вещества, резкое уменьшение общей массы головного мозга и числа нейронов, наличие в них нейрофибриллярных клубков и амилоидных бляшек, разрастание глии. Преимущественно, как при СД так и при БА, деструктивные процессы затрагивают лобные, теменные и височные зоны коры больших полушарий мозга, миндалевидный комплекс и базальное ядро Мейнерта [2,3], гиппокамп [4].

Обращает на себя внимание и схожесть некоторых клинических проявлений. Характерными для СД и БА являются особенности развития изменений мнестико-интеллектуальных функций - резкое снижение способностей к сравнению, обобщению, трудности запоминания точной, особенно цифровой, информации, трудности в приобретении мануальных навыков, нарушение речи, различных компонентов функций праксиса, гнозиса, пространственно-конструктивной деятельности [5].

Нейропатология альцгеймеровского типа обнаруживается у 100% больных с СД по данным различных авторов к 30-35 годам [6]. Если раньше считалось, что деменция не обязательно развивается у всех больных с СД, то исследования последних лет показали, что деменция при СД неизбежна, но может проявляться гораздо позже первых нейроморфологических изменений мозга. Так, амилоидные бляшки были обнаружены в ряде случаев при СД даже в младенческом возра-

сте [7], а иммуногистохимический анализ нейрофибриллярных клубочков при СД показал, что они идентичны таковым при БА. Ультраструктурно, парный филамент был составлен из прямых нитей и двух профилей соединенных спиральных нитей. Оба профиля парных филаментов наблюдались при СД и БА, что, вероятно, свидетельствует об этиопатогенетической общности СД и БА. Но некоторые различия в структуре парных нейрофиламентов между СД и БА могут отражать молекулярные изменения в белках и пептидах, связанных с формированием парных нейрофиламентов [8].

Достаточно похожи и изменения в мозге, обнаруженные при помощи ядерно-магнитного резонанса у пациентов с СД и деменцией. У этих пациентов выявлено снижение объемов левого гиппокампа и миндалины, возрастание объема бокового желудочка в то время как пациенты с СД но без деменции имели атрофию височной доли и увеличенный третий желудочек мозга [9].

Общими для этих больных является и повышенная подверженность инфекциям, высокий риск злокачественных заболеваний, особенно лейкемией. Установлена генетическая предрасположенность к развитию лейкемии и патологического миелопоэза при СД и БА, связанная с 21q11-q21 хромосомой [10].

Аналогичен дефицит нейротрансмиттерных систем, снижение уровня норадреналина и серотонина, потеря активности одного из основных ферментов холинергической системы – холинацетилтрансферазы. Было изучено количество синаптосомального белка 25 kDa, локализованного в синаптических терминалях и принимающего участие в процессе выделения медиатора из пресинаптической терминали и кислого фибриллярного глиального белка. Установлено, что количество синаптосомального белка снижено, а кислого фибриллярного белка увеличено в лобных, парietальных, височных и затылочных областях коры головного мозга как при БА, так и при СД. Авторы отмечают, что обнаруженные изменения могут вызывать уменьшение синаптогенеза и способствуют гибели нейронов [11].

Интересны и данные о нейрохимической природе СД и БА. Так, установлено, что уровень вазопрессина в мозге здоровых обследуемых увеличивался в следующем порядке: cerebellum>occipital>frontal>parietal>temporal lobe и был существенно выше в височной доле и ниже в мозжечке пациентов с СД. Уровни вазопрессина в мозге пациентов БА также были

выше в височной доле, по сравнению с нормой, но не отличались от показателей нормы в мозжечке. Авторы предполагают раннее участие вазопрессина в патогенезе холинергического, моноаминергического и нейропептидэргического дефицитов, описанных при СД и БА [12].

Активность фосфорилаткиназы, отражающей процессы обмена глюкозы, была существенно повышена в мозжечке, лобной, затылочной и височной долях мозга пациентов с СД, а ее активность в мозговых областях пациентов с БА была сопоставима с группой контроля. Нарушение обмена глюкозы при СД является более ранним, в то время как нарушение обмена глюкозы в мозге при БА является, скорее всего, вторичным процессом - результатом нейродегенерации или атрофии [13].

Параллельные изменения выявлены при цитогенетическом обследовании. При БА нет регулярной трисомии 21 - основного цитогенетического варианта СД, но обнаруживается повышенная частота aberrаций хромосомного, хроматидного и геномного типов. Идентичный спектр хромосомных нарушений, частота которых увеличивается с возрастом пациентов, обнаружен и при СД. Такие же изменения, которые свидетельствуют о нестабильности хромосомного аппарата, обнаружены у матерей, имеющих ребенка с СД (доноров экстрахромосомы 21), особенно старших возрастных групп. Как у доноров экстрахромосомы, так и у пациентов с БА особого внимания заслуживают геномные aberrации - анеуплоидные клетки чаще с дополнительной хромосомой X и 21.

В целом все из перечисленных признаков, как бы они не были специфичны для БА и СД, не являются каким-либо принципиально новым феноменом. Хотя и в меньшем количестве и меньшей выраженности, но и при физиологическом старении обнаруживаются те же нейроморфологические, гистологические, цитогенетические изменения. Связь со старением - это еще один яркий пример родства СД и БА. Признаки преждевременного старения выявляются практически у всех пациентов с СД. Преждевременное старение отмечено также у доноров экстрахромосомы 21. Строгая возрастзависимая тенденция установлена для развития БА и возникновения СД: вероятность возникновения БА повышается при старении, риск рождения ребенка с СД резко увеличивается с возрастом матери.

Проведенное нами популяционное исследование показало, что частота СД в Донецкой области составляет 1:738 новорожденных. Риск рождения ребенка с СД у 20-летней матери составляет в среднем 1:2000 новорожденных, в 30 лет - 1:800, 35 - 1:300, 40 - 1:80, 45 - 1:35 [14].

Связь между СД и БА настолько очевидна, что многие авторы предлагают рассматривать СД как модель для изучения БА, называя СД ключом к открытию патогенетических механизмов БА [6]. Такая посылка исходит, прежде всего, из установленного американскими учеными в 1987 году факта, что ген APP - предшественник бета-амилоида (amyloid precursor protein) картирован на хромосоме 21 в районе 21q22, ответственным за проявление СД [15]. Вместе с тем, изучая распространенность деменции альцгеймеровского типа и частоту epsilon4 аллели у пациентов, страдающих СД, отмечено, что частота epsilon4 аллели у пациентов с СД и БА была 18.8 %, что было значительно выше, чем таковая у пациентов с СД без БА (4.5 %),

что свидетельствует о том, что ApoE epsilon4 является фактором риска для БА даже у пациентов с СД с генетическим предрасположением к БА [16]. Среди литературных источников нами обнаружено описание 78-летней женщины с СД с частичной трисомией 21 хромосомы [46, XX, rec(21)dup q, inv(21)(p12q22.1)], где авторы даже утверждают, что БА у пациентов с СД может развиваться только при наличии гена, кодирующего amyloid precursor protein (APP) [17]. Количество бета-амилоида в коре головного мозга при БА и СД увеличено, причем более выраженные изменения отмечались при СД, что свидетельствует о возможно ином механизме формирования амилоида при СД, отличающемся от такового при БА [18]. Предшественник бета-амилоида при БА и СД расщепляется с образованием 39-43 аминокислотных фрагмента, обозначенных как «бета-амилоидный белок», который является основным компонентом амилоидных отложений при этих патологиях. При иммуноцитохимическом анализе срезов головного мозга болевших семейной формой БА жителей Швеции обнаружены отложения бета-амилоида с признаками амилоидной ангиопатии в неокортексе и в мозжечке, сопоставимые с теми, что обнаруживали при СД. Как правило, такие отложения содержали большое количество амилоида Ab<sub>42</sub> [Kalaria R., Cohen D., Greenberg B. et al. Abundance of the longer Ab<sub>42</sub> in neocortical and cerebrovascular amyloid b deposits in Swedish familial Alzheimer's disease and Down's syndrome // NeuroReport. - 1996. - Vol. 7, No 8. - P. 1377-1381]. Так как ген, кодирующий синтез бета-амилоидного белка, локализован на хромосоме 21, связь СД и БА обосновывают гиперэкспрессией генов, хотя прямого доказательства на экспериментальных животных эта гипотеза не получила.

Описаны случаи, когда у пациентов с СД в отличие от большинства больных, имеющих регулярную трисомию 21, был утрачен только небольшой участок хромосомы 21, не включающий ген APP, но были обнаружены классические признаки БА.

Относительно недавние исследования показали, что точечная мутация в кодоне 717 гена APP с заменой валина на изолейцин может быть связана с развитием БА. Описаны мутации в этом же кодоне с замещением валина на глицин или фенилаланин [19]. В то же время эти находки достаточно редки.

Роль генетических факторов в возникновении СД и БА является общепризнанной. Хорошо известны описания семей с повторными случаями как БА, так и СД и сочетанием в одной семье и родословной этих патологий [20]. Мы наблюдали 3 семьи, в одной из которых СД был у родных сибсов, в другой - у двоюродных сибсов, и в третьей семье - у женщины, имеющей ребенка с СД, при повторной беременности был выявлен кариотип плода XO - синдром Тернера. В двух родословных с СД отмечены случаи БА [21].

Предположение о рецессивном наследовании СД, в том числе наличия редкого гена, было отвергнуто при изучении изолятов, в которых частота СД была незначительно выше, но гораздо ниже, чем должна была быть при рецессивном наследовании. Не подтвердилась и гипотеза о доминантном наследовании СД. Аналогичная ситуация наблюдается и при анализе семей с повторными случаями БА. Предлагается следующее компромиссное решение - в ряде случаев

патология наследуется рецессивно, в ряде - доминантно, в других, возможно, при воздействии факторов внешней среды или мультифакторно. Невозможность отнести совокупность родословных с несколькими пораженными членами ни к одному из классических типов ядерного наследования послужила основанием для введения некоторыми исследователями термина квазидоминантное наследование [22].

Совсем недавно была предложена новая гипотеза, объясняющая зависимость между БА и СД. Она основана на явлении молекулярной aberrантной мейотической рекомбинации. Аберрация в мейотической рекомбинации была обнаружена при хромосомных болезнях. При БА, как и при СД возникает aberrантная мейотическая рекомбинация в хромосоме 21, которая наиболее вероятна в области D21S1/S11-D21S16, связанной с ранним началом БА [23].

Говоря о наследовании, естественно, подразумевают ДНК. Но в клетке, кроме ядерной ДНК, есть и цитоплазматическая, локализованная в митохондриях. Анализ 190 родословных с различной степенью отягощения, включая 32 с повторными браками у матери и/или бабушки пробанда указывает на цитоплазматическую передачу наследственной предрасположенности к возникновению патологии. Такой же вывод мы получили при анализе описанных в литературе родословных с повторными случаями БА [24,25].

При биохимическом обследовании доноров экстрахромосомы 21 обнаружена повышенная интенсивность свободнорадикальных процессов, измеренная в крови методом хемоллюминесценции, и сниженная активность супероксидсмугазы (СОД). Анализ возрастзависимого распределения этих показателей демонстрирует, что повышение интенсивности свободнорадикальных процессов с возрастом наблюдается и в контрольных группах, но оно гораздо менее значимо, чем у доноров экстрахромосомы, и сопровождается повышением с возрастом активности СОД. Тенденция к снижению активности СОД в контроле отмечена только после 40 лет (исследовали женщин детородного периода). Наибольшее повышение интенсивности свободнорадикальных процессов и наименьшая активность СОД зарегистрированы у доноров старших возрастных групп [26].

Полученные данные о цитоплазматическом наследовании предрасположенности к возникновению СД и БА и о повышенной интенсивности свободнорадикальных процессов у доноров 21 хромосомы, равно как известные факты возрастзависимой частоты синдрома и преимущественного в 95% материнского происхождения дополнительной хромосомы 21, позволяют предположить роль митохондриального генома в патогенезе этих заболеваний. Новые, не описанные ранее мутации, не относящиеся к полиморфизму, были обнаружены в районах АТФ-азы и ND5 с одинаковыми аминокислотными заменами аланина на триптофан и в районе ND1 с заменой валина на метионин [27]. Обнаруженные мутации могут быть, вероятнее всего, патогенетическими, но, вместе с тем, могут быть найдены и в других районах митохондриальной ДНК (мтДНК), как это показано при БА. Наиболее изученной при БА является мутация в мтДНК в районе ND2. Некоторыми авторами показана роль митохондриальной дисфункции (мутации мтДНК) в развитии БА, возникающей в результате деафферентации ней-

ронных цепей, вызывающей энергетический дефицит в мозге при БА [28]. Отмечено, также, что при БА и СД увеличено содержание белков репарации ДНК (ERCC2 и ERCC3). Причем для СД характерно их увеличение в височных и лобных областях коры, а для БА - для всех изучаемых отделов коры (теменных, затылочных, мозжечке). Это увеличение может указывать на продолжающееся повреждение ДНК (возможно окислительное) [29]. Участием митохондриального генома в возникновении и развитии БА и СД можно объяснить связь этих патологий, их возрастзависимую частоту, роль свободных радикалов в патогенезе СД и БА.

Известно, что митохондрии - мишени свободных радикалов, но при повреждении они становятся источником избыточного радикалообразования. Свободнорадикальная теория старения получила подтверждение в целом ряде работ, суммирующих влияние свободных радикалов на биологические системы. Мутации в мтДНК обнаружены у соматически здоровых людей в возрасте около 40 и старше лет, доказано их накопление в процессе старения.

Наличие мутаций в мтДНК у доноров экстрахромосомы 21 позволяет патогенетически обосновать выявленное у них повышение интенсивности свободнорадикальных процессов, снижение антиоксидантной защиты и эффективности окислительного фосфорилирования [30].

Мутации в мтДНК могут быть наследственно обусловлены или вызваны факторами внешней среды и являться как причиной, так и следствием повышенной интенсивности свободнорадикальных процессов. Действие свободных радикалов во время деления клетки вызывает повреждение молекул ДНК, прочные сшивки, уменьшение конформационной подвижности надмолекулярных комплексов в нуклеолипопротеидах, склеивание хромосом (хроматид), нарушение формирования, строения или функционирования центриолей и веретена деления. Любое из этих событий задерживает или блокирует деление, может вызвать гибель клетки, хромосомные изменения, нерасхождение хромосом. Именно нерасхождение хромосом было первым генетическим эффектом облучения, открытым у дрозофиллы [31]. Доказано, что наибольшей чувствительностью к внешним воздействиям обладают хромосомы X и 21. Не удивительно, что самыми частыми хромосомными патологиями являются трисомия 21 - СД и синдром Тернера - XO. Объяснимыми становятся и сочетания этих синдромов в одной семье, а также отмеченное повышение частоты рождения детей с СД после радиационного воздействия, прежде всего у женщин старшего возраста [32].

Предлагаемая нами точка зрения о ведущей роли мутаций в мтДНК в патогенезе заболевания, тесно связанной со старением, не противоречит генерегуляторной теории Фролькиса В.В. о механизмах развития возрастной патологии [33]. Мутации в мтДНК с заменой аминокислотных оснований могут приводить к подавлению синтеза одних белков, активации синтеза других, образованию ранее не синтезовавшихся белков. Экзогенные воздействия, сопровождающиеся повышением интенсивности свободных радикалов, могут быть как самостоятельным фактором внешней среды, ведущим к мутациям в мтДНК, так и усиливающим наследственно обусловленные мутации в мтДНК. Влияние мутаций мтДНК на ткань зависит от

потребления ею митохондриальной АТФ. Наибольшее количество АТФ потребляется ЦНС, которая чаще других органов и систем страдает при мутациях в мтДНК.

Именно ролью митохондриального генома в патогенезе БА можно объяснить ряд противоречивых данных, обсуждаемых при изучении этой патологии. Некоторые авторы высказывают мнение, что редкость случаев со многими пораженными членами БА является аргументом против генетической природы заболевания. В то же время список таких семей все время пополняется. Существует точка зрения, что относительная неспецифичность нейроанатомических изменений альцгеймеровского типа также ставит под сомнение генетическую обусловленность БА.

Накопленные к настоящему времени знания о болезнях, связанных с мтДНК, позволяют примирить эти противоречия. Установлено, что наиболее яркой чертой мтДНК-болезней является их фенотипическая гетерогенность, а степень выраженности патологии и риск передачи зависят от доли (содержания) мутантной мтДНК. Именно митохондриальным наследованием, а не ядерным, можно объяснить описания монозиготных близнецов как конкордантных, так и дис-

кордантных, по БА [34,35]. В то же время представлены доказательства взаимодействия ядерного и митохондриального геномов, инсерций мт-ДНК в ядерный геном, наличие гомологичных последовательностей в митохондриальном и ядерном геноме [36].

В отличие от ядерного наследования, при митохондриальном вовсе не обязательно повторение определенной нозологической единицы в семье и родословной.

Мутации в мтДНК, обнаруженные при БА, ряде онкозаболеваний, при инсулинозависимом диабете, а также у соматически здоровых людей в возрасте около 40 и старше лет, объясняют сочетание этих патологий с СД и их связь со старением.

Проведенный нами анализ показывает сходство в патогенезе СД и БА по многим критериям и, вместе с тем, существенные различия в проявлении этих видов патологии. Поиск новых периферических маркеров БА и СД, дальнейшее детальное изучение изложенных нами патогенетических особенностей СД и БА и параллельное исследование ядерного и митохондриального геномов позволят расширить представление о механизмах развития и причинах связи этих заболеваний.

*Арбузова С.Б., Ивнев Б.Б.*

## **ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА СИНДРОМ ДАУНА. МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ**

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Хвороба Альцгеймера (ХА) - багатфакторне захворювання, причиною якого є деякі фактори ризику, до яких належать вік та спадковість. ХА та синдром Дауна (СД) мають схожі зовнішньоклітинні (сенільні бляшки) та внутрішньоклітинні (нейрофібрилярні вузлуки) морфологічні проявлення, що супроводжуються порушенням когнітивних функцій. В обзорі представлені дані щодо етиопатогенетичної спільності ХА та СД. (Журнал психіатрії та медичної психології. - 2000. - № 1 (7). - С. 107-111)

*Arbuzova S.B., Ivnev B.B.*

## **ALZHEIMER'S DISEASE AND DOWN'S SYNDROME. MECHANISMS OF DEVELOPMENT**

Donetsk State Medical University named after M. Gorky

Alzheimer's disease (AD) - is the most common cause of dementia, associated with several risk factors, including age and inheritance. AD and Down's syndrome (DS) has same morphological changes: extracellular (senile plaques) and intracellular (neurofibrillary tangles), that developed parallel cognitive decline. In this review we summarize data that support etiopathogenetic similarity of AD and DS. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. - 2000. - № 1 (7). - P. 107-111)

### *Литература*

1. Arnold S., Hyman B., Flory et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neurotic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease // *Cereb. Cortex.* - 1991.- V.1,N1.-P.103-116.
2. Oyanagi K., Takahashi H., Wakabayashi K., Iruka P. Correlative decrease of large neurons in the neostriatum and basal nucleus of Meynert in Alzheimer's disease // *Brain Res.*- 1989.- V.504, N4.-P.354-357.
3. Uchihara T., Hondo H., Kosaka H., Tsukagoshi H. Selective loss of nigral neurons in Alzheimer's disease: a morphometric study // *Acta Neuropathol.(Berl).*-1992.- V.83,N3.- P.271-276.
4. Leverenz J., Raskind M. Early amyloid deposition in the medial temporal lobe of young Down syndrome patients: a regional quantitative analysis // *Exp. Neurol.* -1998.- V.150, N2.- P. 296-304.
5. Гроппа С.А. Болезнь Альцгеймера. // *Журн. невропатол. и психиатр.*- 1990.- Т. 90, №9.- С. 105-112.
6. Holtzman M. Alzheimer Disease and Down Syndrome. // *International Conference on Chromosome 21 and Medical Research on Down Syndrome.* March 14-15, Barcelona-Spain.- 1997.- P.17
7. Lett I. Alzheimer's Disease and Aging in Down Syndrome. / *International Conference on Chromosome 21 and Medical Research on Down Syndrome.* March 14-15, Barcelona-Spain.- 1997.- P.25.
8. Itoh Y., Yagishita S. Scanning electron microscopical study of neurofibrillary tangles in a presenile patient with Down's syndrome // *Acta Neuropathol.(Berl).*-1998.- V.96, N2.- P.179-184.
9. Pearlson G., Breiter S., Aylward E., et al. MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia // *Dev Med Child Neurol.* -1998.-V.40, N5.- P. 326-334.
10. Groet J., Ives J., South A. Et al. Bacterial contig map of the 21q11 region associated with Alzheimer's disease and abnormal myelopoiesis in Down syndrome // *Genome Res.*-1998.-V.8, N4.- P. 385-398.
11. Greber S, Lubec G, Cairns N, Fountoulakis M. Decreased levels of synaptosomal associated protein 25 in the brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease // *Electrophoresis.* - 1999.-V.20, N4-5.-P. 928-934.
12. Labudova O., Fang-Kircher S., Cairns N., et al. Brain vasopressin levels in Down syndrome and Alzheimer's disease // *Brain Res.*- 1998.-V. 21, N 1.- P. 55-59.
13. Labudova O., Kitzmueller E., Rink H., et al. Increased phosphoglycerate kinase in the brains of patients with Down's syndrome but not with Alzheimer's disease // *Clin. Sci. (Colch).*- 1999.-V.96, N3.- P. 279-285.
14. Арбузова С.Б. Возрастзависимая частота синдрома Дауна и свободнорадикальная теория старения // *Цитология и генетика*-1996.-Т.30,№5.-С.26-34.
15. Kay D. Chromosome 21q21 sublocalisation of gene encoding beta-amyloid peptide in cerebral vessels and neurotic (senile) plaques of people with Alzheimer disease and Down Syndrome // *Lancet.*- 1987.- V. 6, N 8529.- P. 384-385.
16. Sekijima Y., Ikeda S., Tokuda T. Prevalence of dementia

of Alzheimer type and apolipoprotein E phenotypes in aged patients with Down's syndrome // *Eur Neurol.* -1998.-V. 39, N4.-P.234-237.

17. Prasher V., Farrer M., Kessling A. Et al. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome // *Ann Neurol.*-1998.-V. 43, N3.- P. 380-383.

18. Armstrong R. Do beta-amyloid (Abeta) deposits in patients with Alzheimer's disease and Down's syndrome grow according to the log-normal model? // *Neurosci. Lett.*- 1999.-V.12, N.1-2.- P. 97-100.

19. Mann D., Jones D., Snowden J. Et al. Pathological changes in the brain of a patient with familial Alzheimer's disease having a missense mutation at codon 717 in the amyloid precursor protein gene // *Neurosci. Lett.*- 1992.- V. 137, N 2.- P.225-228.

20. Sadovnick A., Tuokko H., Horton A. Et al. Familial Alzheimer's disease. // *Canad. J. Neurol. Sci.*- 1988.-V.15.- P. 142-146.

21. Арбузова С.Б. Клинико-патогенетическое обоснование возникновения и манифестации синдрома трисомии 21: Автореф. дис...д-ра мед. наук: 14.03.23/Укр. научн. гигиенич. центр – Киев, 1996.-45 с.

22. Воскресенская Н.И. Клинико-генеалогическое изучение болезни Альцгеймера // *Журн. невропатол. и психиатр.*-1990.-Т. 90, №9.- С.50-56.

23. Petronis A. Alzheimer's disease and down syndrome: from meiosis to dementia // *Exp. Neurol.*- 1999.-V.158, N2.-P. 403-413.

24. Арбузова С.Б. О роли митохондриальной ДНК в происхождении регулярной трисомии хромосомы 21 // *Цитология и генетика.*-1995.-Т.29, №3.-С.77-80.

25. Arbuzova S. Cytoplasmic inheritance of predisposition to the origin of trisomy 21 // *Program and Abstract Int. Conference on Chromosome 21 and Medical Research on Down Syndrome, Barcelona, March 14-15, 1997.*-P. 33-34.

26. Арбузова С.Б., Федотова О.О., Соловьева В.Д. Причины

повышения частоты синдрома Дауна с возрастом матери // *Пробл. старения и долголетия.*-1999.-Т.8, №2.-С.122-127.

27. Arbuzova S. Why it is necessary to study the role of mitochondrial genome in trisomy 21 pathogenesis // *Down Syndrome Research and Practice.* - 1998.-Vol.5, No.3.-P. 126.

28. Bonilla E., Tanji K., Hirano M. Et al. Mitochondrial involvement in Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta.*-1999.-V. 1410, N2.- P.171-182.

29. Hermon M., Cairns N., Egly J. Et al. Expression of DNA excision-repair-cross-complementing proteins p80 and p89 in brain of patients with Down Syndrome and Alzheimer's disease // *Neurosci. Lett.*- 1998.-V. 251, N1.-P.45-48.

30. Арбузова С.Б., Федотова О.О., Соловьева В.Д. Снижение эффективности окислительного фосфорилирования у доноров экстрахромосомы 21 // *Биополимеры и клетка.*-1996.-Т.12, №4.-С. 84-87.

31. Halliwell B., Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine.*- Oxford: Clarendon Press, 1985.-215 p.

32. Uchida I., Lee C., Byrnes E. Chromosome aberrations induced in vitro by low doses of radiation: Nondisjunction in lymphocytes of young adults // *Am. J. Hum. Genet.*-1975.-No.27.-P. 419-429.

33. Фролькис В.В. Геронтология: прогнозы и гипотезы // *Журн. АМН Украины.*- 1998.-Т.4, №3.-С. 432-448.

34. Shoffner J., Wallace D. Mitochondrial genetics: Principles and practice // *Amer. J. Hum. Genet.*-1992.-V.51.N6.-P. 1179-1186.

35. Москаленко В.Д. Болезнь Альцгеймера у монозиготных близнецов // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1989. - Т.89, вып.9. - С. 138-142.

36. Wallace D. C. et al. Report of the committee on human mitochondrial DNA // In: Cuticchia A.J. (ed) *Humane Mapping 1995: A compendium.* - Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1995. - P. 910-954.

Поступила в редакцию 16.07.2000г.