O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI XABARLARI, 2023, [3/2/1]
ISSN 2181-7324

BIOLOGIYA
http://journals.nuu.uz
Natural sciences

UDK:57.022.023.577.11.12

Muhammadjon MUSTAFAKULOV,
Biofizika va biokimyo instituti Metabolomika laboratoriyasi katta ilmiy xodimi
E-mail: mmustafakulov@bk.ru
Ilmira YALALOVA,
Biofizika va biokimyo instituti Metabolomika laboratoriyasi katta ilmiy xodimi
E-mail: t.saatov@yandex.com

O‘zMU JF Biotexnologiya kafedrasi professori S.S.Murodova taqrizi asosida

THE IMPORTANCE OF NEUROTROPHIC FACTORS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Annatation

The relevance of studying the importance of neurotrophic factors in neurodegenerative diseases is increasing, our main goal is to analyze glial neurotrophic factors in the course of neurodegenerative diseases. Neurotrophins are a group of proteins responsible for the proper functioning of our nervous system. Brain-derived neurotrophic factor plays an important role in long-term memory.

Key words: Neurodegenerative diseases, Parkinson's, Alzheimer's, neurotrophic factor, neurotoxin, neurotrophin.

ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Аннотация

Актуальность изучения значения нейротрофических факторов при нейродегенеративных заболеваниях возрастает, нашей основной целью является анализ глиальных нейротрофических факторов в течении нейродегенеративных заболеваний. Нейротрофины – это группа белков, отвечающих за правильное функционирование нашей нервной системы.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, нейротрофический фактор, нейротоксин, нейротрофин.

NEYRODEGENERATIV KASALLIKLARDA NEYROTROFIK OMILLARNING AHAMIYATI

Annotasiya

Neyrodegenerativ kasalliklarda neyrotrofik omillarning ahamiyatini o‘rganish dolzarbligi ortib bormoqda, neyrodegenerativ kasalliklarning kechishi glial neyrotrofik omillarni tahlil qilish asosiy maqsadimiz. Neyrotrofinlar - bu asab tizimimizning to‘g‘ri ishlashi uchun javob beradigan oqsillar guruhi. Miyadan kelib chiqadigan neyrotrofik omil uzoq muddatli xotirada muhim rol o‘ynaydi.

Kalit so‘zlar: Neyrodegenerativ kasalliklar, Parkinson, Alsgeymer, neyrotrofik omil, neyrotoksin, neyrotrofin.

Mavzuning dolzarbligi. Neyrodegenerativ kasalliklar – Parkinson kasalligi (PK), Alsgeymer kasalligi (AK), demensiya, enselofapatiya, yon amiotrofik skleroz (YoAS), Gentington kasalligi (GK), va boshqalar hozirgi kunda eng dolzarb bo‘lgan ijtimoiy-iqtisodiy muommolardan biridir [1, 2]. Neyrodegenerativ kasalliklar asosan keksa yoshdagi insonlarda uchrab, 70 yoshdan oshgan insonlarda 5%, 80 yoshdan oshgan insonlarda esa 10-15% uchraydi. Alsgeymer kasalligining o‘zidan dunyo bo‘yicha 55 mlndan ortiq insonlar aziyat chekmoqda [3]. Neyrodegenerativ kasalliklar o‘zida geterogen xarakterga ega bo‘lgan nerv tizimining surunkali fatal guruhi hisoblanib, neyronlarni progressiv ravishda o‘limiga sabab bo‘ladi. Hozirgi kunga kelib yuzga yaqin bosh miya kasalliklarini uchratish mumkin. Shularning ichida AK, PK va YoAS ko‘p uchraydi. Butun dunyo aholisining 150 millionga yaqin aholisi neyrodegenerativ kasalliklardan aziyat chekmoqda. 2030-yilga kelib kasallanganlar soni ikki barobarga, 2050-yilda esa to‘rt barobarga ortishi mumkinligi haqida bashorat qilinadi [5]. Neyrodegenerativ kasalliklar bosh miyada yoki orqa miyadagi neyronlar o‘limi insonda ko‘pgina kognitiv xulq-atvorga yoki harakat tizimi buzilishlariga sabab bo‘ladi. Tashxis qo‘yilgandan so‘ng AK da o‘lim 8 yilda, YoASda esa 5 yilda o‘rtacha sodir bo‘ladi [8]. Neyrodegenerativ kasalliklar sekin kuchayib boruvchi nasliy yoki ortirilgan xarakterdagi (genetik, endogen va ekzogen omillar ta`sirida), shuningdek neyronlarning progressiv halok bo‘lishi bilan boruvchi, asosan demensiya va kognetiv buzilishlari bilan kechuvchi kasalliklardir. Turli yoshlarda uchrab, o‘ziga xos bo‘lgan maxsus gistologik o‘zgarishlar bilan sodir bo‘ladi [2, 3]. Neyrodegenerativ kasalliklarga xos bo‘lgan uchtalik simptomlarga xotira buzilishi, motor disfunksiya va oqsil agregatlari hosil bo‘lishi kiradi. Shuningdek, neyrodegenerativ kasalliklar sekin kuchayib boruvchi xususiyatga egadir. KT yoki MPT tekshiruv natijalariga ko‘ra bosh miyada katta hajmdagi atrofiyalar kuzatilishi [15], jumladan PKning davolashgacha bo‘lgan davrlarini aniqlash juda qiyin, chunki ushbu prediktor davrlarni aniqlaydigan usullar to‘liq javob bermaydi. Nevrologiya sohasidagi eng kam o‘rganilayotgan sohalardan biri bu neyrogliya va glioneyrnonal tadqiqotlardir. AK va, 2 tur QD, semizlik va metabolik sindrom kabi metabolik buzilishlar o‘rtasida bir qator patofizyologik aloqalar aniqlangan [15]. Irsiy genetik sabablarga ko‘ra kam sonli AK (3%) holatlaridan farqli o‘laroq, sporadik kech boshlangan AK patogenezi va etiologiyasi multiomilli bo‘lib, jumladan genetik va turmush tarzi kabi omillar shular jumlasidandir [12]. 2 tur QDning dementsiya, ayniqsa AK rivojlanishidagi asosiy xavf omili sifatida tan olinishi tadqiqotchilarni ushbu ikki yoshga bog‘liq bo‘lgan surunkali kasalliklarni bog‘laydigan asosiy mexanizmlarni izlashga undadi. Ma’lumki, 2-tur QDga xos bo‘lgan metabolik buzilishlar (masalan, giperglikemiya, giperinsulinemiya, giperxolesterinemiya) miya atrofiyasi va AKning patologik belgilari bilan bog‘liq [12]. Insulinga sezgirlikning pasayishi AK ning sababimi yoki asoratimi, hali aniq emas. Bundan tashqari, bir qator tadqiqotchilar insulin signal

tizimining boshqarilishining buzilishi AKning erta rivojlanishiga hissa qo‘shadigan asosiy omil bo‘lishi mumkin degan fikrni tasdiqlaydilar. Shunday qilib, ayrim olimlar o‘z tadqiqotlarida AK bemorlarning miyasida nazorat guruhiga nisbatan IR, IGF-1R va IRS-1 oqsillarining expressiyasi va faollanishi kamayganligini aniqlaganlar [4]. Bundan tashqari, ba’zi mualliflar AK bilan og‘rigan bemorlarning miyasida neokortikal insulin miqdori va IR bilan bog‘lanishi kamayganligini ko‘rsatib berganlar [1]. Nihoyat, qon plazmasidagi insulin kontsentratsiyasining yuqori bo‘lishiga qaramay, OMS insulin kontsentratsiyasining pastligi, markaziy asab tizimidagi insulin ta’sirining pasayishini ko‘rsatadi. AK bilan og‘rigan bemorlarning miyasidan topilgan Aβ lardan tashkil topgan, sezilarli darajada katta bo‘lgan amiloidning oqsil-o‘tmishdoshi (APP) sifatida ma`lum bo‘lgan peptiddan iborat ekanligi aniqlandi. Peptid mahsulotlarini ishlab chiqarish, klirensi va agregatsiyasi o‘rtasidagi nomutanosiblik Aβ to‘planishiga olib keladi va bu AK rivojlanishi uchun boshlang‘ich omil bo‘lishi mumkin. Bir qator tadqiqotchilar energiya almashinuvidagi nuqsonlar va AK rivojlanishi bilan bog‘liq funktsional o‘zgarishlar o‘rtasidagi bog‘liqlik mavjud degan nuqtai nazarni ilgari surmoqdalar [2]. Energiya almashinuvini inginirlash APP jarayonini o‘zgartirishi va amiloidogen mahsulotlar hosil bo‘lishiga olib kelishi mumkin [3]. So‘nggi paytlarda insulin va Aβ metabolizmi o‘rtasidagi bo‘liqlik olimlarning e’tiborini tortmoqda.

Ma’lumki, kichik Aβ oligomerlar sinaptotoksiklikka ega va AK da neyrodegenerativ jarayonlarga olib keladigan o‘zgarishlarni kuchaytiradi [5]. Ushbu neyrodegenerativ jarayonlarning bir qismi sifatida Aβ oligomerlari retseptorning autofosforlanishini ingibrlash orqali insulin signallari o‘tkazilishiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi [6] va IR miqdori va gipokamp neyronlari dendritlarning hujayra yuzasidagi faolligini sezilarli darajada kamaytiradi [7]. IR o‘rganish va xotirada kabi muhim nevrologik jarayonlarda, shuningdek tau fosforlanishida muhim rol o‘ynaydi. Shunday qilib, Aβ oligomerlari tomonidan indutsirlangan membrana IR-larining yo‘qolishi AKda xotira hamda boshqa patologik buzilishilarning asosida yotuvchi asosiy dastlabki mexanizmi bo‘lishi mumkin.

Aβ oligomerlari ham *in vitro*, ham *in vivo* modellarda TNF-α / JNK va IRS-1 ingibirlanishning aberrant faollashuvini belgilab berishi aniqlangan [8]. Bundan tashqari, Aβ oligomerlari IRS-1 va PI3K ning quyi signal o‘tkazilishiga ham ta’sir qiladi, bu erda ular Akt ning serin bo‘yicha fosforlanishini faollashtirishi va yallig‘lanish jarayonlarini rag‘batlantirishi mumkin [9].

Boshqa tomondan, insulinga rezistentlik qarshiligi Aβ ishlab chiqarishni tezlashtiradi va uning to‘planishiga hissa qo‘shadi. AK gi bo‘lgan transgik sichqonlari yoki semizlikdan aziyat chekayotgan diabetga sichqonlarda yuqori yog‘li oziq bilan oziqlantirish sichqonlar miyasida Aβ miqdori oshishi va Aβ hosil qiluvchi asosiy fermentlar miqdorini ko‘payishi kuzatiladi (masalan, γ -sekretaza) [12]. Nihoyat, insulin va Aβ insulinni parchalovchi fermentning substrati bo‘lib, giperinsulinemiya insulinni parchalovchi fermentni raqobatdosh yo‘l bilan bloklab qo‘yish orqali Aβ degradatsiyasini ingibirlaydi, deb taxmin qilingan [3].

Ohirgi paytlarda olib borilgan tadqiqotlar, jumladan neyronal va glioneyrnonal darajadagi o‘zgarishlarga bog‘liq omillardan biri neyrotrofik omillardir. Neyrotrofik omillardir (NO) – bu polipeptid birikmlar hisoblanib, neyronlar va glial hujayralar tomonidan sintez qilinadi, o‘sish jarayoni boshqarilishida ishtirok etadi. Neyrotrofinlar oqsil hisoblanib, yuqori molekulali aminokislotalar ketma-ketligini saqlaydi va gomodimer hosil qiladi. Ushbu polipeptidlar neyronlarning yashab qolishi, ularni vazifasi va rivojlanishini boshqaradi. Hozirgi kunda neyrotrofik omillar quyidagi guruhlarga bo‘linadi:

1. Neyrotrofinlar yoki nervning o‘sish omillari (NGF, BDNF, NF-3, NF-4, NF-5);
2. Glial omillar (GDNF, NTR, ART, PSP);
3. Silial omillar (CNTF, LIF, IL-6)
4. Boshqa neyrotrofik omillar (endotelial o‘sish omili) ushbu oqsillardan nerv o‘sish omili (NGF) hisoblanib 1951 yilda aniqlangan [7]. Keyinchalik bosh miya neyrotrofik omili (Brain Derived Neyro trophic Factor- BDNF) aniqlandi. Neyronlar, aksonlar va dentrinlarning o‘sishi, sinapslar shakllanishi va boshqa neyroplastiklik jarayonlarda nafaqat ontogenezida, balki kata yoshdagi organism bosh miya hujayralarida ham aniqlangan. Molekulyar og‘irligi 27.2 kDa, sensor, o‘rta miya xolinergik neyronlari, gippokam neyronlari rivojlanishi va saqlanishida ishtorok etadi [14]. Endogen neyrotrofik omillaridan yana biri glial neyrotrofik omil (GDNF) hisoblanadi. Markaziy va periferik asab tizimi hujayralari differensial farqlanishi va proliferatsiya jarayonlarida ishtirok etadi. Inson miyasida ushbu oqsilning izoformalari aniqlanib, ulardan biri Alsgeymer kasalligiga xosdir [5]. GDNF guruhi 4 ta a’zolardan iborat: glial neyrotrofik omil, neyroturin, artemin va perzefin. Bularning hammasi neyronlar populyasiyasi migratsiyasi, differensiallashuvi, proliferatsiyasi va yashab qolish jarayonlarini qo‘llab-quvvatlashda ishtirok etadi [2]. GDNF faolligi 2 ta birlikdan iborat bo‘lgan membranaga bog‘liq reseptorlardan iborat bo‘lib, birinchisi ligant-bog‘lovchi komponent (GFR α) va ikkinichisi tirozin-kinaza faolligi (Rearranged during Transfection) bilan bog‘liqdir. [13]. GDNF omili hujayra faolligini hujayra ichi Ca^{+2} konsentratsiyasining oshishi va glikozil-fosfotidilinizitol bilan o‘zaro ta’siri bilan regulyasiya qiladi, GFRα bilan bog‘lanadi va keyinchalik nerv impulslarni Ret reseptorlarga transmembrana orqali o‘tkazadi va neyronning o‘sishi boshqaradi [9]. Neyrotrofik omillardan biri yana silial neyrotrofik omili (Ciliary neurotrophic factor- CNTF) hisoblanib, glial hujayralar differensiyasiyasida ishtirok etadi va uning yuqori miqdordagi konsentratsiyasi apoptoz jarayonini kuchaytiradi. Molekulyar massasi 22,7 kDa va 220 ta aminokislotalar qoldigidan tuzilgan. Birinchi marta 1979 yilda R. Adler tomonidan tovuqning 8 kunlik embrionining parasimpatik neyronlarida trofik omil sifatida aniqlangan. Markaziy va periferik asab tizimi glial hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. Siliar neyrotrofik omil SNO) nerv to‘qimasi destruksiyasi darajasini aniqlovchi markerdir. Ushbu omil ko‘z to‘r pardasi, gippokamp va spinal tugunlar neyronlarini jarohatlash xususiyatiga ham egadir. Neyrotrofik omillarga neyrotrofin-3 (NT-3), neyrotrofin-6 (NT-6) va neyrotrofii-4/5 (NT4/5) ham kirib, o‘ziga xos xususiyatlarga egadir. Neyrotrofik omillarning umumiy xususiyatlari shundan iboratki, bosh miya neyromediator tizim faollashuviga ta’sir qiladi. BDNF omili serotoninergik tizim bilan bog‘liq bo‘lsa, GDNF omili esa nigriostrir va mezolimbik dofaminergik tizim faoliyati bilan bog‘liqdir. Yuqorida qayd etilgan neyrotrofik omillar ichida neyrodegenerativ kasalliklarda asosiy o‘ringa ega bo‘lgan omillardan biri glial neyrotrofik omil (GDNF)dir. Bettina Wiesenhofer, Günther Stockhammer ma’lumotlariga ko‘ra kamdifferensirlangan glioblastoma hujayralarida ushbu glial omili normal bosh miya to‘qimasiga nisbatan 5 marta ko‘pligi aniqlangan [19]. Olib borilgan tatqiqotlarning biri shuni ko‘rsatadiki, GDNF sekresiyasi va RET/GFRαl reseptorlarning faollashuvi bosh miya to‘qimasida glioma invaziyasiga olib kelishi mumkin [10]. Glial neyrotrofik faktorning giperekspressiyasi ushbu o‘sma patogenezida eng asosiy ahamiyatga ega bo‘lgan omildir [11]. GDNF omili gipofizning oldingi bo‘lagi hujayralari, jumladan 95% somatotrop hujayralar tomonidan ishlab chiqariladi va gipofiz bezi adenomalari patogenezida asosiy o‘rinni egallaydi [12]. Qator neyrodegenerativ kasalliklar, jumladan AKda neyrotrofik omillar sintezining kamayishi asosiy o‘rin egallaydi.

Juda ko‘plab ilmiy tadqiqotlarda neytrofinlarning neyroprotektorlik effekti isbotlangan. Neyrotrofik omillar yordamida dofaminergik neyronlarning funksional holati tiklanishi mumkin. PK chaqirilgan eksperemental modelda striatum va kore qismlariga neyrotrofik omilning yuborilishi neyronlarning jarohatlanishidan saqlab qolishi va harakat funksiyalarining biroz tiklanishiga olib kelgan [14]. YoAS neyrodegenerativ davolab bo‘lmaydigan kasallikdir, motor disfunksiyasi, orqa va bosh miyadagi motoneyronlar jarohatlanishi bilan kechadi. Ushbu kasallikda motoneyronlar va astrositlar o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik buziladi. Astrositlar esa funksional faol bo‘lgan GDNF omilini ishlab chiqaradi. Eksperimental ishlarda mezenximal ustun hujayralardan olingan GDNF omili model YoAS bo‘lgan kalamushlar muskuliga yuborilgan va motoneyronlar saqlanib qolishi va yashab ketish jarayonlari kuzatilgan [12].

Ming-Yu.Shi (2021) va hammuallif olimlarning ilmiy tadqiqotlariga ko‘ra qon zardobi tarkibidagi GDNF miqdori PKda kognitiv buzilishlar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Kognitiv buzilishlar kuzatilmagan PK bilan og‘rigan bemorlar qon zardobi tarkibida GDNF omili kognitiv buzilishlar kuzatilgan PK bilan og‘rigan bemorlarga qaraganda yuqori ekanligi qayd qilingan. GDNF/α-pro-GDNF va GDNF/β-pro-GDNF nisbatlari bemorlar psixik statusi bilan solishtirilganda yaqqol va kuchli korreleratsion bog‘liq ekanligi kuzatildi. Taqiqotlarda GDNF PKda kognitiv buzilishlar markeri bo‘lishi mumkin, α-pro-GDNF va β-pro-GDNF omillar esa PKda kognitiv buzilishlar markeri hisoblanmaydi [15].

O‘zbekistonda hozirgi kunda neyrodegenerativ kasalliklar, jumladan PK klinik kechish xususiyatlari, molekulyar-genetik va biokimyoviy tahlillari va kasallik rivojlanishida NO-tizim va neyronlarga bog‘liq bo‘lgan oqsillarning o‘rni va ahamiyati tog‘risida akad. Saatov T.S. rahbarligida (2018-2023 yillar) juda ko‘plab ilmiy ishlar olib borildi va hozirda esa yana davom ettirilmoqda. PK va AKda NO va antiokisdantlik tizimi, lipidlar spektri, genetik tahlil ko‘rsatgichlarining o‘rni yuqori baholandi, kognitiv buzilishlar kelib chiqishida azot oksidi va antioksidant himoya tizimi ko‘rsatgichlarining o‘zgarishi taqqoslandi, sutkalik bosh miyadagi dofamin va preparatlar berilgandan so‘ng miqdori bilan korrelyasiyasi o‘rganildi [4, 5, 6, 7], o‘zbek populyatsiyasi ichida AK va PKning molekulyar-genetik jihatlari demensiya, diabet, sog‘lom populyatsiyasi bilan taqqoslanib o‘rganildi, kasalliklar rivojlanishida antiokisant himoya tizimi, interleykinlar, ayrim genlar o‘rni va ahamiyati isbotlangan. [8, 9, 10], neyrodegenerativ kasalliklarning rivojlanishida neyronlarga bog‘liq S100 va G-oqsil oqsilining prognostik ahamiyati o‘rganildi, eksperemental neyrodegenerativ kasallliklarni erta aniqlashda neyronlarga bog‘liq bo‘lgan maxsus oqsillarning o‘rni va ahamiyati chuqur qiyosiy tahlili qilingan [11, 12].

Xulosa. Shunday qilib, juda ko‘plab ilmiy adabiyotlarni tahlili asosida AK va PK rivojlanishida glial neyrotrofik omilning o‘rni va ahamiyatini kasallik davrlariga bog‘lik ya’ni erta davridagi aniqlangan xolati to‘grisida deyarli uchratmadik. AK va PK chuqur erta aniqlashdagi prognostik ahamiyati to‘g‘risida ilmiy izlanishlar natijalarini uchratmadik. Yuqorida keltirilgan va adabiyotlar tahlilida uchratilmagan o‘zgarishlarni o‘rganilishi AK va PKda glial neyrotrofik faktorning prediktor sifatida o‘rganilishi va prognostik axamiyatini to‘g‘ri baholanishi uchun ushbu sohada tadqiqot ishining olib borilishi lozimligini taqazo etadi.

ADABIYOTLAR

1. Магжанов Р.В., Бахтиярова К.З., Первушина Е.В. Нейродегенеративные заболевания: учеб. Пособие. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018-96 С.
2. Brunelli A. Acute exercise modulates BDNF and pro-BNDF protein contect in immune cells. 2021. P.127-128.
3. Артыкбаева Г.М., Ишанходжаев Т.М., Мустафакулов М., Саатов Т.С. Воспроизведение экспериментальной модели НДЗ с симптомами болезни Альцгеймера// Труды VIII международной научно-практической конференции “Биотехнология: взгляд в будущее”. - Ставрополь 2022. – С. 170-171.
4. Булгакова С. В., Романчук П. И., Тренева Е. В. Инсулин, головной мозг, болезнь Альцгеймера: новые данные// Бюллетень науки и практики. – 2020. - Т. 6, N 3. – С. 96-126 DOI: 10.33619/2414-2948/52
5. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммуногенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антициклиновой терапии моноклональными антителами. //Медицинская иммунология. 2018, Т 20, №6, стр797-806.
6. Tumminia A. et al. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer’s disease: role of insulin signalling and therapeutic implications // International journal of molecular sciences. - 2018.- V. 19, N11.- P. 3306.
7. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Романчук Н. П., Давыдкин И. Л., Булгакова С. В.Нарушение памяти при болезни Альцгеймера // ВРАЧ. - 2019.- Т.30, N6. - С. 10-13.
8. Hölscher C. New drug treatments show neuroprotective effects in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases // Neural regeneration research. - 2014.- V. 9, N21. - P. 1870
9. Denver P., English A., McClean P. L. Inflammation, insulin signaling and cognitive function in aged APP/PS1 mice // Brain, behavior, and immunity. - 2018.- V. 70. - P. 423-434.
10. Pugazhenthi S., Qin L., Reddy P. H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer’s disease // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. - 2017.- V. 1863, No5. - P. 1037-1045.
11. Anor C. J. et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia // Neurodegenerative Diseases. - 2017. - V. 17, N4-5. P. 127-134.
12. Denver P., McClean P. L. Distinguishing normal brain aging from the development of Alzheimer's disease: inflammation, insulin signaling and cognition // Neural regeneration research. - 2018. - V. 13, N10. - P. 1719.
13. Suzanne M. Insulin resistance and neurodegeneration: progress towards the development of new therapeutics for Alzheimer’s disease // Drugs. - 2017. - V. 77, N1. - P. 47-65.
14. Nisbet R. M. et al. Tau aggregation and its interplay with amyloid-β // Acta neuropathologica. - 2015. - V. 129, N2. - P. 207-220.
15. Vandal M. et al. Insulin reverses the high-fat diet–induced increase in brain Aβ and improves memory in an animal model of Alzheimer disease // Diabetes.- 2014. - V. 63, No12. - P. 4291- 4301.