

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА В ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Алина Владимировна Леушина¹, Лениз Фаритович Нуруллин^{1,2}, Елена Олеговна Петухова¹,
Андрей Львович Зефир¹, Марат Александрович Мухамедьяров^{1*}

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра

Российской академии наук

Реферат

Цель. Исследование направлено на изучение нарушений сократимости и рецепторных механизмов адренергической регуляции инотропной функции миокарда в модели болезни Альцгеймера на трансгенных мышах.

Методы. Эксперименты проводили на изолированных препаратах миокарда предсердий и желудочков мышей. В качестве модели болезни Альцгеймера использованы трансгенные мыши генотипа B6C3-Tg(APP695)85Dbo Tg(PSEN1)85Dbo. Регистрацию сократительных ответов миокарда проводили при помощи стандартной миографической методики в изометрическом режиме. Для оценки экспрессии адренорецепторов осуществляли иммунофлюоресцентное окрашивание миокарда с применением специфических антител.

Результаты. У трансгенных APP/PS1 (8-10 мес) мышей выявлено не только снижение выраженности влияния норадреналина на инотропную функцию миокарда, но и изменение его направленности: норадреналин (10^{-5} – 10^{-4} М) оказывал отрицательный инотропный эффект на миокард желудочков. Иммунофлюоресцентное исследование показало снижение экспрессии β_1 - и особенно β_2 -адренорецепторов в миокарде желудочков трансгенных мышей в сравнении с мышами дикого типа. Нарушения адренергической регуляции сократимости касались желудочков, но не предсердий. Особенности адренергических механизмов регуляции сократимости миокарда у трансгенных APP/PS1 (8-10 мес) мышей, несмотря на некоторую схожесть с таковыми у мышей дикого типа (8-10 мес), являются специфическими и, очевидно, обусловлены развитием патологии альцгеймеровского типа. Изменение направленности инотропного эффекта норадреналина с положительного на отрицательный может объясняться переключением внутриклеточного каскадного пути реализации эффектов β_2 -адренорецепторов с одного G-белка на другой.

Вывод. Результаты работы свидетельствуют о том, что в исследованной генетической модели болезни Альцгеймера на трансгенных мышах происходит нарушение периферических адренергических механизмов регуляции сократимости миокарда. Полученные данные расширяют наши представления о механизмах патогенеза болезни Альцгеймера, а также о взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии с нейродегенерацией.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сократимость миокарда, адренорецепторы, норадреналин, трансгенные животные, иммуногистохимия.

ADRENERGIC MECHANISMS OF MYOCARDIUM CONTRACTILITY REGULATION IN GENETIC MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

A.V. Leushina¹, L.F. Nurullin^{1,2}, E.O. Petukhova¹, A.L. Zefirov¹, M.A. Mukhamedyarov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia,

²Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics of Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

Aim. Study is aimed to investigate contractility impairments and receptor mechanisms of adrenergic regulation of myocardium inotropic function in Alzheimer's disease model on transgenic mice.

Methods. Experiments were performed on isolated preparations of atria and ventricles myocardium of mice. Transgenic mice of B6C3-Tg(APP695)85Dbo Tg(PSEN1)85Dbo genotype were used as animal model of Alzheimer's disease. Contractile responses of myocardium were registered by conventional myographic technique in isometric conditions. To evaluate the expression of adrenergic receptors, immunofluorescence staining of myocardium with specific antibodies was performed.

Results. Transgenic mice showed not only a decreased effect of norepinephrine on myocardium inotropic function but also the inversion of the effect of norepinephrine — the use of 10^{-5} – 10^{-4} M of norepinephrine decreased myocardium inotropic function. Immunofluorescent staining showed decrease of expression of β_1 - and especially β_2 -adrenergic receptors ventricular myocardium of transgenic mice comparing to wild type mice. Adrenergic deregulation was registered in ventricles, but not in atria. The features of adrenergic regulatory mechanisms of myocardial contractility in transgenic APP/PS1 mice aged 8-10 months are specific, although somewhat similar to wild type mice aged 8-10 months, and are evidently due to Alzheimer's disease. The inversion of norepinephrine inotropic effect (from positive to negative) may be explained by switching the intracellular cascade pathway of β_2 -adrenergic receptors effects to another type of G-protein.

Conclusion. The results indicate that peripheral adrenergic mechanisms of myocardial contractility regulation are impaired in studied transgenic mice model of Alzheimer's disease. Obtained data widen our understanding of Alzheimer's disease pathogenesis, as well as our conception of relations between cardiovascular diseases and neurodegeneration.

Keywords: Alzheimer's disease, myocardial contractility, adrenergic receptors, norepinephrine, transgenic animals, immunohistochemistry.

Болезнь Альцгеймера¹ (БА) — самое распространённое нейродегенеративное заболевание и основная причина развития деменции. За последние годы установлено, что существует взаимосвязь между альцгеймеровской неврологической патологией и дисфункцией сердечно-сосудистой системы. Факторы риска развития БА — инсульт, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и др. [5, 6]. Повышенный риск развития атеросклероза в среднем возрасте приводит к увеличению риска развития БА в старости [18]. Нами было показано, что кардиохирургические вмешательства вызывают синдром, имеющий сходства с БА [14, 15].

Несмотря на большое количество экспериментальных данных, механизмы взаимосвязи БА и сердечно-сосудистой патологии неясны. Несомненно, сердечно-сосудистые нарушения, ведущие к гипоперфузии и гипоксии мозга, способствуют развитию деменции [3, 5, 9, 20]. С другой стороны, одним из проявлений БА как системного заболевания, вероятно, может быть и сердечно-сосудистая дисфункция. Об этом косвенно свидетельствуют клинические данные о повышенной частоте сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с деменцией [7, 10, 16, 17, 19, 21, 22], однако прямых экспериментальных доказательств практически нет.

Нарушения работы сердца при БА могут быть связаны как непосредственно с патофизиологическими изменениями в сердце, так и с нарушением экстракардиальных регуляторных механизмов. Есть много клинических данных о нарушении автономной регуляции сердечно-сосудистых функций при БА [4, 8, 24], однако патогенез данных нарушений непонятен. Помимо центральных механизмов, обусловленных дегенеративными изменениями высших центров автономной нервной системы [24], вероятны клеточно-молекулярные и рецепторные нарушения в самом миокарде.

Настоящая работа направлена на изучение возможных нарушений сократимости и рецепторных механизмов адренергической регуляции инотропной функции миокарда в модели БА на трансгенных мышях.

Эксперименты проводили на полосках миокарда предсердий и желудочков

мышей. В качестве модели БА использованы трансгенные мыши генотипа B6C3-Tg(APP695)85Dbo Tg(PSEN1)85Dbo, экспрессирующие химерный мышинный/человеческий белок, предшественник амилоида и мутантный человеческий пресенилин-1. Обе мутации связывают с развитием ранних форм БА. В мозге мышей, начиная с 6–7-месячного возраста, обнаруживают отложения β -амилоидного пептида. Линия приобретена в «The Jackson laboratory» (США) и содержится в питомнике лабораторных животных «Пушино» (г. Пушино, Московская область).

Для экспериментов использованы три группы мышей: трансгенные мыши с моделью БА 8–10-месячного возраста [APP/PS1 (8–10M) мыши], мыши дикого типа 3–4-месячного возраста [мыши дикого типа (3–4M)] и мыши дикого типа 8–10-месячного возраста [мыши дикого типа (8–10M)]. Всего в работе было использовано 45 мышей дикого типа (3–4M), 47 мышей дикого типа (8–10M) и 52 APP/PS1 (8–10M) мыши. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Регистрацию сократительных ответов миокарда проводили при помощи стандартной миографической методики в изометрическом режиме на 4-канальной установке PowerLab/4SP, оборудованной тензотрическими датчиками MLT 050/D («AD Instruments», Австралия). Препараты миокарда длиной в несколько миллиметров погружали в экспериментальную ванночку объёмом 20 мл, заполненную стандартным перфузионным раствором для теплокровных животных следующего состава (в мМ): NaCl — 125; KCl — 2,5; CaCl₂ — 2; NaH₂PO₄ — 1; MgCl₂ — 1; декстроза (глюкоза) — 11, NaHCO₃ — 25. В процессе эксперимента осуществляли аэрацию раствора карбогеном. Сократительные ответы ткани вызывали путём стимуляции супрамаксимальными электрическими импульсами длительностью 5 мс с частотой 6 импульсов в минуту при помощи серебряных электродов. После погружения препарата в ванночку следовал период приработки длительностью 60 мин, в ходе которого мышечным полоскам придавали оптимальное натяжение.

Регистрацию и анализ сократительных ответов проводили с помощью програм-

Примечание редакции. В русскоязычной литературе устоялось написание «Альцгеймер», однако речь о немецком враче Алоисе Альцхаймере (Aloise Alzheimer, 1864–1915).

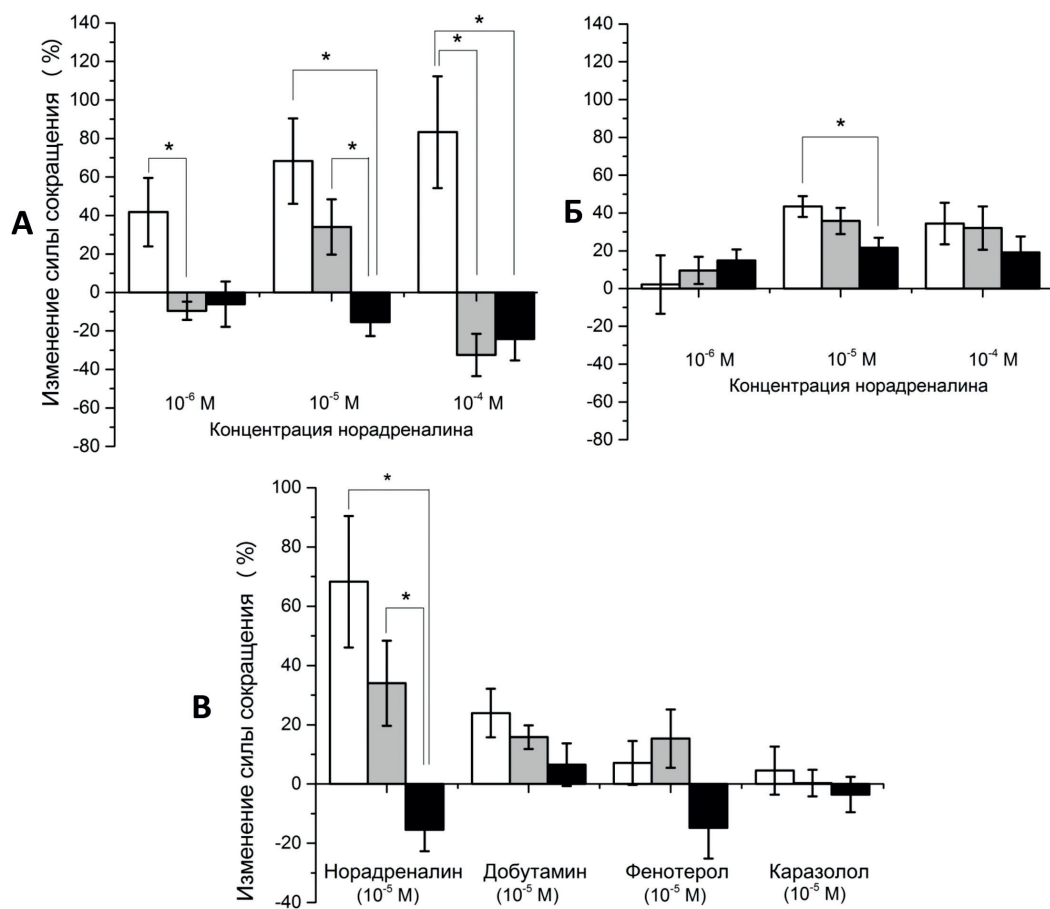


Рис. 1. Влияние агонистов β -адренорецепторов на сократимость миокарда экспериментальных групп мышей. А, Б — влияние разных концентраций норэпинефрина (норадреналина) на амплитуду сократительных ответов миокарда желудочков (А) и предсердий (Б) мышей; С — влияние различных агонистов β -адренорецепторов на амплитуду сократительных ответов миокарда желудочков. По оси ординат отложены изменения силы сокращения в % исходных величин в виде средних значений с указанием стандартной ошибки. Белые столбики — мыши дикого типа (3-4M), серые столбики — мыши дикого типа (8-10M), черные столбики — APP/PS1 (8-10M) мыши; * $p < 0,05$.

мы Chart 5.55 («AD Instruments», США). В сократительном ответе анализировали амплитуду, время укорочения и время расслабления. Силу сокращения определяли в миллиньютонах, временные параметры сокращения — в секундах.

Для оценки адренергических механизмов регуляции сократимости миокарда применяли норэпинефрин (норадреналин, 10^{-4} – 10^{-6} M), добутамин [10^{-5} M, селективный агонист β_1 -адренорецепторов (AP)], фенотерол (10^{-5} M, селективный агонист β_2 -AP), каразолол (10^{-5} M, селективный агонист β_3 -AP); все вещества фирмы «Sigma-Aldrich» (США). Сведения о биологической активности агонистов AP были получены из интернет-базы данных Международного союза фундаментальной и клинической фармакологии (www.iuphar-db.org).

Для оценки экспрессии AP проводи-

ли иммунофлюоресцентное окрашивание предсердий и правого желудочка мышей. Препараты фиксировали в 2% растворе формальдегида в течение 1 ч. Для идентификации антигена препараты инкубировали с первичными поликлональными кроличьими антителами к β_1 -AP или β_2 -AP (1:200, «Abscam», Великобритания) в течение ночи при 4 °C. Далее промывали в фосфатно-солевом буфере и затем инкубировали с вторичными антителами, конъюгированными с флуоресцентным красителем Alexa 555 (1:100, «Invitrogen», США) в течение 2 ч при комнатной температуре.

Для визуализации ядер клеток препараты дополнительно окрашивали в течение 10 мин при комнатной температуре раствором 4,6-диамидино-2-фенилиндол дигидрохлорида (DAPI, 1:50000, «Sigma», США). Окрашенные срезы заключали в среду, под-

держивающую флюоресценцию, изучение и оцифровку изображений проводили при помощи конфокального сканирующего микроскопа LSM 510-Meta («Carl Zeiss», Германия). Для всех иммуногистохимических реакций выполняли отрицательные контроли. Анализ осуществляли в полях зрения размером 41×41 мкм при увеличении $\times 63$. Обработка изображения производилась в программе Adobe Photoshop CS6. Для каждого поля зрения вычисляли количество светящихся точек (пятен), среднюю площадь точек (мкм²) и общую площадь свечения (мкм²), затем параметры усреднялись по 8–10 полям зрения.

Статистическую обработку числовых данных производили при помощи программы Origin 9.0. Все результаты представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка», в скобках указано количество экспериментов (n). Показатели сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В контрольных условиях после приработки у мышей дикого типа (3–4М) сила сокращения желудочков составила $0,66 \pm 0,12$ мН, длительность фаз укорочения и расслабления — $0,22 \pm 0,02$ и $0,33 \pm 0,03$ с соответственно (n=15). У мышей дикого типа (8–10М) и APP/PS1 (8–10М) мышей сила сокращения желудочков оказалась статистически значимо ниже и составила $0,3 \pm 0,05$ мН (n=12) и $0,39 \pm 0,01$ мН (n=12) соответственно, тогда как значимых отличий во временных параметрах сокращения в сравнении с мышами дикого типа (3–4М) выявлено не было. Сила сокращения предсердий мышей дикого типа (3–4М) составила $0,86 \pm 0,1$ мН, время укорочения — $0,13 \pm 0,01$ с, время расслабления — $0,19 \pm 0,02$ с (n=15); статистически значимых отличий в сравнении с остальными группами мышей обнаружено не было. Таким образом, было выявлено снижение амплитуды сократительных ответов желудочков зрелых мышей с моделью БА и дикого типа в сравнении с мышами дикого типа молодого возраста, что, вероятно, обусловлено возрастными изменениями миокарда.

Аппликация норэпинефрина (норадреналина, 10^{-6} – 10^{-4} М) вызывала дозозависимое увеличение амплитуды сокращений желудочков мышей дикого типа (3–4М) — при концентрации 10^{-4} М на $83,3 \pm 29\%$ исходной величины (n=8). Примечательно, что у APP/PS1 (8–10М) мышей норэпинефрин (норадреналин) в концентрациях 10^{-5} и 10^{-4} М вызывал отрицательный инотропный эффект, снижая силу сокращения на

$15,4 \pm 7,3$ и $24,3 \pm 11,1\%$ исходных значений соответственно (n=10). У мышей дикого типа (8–10М) аппликация 10^{-5} и 10^{-4} М эпинефрина (адреналина) вызывала положительную и отрицательную инотропную реакцию соответственно (n=8) (рис. 1А).

В отношении предсердий норэпинефрин (норадреналин) вызывал увеличение силы сокращения миокарда у мышей дикого типа (3–4М) в концентрациях 10^{-5} – 10^{-4} М, при этом наибольший эффект наблюдался при концентрации норэпинефрина 10^{-5} М: амплитуда сокращений возрастала на $43,4 \pm 5,5\%$ исходных значений (n=8). Статистически значимых различий в эффектах норадреналина, оказываемых на силу сокращений предсердий, между разными экспериментальными группами мышей не было (рис. 1Б).

Таким образом, ключевым наблюдением в данной серии экспериментов было выявление различий в реакции миокарда желудочков на аппликацию норэпинефрина (норадреналина, 10^{-5} М): у трансгенных мышей наблюдался, в отличие от мышей дикого типа, отрицательный инотропный эффект.

Применение специфических агонистов различных β -АР показало, что выявленная отрицательная инотропная реакция желудочков на норэпинефрин (норадреналин) у APP/PS1 (8–10М) мышей обеспечивается активацией β_2 -АР: аппликация специфического агониста β_2 -АР фенотерола (10^{-5} М) вызывала идентичные изменения сократимости миокарда желудочков (n=8). Аппликация β_1 -агониста добутамина вызывала выраженный положительный инотропный эффект со стороны желудочков мышей дикого типа (3–4М) (n=9), а β_3 -агонист каразолол не вызывал статистически значимых изменений амплитуды сокращений миокарда желудочков во всех группах мышей (n=8) (рис. 1В).

На препаратах предсердий и желудочков всех групп мышей выявлялось иммунопозитивное флюоресцентное окрашивание антителами к β_1 -АР и β_2 -АР. Иммуноэкспрессия β_1 -АР в предсердиях практически не различалась между исследованными группами мышей, тогда как в желудочках она была несколько снижена у APP/PS1 (8–10М) мышей в сравнении с остальными группами мышей. Иммуноэкспрессия β_2 -АР в предсердиях была выше у мышей дикого типа (8–10М) в сравнении с двумя другими группами. В миокарде желудочков иммуноэкспрессия β_2 -АР оказалась статистически значимо ниже у APP/PS1 (8–10М) мышей в

Таблица 1

Количественные параметры иммуноэкспрессии β -адренорецепторов (β -АР) в миокарде экспериментальных групп мышей

Отдел сердца	Параметр	Мыши дикого типа (3–4М)		Мыши дикого типа (8–10М)		APP/PS1 мыши (8–10М)	
		β_1 -АР	β_2 -АР	β_1 -АР	β_2 -АР	β_1 -АР	β_2 -АР
Желудочки	N(т)	100,6±10,8	190,1±19,6	89±18,7	169±27,2	61,5±9,9*	66,8±7,4*#
	S(сред.)	1±0,1	0,6±0,04	1,1±0,17	1,2±0,37	0,9±0,1	1,27±0,01*
	S(общ.)	96,6±20,9	117,5±13,7	101,8±23,1	256,4±114,1	63,2±19,3	79,6±14,3*
	n	12	10	9	11	12	14
Предсердия	N(т)	52,8±6,8	82,1±12,6	54,2±5,9	160,9±17*	58,3±8,1	101,8±11,2#
	S(сред.)	0,7±0,09	0,9±0,15	0,9±0,11	1,06±0,12	0,65±0,06#	1,17±0,01
	S(общ.)	36,1±6,5	63,8±13,5	49,5±9,1	174,5±27,8*	40,6±7	117,6±21,3*
	n	15	15	16	16	17	18

Примечание: N(т) — количество светящихся точек (пятен); S(сред.) — средняя площадь точки (мкм²); S(общ.) — общая площадь свечения (мкм²); n — количество исследованных препаратов; *по сравнению с группой мышей дикого типа (3–4М) $p < 0,05$; #по сравнению с группой мышей дикого типа (8–10М) $p < 0,05$.

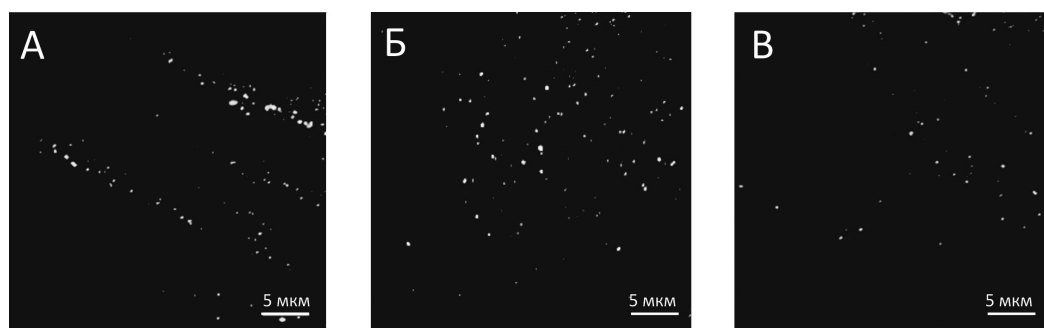


Рис. 2. Визуализация иммуноэкспрессии β_2 -адренорецепторов в желудочках сердец экспериментальных групп мышей. Картины флюоресценции стенки правого желудочка при окраске антителами к β_2 -адренорецепторам. А — мышь дикого типа (3–4М); Б — мышь дикого типа (8–10М); В — APP/PS1 (8–10М) мышь.

сравнении с остальными экспериментальными группами (табл. 1, рис. 2). Можно констатировать, что главным наблюдением, полученным в данной серии экспериментов, является снижение экспрессии β -АР (главным образом β_2 -АР) в миокарде желудочков APP/PS1 (8–10М) мышей в сравнении с остальными группами.

Таким образом, мы впервые провели комплексный анализ рецепторных механизмов адренергической регуляции сократимости миокарда в генетической модели БА на животных. У APP/PS1(8–10) мышей выявлено не только снижение выраженности эффекта норэпинефрина (норадреналина) на инотропную функцию миокарда, но и изменение его направленности: норадреналин оказывал отрицательный инотропный эффект на миокард желудочков.

Иммунофлюоресцентное исследование показало снижение экспрессии β_1 -АР и особенно β_2 -АР в миокарде желудочков APP/PS1 (8–10М) мышей в сравнении с мы-

шами дикого типа. Стоит отметить, что практически все нарушения адренергической регуляции сократимости касались желудочков, но не предсердий.

В целом особенности адренергических механизмов регуляции сократимости миокарда у APP/PS1 (8–10М) мышей, несмотря на некоторую схожесть с таковыми у мышей дикого типа (8–10М), являются специфическими и, очевидно, обусловлены развитием патологии альцгеймеровского типа. Изменение направленности инотропного эффекта норэпинефрина (норадреналина) с положительного на отрицательный, вероятно, может объясняться переключением внутриклеточного каскадного пути реализации эффектов β_2 -АР с одного G-белка на другой.

Полученные результаты свидетельствуют, что при БА повреждаются не только центральные адренергические структуры [23], но и периферические адренергические механизмы регуляции физиологических функций. Эти данные хорошо согласуют-

ся с полученными нами ранее результатами, свидетельствующими о значительном вкладе дисфункции периферических возбудимых структур в патогенетические механизмы развития нейродегенеративных заболеваний [1, 2, 11–13]. **Нарушение адренергических механизмов регуляции сократимости миокарда, вероятно, может быть одной из причин повышенной частоты сердечно-сосудистых нарушений при деменции альцгеймеровского типа.**

ВЫВОДЫ

1. Результаты работы свидетельствуют о том, что в исследованной генетической модели болезни Альцгеймера на трансгенных мышях происходит нарушение периферических адренергических механизмов регуляции сократимости миокарда.

2. Полученные в настоящем исследовании результаты расширяют наши представления о механизмах патогенеза болезни Альцгеймера, а также о взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии с нейродегенерацией.

*Исследование поддержано грантами
РФФИ №№ 12-04-33195 и 13-04-02057.*

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. — 2011. — Т. 97, №8. — С. 795–803. [Mukhamedyarov M.A., Volkov E.M., Leushina A.V., Kochunova Yu.O., Palotas A., Zefirov A.L. Ionic and molecular mechanisms of beta-amyloid-induced depolarization of the mouse skeletal muscle fibres. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2011; 97 (8): 795–803. (In Russ.)]
2. Мухамедьяров М.А., Зефирова А.Л. Влияние β-амилоидного пептида на функции возбудимых тканей: физиологические и патологические аспекты // Успехи физиол. наук. — 2013. — Т. 44, №2. — С. 55–71. [Mukhamedyarov M.A., Zefirov A.L. The influence of β-amyloid peptide on the functions of excitable tissues: physiological and pathological aspects. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2013; 44 (2): 55–71. (In Russ.)]
3. Altman R., Rutledge J.C. The vascular contribution to Alzheimer's disease // Clin. Sci. (Lond.). — 2010. — Vol. 119. — P. 407–421.
4. Borson S., Barnes R.F., Veith R.C. et al. Impaired sympathetic nervous system response to cognitive effort in early Alzheimer's disease // J. Gerontol. — 1989. — Vol. 44. — P. M8–12.
5. De Toledo Ferraz Alves T.C., Ferreira L.K., Wajngarten M., Busatto G.F. Cardiac disorders as risk factors for Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. — 2010. — Vol. 20. — P. 749–763.
6. 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.
7. Hofman A., Ott A., Breteler M.M. et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 151–154.
8. Idiaquez J., Roman G.C. Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias // J. Neurol. Sci. — 2011. — Vol. 305. — P. 22–27.
9. Lanari A., Silvestrelli G., De Dominicis P. et al. Arterial hypertension and cognitive dysfunction in physiologic and pathologic aging of the brain // Am. J. Geriatr. Cardiol. — 2007. — Vol. 16. — P. 158–164.
10. Miller J.W. Homocysteine and Alzheimer's disease // Nutr. Rev. — 1999. — Vol. 57. — P. 126–129.
11. 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.
12. 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 Nerve. — 2011. — Vol. 43. — P. 872–877.
13. Mukhamedyarov M.A., Volkov E.M., Khaliullina D.F. et al. Impaired electrogenesis in skeletal muscle fibers of transgenic Alzheimer mice // Neurochem. Int. — 2014. — Vol. 64. — P. 24–28.
14. 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.
15. 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. — Vol. 18. — P. 1019–1037.
16. Schmidt R., Schmidt H., Fazekas F. Vascular risk factors in dementia // J. Neurol. — 2000. — Vol. 247. — P. 81–87.
17. Shi J., Perry G., Smith M.A., Friedland R.P. Vascular abnormalities: the insidious pathogenesis of Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. — 2000. — Vol. 21. — P. 357–361.
18. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // Lancet. — 1996. — Vol. 347. — P. 1141–1145.
19. Sparks D.L., Liu H., Scheff S.W. et al. Temporal sequence of plaque formation in the cerebral cortex of non-demented individuals // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 1993. — Vol. 52. — P. 135–142.
20. Stampfer M.J. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links // J. Intern. Med. — 2006. — Vol. 260. — P. 211–223.
21. Stewart R., Prince M., Mann A. Vascular risk factors and Alzheimer's disease // Aust. N. Z. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 33. — P. 809–813.
22. Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 1977–1981.
23. Szot P. Common factors among Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and epilepsy: possible role of the noradrenergic nervous system // Epilepsia. — 2012. — Vol. 53, suppl. 1. — P. 61–66.
24. Toledo M.A., Junqueira L.F.Jr. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease // Clin. Auton. Res. — 2010. — Vol. 20. — P. 11–17.