

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Сойбназаров Орзу Эрназарович

Доцент кафедры Инфекционных болезней,

Маматова Муборак Нуруллатовна

и.о. профессора кафедры клинико-лабораторной

диагностики с курсом клинико-лабораторной

диагностики ФПДО, СамГМУ Узбекистан,

Нарзуллоева Дилобар Рахматуллоевна

Врач лаборант

Аннотация. Согласно холинергической гипотезе, болезнь Альцгеймера развивается из-за недостатка в головном мозге ацетилхолина -вещества, которое передаёт сигналы между нервными клетками.

Наиболее перспективным путем исследования холинергической системы является изучение ее патогенетического развития в структурно-функциональных органах. Такой путь позволяет установить корреляцию между развитием холинергической системы и структурно-функциональным совершенствованием органов и систем с одной стороны и с другой - дает возможность познавать физиологические основы функционирования холинергической системы у животных в разные возрастные сроки и изыскать пути направленного на нее воздействия.

Ключевые слова: синаптические связи, ацетилхолин, холинергической системы, нейромедиатор.

Актуальность темы. В настоящее время в мире насчитывается более 55 миллионов человек с деменцией, из которых более 60% проживают в странах с низким или средним уровнем дохода. Каждый год происходит почти 10 миллионов новых случаев деменции.

В настоящее время деменция занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей и возникновения у них зависимости от посторонней помощи. И, к большому сожалению, ни одно из лекарств так и не смогло выйти на рынок. Так что сейчас исследования новых лекарств для болезни Альцгеймера переживают сложный период, когда нужно менять парадигму и пересматривать взгляды на патогенез заболевания [12].

ВОЗ признает деменцию в качестве одной из приоритетных проблем общественного здравоохранения. В мае 2017 года Всемирная Ассамблея здравоохранения одобрила Глобальный план действий сектора здравоохранения по реагированию на деменцию на 2017-2025 годах. Для содействия мониторингу выполнения Глобального плана действий по деменции ВОЗ создала Глобальную обсерваторию по деменции (ГОПД) - информационный портал с обобщением национальных данных по 35 показателям борьбы с деменцией в рамках семи стратегических направлений реализации Глобального плана. В дополнение к Глобальной обсерватории ВОЗ организовала Платформу ГОПД для обмена опытом — коллекцию примеров передового опыта в области борьбы с деменцией, призванную стимулировать взаимное обучение и многосторонний обмен между регионами, странами и отдельными людьми в интересах активизации практических действий по всему миру [7, 13].

Расширенное нейропсихологическое исследование позволяет оценить структуру и степень когнитивного дефекта, вычленить типичные (или нетипичные) для болезни Альцгеймера симптомы. На додементной стадии предположить болезни Альцгеймера можно по характерным изменениям речевой и мнестической функций. Типичные нейропсихологические изменения при болезни Альцгеймера: это нарушения памяти, речи, оптико-пространственного гнозиса, нарушения целенаправленной деятельности, внимания, мышление и управляющие функции.

Для объяснения возможных причин заболевания предложены пять основные конкурирующие гипотезы:

1. Амилоидная гипотеза возникла после тщательного исследования пациентов, страдающих от болезни Альцгеймера. У них в мозге были обнаружены скопления дефектного белка - бета-амилоида, который появляется в организме из-за генетических мутаций.

2. Тау-гипотеза, Тау-белок - это вещество, которое чаще всего обнаруживается в нейронах центральной нервной системы.

3. Инфекционная гипотеза, которая в последние годы научное сообщество все чаще стало говорить об инфекционном происхождении болезни Альцгеймера.

4. Наследственные предпосылки, которые показали многочисленные исследования, что наследственность и болезнь Альцгеймера тесно связаны: если в предыдущих поколениях были случаи этого заболевания, то выше вероятность, что оно возникнет у потомков.

5. Холинергическая гипотеза, которая играет важную роль в развитии болезни среди выше представленных.

Согласно холинергической гипотезе, болезнь Альцгеймера развивается из-за недостатка в головном мозге ацетилхолина -вещества, которое передаёт сигналы между нервными клетками [13].

Ацетилхолин как классический нейромедиатор мотонейронов спинного мозга, преганглионарных нейронов вегетативной нервной системы, нейронов ряда отделов головного мозга. При болезни Альцгеймера метаболизм ацетилхолина нарушается и приводят к грубому нарушению функций мозга. А недостаток его во многом определяет клиническую картину опасной болезни Альцгеймера.

Цель научного исследования изучить каким образом во время онтогенеза формируются регулярные и точные синаптические связи в нервной системе. Вместе с тем наиболее перспективным путем исследования холинергической системы является изучение ее патогенетического развития в структурно-функциональных органах. Такой путь позволяет установить корреляцию между развитием холинергической системы и структурно-функциональным совершенствованием органов и систем с одной стороны и с другой - дает возможность познавать физиологические основы функционирования холинергической системы у животных в разные возрастные сроки и изыскать пути направленного на нее воздействия. Однако работ, посвященных выяснению формирования и характеристике холинергической системы у животных, мало.

В настоящее время разработаны несколько подходов к воспроизведению у млекопитающих животных состояния, моделирующего болезни Альцгеймера: исследование на старых животных и имитация нарушений, характерных для спорадической болезни Альцгеймера.

Очищенные препараты ацетилхолинэстеразы необходимы как для исследований механизма ферментативного катализа и природы активной поверхности фермента, так и для решений некоторых практических вопросов. В частности, препараты ацетилхолинэстеразы находят применение при оценке биологической активности новых инсектицидов и лекарств антихолинэстеразного действия. Ацетилхолинэстеразы в значительном количестве содержится в эритроцитах крови крупного рогатого скота [4].

Материалы и методы. Для оценки особенностей влияния эмоционального состояния на реализацию условного рефлекса использовали методику поведенческого контраста, позволяющего в рамках одной модальности подкрепления формировать эмоционально различные состояния путем резкого изменения состава и величины пищевого подкрепления по сравнению с первоначальной, которая использовалась при формировании условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции [8].

В частности, относительное изменение времени выполнения крысами побежек в ответ на изменение состава и величины подкрепления позволяет по показателям адаптивной перестройки ответа характеризовать успешность условнорефлекторной деятельности при 5-кратном увеличении или 5-кратном уменьшении состава гранулы из бычий крови и величины подкрепляющего стимула. Согласно информационной теории эмоций П.В.Симонова (1981), степень замедления выполнения рефлекторной пищедобывательной реакции при резком уменьшении величины пищевого подкрепления может служить мерой фruстрации или эмоционально-отрицательного состояния животного, приводящего в определенных условиях к развитию у него невротического состояния при отсутствия ожидаемого подкрепляющего стимула [8, 9]. В отличие от этого, повышение скорости реакции при резком увеличении величины пищевого подкрепления может рассматриваться как поведенческое проявление эмоционально положительного состояния [6].

Приобретенные формы поведения характеризовали по способности 6 белых (1, 2 групп) и 6 серых крыс разделенные (3, 4 групп) к формированию условнорефлекторных реакций на пищевое подкрепление. В качестве модели обучения на пищевом подкреплении использовали условнорефлекторную двигательную пищедобывательную реакцию, выработку которой проводили в экспериментальной камере, имеющей стартовое, целевое отделения разделенный на трудное темное S образное и освещенное прямое. У крыс формировали условнорефлекторную реакцию побежки к пище расположенной в целевых камерах. Условным сигналом начала реакции служило открывание дверцы. Подкреплением служило получение крысами 1 и 3 групп гранул из бычий крови весом 5 мг в темном S образном и освещенном прямом отсеке. А также крысам 2 и 4 групп было подкрепление хлебными гранулами с овощами весом 5 мг в темном S образном и освещенном прямом отсеке.

О степени выработки навыка судили по изменению общего времени выполнения целенаправленной реакции, а также отдельных ее компонентов.

Во всех опытах с обучением проводили визуальную регистрацию компонентов эмоционально-поведенческих реакций, сопровождающих формирование у крыс условнорефлекторной реакции: числа пассивных выходов из стартовой камеры, пассивных преодолений и подходов к полке в целевых отсеках в течение 30 дней.

В течение эксперимента, у белых крыс 1 группы по сравнению с дикими серыми крысами 3 группы отмечался более высокий уровень дискриминации эмоционально-положительного воздействия при встрече с гранулами изготовленных из парафина похожую на предедущие гранулы в светлом прямом

отсеке. Эмоциональное поведение крыс обеих групп выявлены с различной эмоциональной реактивностью к стрессовым воздействиям.

Это проявляется в уменьшении времени выполнения реакции и выражается в достоверно значимом увеличении абсолютного значения коэффициента дискриминации по сравнению с дикими серыми крысами. В то же время, при отсутствии пищи в темном S образном отсеке, где ранее были гранулы которые имели в 5 раз больше мясного состава, у белых крыс 1 группы отмечался состояние депрессии, подавленность, легкое раздражение и отсутствие желания пищедобывания и упадок психического тонуса.

Белые лабораторные крысы 2 группы при встрече с пустыми кормушками отказывались выполнять ранее сформированную целенаправленную пищедобывательную реакцию, что проявляется в увеличении времени выполнения реакции и, следовательно, выражается в достоверно значимом увеличении коэффициента дискриминации по сравнению с дикими серыми крысами 4 группы.

Данное поведение белых лабораторных крыс 2 группы свидетельствуют о том, что неправильно и неточно информированный условный сигнал о событиях утратил свойство пускового сигнала для организации поведенческого акта.

Все дикие серые крысы 3 и 4 группы выходя из темного S образного отсека сразу же направились к светлому прямому отсеку где были гранулы изготовленные из парафина похожие на предедущие гранулы. Дикие серые крысы 4 группы долго остались в светлом прямом отсеке.

Но у диких серых крыс 3 группы которые подкармливались целый месяц бычий кровью после такого эмоционального стресса не наблюдались психические отклонения. Через минуту дикие серые крысы 3 группы активно собирались у трудного S образного темного отсека и с уверенностью ждали следующего пищевого подкрепления, хотя этот отсек был еще пустым.

Полученные факты свидетельствуют о существенных различиях в способности к одинаковому обучению, в характере перестройки условнорефлекторных реакций у четырех групп крыс разного вида и образа жизни с различной эмоциональной реактивностью к стрессу.

Многими зарубежными учеными было обнаружено при исследованиях наличие таких характерных признаков болезни Альцгеймера, как амилоидные бляшки и микрофибриллы у старых кошек и собак, а у лабораторных животных было обнаружено нарушение холинергической системы мозга и связанные с этим когнитивные нарушения.

Ноотропные препараты составляют особую группу нейропсихотропных препаратов, специфический эффект которых определяется способностью улучшать процессы обучения и памяти, когнитивные, интеллектуальные

функции как у здоровых лиц, так и в особенности нарушенные при различных заболеваниях. В зарубежной литературе как синоним ноотропные препараты иногда используется термин «усилитель когнитивных функций» cognition enhancers [2, 10].

Согласно международной классификации МКБ-10, ноотропные препараты применяют при болезнях класса V «Психические расстройства и расстройства поведения». Они используются при старении организма; психоорганических синдромах нейродегенеративного или сосудистого генеза (сенильная деменция, в том числе болезнь Альцгеймера); при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, в том числе при инсультах и энцефалопатиях; после черепно-мозговых травм, нейроинфекций; при остром и хроническом утомлении, синдроме хронической усталости, при стрессе, болевых синдромах; при заболеваниях, вызванных длительным приемом алкоголя и наркотиков, терапией анксиолитиками, антидепрессивными средствами и другими депрессантами ЦНС; при астеническом, астено-депрессивном и депрессивном синдромах, невротических расстройствах, вегето-сосудистой дистонии, головокружении; для профилактики укачивания.

К ноотропным препаратам относятся вещества с различными химическими строениями и механизмом действия.

Инъекционные модели болезни Альцгеймера подразумевают введение токсичных веществ, наличие которых характерно для болезни Альцгеймера, либо введение веществ, имитирующих нарушения, характерные для болезни Альцгеймера, вызывающих гибель холинергических нейронов, либо блокаду холинергических нейронов, например, скополамином.

Учитывая тот факт, что важным патогенетическим фактором болезни Альцгеймера является дефицит холинергической синаптической передачи, в качестве одного из методов моделирования когнитивной патологии, наблюдающейся при этом заболевании, применяется хроническое введение скополамина [5].

Важным патогенетическим фактором болезни Альцгеймера является дефицит холинергической синаптической передачи. Для наблюдения патогенетического процесса болезни Альцгеймера выбрали метод хронического введение скополамина на взрослых самцов белых (лабораторных) и серых крысах (диких), разделенных на 3 группы по 3 головы.

В течение 2-х недель белым и серым крысам 1 группе внутрибрюшинно ежедневно вводили 0,9% раствор NaCl, белым и серым крысам 2, 3 групп вводили скополамин по 1мг/кг в день внутрибрюшинно. После обучения условного рефлекса избегания от сильного освещения и шума крысы первой

группы сохранили способность избегать стрессовые факторы. А у белых и серых крыс 2, 3 группы появились признаки когнитивной патологии.

После 14 дня 7 дней белым и серым крысам 1, 2 группы вводили 0,9% растворов NaCl. Белым и серым крысам 3 группы вводили внутримышечно пирацетам по 5 мл 20 % ного раствора. У белых и серых крыс 2 группы остались признаки когнитивной патологии из-за блокады холинергических нейронов. У серых крыс 3 группы которым вводили внутримышечно пирацетам, через сутки появились активные движения, основанные на активации холинергической системы. А у белых крыс 3 группы которым вводили внутримышечно пирацетам, на вторые сутки наблюдалось медленные развитие комплекса взаимосвязанных процессов холинергической системы. Медленные развитие комплекса взаимосвязанных процессов холинергической системы у белых лабораторных крыс можно объяснить с тем что они из одной родственной линии.

А так же наблюдали нарушения памяти у лабораторных белых мышей разделенных на 3 группы после длительной алкоголизации. Мыши отдельно сохранялись по возрасту. Этанол вводили взрослым мышам с 9-месячного возраста, половозрелым мышам 3-месячного возраста и мышам 1-месячного возраста в течение 7 недель с питьевой водой (в виде 15% раствора). Среднесуточное потребление этанола одной мышью составляет 0,58–0,63 мл/сутки в пересчете на абсолютный спирт. У всех подопытных мышей в основном наблюдались нарушение двигательной функции конечностей.

После семи недельной алкоголизации у мышей 1, 2 и 3 групп сильно связали задние конечности алюминиевой проволокой. Наркотические и токсические свойства этанола привело к нарушениям памяти и нечувствительность к болевым ощущениям у подопытных мышей. Через 3 часа мышам 1, 2 и 3 группы ввели пирацетам по 1 мл 20 % ного раствора с помощью туберкулиновой тонкой иглой интрацеребрально без наркоза. Через 20-30 минут у мышей 1 группы после интрацеребральной инъекции быстро появились чувствительность к болевым ощущениям, которые старались освободить связанные задние конечности от алюминиевой проволоки и сильно издавали писк. У мышей 2 группы через 40-50 минут после интрацеребральной инъекции стало появляться болевые ощущения и они старались освободить связанные задние конечности. У взрослых мышей 3 группы примерно около часа чувствительность наступила очень медленно. Взрослые мыши 3 группы вели себя очень агрессивна, кусали ранее фиксированные конечности после освобождения от проволоки и обработки ран. Разные развитие комплекса взаимосвязанных процессов холинергической системы у мышей можно связать с возрастом.

С целью изучения механизмов пространственной ориентации и памяти подопытных крыс и выявлением путей фармакологического воздействия на них выбрали метод лабиринта Морриса [3, 10].

Лабиринт Морриса представляет собой круглый бассейн, заполненный непрозрачной водой, в которую погружена небольшая «безопасная платформа», невидимая животному. В литературе описано много вариантов режима эксперимента в исследованиях на мышах и крысах с использованием лабиринта Морриса, при этом бассейн обычно имеет размер 200 см x 40 см. Бассейн заполняется непрозрачной водой (например, подбеленной молоком) при температуре 26–28 °C. В бассейн помещается круглая керамическая платформа высотой 14 см.

Мы выбрали метод хронического введение скополамина на взрослых самцов белых (лабораторных) и серых крысах (диких), разделенных на 3 группы по 3 голов. Для данного эксперимента провели отбор самых активных лабораторных животных и провели процедуру обучения их в бассейне с платформой расположенный на 1 см выше уровня воды.

Режим с предварительным ознакомлением применяется, когда в задачу исследования входит выявление роли той или иной медиаторной системы (в частности холинергической) в реализации эффекта изучаемого вещества. В этом случае введение блокатора соответствующей медиаторной системы ведет к ухудшению обучаемости. При введении на этом фоне 20 % пирамидам можно выявить нормализующий эффект вещества и таким образом установить роль данной медиаторной системы в реализации эффекта изучаемого соединения и его антиамнестический эффект.

Регистрируется время, прошедшее от момента пуска крыс в воду до влезания на платформу. крыс опускают в воду в 3-х различных точках, расположенных на противоположной по отношению к платформе половине бассейна. Раствор пирамидата вводили крысам 2 и 3 группы перед началом изучения в каждый из двух дней исследования. Для получения амнезии по описанной выше схеме использовали скополамин в дозе 0,6 мг/кг нарушающее процесс обучения. На 3-й день эксперимента платформу убрали и подопытных крыс однократно помещали в бассейн на 60 с. Дикие крысы самки во всех попытках находить платформу были первыми. После диких крыс самок приплывали к платформе белые крысы самки. Последними приплыли лабораторные белые крысы.

А также провели очень простой эксперимент для выяснения спектра действий пирамидата в малых дозах на мелких рыб золотушек в лабиринте с пищевым отсеком. После оглушения похлопыванием с двух сторон мелкие рыбы с размером 5 см которые были без сознания в течение нескольких секунд

заново оживили и активно стали плавать после вливания в воду 10 мл 20 % го пирацетама. Они были частично дезориентированы в знакомой для них пространстве. Двум рыбам ввели по 5 мл 20 % го пирацетама орально. Эти две рыбы спокойно направились к лабиринту с пищевым отсеком и преодолели препятствий.

1. Здесь встречаются серьезные методические трудности. Потеря связей представляет собой обычное явление в мозге при его повреждении или заболевании, так что не приходится сомневаться в том, что нейроны центральной нервной системы подвергаются изменением после частичного разрушения их синаптических входов. При этом, в частности, меняется реакция на введение фармакологических веществ [1].

Главным недостатком данных моделей является то, что они неполноценно отражают реальную картину заболевания. В отличие от болезни Альцгеймера, когда происходит медленное развитие комплекса взаимосвязанных процессов, в данном случае развитие патогенных процессов происходит резко и быстро и, что наиболее существенно, воспроизводится один компонент патологии, характерной для болезни Альцгеймера.

Будучи лишены синапсов путем денервации, волокна скелетной мышцы позвоночных формируют новые хеморецепторы и повышенную чувствительность к медиатору, ацетилхолину. Вместо того чтобы концентрироваться в синаптической области, дополнительные холинорецепторы появляются по всей поверхности нейрона и мышцы; этим объясняется повышение чувствительности. Распределение хеморецепторов на мышечной мембране регулируется степенью мышечной активности, а также какими-то неизвестными дополнительными факторами. Повышение чувствительности развивается параллельно со способностью мышечных волокон приобретать иннервацию, но причинная связь между этими двумя явлениями не установлена. Нервно-мышечное соединение служит полезной моделью для изучения механизмов синаптической передачи между нейронами высших центров. Точно так же анализ изменений, которые происходят в денервированной мышце, способствует пониманию общих процессов появления и исчезновения нервных связей.

Выводы. В опытах с обучением на пищевом подкреплении выявлено более медленное формирование условнорефлекторной двигательной пищедобывательной реакции у лабораторных белых крыс, чем у диких серых крыс. Данная методика дает основание для суждения о степени адекватного реагирования подопытных крыс на это стрессовое изменение.

Так, денервированная мышца млекопитающего оказывается примерно в 1000 раз чувствительнее к своему медиатору ацетилхолина, чем нормально

иннервированная, если ацетилхолин вносится в омывающий раствор или вводится в мышечную артерию [11]. Повышение хемочувствительности не ограничивается физиологическим медиатором ацетилхолина, а распространяется на целый ряд химических агентов. Мышца даже становится более чувствительной к растяжению или давлению. Потенциалы действия в денервированной мышце тоже изменяются, становясь более устойчивыми к ядовитым веществам.

Повышение чувствительности в денервированной мышце объясняется изменением распределения холинорецепторов. Нанесение ацетилхолина на денервированному мышцу дает совсем иной результат, чем в нормальной мышце. После блокады нерва хемочувствительность возрастает день за днем, пока, наконец, примерно через неделю чувствительность к ацетилхолину не станет почти равномерной по всей поверхности мышцы.

Блокируя механическим путем импульсы в нервах мышцы крысы местноанестезиющим или токсическим препаратом полностью лишает мышцу активности, поскольку двигательные импульсы не проходят через блокированный область. в ответ на тестирующее раздражение нерва, нанесенное дистальнее места блока, наблюдается обычное мышечное сокращение. Тем не менее через некоторое время после блокады мышцы приобретают повышенную чувствительность.

Уровень спонтанной активности при этом ниже, чем тот, который требуется, чтобы ослабить влияние денервации на распределение холинорецепторов. Остается вопрос о том, не поступают ли по нервам к мышце помимо медиаторов какие-то вещества, которые поддерживают ее нормальное состояние.

Проведенные исследования по определению содержания ацетилхолина и активности ацетилхолинэстеразы в тканях головного мозга у крыс и мышей не позволяют более цельно и разностороннее представить закономерности формирования и роль холинергической системы у животных, которые показывают разные результаты зависимо от факторов риска как возраст, пол и генотип.

Таким образом, как исходная иннервация, так и реиннервация происходят на фоне повышенной чувствительности мышцы. Вполне возможно, однако, что сама по себе повышенная чувствительность представляет собой лишь внешнее проявление какого-то неизвестного процесса, который делает мышцу восприимчивой к иннервации. Ряд опытов показывает, что формирование синапса не зависит от самого холинорецептора, по крайней мере от той его части, с которой связываются ядовитые вещества. В самом деле, реиннервация денервированных мышц крысы или рыбы происходит и в присутствии токсинов.

Использованные литературы:

1. Бобкова Н.В., Нестерова И.В., Нестеров В.В. Состояние холинергических структур переднего мозга у бульбэктомированных мышей. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 2001. - Т. 131. - № 5. - С. 507-511.
2. Воронина Т.А. Перспективы применения препаратов с ноотропным, нейропротективным действием. В сб. Фундаментальные проблемы реаниматологии. - Том IV. - М., 2005. - С. 84-113.
3. Воронина Т.А., Гарibova Т. Л., Хромова И.В. Диссоциация антиамнестического и противогипоксического эффектов у ноотропных и противогипоксических препаратов. Фармакол. и токсикол., 1987. - № 3. - С. 21-23.
4. Игнатьев Н.Г., Лысов В.Ф. Развитие системы ацетилхолин-холинэстераза в печени и поджелудочной железе телят // Матер. Междунар. научн. конф., посвящ. 125-летию академии. Казань: КГАВМ, 1998. - С. 178-180.
5. Островская Р.У., Фирова Ф.А., Трофимов и соавт. Последействие амнестического эффекта скополамина у крыс и его коррекция пирацетамом. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1995, Т. 119, № 4, С. 372-374.
6. Маматова М.Н. Моноспецифик антирабик гипериммун зардоб//Тиббиётда янги кун» Илмий журнал. 2023, № 4 (54).
7. Официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения. 2017. [Эл.ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/ru/> 2017. Семенова Т.П. Оптимизация процессов обучения и памяти. Диссерт. Пущино, 1992, 254 с.
8. Маматова М.Н. Study of the biological properties of rabies by the method of diagnosis of the "Gold standard" // Scientific Journal, Colden Brain. -2024, Volum 2 (4).
9. Mamatova M.N. Biological properties of rabies virus and immunogenicity of oral antirabic vaccines in granules // Journal. American Journal of Medicine and Medical Sciences. 09.12. 2022. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
10. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods. 1984, V. 11, P. 47-60.
11. Vogel H.G. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2008.
12. Spinney L. The foggetting gene. Nature 510, 05 June 2014, P-26-28.
13. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/ru/> 2018.