

В. РАДИШ, І. СТУПНИЦЬКА,
М. КУЧЕРЕНКО, О. ПЛАХТА, О. МАКАРЕНКО,
Е. ГАСУЛЬ, Д. МАКСИМІВ, Я. ЧЕРНИК

Львівський національний університет ім. Івана Франка

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ АДЕМЕНТ І ЙОГО НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ФРАКЦІЙ НА РОЗВИТОК НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У МУТАНТІВ *DROSOPHILA MELANOGASTER*



Досліджено нейропротекторні та нейроактиваторні властивості препарату Адемент. Показано вплив препарату Адемент і його низькомолекулярних фракцій (9–10, 4–6 і 1–2 Да) на динаміку появи нейродегенерацій, життєздатність та тривалість життя мутантів Drosophila melanogaster зі змінами структур головного мозку. Встановлено, що Адемент як нейропротектор приводить до затримки розвитку нейродегенеративних змін на 10–15 днів та збільшення тривалості життя особин на 14 %. Жодна з проаналізованих низькомолекулярних фракцій препарату не виявила кращого ефекту на ці показники, ніж його загальна фракція. Слід також зазначити, що застосування Адементу як нейроактиватора в комплексі з іншими препаратами за схемою нейропротектор + нейроактиватор + нейроретардатор є більш ефективним, оскільки в цьому випадку поява нейродегенеративних змін в мозку мутантів відтермінується залежно від генотипу лінії до 20–27 днів, а середня тривалість життя збільшується на 10–33 %.

© В. РАДИШ, І. СТУПНИЦЬКА, М. КУЧЕРЕНКО,
О. ПЛАХТА, О. МАКАРЕНКО, Е. ГАСУЛЬ,
Д. МАКСИМІВ, Я. ЧЕРНИК, 2005

ISSN 0564–3783. Цитология и генетика. 2005. № 4

Вступ. Фармакотерапія, яка застосовується в даний час для терапії хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних захворювань, недостатньо ефективна і нерідко супроводжується побічною дією препаратів та ускладненнями [1–3]. В останнє десятиліття прослідковується «біологізація» в пошуку нових лікарських засобів, оскільки в живих організмах виявлено ендегенні сполуки, які володіють вираженою фармакологічною активністю [4–7]. Відомо [6], що реакція нейронів на стресову дію супроводжується певними процесами: гіперплазією мембранних структур, зміною стану рецепторів мембран і трансмембранного транспорту нейромедіаторів, утворенням біологічно активних речовин захисного характеру. Встановлено, що в пошкоджених тканинах мозку утворюються травмотрофічні речовини, які прискорюють процес відновлення функції пошкоджених нейронів [8].

Групою авторів [2, 5, 6, 8] був отриманий ряд нейротропних лікарських засобів при моделюванні різних органічних уражень головного мозку. Так, препарат Церебрал виділений з тканин мозку тварин за умов індукції геморагічного інсульту, а препарат Адемент з крові пацієнта з хворобою Альцгеймера на стадії ремісії після базової традиційної терапії [6]. Авторами було встановлено, що в результаті моделювання геморагічного інсульту в субстанції підвищується вміст амінокислот у пептидовмісному фрагменті за рахунок зниження їх у фракціях вільних амінокислот та білків [8]. Виявилось, що Адемент містить низькомолекулярні пептиди (300–600 Да) і за кількістю різних амінокислот у пептидній та вільній формі значно відрізняється від Церебралу, що пояснюється відмінністю умов моделювання [5]. Проведено дослідження [6, 7], де показана висока фармакологічна ефективність аутоплазми і Адементу, індивідуальних засобів впливу на атрофічний процес, які використовували в період загострення хвороби [6, 7]. Для виявлення найбільш ефективних в терапевтичному відношенні складових загальна фракція препарату Адемент була розділена гелхроматографічно на шість низькомолекулярних фракцій з наступною молекулярною масою: фракція 1 — 10–15 Да; фракція 2 — 9–10 Да; фракція 3 — 7–8 Да;

Таблиця 1

Динаміка появи нейродегенеративних змін у мутантів по Х-хромосомі в контролі та при дії препарату Адемент

Вид дослід. лінія	Вік мух, дні після вильоту						
	1	3	5	7	10	15	20
Контроль							
Oregon	N	N	N	N	N	N	N
sws	M	M	M	M	M	M	M
76-15	M	M	M	M	M	M	M
2-14	N	M	M	M	M	M	M
28-11	N	M	M	M	M	M	M
Адемент							
Oregon	N	N	N	N	N	N	N
sws	N	N	N	N	N	M	M
76-15	N	N	N	N	п	п	п
Фракція 2							
Oregon	N	N	N	N	N	N	N
sws	—	1N/8M	M	M	M	M	M
76-15	N	3N/3M	п	п	M	M	M
2-14	N	N	N	—	3N/3M	M	M
28-11	N	N	5N/3M	п	п	M	M
Фракція 4							
Oregon	N	N	N	N	N	N	N
sws	—	3N/3M	4N/1M	—	M	M	M
76-15	N	N	N	N	п	п	M
2-14	10N/1M	N	N	N	п	M	M
28-11	N	—	N	N	M	M	M
Фракція 6							
Oregon	N	N	N	N	N	N	N
sws	N	N	N	N	N	M	M
76-15	N	N	2N/3M	N	M	M	M
2-14	N	N	п	п	M	M	M
28-11	N	N	N	N	N	M	M

Примітка. Тут і в табл. 2: N — норма, фенотип дикого типу; M — мутантний фенотип (наявність вакуолей); п — поодинокі плями.

Таблиця 2

Динаміка появи нейродегенеративних змін у мутантної лінії 3-15-6 *D. melanogaster* в контролі та при дії фракцій Адементу

Фракція Адементу	Вік мух, дні після вильоту					
	1-15	20	22	25	28	30
2	N	N	3N/2M	—	п	M
4	N	N	—	п	п	M
6	N	N	N	M	M	M
Контроль	N	M	M	M	M	M

фракція 4 — 4-6 Да; фракція 5 — 2,5-4 Да; фракція 6 — 1-2 Да.

Виникла потреба проаналізувати нейропротекторну і нейроактиваторну дію препарату Адемент, а також доцільність його роз-

ділення на низькомолекулярні фракції. З цією метою нами були проведені дослідження на модельній тест-системі — нейродегенеративних мутантах *Drosophila melanogaster* [9, 13, 14].

Метою даної роботи було дослідити вплив препарату Адемент і його низькомолекулярних фракцій на динаміку появи змін у структурі мозку та показники тривалості життя нейродегенеративних мутантів.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження служили мутанти зі змінами структур головного мозку *D. melanogaster*, яких отримали індукцією етилметансульфонатом [9, 16]. Для дослідів використали музейний мутант swiss cheese (sws) [17] і три одержані нами лінії *D. melanogaster*, дегенерації мозку яких викликалися мутаціями в хромосомі 1 (28-

11; 76-15; 2-14, 61-7), і лінія (3-15-6), що несе мутацію у хромосомі 3. Контролем служила лінія дикого типу Oregon. Дрозофіл утримували на стандартному середовищі при оптимальній температурі 23–25 °С [18]. В роботі аналізували дію тотального препарату Адемент та його фракцій — 2, 4, 6-ї. Препарат вносили в середовище, перераховуючи концентрацію вищої добової дози для людини на масу середовища (100 г) для дрозофіли [15]. Для виготовлення гістологічних зрізів головного мозку за методом Джагера і Фішбаха [19] використовували мух у різні вікові періоди (від 1 до 30 днів). Отримані гістологічні препарати аналізували під мікроскопом Laboval-3 Carl 2 Zeiss-Jena в ультрафіолетовому світлі, при збільшенні 12×40. Для побудови кривих виживання [18] закладали серії пробірок по 20 самців у

кожній. Аналізували по 10 пробірок кожної лінії з фіксацією виживання досліджуваних особин. На основі отриманих результатів визначали показники середньої (S50) та максимальної тривалості життя (МТЖ).

Результати дослідження та їх обговорення. В попередніх наших роботах [12, 15] було проаналізовано вплив ряду нейропротекторів та біологічно активних речовин на розвиток нейродегенеративних процесів у мутантів *D. melanogaster* зі змінами структур головного мозку і показано позитивну їх дію на відтермінування дегенеративних змін у мозку мутантів. Подібний ефект був виявлений при використанні препарату Адемент як нейропротектора.

В табл. 1 наведено динаміку появи змін у тканинах головного мозку досліджуваних ліній *D. melanogaster* в нормі та при дії Аде-

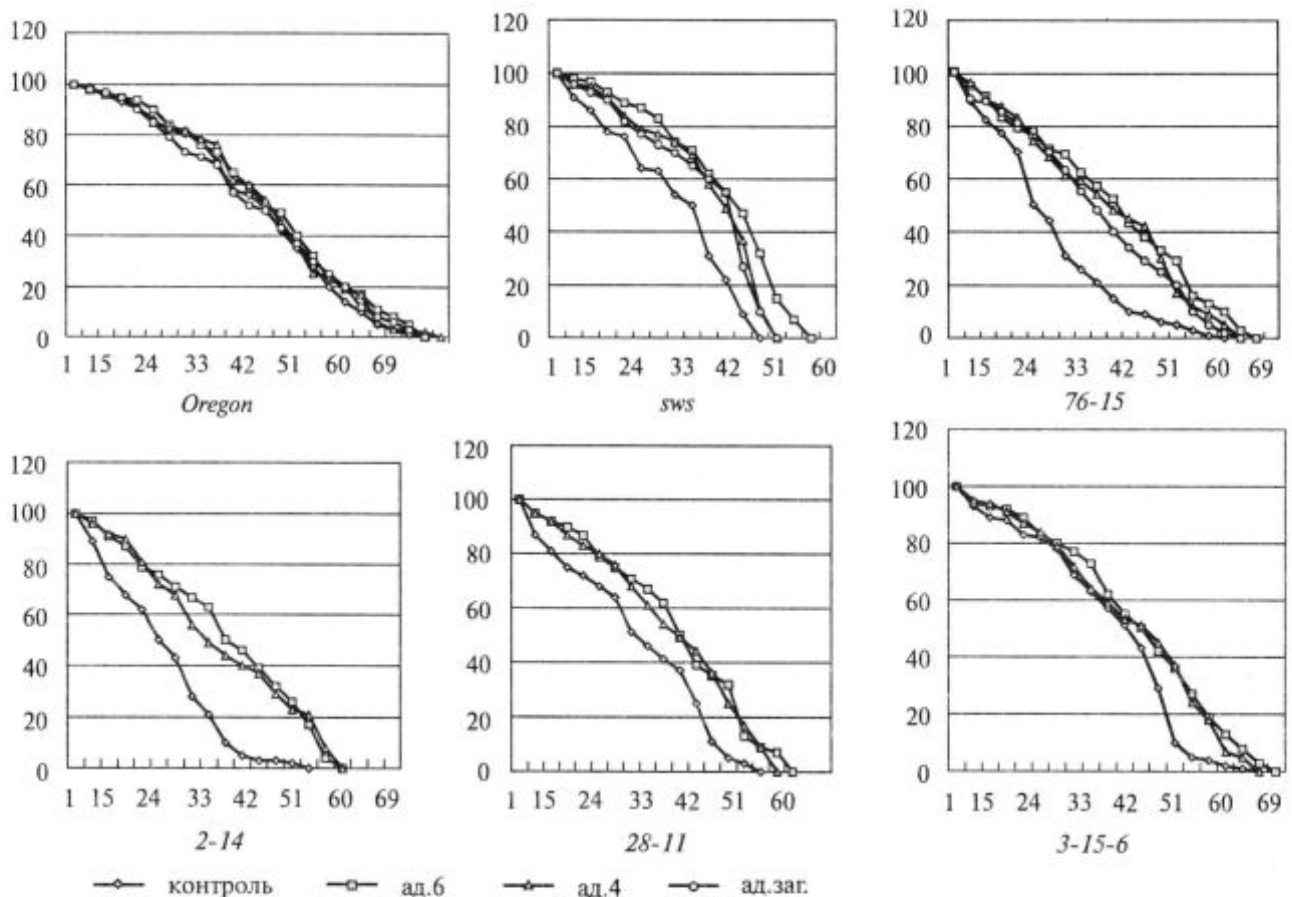


Рис. 1. Криві виживання мутантів *D. melanogaster* в контролі та при дії препарату Адемент: по вертикалі — кількість мух; по горизонталі — дні

Таблиця 3

Параметри тривалості життя *D. melanogaster* на нормальному середовищі та з додаванням фракцій Адементу

Лінії	Контроль		Адемент 6		Адемент 4		Адемент (загальна фракція)	
	S ₅₀	МТЖ	S ₅₀	МТЖ	S ₅₀	МТЖ	S ₅₀	МТЖ
Oregon	43 ± 1,53	72 ± 1,53	43 ± 1,36	72 ± 1,20	43 ± 0,54	72 ± 2,03	45 ± 1,3	72 ± 2,03
sws	30 ± 1,23	42 ± 0,73	34 ± 1,11	51 ± 0,60	34 ± 1,14	45 ± 0,73	23 ± 1,6	48 ± 0,5
76-15	21 ± 0,63	57 ± 1,53	37 ± 0,73	63 ± 1,12	34 ± 3,60	60 ± 1,2	27 ± 1,2	65 ± 2,1
2-14	21 ± 0,75	48 ± 2,03	33 ± 1,05	54 ± 0,73	29 ± 1,07	54 ± 0,6	—	—
28-11	28 ± 1,12	51 ± 1,20	36 ± 0,58	57 ± 0,60	35 ± 0,80	54 ± 1,2	—	—
3-15-6	37 ± 0,66	60 ± 1,99	39 ± 0,87	63 ± 1,73	43 ± 1,12	63 ± 1,2	—	—

Примітка. S₅₀ — день життя імаго, коли залишилися живими 50 % мух; МТЖ — максимальна тривалість життя.

менту і його фракцій. На основі аналізу гістологічних зрізів препаратів головного мозку мух дикого типу Oregon змін у морфології мозкових тканин при впливі препарату Адемент та його фракцій не було виявлено. У мутантних ліній встановлено кореляцію між застосуванням препарату Адемент і затримкою появи нейродегенеративних змін. У описаного в літературі мутанта sws, який характеризується ранньою появою нейродегенерації (на 1-й день після вильоту мух), обширним апоптозом і швидким відмиранням особин [17], після застосування загальної фракції Адементу спостерігалась затримка появи мутантного фенотипу до 15-го дня стадії імаго. Аналогічний ефект був отриманий при дії низькомолекулярної фракції 6. Для лінії 76-15, у якої в нормі зміни в структурах мозку теж відбуваються відразу на 1-й день після вильоту мух, найбільш ефективними для відтермінування появи вакуолей (до 10 днів) виявились загальна фракція препарату та низькомолекулярні фракції 4 і 6. Для мутантів 2-14 та 28-11 в нормі характерна поява нейродегенеративних змін у мозку на 3-й день життя імаго. Найбільш дієвими для лінії 2-14 виявились низькомолекулярні фракції 2 і 4 (мутантний фенотип проявлявся на 10-й день), а для лінії 28-11 — фракція 6 (мутантний фенотип проявлявся на 15-й день після вильоту імаго).

Мутантна за хромосомою 3 лінія 3-15-6 характеризується пізнім розвитком дегенеративних змін (на 20-й день життя імаго), що відрізняє її від проаналізованих мутантів по Х-хромосомі. На цю лінію фракції

подіяли практично однаково — затримка розвитку дегенерації становила 5—6 днів (табл. 2).

Таким чином, на основі проведених експериментів показано позитивний ефект тотального препарату Адемент на затримку розвитку нейродегенеративних процесів і тривалість життя. Щодо низькомолекулярних фракцій препарату, то їх вплив проявлявся по-різному у мутантних ліній з різним генотипом.

На рис. 1 та табл. 3 приведені криві виживання та показники тривалості життя мутантів під впливом Адементу та його фракцій 4 і 6, з яких видно, що використання препарату Адемент та його окремих фракцій не впливало на характер кривої виживання та показники тривалості життя у лінії дикого типу Oregon. Найбільш ефективною для збільшення виживання і показників як середньої, так і максимальної тривалості життя виявилась фракція 6. Особливо наглядно це прослідковується для ліній з раннім розвитком нейродегенеративних процесів, а саме мутантів по Х-хромосомі sws, 76-15, 28-11 та 2-14. У цих ліній під дією даної фракції максимальна тривалість життя збільшилась на 6—9 днів, а показник S₅₀ — 4—16. У лінії 2-14 ефект від застосування фракцій 4 і 6 був однаковим. Фракція 4 порівняно з фракцією 6 вплинула краще на показник S₅₀ у лінії 3-15-6, де він зріс на 6 днів. Таким чином, тотальний препарат Адемент та його низькомолекулярні фракції забезпечують відтермінування появи нейродегенеративних змін, підвищують життєздатність мутантних особин, а та-

кож збільшують тривалість життя, про що свідчать криві виживання.

У проведених дослідженнях Адемент і його фракції впливали на початкові стадії нейродегенеративних змін, віддаляючи їх, тобто Адемент виявляв свою нейропротекторну дію. Однак в процесі розвитку нейродегенерації порушується не один, а декілька життєво важливих механізмів, тому поодинокі дії препаратів є недовготривалою і односторонньою. У зв'язку з цим активно ведуться пошуки найбільш ефективних комбінацій препаратів з механізмами дії — нейропротекція, нейроактивація, нейроретардація [10—12]. В зв'язку з тим, що Адемент проявляє себе не лише як нейропротектор, який забезпечує затримку процесів розпаду нейронів та їх часткову регенерацію, але й як нейроактиватор — відновлює енергообмін в нервових клітинах і сприяє розростанню нових відростків нейронів та утворенню нових зв'язків [8, 20], ми дослідили його як нейроактиватор. Для цього нами була розроблена схема дослідження поетапного впливу препаратів з внесенням їх у середовище через кожних 5 днів (рис. 2) [12]. Принцип досліду полягав у тому, щоб на тих самих особинах перевірити ефективність дії препарату Адементу як нейроактиватора зокрема, а також у



Рис. 2. Схема дослідження комбінованого поетапного впливу препаратів на мутантів *D. melanogaster*. N — фенотип дикого типу; М — мутантний фенотип; +++ — пориста структура; ++ — великі отвори по всій структурі мозку; + — поодинокі зони дегенерації

комбінації нейропротектор + нейроактиватор + нейроретардатор. Як нейропротектор використовували церебролізін, як нейроактиватор — Адемент, як нейроретардатор, який припиняє надмірне розростання відростків нейронів, застосовували німотоп (табл. 4)

Таблиця 4

Фенотиповий прояв мозку досліджуваних мутантів після поетапного впливу препаратів

Лінія	Препарати	Фенотип мозку мутантів				
		Дні				
		5	10	15	22	27
Oregon	+ H ₂ O + H ₂ O + H ₂ O	N	N	N	N	N
	+ H ₂ O + Адемент + H ₂ O	N	N	N	N	N
	+ Церебролізін + Адемент + німотоп	N	N	N	N	N
2-14	+ H ₂ O + H ₂ O + H ₂ O	M++	M+++	M+++	M+++	M+++
	+ H ₂ O + Адемент + H ₂ O	M++	M+	M++	M+++	M+++
	+ Церебролізін + Адемент + німотоп	N	N	N	N	M++
76-15	+ H ₂ O + H ₂ O + H ₂ O	M++	M+++	M+++	M+++	M+++
	+ H ₂ O + Адемент + H ₂ O	M++	M+	M++	M+++	M+++
	+ Церебролізін + Адемент + німотоп	N	N	N	N	M+/N
61-7	+ H ₂ O + H ₂ O + H ₂ O	M+	M++	M+++	M+++	M+++
	+ H ₂ O + Адемент + H ₂ O	M+	M+	M++	M+++	M+++
	+ Церебролізін + Адемент + німотоп	N	N	N	M+/N	M++

Примітка. N — фенотип дикого типу; М — мутантний фенотип; +++ — пориста структура (2-14, sws-отвори по всій структурі); ++ — великі отвори розкидано по всій структурі мозку; + — поодинокі отвори де-не-де.

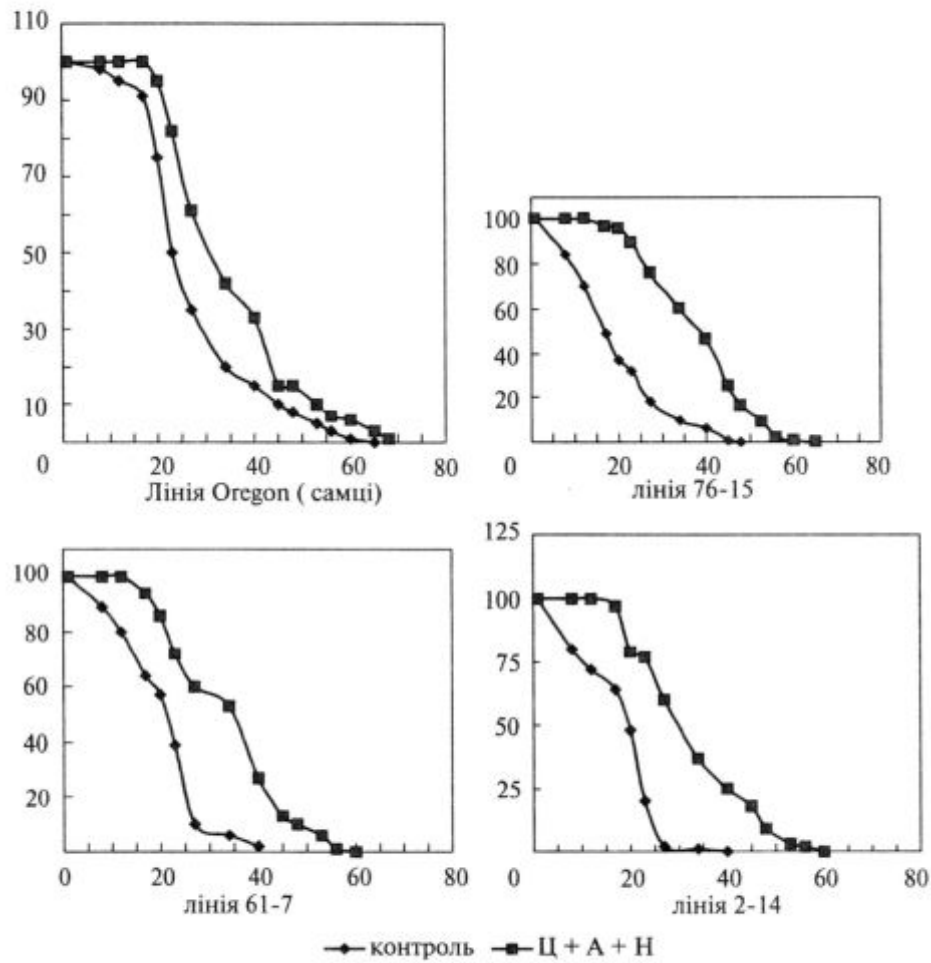


Рис. 3. Криві виживання самців нейродегенеративних мутантів *D. melanogaster* після впливу препаратів в комбінації церебралізину + Адемент + німотоп: по вертикалі — проц. виживання; по горизонталі — дні

На першому етапі при додаванні H_2O мутантний фенотип проявлявся вже на 1-й день вильоту імаго (I) (рис. 2). Після внесення Адементу як нейроактиватора без попередньої нейропротекції спостерігали появу нейродегенеративних змін на 10-й день життя особин (II) всіх ліній, але в меншій кількості порівняно з контролем. І лише у випадку, коли Адемент застосовували в комплексі з нейропротектором і нейроретардатором в послідовності церебралізину + Адемент + німотоп, нейродегенеративні зміни в структурі мозку всіх досліджуваних мутантів не простежувались до 22—27-го дня залежно від генотипу (табл. 4).

Були побудовані криві виживання досліджуваних мутантів, на основі яких визначали параметри тривалості життя без впливу пре-

паратів та після поетапної дії церебралізіну, Адементу та німотопу (рис. 3). Виявлено, що після впливу препаратів максимальна тривалість життя збільшилась на 10—33 %. Відмирання 50 % особин (S_{50}) після дії препаратів відтермінувалось на 8—18 днів, без дії препаратів половина мутантних особин відмирала впродовж 17—22 днів, а після впливу церебралізіну в комплексі з Адементом і німотопом таке відмирання відбувалось на 23—35-й день. Цікавим виявилось те, що у особин усіх ліній після дії препаратів значно підвищилась життєздатність. На кривих виживання спостерігалось характерне плато — підвищена живучість самців до 20-го дня (рис. 3).

Вважають, що один день життя мухи прирівнюється до двох років життя людини.

У отриманих нами мутантів спостерігається ранній розвиток дегенерацій — зміни проявляються вже на 1—3-й день. Слід зазначити, що при використанні Адементу як нейроактиватора його вносили на 5-й день після вильоту імаго, в цей час в мозку мутантів вже прогресували дегенеративні процеси і ефект цього препарату був незначним. Коли на ранніх етапах розвитку дегенерацій застосовувався нейропротектор, дія Адементу з наступною корекцією нейроретардатором забезпечувала відтермінування появи нейродегенеративних змін до 22—27 днів.

Таким чином, ми виявили, що використання Адементу як нейроактиватора в комплексі з нейропротектором і нейроретардатором є більш ефективним.

Висновки. На основі дослідження впливу препарату Адемент і його низькомолекулярних фракцій (2, 4 і 6) встановлено, що досліджувані фракції Адементу істотно не впливають на особин дикого типу, але збільшують тривалість життя мутантів на 3—9 днів. Вплив окремих низькомолекулярних фракцій препарату Адемент залежить від генотипу мутантної лінії: фракція препарату 6 показала виразну перевагу над фракцією 2 і 4 для відтермінування нейродегенерацій у ліній 76-15, sws та 28-11 з раннім розвитком нейродегенеративних змін. Жодна з проаналізованих фракцій Адементу не виявила кращого ефекту на відтермінування появи нейродегенерацій, ніж тотальний препарат, який проявив нейропротекторні властивості і затримував появу змін у мозку до 10—15 днів після вильоту імаго. Слід також зазначити, що застосування Адементу як нейроактиватора в комплексі з іншими препаратами за схемою нейропротектор + нейроактиватор + нейроретардатор є більш ефективним, оскільки в цьому випадку поява нейродегенеративних змін в мозку мутантів відтермінується залежно від генотипу лінії до 20—27 днів, а середня тривалість життя збільшується на 10—33 %.

SUMMARY. Neuroprotective and neuroactivative properties of Adement preparations and the influence of Adement and its low-molecular fractions (9—10 Da, 4—6 Da, 1—2 Da) on dynamics of neurodegenerations, viability

and lifetime of *Drosophila melanogaster* mutants with changes of brain structures have been investigated. It was shown that Adement as neuroprotector causes the delay of neurodegenerative changes by 10—15 days and increase of lifetime by 14 %. None of the studied low-molecular fractions did not reveal the better effect on these indices than the total preparation. The use of Adement as neuroactivating agent in the complex with other preparations (neuroprotective agent + neuroactivating agent + neuroretardant) is more effective as the development of neurodegenerative changes in mutant brain stops for 20—27 days depending on genotype and a mean lifetime increases by 10—33 %.

РЕЗЮМЕ. Исследованы нейропротекторные и нейроактиваторные свойства Адемента, а также влияние этого препарата и его низькомолекулярных фракций (9—10, 4—6 и 1—2 Да) на динамику появления нейродегенераций, жизнеспособность и продолжительность жизни мутантов *Drosophila melanogaster* с изменениями структур головного мозга. Установлено, что Адемент как нейропротектор приводит к задержке развития нейродегенеративных изменений на 10—15 дней и увеличению продолжительности жизни особей на 14 %. Ни одна из исследованных низькомолекулярных фракций препарата не показала лучшего эффекта на эти показатели, чем тотальный препарат. Следует отметить, что использование Адемента как нейроактиватора в комплексе с другими препаратами согласно схеме нейропротектор + нейроактиватор + нейроретардатор более эффективно, так как развитие нейродегенеративных изменений в мозге мутанта приостанавливается в зависимости от генотипа линии на 20—27 дней, а средняя продолжительность жизни увеличивается на 10—33 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Мастерс К., Бейрутер К.* Болезнь Альцгеймера // *Нейрон*. — 2002. — № 4. — С. 1—24.
2. *Mossler H.* Cerebrolysin in Alzheimer's disease: efficacy and safety of a neurotrophic drug // *Res. and pract. in Alzheimer's diseases*. — 2000. — 3. — P. 305—311.
3. *Жариков Г.А., Гаврилова С.И.* Лечение болезни Альцгеймера // *Cons. med.* — 2001. — 3, № 2. — С. 21—45.
4. *Даумумен И.В.* Современные подходы к терапии болезни Альцгеймера // *Журн. неврологии и психиатрии*. — 1998. — 12. — С. 56—62.
5. *Макаренко А.Н., Королев Ю.Н., Касьянов С.В.* Сравнительное исследование аминокислотного состава отдельных субстанций церебрал, «Постронг» и

- Адемент — новой разрабатываемой группы нейротропных средств // *Арх. психіатрії*. — 1998. — № 3. — С. 138—143.
6. Гасуль Е.Р., Макаренко А.Н. Динамика психопатологической и интеллектуально-мнестической симптоматики у больных болезнью Альцгеймера в процессе лечения аутоплазмой и Адементом // *Арх. психіатрії*. — 2003. — 9, №3(34). — С. 92—94.
 7. Гасуль Е.Р., Макаренко А.Н., Королев Ю.Н., Деркач И.Ю. Варианты индивидуального лечения больных шизофренией и болезнью Альцгеймера факторами, полученными из аутоплазмы // *Актуальні проблеми сучасної психофармакотерапії*. — Київ, 2001. — С. 69—72.
 8. Макаренко А.Н., Григорьева Т.И., Гасуль Е.Р., Корлев Ю.Н., Степаненко Л.В. Адемент — новое и эффективное средство для лечения болезни Альцгеймера // *Стресс и поведение : Материалы 7-й Междунар. конф. по биол. психиатрии*. — М., 2003. — С. 60.
 9. Бобак Я.П., Кімак Н.Я., Максимів Д.В. та ін. Аналіз морфологічних змін мозку, індукованих етилметансульфонатом у *Drosophila melanogaster* // *Цитология и генетика*. — 2001. — 35, № 6. — С. 34—37.
 10. Shouson I. Experimental therapeutics of neurodegenerative disorders: unmet needs // *Science*. — 1998. — 282. — P. 1072—1074.
 11. Striessnig J., Glossman H. Calcium channel blocking agents // *Encyclopedia of life sciences*. — 2002. — P. 230—239.
 12. Максимів Д., Радиш В., Кучеренко М., Черник Я., Щербата Г. Дослідження впливу фармакологічних препаратів різних напрямків дії на динаміку розвитку нейродегенерацій у *Drosophila melanogaster* // *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол.* — 2004. — Вип. 34. — С. 108—114.
 13. Щербата Г.Р., Матійців Н.П., Черник Я.І., Яценко А.С., Радиш В.В., Кучеренко М.М., Максимів Д.В. Генетический анализ нейродегенеративных мутантов *D. melanogaster* по X-хромосоме, индуцированных этилметансульфонатом и нитроэтиломочевинной // *Генетика*. — 2004. — 40, № 9. — С. 1286—1292.
 14. Kyung-Tai Min. Drosophila as a model of study human brain degenerative diseases // *Parkinsonism and Related disorders*. — 2001. — 7. — P. 165—170.
 15. Максимів Д.В., Матійців Н.П., Кучеренко М.В., Радиш В.В., Черник Я.І., Щербата Г.Р., Гасуль Е.Р., Макаренко О.М. Вплив нейропротекторів арісепту, церебролізіну і карнозину на тривалість життя та динаміку появи змін у мозку нейродегенеративних мутантів *D. melanogaster* // *Арх. психіатрії*. — 2003. — 9, № 4(35). — С. 71—75.
 16. Щербата Г.Р., Матійців Н.П., Черник Я.І., Максимів Д.В. Химически индуцированный мутагенез у *D. melanogaster* с целью получения мутантов с изменениями в структуре мозга // *Генетика*. — 2004. — 40, № 9. — С. 1280—1285.
 17. Kretzschmar D., Hasar G., Sharma S., Heisenberg M., Benzer S. The swiss cheese mutant causes glial hyperwrapping and brain degeneration in *Drosophila* // *Neurosci*. — 1997. — 17. — P. 7425—7432.
 18. Aschburner M. *Drosophila*. — Cold Spring Harbor : Univ.Press, NY/USA. — 1989. — 1. — 1331 p.
 19. Heisenberg M., Böhl K. Isolation of anatomical brain mutants of *Drosophila* by histological means // *Z. Naturforsch.* — 1979. — 34. — P. 143—147.
 20. Макаренко А.Н., Гасуль Е.Р. Болезнь Альцгеймера. Этиопатологические и клинико-терапевтические аспекты. — Киев, 1999. — 16 с.

Надійшла 16.02.05