

УДК: 616.894-053.9

В. В. Соколик, канд. биол. наук, ст. науч. сотру́дн. лабораторії біохімії
Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України (г. Харків)

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ, БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Каждые 7 минут в мире регистрируют новый случай болезни Альцгеймера (БА), а общее число больных будет удваиваться каждые 20 лет. К такому выводу пришли авторы Международного эпидемиологического исследования болезни Альцгеймера (2006 г.), проведенного под эгидой Alzheimer's Disease International. Согласно данным этого исследования в мире насчитывается 24 млн больных деменцией и эта цифра возрастет до 42 млн к 2020 г. и до 81 млн к 2040 г.

Этот вид деменции в качестве нейродегенеративного заболевания был впервые описан в 1906 г. гистологом Алоисом Альцгеймером и позднее болезнь названа его именем. «Маркерным» признаком БА является наличие многочисленных экстраклеточных амилоидных отложений (сенильных бляшек) на поверхности нейронов и капилляров мозга: «По всей коре, особенно во внешних её слоях, разбросаны, как просо, мелкие очаги, являющиеся результатом накопления специфической субстанции» (А. Альцгеймер, 1907 г.) [1].

Генетическая предрасположенность к БА. Описано четыре гена, мутации которых связывают с возникновением деменции альцгеймеровского типа [2]. Первой в 1991 г. исследователями во главе с нейрогенетиком Дж. Харди была обнаружена мутация гена AD1, кодирующего белок — предшественник амилоида (APP). Данный ген локализован на 21-й хромосоме (табл. 1). Мутация гена передается по аутосомно-доминантному признаку и ответственна за ограниченное число случаев наследственной пресенильной БА. Всего в мире описано только 20 семей — носителей мутантного гена AD1. Эта мутация приводит к избыточному синтезу APP, из которого в результате посттрансляционного процессинга может быть выщеплен растворимый β -амилоид 1-40 (βA_{1-40}). Предполагают, что излишка растворимого βA_{1-40} пептида у этих больных достаточно для инициации его агрегации и отложения в виде амилоидных бляшек. При синдроме Дауна трисомия 21 хромосомы приводит к утроению копий гена AD1, повышению в 1,5 раза скорости синтеза APP, задержке развития и прогрессирующему слабоумию к 30—40 годам [3].

Большая часть наследственной пресенильной БА связана с мутациями генов AD3 и AD4 на 14-й и 1-й хромосомах. Последние кодируют мембранные белки пресенилин-1 и пресенилин-2 соответственно (см. табл. 1). Мутантные гены пресенилинов также наследуются

по аутосомно-доминантному типу, но имеют меньшую пенетрантность. К настоящему времени описано уже около 50 точечных мутаций генов AD3 и AD4, которые манифестируют усилением выщепления и агрегации βA_{1-40} (рис. 1). Новейшие данные подтверждают, что пресенилины принимают участие в развитии зародыша у самых разных организмов. Совсем недавно исследователям удалось получить в лаборатории линию мышей с «выключенным» геном пресенилин-1. У этих животных не было потомства: эмбрионы гибли на ранней стадии развития от микроинсультов и других нарушений.

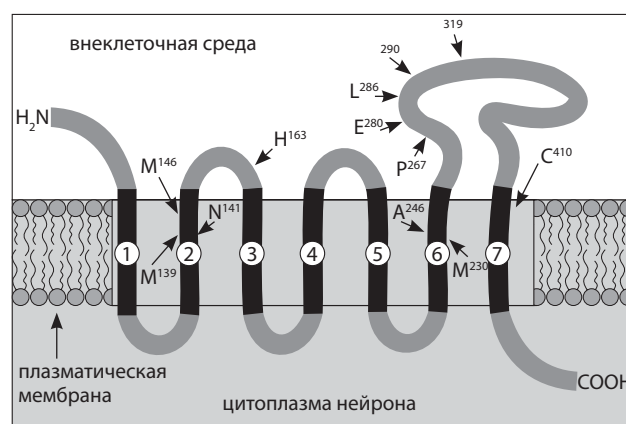


Рис. 1. Схема структуры и места точечных мутаций пресенилинов (по Ещенко Н. Д., 2004)

Показаны 7 трансмембранных доменов пресенилинов-1 и -2 и места точечных мутаций в полипептидной цепи пресенилина-1 (стрелки справа) и пресенилина-2 (стрелки слева)

Наследственные случаи БА с началом в пожилом возрасте (сенильная БА) и большинство спорадических случаев пресенильной БА связаны с полиморфизмом гена AD2, кодирующего аполиipoprotein E (апоЕ). Сейчас доказано, что наследование одного или двух $\epsilon 4$ -аллелей апоЕ существенно повышает вероятность развития БА до 80 % и снижает возраст ее начала. Напротив, наличие в составе 19-й хромосомы $\epsilon 2$ -аллелей аполиipoproteина E уменьшает риск возникновения этого заболевания (10 %). Белок апоЕ4, в отличие от апоЕ2 и апоЕ3, лишен остатков цистеина и, следовательно, не может участвовать в образовании дисульфидных мостиков и предупреждать агрегацию β -амилоида. Показано, что апоЕ принимает участие в механизме расщепления белка — предшественника амилоида совместно с рецептором липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [4]. В ЦНС апоЕ переносит холестерол, синтезируемый в клетках нейроглии, к нейронам, апоЕ4 делает это наилучшим образом. Кроме этого, апоЕ4, по сравнению с апоЕ3 и апоЕ2, ассоциируется с наивысшим уровнем холестерола ЛНП, который в свою очередь резистентен к терапии статинами. Установлено, что $\epsilon 4$ -аллель, а не

Таблица 1

Гены, связанные с болезнью Альцгеймера

Гены	Проявление мутантного гена	Белок — продукт гена	Хромосома
AD1	Усиление синтеза APP	APP	21q.21.2
AD2	Увеличение агрегации β -амилоида	АпоЕ	19q.13.3
AD3	Активация γ -секретаз и усиление выщепления βA_{1-40} из APP	Пресенилин-1	14q.24.3
AD4		Пресенилин-2	1q.24.3

более распространенный в человеческой популяции $\epsilon 3$ -аллель, является преобладающей формой апоЕ у высших приматов [5], что позволило некоторым ученым выдвинуть шутивное предположение: а не могли ли обезьяны произойти от людей, пораженных болезнью Альцгеймера?

Генетическая предрасположенность играет ведущую роль в этиологии БА, однако мутантные гены имеют неполную пенетрантность (за исключением AD1, кодирующего APP, с лондонской или шведской разновидностью мутаций) и весьма часто встречаются спорадические случаи. Таким образом, для реализации генетической предрасположенности и активации патологического процесса необходимо инициирующее действие экзогенных факторов.

Биохимические механизмы БА. В настоящее время выделяют четыре основных, специфичных для БА, нарушений метаболизма:

- 1) усиление синтеза APP и его протеолитического процессинга по альтернативному пути β - и γ -секретазами с образованием $r\beta A_{1-40}$;
- 2) неправильный фолдинг $r\beta A_{1-40}$ приводит к последующей агрегации, необратимому блокированию шаперонов и отложениям в виде бляшек;
- 3) формирование интранейрональных нейрофибрилярных сплетений из гиперфосфорилированного τ -белка, убиквитина и гликозаминогликанов;
- 4) специфическое нарушение липидного и углеводного обмена.

Биологическая функция APP состоит в перемещении клеточного материала внутри нейронов, при этом APP играет роль рецептора для ряда белков в системе внутриклеточного транспорта [6]. В нейронах ЦНС человека доминирует APP-695 изоформа без *Kunitz protease inhibitor* домена, протеолиз которой в норме протекает в премембранном пространстве по **конститутивному пути** (рис. 2,а). При каталитическом действии не идентифицированной протеазы, условно обозначенной как α -секретаза, происходит выщепление во внеклеточную среду большого растворимого фрагмента APP- α . Прикрепленный к внутренней стороне мембраны С-терминальный фрагмент APP подвергается дальнейшему расщеплению γ -секретазой с высвобождением $r3$ -пептида. Таким образом, происходит расщепление β -амилоидного участка в составе APP (его части представлены во фрагментах APP- α и $r3$) и βA_{1-40} не образуется. В условиях избыточного синтеза белка — предшественника амилоида его процессинг идет по **альтернативному пути** (рис. 2,б). При этом фермент, условно обозначенный как β -секретаза, катализирует расщепление пептидной связи в APP на 7 аминокислотных остатков ближе к N-концу пептидной цепи белка — предшественника амилоида, что приводит к образованию APP- β и С-терминального, связанного с мембраной фрагмента. Далее, из С-терминального фрагмента под действием γ -секретазы выщепляется $r\beta A_{1-40}$ (см. рис. 2,б). Остающийся С-концевой амилоидный цитоплазматический домен (AID) является фактором стимуляции апоптоза путем активации каспазы 3. В настоящий момент показано, что в состав мультибелкового трансмембранного ферментного комплекса γ -секретазы входят пресенилины, усиление функции которых приводит к активации γ -секретаз и высвобождению β -амилоидных пептидов. Триггером протеолитического расщепления APP между двумя путями

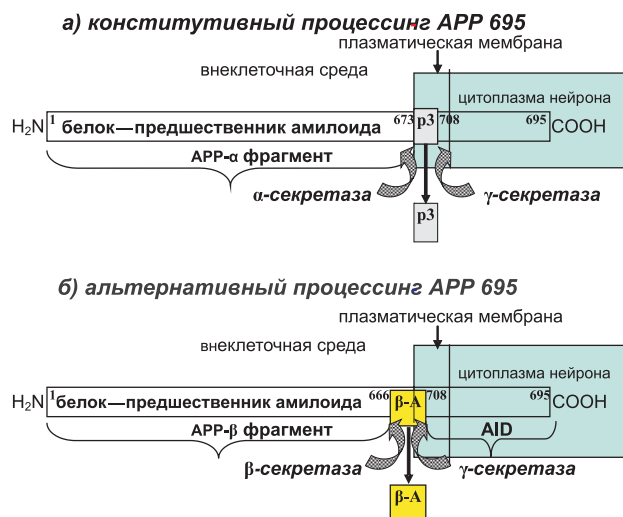


Рис. 2. Схема протеолитического расщепления белка — предшественника амилоида и аминокислотная последовательность β -амилоида 1-40

а) конститутивный путь процессинга в норме: α -секретаза расщепляет APP-695 между 673 и 674 аминокислотными остатками с образованием растворимого эктодомена APP- α и С-терминального фрагмента. Последний подвергается дальнейшему расщеплению γ -секретазой в районе 706 или 708 остатков с высвобождением $r3$ -пептида.

б) альтернативный путь процессинга при БА: β -секретаза расщепляет APP-695 после 666 аминокислотного остатка, что приводит к секреции большого растворимого фрагмента APP- β . Из оставшегося связанного с мембраной С-терминального фрагмента при действии γ -секретазы высвобождается β -амилоидный пептид (β -A).

процессинга (конститутивным и альтернативным) является реакция фосфорилирования APP активированной в фосфоинозитидном каскаде протеинкиназой С. Торможение фосфорилирования белка — предшественника амилоида приводит к переключению на альтернативный путь метаболизма с выщеплением $r\beta A_{1-40}$ [7].

Недавно выявлен еще один ген — кандидат в факторы риска развития болезни Альцгеймера. Речь идет о гене SOLR1, продукт которого в норме управляет внутриклеточным распределением белка — предшественника амилоида и процессингом последнего по конститутивному пути. Активация данного гена приводит к накоплению APP в других областях клетки и расщеплению амилоидогенным способом [8].

Растворимый β -амилоид в норме выполняет трофическую функцию в нейронах. Основной путь внутриклеточного катаболизма данного пептида связан с активностью нейрональных эндопептидаз: инсулин-деградирующего фермента (ИДФ), неприлизина и эндотелин-превращающих ферментов 1 и 2 [9]. Однако с потерей нативной пространственной структуры и переходом в жесткую конформацию β -складчатых листов этот пептид начинают «узнавать» шапероны (рис. 3,а), которые его связывают и безуспешно пытаются вернуть в нативную конформацию [10]. Убиквитин-протеасомная система нейрона, в свою очередь, пытается расщепить модифицированный β -амилоид (см. рис. 3,а). Результатом является необратимое блокирование складчатой структурой βA_{1-40} всей системы селективной деградации нефункциональных белков (рис. 3).

АУТОФАГИЯ,
опосредованная
шаперонами,
убиквитином
и протеасомой

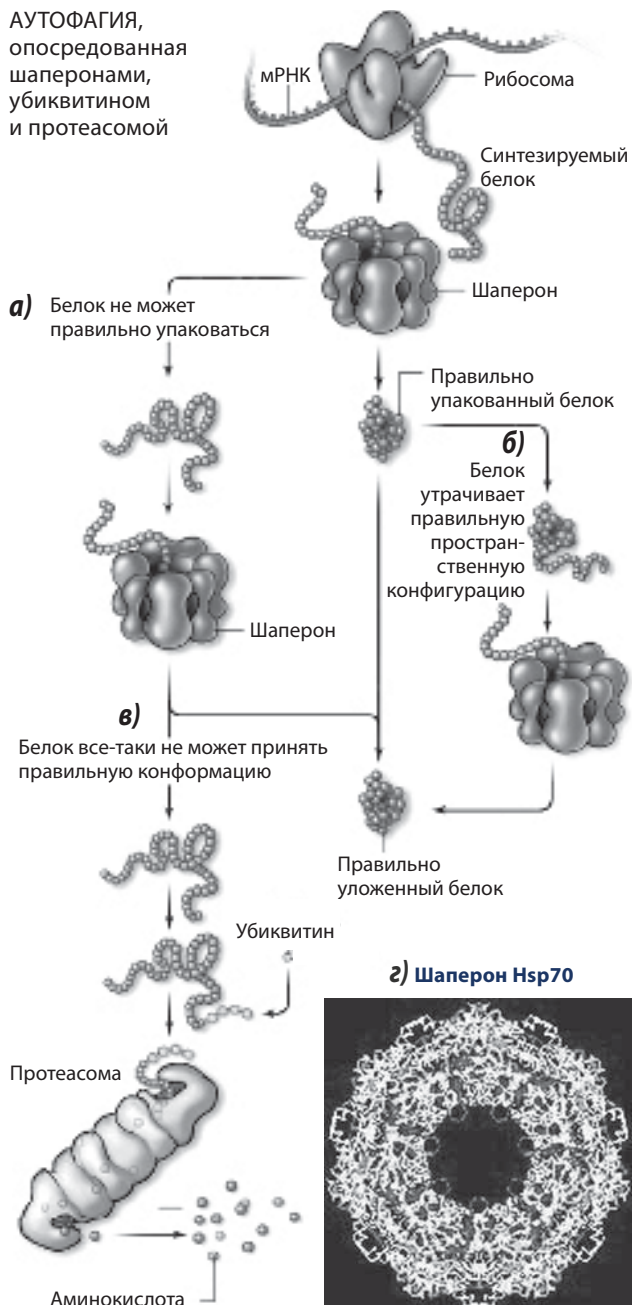


Рис. 3. Схема сопряженного функционирования шапероновой и убиквитин-протеасомной систем (по Лосано А., 2006)

- а) растворимый βA_{1-40} не может самостоятельно обрести третичную структуру;
- б) ненативную конформацию β -складчатого листа β -амилоида не может исправить шаперон;
- в) β -амилоид в такой конформации не может деградировать протеасома. Далее аномальные белки собираются в кластеры. Вначале эти кластеры дают клетке некоторые преимущества, и она погибает позже, чем в том случае, когда неправильно упакованные белки βA_{1-40} распределяются по всему нейрону;
- г) электронография молекулы шаперона Hsp70, увеличение x 40 000 раз.

Для инициации агрегации βA_{1-40} , а также для формирования в агрегатах β -складчатых слоев, необходима затравка в виде удлиненного на два аминокислотных остатка пептида (βA_{1-42}) с внутримолекулярной дисуль-

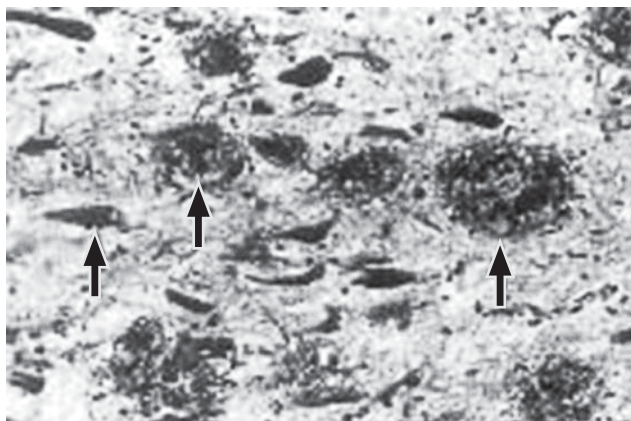
фидной связью [11]. Таким образом, генетическая предрасположенность к БА реализуется с течением времени только в условиях несостоятельности компенсаторных возможностей организма. Это значит, что некоторые нарушения при болезни Альцгеймера в механизмах биосинтеза и фолдинга белков до поры до времени нивелируются вследствие работы шаперонов (рис. 3,а). Последние заставляют белки, синтезируемые с «ошибками» в полипептидной цепи, приобретать «правильную» третичную структуру и нормально функционировать (см. рис. 3,а). Также, шапероны предоставляют возможность восстановить нативную структуру частично денатурированным или посттрансляционно модифицированным протеинам (рис. 3,б). С возрастом снижается емкость компенсаторных возможностей системы шаперонов, поэтому в роли катализатора амилоидоза может выступить любой случайный стресс-агент (вирус, токсин, травма, радиация и др.), перегружающий эту систему лавиной поврежденных белков и отвлекающий от исправления эссенциальных мутантных пептидов. В таких условиях βA_{1-40} начинает активно агрегировать в нерастворимые амилоидные отложения (рис. 4,а) [12]. Методом ЯМР было выявлено, что агрегация β -амилоида приводит к формированию сразу крупных олигомеров, минуя стадию димеризации.

В нейронах большинства пациентов, умерших от БА, обнаруживают нейрофибриллярные сплетения из гиперфосфорилированного τ -белка. Биологическая функция данного протеина состоит в структурировании микротрубочек, расположенных в аксонах нейронов. Установлено, что в процессе гиперфосфорилирования основную роль играют циклическая киназа Cdk5 и изоформа киназы гликогенсинтазы GSK3 β [13], при этом модифицированный τ -белок покидает микротрубочки и образует фибриллярные гомоагрегаты. Наряду с гиперфосфорилированным τ -белком нейрофибриллярные сплетения при БА содержат убиквитин и глюкозамингликаны, причем последние способны инициировать полимеризацию τ -белка.

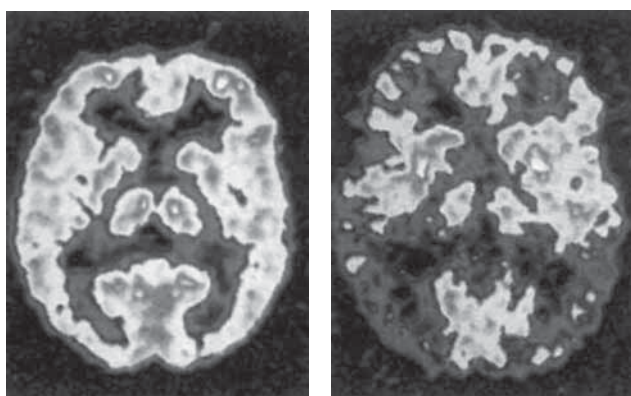
Установлено, что содержание внутриклеточного холестерина определяет — по какому пути (конститутивному или альтернативному) пойдет процессинг белка — предшественника амилоида. Низкая концентрация внутриклеточного холестерина способствует расщеплению APP α -секретазой неамилоидогенным способом. Напротив, избыток холестерина активирует γ -секретазу, что ведет к усилению высвобождения βA_{1-40} из С-концевого амилоидного цитоплазматического домена. В опытах *in vitro* продемонстрирована возможность взаимодействия βA_{1-40} с аполипопротеинами E, A-I, A-II в составе липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [14]. Обсуждается роль этого пептида в регуляции обмена липидов и липопротеинов, а именно: угнетение синтеза внутриклеточных липидов и ингибирование этерификации холестерина в составе ЛВП [15]. Продемонстрирована значимость динамики холестерина и фосфолипидов в процессах синаптической пластичности и дегенерации нейронов при БА [16].

Недавно было показано, что в головном мозге, как и в поджелудочной железе, синтезируется инсулин и снижение продукции этого гормона коррелирует с отложением β -амилоидных бляшек в нейронах. Болезнь Альцгеймера рассматривают как особую форму диабета, т. н. диабет III типа. На позитронно-эмиссионной

томограмме (рис. 4,б) мозга при БА видно характерное снижение потребления [^{11}C] глюкозы, по сравнению с мозгом здорового пожилого человека. Более того, выявлена связь между диагнозами сахарный диабет II типа и БА у пациентов старше 75 лет: у 70 % больных с диабетом II типа и повышенным содержанием глюкозы в крови развилась БА, причем чем выше была концентрация глюкозы, тем больше вероятность заболевания деменцией [9]. Это может быть обусловлено недостаточностью инсулин-деградирующего фермента (ИДФ), который катализирует расщепление целого ряда мелких белков, склонных к агрегации, включая β -амилоид, инсулин, глюкагон, амилин и др. Кроме того, ИДФ катализирует расщепление внутриклеточных С-терминальных фрагментов APP, которые образуются при действии γ -секретаз [15]. Недостаточность активности ИДФ в поджелудочной железе вызывает гиперинсулинемию и толерантность к глюкозе (сахарный диабет II типа), а также агрегацию амилина в этом органе (амилоидоз поджелудочной железы), а в нейронах головного мозга — агрегацию β -амилоида (болезнь Альцгеймера).



а)



б)

Рис. 4. Пораженный болезнью Альцгеймера мозг (по Selkoe D. E., 1999)

а) электронография препарата мозга при БА: стрелками показаны отложения агрегированного β -амилоида (сенильные бляшки), увеличение $\times 20\,000$ раз.

б) потребление [^{11}C] глюкозы мозгом при БА (справа) заметно отличается от потребления этого субстрата мозгом здорового пожилого человека (слева)

Совсем недавно (2006 г.) в составе инсулиноподобного фактора роста (ИФР) обнаружены пептиды HSF-1 и DAF-16, которые принимают участие в катаболизме амилоида. HSF-1 расщепляет β -амилоид, препятствуя формированию небольших внутриклеточных агрегатов. DAF-16 собирает вместе избыточный внутриклеточный β -амилоид, что делает его менее токсичным, а также разрушает внеклеточные скопления агрегатов амилоида.

Психические проявления БА. Рассмотренные нарушения метаболизма при БА обуславливают поражение холинергической системы. Дегенерация базальных холинергических нейронов реализуется универсальными механизмами оксидативного стресса [17] и апоптоза [18]. Эти процессы приводят к снижению синтеза ацетилхолина, активности ацетилхолинэстеразы и холинацетилтрансферазы в неокортексе, гиппокампе, базальном ядре Мейнерта и других отделах головного мозга. Отмечено существенное уменьшение пресинаптических M_2 -мускариновых рецепторов [19]. Специфичность преимущественного поражения вышеописанных структур головного мозга связывают с повышенной холинергической медиацией и проагрегантными свойствами ферментов обмена ацетилхолина (ацетилхолинэстеразы и холинацетилтрансферазы) [20].

Морфологические изменения в гиппокампе и медиальных отделах височных долей соответствуют начальным клиническим проявлениям БА. Чаще всего это легкие мнестические нарушения: повышенная забывчивость на текущие события, прогрессирующее снижение способности к общению, пониманию и усвоению прочитанного материала, дефицит внимания. В дебюте БА нередко отмечается депрессия [21].

На развернутых стадиях БА в результате холинергической денервации апоптоз нейронов распространяется на ассоциативные зоны височно-теменных и лобных отделов головного мозга. Клинически это проявляется прогрессирующей деменцией. Типичны нарушения долговременной и краткосрочной памяти, речевые расстройства, симптомы дезориентации и снижения критичности в оценке своего состояния. Выраженность депрессии постепенно снижается до полного исчезновения. Дальнейшее распространение дегенерации нейронов манифестирует повышением раздражительности, агрессивности и появлением бредовых идей у пациентов с данным недугом.

Отсутствие выраженной неврологической симптоматики при БА объясняется тем, что первичные моторные и сенсорные зоны коры головного мозга повреждаются при в наименьшей степени и в последнюю очередь. Морфологические и клинические проявления БА свидетельствуют о том, что данное заболевание развивается противоположно процессу миелинизации структур головного мозга в онтогенезе.

Таким образом, современный уровень знаний о молекулярных механизмах БА позволяет судить о генетических факторах риска, пусковых механизмах амилоидогенеза и нарушении процессов фосфорилирования белков. В патогенез данного заболевания вовлечены специфические изменения липидного и углеводного обмена. Психические проявления БА обусловлены необратимой дегенерацией холинергической системы вследствие активации свободно-радикальных и эксцитотоксических процессов, инициирующих апоптоз нейронов.

Список літератури

1. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
2. Ещенко Н. Д. Биохимия психических и нервных болезней. — СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2004. — 200 с.
3. Stanton L. R., Coctzee R. H. Down's syndrome and dementia // *Advances in Psychiatric Treatment*. — 2004. — V. 10. — P. 50—58.
4. Herz J., Beffert U. Apolipoproteine receptors: linking brain development and Alzheimer's disease // *Nature Rev. Neurosci.* — 2000. — V. 1, № 1. — P. 51—58.
5. Рязанская Н., Дворянчиков Г. и др. Эволюция гена аполипопротеина Е и его аллельной изоформы Е4, ассоциированной с болезнями позднего возраста / Материалы Второй Российской конференции РАМН «Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии». — М., 1999. — С. 127.
6. Кудинова Н. В., Березов Т. Т., Кудинов А. Р. β -амилоид: болезнь Альцгеймера и β -амилоидозы мозга // *Биохимия*. — 1999. — Т. 64, № 7. — С. 899—905.
7. Бачурин С. О. Медико-химические подходы к направленному поиску препаратов для лечения и предупреждения болезни Альцгеймера // *Вопр. медиц. химии*. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 155—197.
8. Kolchinsky A. Search for Alzheimer's disease genes yields new candidates // *Surg. Neurol.* — 2006. — V. 52, № 1. — P. 21.
9. Leissring M. A., Farris W. and other. Enhanced proteolysis of β -amyloid in amyloid precursor protein-transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death // *Neuron*. — 2003. — V. 40. — P. 1087—1093.
10. Veselovsky A. V., Ivanov Yu. D. and other. Protein-protein interactions: mechanisms and modification by drugs // *J. Mol. Recognit.* — 2002. — V. 15. — P. 405—422.
11. El-Agnaf Omar M. A., Sheridan J. M. and other. Effect of the disulfide bridge and the C-terminal extension on the oligomerization

of the amyloid peptide Abbr1 implicated in familial British dementia // *Biochemistry*. — 2001. — V. 40, № 12. — P. 3449—3457.

12. Poeggeler B., Miravalle L. and other. Melatonin reverses the profibrillogenic activity of apolipoprotein E4 on the Alzheimer amyloid A β peptide // *Ibid.* — 2001. — V. 40, № 49. — P. 14995—15001.

13. Tanaka C., McGeer P. L., Ihara Y. *Neuroscientific basis of dementia*. — Birkhauser Verlag. — Basel; Boston; Berlin, 2001. — 250 p.

14. Кудинова Н. В., Березов Т. Т., Козырев К. М. и др. Влияние амилоида бета на этерификацию холестерина в плазме крови и на синтез липидов в культуре клеток печени человека // *Вопр. биол., медиц. и фармац. химии*. — 1998. — № 2. — С. 13—16.

15. Wellington C. L. Cholesterol at the crossroads: Alzheimer's disease and lipid metabolism // *Clin. Genet.* — 2004. — V. 66, № 1. — P. 1—16.

16. Young R. A., Talbot K. and other. Phospholipase pathway in Alzheimer's disease brains: decrease in G_{di} sn dorsolateral prefrontal cortex // *Mol. Brain. Res.* — 1999. — V. 66, № 1—2. — P. 188—190.

17. Tabet N., Mantle D., Orrell M. Free radicals as mediators of toxicity in Alzheimer's disease: a review and hypothesis // *Adverse Drug React. And Toxicol. Rev.* — 2000. — V. 19, № 2. — P. 127—152.

18. Дорохов Е. В., Белушкина Н. Н. Апоптоз в нервных клетках и его роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний // *Вопр. биол., медиц. и фармац. химии*. — 2006. — № 3. — С. 46—51.

19. Гомазков О. Система нейрохимической регуляции при патологии мозга // *Биомедицинская химия*. — 2004. — Т. 50, № 4. — С. 321—343.

20. Moran M. A., Mufson E. J., Gomez-Ramos P. Cholinesterases colocalize with sites of neurofibrillary degeneration in aged and Alzheimer's brains // *Acta Neuropathol. Berl.* — 1994.. — V. 87, № 3. — P. 284—292.

21. Jorm A. F. Depression as a risk factor for dementia // *Research and practice in Alzheimer's disease*. — 2001. — V. 5. — P. 139—143.

Надійшла до редакції 09.07.2007 р.

В. В. Соколік

**Хвороба Альцгеймера: генетична схильність,
біохімічні механізми і психічні прояви**

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології
АМН України» (Харків)*

Розглянуто генетичні фактори ризику хвороби Альцгеймера, біохімію β -амілоїду і системи шаперонів, порушення фолдингу білка, ліпідного і вуглеводного обміну за умов деменції та роль універсальних стресорних і адаптаційних механізмів у селективній дегенерації холінергічних нейронів. Приділено увагу когнітивним та супутнім психічним і поведінковим порушенням при хворобі Альцгеймера.

V. V. Sokolik

**Alzheimer's disease: genetic predisposition, biochemical
mechanisms and psychic manifestations**

*Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the
AMS of Ukraine (Kharkiv)*

Reviewed are the genetic risk-factors in Alzheimer's disease, biochemical of β -amyloid and the system of chaperons, disturbances of the protein folding, lipid and carbohydrate metabolism, observed during dementia, and part of stress and adaptation mechanisms in the selective degeneration of the cholinergic neurones. Cognitive and concomitant psychic and behavioral disturbances at Alzheimer's disease are considered.