НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

UDK: 616.61-036.12:616.1

SEREBROVASKULYAR KASALLIKLARDA BUYRAKLARDAGI GISTO- VA IMMUNOGISTOKIMYOVIY O‘ZGARISHLARNING O‘ZIGA XOS JIHATLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

Abdullayev Nodirbek Uroyimjonovich
Mamataliyeva Mavluda Alijanovna
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O‘zbekiston)

Annotastiya. *Ushbu maqolada serebrovaskulyar kasalliklarda buyrakdagi gisto- va immunogistokimyoviy o‘zgarishlarni yoshga doir o‘ziga xos jihatlari yoritilib, Autopsiyalarda leykoareoz sohasidagi morfologik o‘zgarishlar va eksperimental ishemiyada bosh miyadagi o‘zgarishlarining bir xilligi, leykoareoz bilan og‘rigan bemorlar bosh miyasida qon oqimining pasayishi, likvorda glutamat konsentrastiyasini oshishi tadqiqotchilarga surunkali serebrovaskulyar patologiyalarda miyadagi ishemiya uning shikastlanish patogenezini markaziy bo‘g‘ini deb hisoblash imkonini beradi. Gemorragik insultda gistokimyoviy tekshirishlarda glikogen va RNK taqsimlanishi dastlabki soatlarda buyrak naychalari epiteliysida glikogen zaxiralarini keskin kamayishi kuzatiladi. Brashe reaksiyasi yordamida aniqlanadigan RNK miqdorining pasayishi hujayra regeneratsiyasini bloklanganidan dalolat beradi. Nefrostitlardagi sukstinatdegidrogenaza faolligining pasayishi va laktatdegidrogenazani ortishi aerob oksidlanishni anaerob glikolizga o‘tganligini gistokimyoviy jihatdan asoslaydi. Buyrak parenximasining kompleks gistokimyoviy va IGK tahlili serebrovaskulyar kasalliklarda tizimli vaskulopatiya og‘irligini baholashda “oltin standart” sifatida qaralishi kerak bo‘ladi. Buyrak to‘qimalarida alfa-SMA va Caspase-3 markerlarini giperekspressiyasi buyrak funksiyalarini tez dekompensatsiyasi va poliorgan yetishmovchiligining kuchayishini ko‘rsatadigan salbiy prognostik belgidir.*

Kalit so‘zlar: *serebrovaskulyar kasalliklar, insult, buyrak kasalliklari, makro-mikroangiopatiyalar, gistokimyoviy, immunogistokimyoviy o‘zgarishlar.*

CHARACTERISTICS OF HISTO- AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN CEREBROVASCULAR DISEASES (LITERATURE REVIEW)

Abdullaev Nodirbek Uroyimjonovich
Mamatalieva Mavluda Alijanovna
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Abstract: *This article describes the age-specific features of histo- and immunohistochemical changes in the kidneys in cerebrovascular diseases. The similarity of morphological changes in the area of leukoaraiosis in autopsies and changes in the brain in experimental ischemia, a decrease in blood flow in the brain of patients with leukoaraiosis, an increase in the concentration of glutamate in the cerebrospinal fluid allow researchers to consider cerebral ischemia as a central link in the pathogenesis of its damage in chronic cerebrovascular pathologies. Histochemical studies of glycogen and RNA breakdown in hemorrhagic stroke show a sharp decrease in glycogen reserves in the epithelium of the renal tubules in the first hours. A decrease in the amount of RNA detected by the Brachet reaction indicates a blockage of cell regeneration. Decreased succinate dehydrogenase activity and increased lactate dehydrogenase in nephrocytes are histochemically evidence of a shift from aerobic oxidation to anaerobic glycolysis. Complex histochemical and IGC analysis of the renal parenchyma should be considered the "gold standard" for assessing the severity of systemic vasculopathy in cerebrovascular diseases. Hyperexpression of alpha-SMA and Caspase-3 markers in renal tissues is a negative prognostic sign indicating rapid decompensation of renal function and exacerbation of multiple organ failure.*

Keywords: *cerebrovascular diseases, stroke, kidney diseases, macro-microangiopathies, histochemical, immunohistochemical changes.*

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИСТО- И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЧКАХ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Абдуллаев Нодирбек Уройимжонович
Маматалиева Мавлуда Алиджановна
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. *В данной статье описаны возрастные особенности гисто- и иммуногистохимических изменений в почках при цереброваскулярных заболеваниях. Сходство морфологических изменений в области лейкоареоза при аутопсиях и изменений в головном мозге при экспериментальной ишемии, снижение кровотока в головном мозге у пациентов с лейкоареозом, повышение концентрации глутамата в спинномозговой жидкости позволяют исследователям рассматривать церебральную ишемию как центральное звено в патогенезе ее поражения при хронических цереброваскулярных патологиях. Гистохимические исследования расщепления гликогена и РНК при геморрагическом инсульте показывают резкое снижение запасов гликогена в эпителии почечных канальцев в первые часы. Снижение количества РНК, обнаруженное с помощью реакции Браше, указывает на блокировку регенерации клеток. Снижение активности сукцинатдегидрогеназы и повышение активности лактатдегидрогеназы в нефроцитах являются гистохимическим свидетельством перехода от аэробного окисления к анаэробному гликолизу. Комплексный гистохимический и иммуногистохимический анализ паренхимы почек следует считать «золотым стандартом» для оценки тяжести системной васкулопатии при цереброваскулярных заболеваниях. Гиперэкспрессия маркеров альфа-SMA и каспазы-3 в почечной ткани является негативным прогностическим признаком, указывающим на быструю декомпенсацию функции почек и обострение полиорганной недостаточности.*

Ключевые слова: *цереброваскулярные заболевания, инсульт, заболевания почек, гистохимические, иммуногистохимические изменения.*

Dolzarbligi. Serebrovaskulyar kasalliklardagi immunogistokimyoviy tadqiqotlarda surunkali ishemiya oqibatida astrotsitlarning gipertrofiyasi va proliferatsiyasi, yallig‘lanish sitokinlari ishlab chiqarilishi bilan mikrogliyaning faollashuvi, oligodendrotsitlar sonining kamayishi, miyelin hamda aksonlarning parchalanishi bilan kechishi aniqlangan. Bunda bu o‘zgarishlarning yuzaga kelishida astrotsitlar va mikrogliotsitlar tomonidan ajratiladigan matriks metalloproteinazaning muhim ahamiyati aniqlangan. Eksperimental va klinik tadqiqotlarda arterial gipertenziya bilan og‘rigan bemorlarda kuzatiladigan surunkali serebral gipoperfuziya sharoitida gliotsitlar tomonidan ishlab chiqariladigan matriksli metalloproteinazalarning faollashuvi bazal membranani va mikrosirkulyator o‘zan tomirlaridagi endoteliotsitlar o‘rtasidagi zich aloqalarning buzilishi, shuningdek, asosiy oqsil miyelinning destruksiyasi bilan birga kuzatiladi [10.11.12.13].

Tadqiqotning maqsadi va vazifalari. Autopsiyalarda bosh miyaning giperintensivligi chuqur qismlarida gipoksiyalarni keltirib chiqaradigan omillarga nisbatan yuqori immunoreaktivligi aniqlangan [14]. Leykoareoz sohasidagi morfologik o‘zgarishlar va eksperimental ishemiyada bosh miyadagi o‘zgarishlarining bir xilligi, leykoareoz bilan og‘rigan bemorlar bosh miyasida qon oqimining pasayishi, likvorda glutamat konsentratsiyasining oshishi tadqiqotchilarga surunkali serebrovaskulyar patologiyalarda miyadagi ishemiya uning shikastlanishi patogenezini markaziy bo‘g‘ini deb hisoblash imkonini beradi.

Tadqiqotning materiallari va usullari. Gemorragik insultda keskin katexolaminlarning ortishi va tizimli arterial gipertenziya buyraklarda “vazospastik ishemiya” fenomenini keltirib chiqaradi. Ularni gistokimyoviy tekshirishlarda glikogen va RNK taqsimlanishi dastlabki soatlarda buyrak naychalari epiteliysida glikogen zaxiralarining keskin kamayishi kuzatiladi. Brashe reaksiyasi yordamida aniqlanadigan RNK miqdorining pasayishi hujayra regeneratsiyasini bloklanganidan dalolat beradi. Nefrositlardagi sukstinatdegidrogenaza faolligini pasayishi va laktatdegidrogenazani ortishi aerob oksidlanishni anaerob glikolizga o‘tganligini gistokimyoviy jihatdan asoslaydi. Gemorragik insultlarda buyrak kanalchalari epiteliysida o‘tkir stressga qarshi himoya reaksiyasi hisoblangan issiqlik shoki oqsillarining (HSP70) keskin ekspressiyasi kuzatiladi [2.3.15]

Tadqiqotning natijalari. Gemorragik insultda Endothelin-1 ekspressiyasining koptokcha arteriolalarida kuchayishi o‘tkir prerenal yetishmovchilikning asosiy molekulyar mexanizmi hisoblanadi. Ishemik insult va surunkali miya qon aylanishi yetishmovchiligida buyrakdagi o‘zgarishlar “adaptiv-destruktiv” xarakterda bo‘ladi.

Ishemik insultda buyrak interstitsiysida alfa-SMA (silliq mushak aktini) ekspressiyalovchi miofibroblastlar soni vaqtga bog‘liq ravishda ortib boradi. Bu jarayon tubulointerstistial fibrozning morfologik mezoni hisoblanadi [1]

Ishemik insult uchun “epitelial-mezenximal transformatsiya” (EMT) xos bo‘ladi. Bunda naychalar epiteliysida E-cadherin (hujayralararo adgeziya oqsili) yo‘qolib, Vimentin (mezenximal marker) paydo bo‘ladi.

Koptokchalar bazal membranasining qalinlashuvi bilan bir qatorda, ishemik insultda mezangial matriksning kengayishi (glomeruloskleroz) ustunlik qiladi. Van Gizon bo‘yicha bo‘yalganda arteriolalar devorining gialinozi aniq kuzatiladi. Buyrak yetishmovchiligida o‘rganilgan degidrogenazalar va nordon fosfataza faolligi burmali kanalchalar epiteliysi va peritubulyar kapillyarlar endoteliysida ortadi. Nefrosklerozda kanalchalar epiteliysi stitoplazmasini bazal qismlarida ushbu fermentlar faolligining oshishi bilan birga keladi. Buyraklarni gistokimyoviy tekshirishda glikogenga yuqori reaksiya buyrak tanachalarida, biriktiruvchi to‘qima tuzilmalarida (buyrak kapsulasi, trabekulalari) qayd etilgan. Glikogenga yuqori reaksiya epiteliostitlarni bazal memb-

ranasi sohasida va nefron kanalchalarini apikal uchi sohasida aniqlanadi. Ham po‘stloq, ham mag‘iz moddasining, shu jumladan buyrak tanachalarini deformastiyalangan, ya’ni zichlashgan qismlarida gistokimyoviy reaksiya yuqori, shu jumladan koptokchaning tashqi kapsulasida ham, ba’zi joylarda ularni deformatsiyasi natijasida ayrim nefronlarning bo‘shlig‘i sezilarli darajada kengayib epiteliylarda glikogen kam kuzatiladi. Buyrak tanachalarida nordon glikozaminoglikanlarga yuqori va nefron kanalchalarida o‘rtacha reaksiya kuzatiladi. Kanalchalarni, ayniqsa proksimal bo‘limining distrofik va nekrotik o‘zgarishlari ularning bazal membranasini shikastlanishi bilan birga davom etadi. Kanalchalarning bo‘shliqlari notekis kengayib, ularda turli diametrli silindrlar bo‘ladi. Ayni vaqtda keskin venoz to‘laqonlik va o‘choqli ishemiya qayd etilib, ham po‘stloq, ham mag‘iz moddasida qon aylanishining buzilishi kuzatiladi, bunda buyrak tanachasining ayrim koptokchalari yopishgan holatda bo‘ladi. Qon dimlanishi va limfostaz interstistial to‘qimani shishiga olib keladi. Endoteliostitlar va ularning bazal membranasi sezilarli darajada shikastlanganda, qon shaklli elementlarini perivaskulyar sohaga chiqishi - qon ketishiga va interstistial to‘qimalarni shishiga olib keladi. Nordon glikozaminoglikanlarga eng yuqori gistokimyoviy reaksiya buyrak tanachalarida, nefron kanalchalarida esa o‘rtacha aniqlanadi. Buyrak kanalchalarini destruktiv o‘zgargan qismlarida, shuningdek epiteliostitlarning stitoplazmatik o‘simtalari va apikal qismi qobig‘ida o‘rtacha reaksiya aniqlanadi. Buyrakning ayrim qismlari qon aylanishining buzilishi natijasida destruktiv o‘zgarishlarga uchraydi, ba’zan qon quyilishlar bilan kechadi [1.4.5.9].

Turli a’zo va to‘qimalar tomonidan aniqlangan patomorfologik o‘zgarishlar chuqur ishemik shikastlanishlargacha, a’zolarni bir qismi nekrozga uchrashidan oldin a’zolar disfunksiyasi, keyinchalik esa poliorgan yetishmovchiligi rivojlanishiga sabab bo‘ladi.

Serebrovaskulyar kasalliklarda buyrak to‘qimasidagi miqdoriy o‘zgarishlar quyidagi ko‘rsatkichlar bilan tavsiflanadi:

- Glomerulyar indeks: koptokchalar intakt maydonining sklerozlangan maydonga nisbati. StVKning ishemik turida ushbu ko‘rsatkich nazorat guruhiga nisbatan 25-30% ga kamayadi.
- Qon tomir devorining qalinligi (Wall thickness): Gemorragik insultda arterioskleroz va gipertenziya fonida arteriolalar devorining qalinligi 1,5-2 baravar oshadi, bu esa bo‘shliqni kritik torayishini belgilaydi[6.7.8.16].

Immunogistokimyoviy tekshirishlarida VEGF ekspressiya indeksi surunkali serebral ishemiyada podostitlarda signalning susayishi (past optik zichlik) ishemik nefropatiyaning og‘irlik darajasi bilan bog‘liq bo‘ladi. TGF-beta va alfa-SMA ekspressiyasi ushbu markerlarni ijobiy bo‘yalish zonasining kengayishi, buyrak fibrozi rivojlanish tezligini bevosita dalili bo‘lib xizmat qiladi.

Serebrovaskulyar kasalliklarda surunkali gipoksiya HIF-1alpha (Hypoxia-Inducible Factor) ni faollashtiradi, u fibrogenez kaskadini boshlab, serebral va buyrak patologiyasi o‘rtasida “molekulyar ko‘prik” vazifasini bajaradi.

Serebrovaskulyar patologiya dominant kasallik bo‘lgan bemorlar guruhida mikrotomir o‘zani tuzilmalari va kortikal neyronlarda karboksimetillizinning (CML) yaqqol ekspressiyasi aniqlanadi, bu demensiyaning klinik ko‘rinishlari bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqlikni ko‘rsatadi.

Qon tomir devori va tizimli qon oqimidagi AGE/RAGE ekspressiyasi eksperimental va klinik diabetda nishon a’zolarni shikastlanishi bilan ijobiy bog‘liq bo‘ladi [17.18.19.20].

Kortikal neyronlarning CML-ijobiyligi intensivligi anamnezda ham demensiya, ham arterial gipertenziya mavjudligi bilan bog‘liqligi aniqlangan. CML qon tomir va kortikal neyron bo‘yalishini parallel bog‘liqligi AGE mahsulotlari keltirib chiqaradigan mikrovaskulyar patologiya kognitiv yetishmovchilikka olib keladigan to‘g‘ridan-to‘g‘ri kortikal destruksiyani proksi omili bo‘lib xizmat qilishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Kortikal tuzilmalardan farqli o‘laroq, bazal gangliyalar neyronlarida CML ekspressiyasi demensiya bilan statistik jihatdan ahamiyatli bog‘liqlik bo‘lmaydi [21.22].

Miya to‘qimasi tuzilmalarida CML (karboksimetillizin) ekspressiyasi kognitiv holat va omon qolish ko‘rsatkichlari bilan ham bog‘liqligi aniqlangan. Tadqiqotlarda RAGE retseptor ligandlari, xususan, CML va kognitiv disfunksiyaning rivojlanishi o‘rtasidagi patogenetik bog‘liqlik klinik jihatdan ifodalangan demensiya bilan og‘rigan bemorlarda CMLda qon tomirlari bo‘yalishini sezilarli darajada yuqori intensivligi kuzatilgan. Bu bog‘liqlik Alsgeymer patologiyasida past darajada bo‘ladi [23.24].

Keksa yoshdagi odamlarda bazal gangliyalar neyronlarida glikirlanishning yakuniy mahsulotlari (AGE) to‘planishi po‘stloq osti tuzilmalari disfunksiyasi bilan bog‘liq bo‘ladi. Statistik tahlil CMLning qon tomir demensiyasi rivojlanishini ham prediktori, ham oqibati sifatida ishtirok etish imkoniyatini tasdiqlaydi. CMLning RAGE retseptorlari bilan bog‘lanib, hujayra faollashuvi kaskadini va oksidativ stressni boshlash qobiliyati uning etiopatogenetik rolini tasdiqlaydi. CML ifodasi va RAGEga bog‘liq yo‘llarni faollashuvi o‘rtasidagi bog‘liqlik murakkab ko‘p omilli tizimdir [25].

CML va yondosh AGE mahsulotlarni sitotoksikligini qo‘shimcha mexanizmi fermentativ tizimlarni inaktivatsiyasi va oqsillarni denaturatsiyasiga olib keladigan oqsillarni to‘g‘ridan-to‘g‘ri modifikatsiyasi bo‘ladi [194]. Oqsillarning glikirlanish jarayoni ularni normal proteolitik degradatsiyasiga to‘sqinlik qiladi, bu esa nuqsonli molekulalarning patologik to‘planishiga olib keladi [25]. Bundan tashqari, glikirlashni qo‘shimcha mahsulotlari sifatida kislorod-

ning faol shakllari generatsiyasi nerv to‘qimasini oksidativ destruksiyasini kuchaytiradi [28.29].

CML (karboksimetillizin) akkumulyatsiyasi lipidlarni peroksidlanish jarayonlari bilan boshlanishi mumkin bo‘ladi [30]. SMLning to‘planishi serebrovaskulyar patologiya fonida neyronlarda rivojlanadigan ishemiya/gipoksiya va ular bilan bog‘liq oksidativ stress natijasi bo‘lib, AGE mahsulotlarining keyingi tahlili yuqori diagnostik ahamiyatga egadir [31].

Xulosa. Buyrak parenximasining kompleks gistokimyoviy va IGK tahlili serebrovaskulyar kasalliklarda tizimli vaskulopatiya og‘irligini baholashda “oltin standart” sifatida qaralishi kerak bo‘ladi. Buyrak to‘qimalarida alfa-SMA va Caspase-3 markerlarining gipereksprеssiyasi buyrak funksiyalarini tez dekompensatsiyasi va poliorgan yetishmovchiligining kuchayishini ko‘rsatadigan salbiy prognostik belgidir.

ADABIYOTLAR

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. – № 8. – с. 4-10.
2. Мельник А.А. Метаболический синдром и риск хронической болезни почек // Почки.2017. Т.6. №2. С.80-90.
3. Герасименко Т.П., Попова Е.Н. Структурно-функсиональний изменения нефронов при хронической ишемии головного мозга // Клиническая медицина. - 2020. - Т.98,
4. Шарапов Д.А., Логинов П.В. Патоморфология сосудистого русла почек при системной гипоперфузии и цереброваскулярних заболеваниях // Медико-биологические проблеми. - 2022. - Но4. - С.12-20.
5. Ланза Г., Беллини Б., Париси В. Повреждение эндотелия и окислителний стресс как общие пути цереброваскулярного и почечного старения // Frontiers in Aging Neuroscience. - 2022. - Т.14. -Б.305-314.
6. Иванченко В.А. и др. Возрастная динамика гломерулосклерози и артериолярного гиалиноза при цереброваскулярних нарушениях // Журнал анатомия и гистопатологии. - 2023. - Т.12, Но1. - С. 55-62.
7. Шибата М., Саито М., Ямада К. Хроническая церебралная гипоперфузия и микроциркуляция почек: общие механизми сосудистого старения // Нейробиология болезни. - 2023. - Т.184. - С.105-118.
8. Козлов И.В., Романенко Н.Н. Функциональний и морфологические изменения почек у больних с хронической ишемией мозга // Российский журнал клинической медитсини. - 2021. - Т.15, Но4. - С.23-29.
9. В.Ю. Белоусов, В.Н. Гребенюк. Эндотелиал дисфункция как обший патогенетический механизм при цереброваскулярних и почечних заболеваниях // Патологическая физиология и эксперименталная терапия. - 2020. - Но2. - С.18-24.
10. Fernando M., Simpson J., Matthews F. et al. White matter lesions in an un- selected cohort of the elderly. Molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. Stroke. 2006; 37(6): 1391–1398.
11. Akiguchi I., Tomimoto H., Suenaga T. et al. Alterations in glia and axons in brains of Binswanger’s disease patients. Stroke. 1997; 28(7): 14-23–1429.
12. 155.I: 10.1161/01.str.28.7.1423 61. Rosenberg G., Sullivan N., Esiri M. White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. Stroke. 2001; 32(5): 1162–1168.
13. Candelario-Jalil E., Thompson J., Taheri S. et al. Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment. Stroke. 2011; 42(5): 1345–1350.
14. Fernando M., Simpson J., Matthews F. et al. White matter lesions in an un- selected cohort of the elderly. Molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. Stroke. 2006; 37(6): 1391–1398.
15. Nagano, M., et al. (2024). "Immunohistochemical molecular markers in cardio-renal-cerebral syndromes." Journal of Molecular Pathology.
16. Kislinger T, Tanji N, Wendt T, Qu W, Lu Y, Ferran LJ Jr, Taguchi A, Olson K, Bucciarelli L, Goova M, Hofmann MA, Cataldegirmen G, D'Agati V, Pischetsrieder M, Stern DM, Scchmidt AM: Receptor for advanced glycation end products mediates inflammation and enhanced expression of tissue factor in vasculature of diabetic apolipoprotein E-null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol2001, 21(6):905-910.
17. Hirata K, Kubo K: Relationship between blood levels of N-car- boxymethyl-lysine and pentosidine and the severity of microangiopathy in type 2 diabetes. Endocr J 2004,51(6):537-44.
18. Mizutani K, Ikeda K, Tsuda K, Yamori Y: Inhibitor for advanced glycation end products formation attenuates hypertension and oxidative damage in genetic hypertensive rats. J Hyper tens 2002, 20(8):1607-1614.
19. Wu L, Juurlink BH: Increased methylglyoxal and oxidative stress in hypertensive rat vascular smooth muscle cells. Hypertension 2002, 39(3):809-814.
20. Smith MA, Richey PL, Taneda S, Kutty RK, Sayre LM, Monnier VM,Perry G: Advanced Maillard reaction end products, free radi- cals, and protein oxidation in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 1994, 738:447-454.
21. Drinda S, Franke S, Canet CC, Petrow P, Brauer R, Huttich C, SteinG, Hein G: Identification of the advanced glycation end prod- ucts N(epsilon)-

carboxymethyllysine in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002,61(6):488-492.

22. Schmidt AM, Yan SD, Stern DM: The dark side of glucose. Nat Med 1995, 1(10):1002-1004.

23. Thornalley PJ: The enzymatic defence against glycation in health, disease and therapeutics: a symposium to examine the concept. Biochem Soc Trans 2003, 31(Pt 6)**:**1341-1342.

24. Kikuchi S. et al. Glycation–a sweet tempter for neuronal death.Brain Res Brain Res Rev 2003, 41(2–3):306-323.

25. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M: Free radical generation by early glycation products: a mechanism for acceleratedatherogenesis in diabetes. Biochem Biophys Res Commun 1990,173(3): 932-939.

26. Yan SD. et al. Glycated tau protein in Alzheimer disease: a mechanism for induction of oxidant stress.Proc Natl Acad Sci USA 1994, 91(16):7787-7791.

27. Fu MX, Requena JR, Jenkins AJ, Lyons TJ, Baynes JW, Thorpe SR: The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxyme- thyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycox- idation reactions. J Biol Chem 1996, 271(17):9982-9986.

28. Drinda S. et al. Identification of the advanced glycation end prod- ucts N(epsilon)-carboxymethyllysine in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002,61(6): 488-492.

29. Thornalley PJ: The enzymatic defence against glycation in health, disease and therapeutics: a symposium to examine the concept. Biochem Soc Trans 2003, 31(Pt 6)**:**1341-1342.

30. Ahmed N. et al. Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. J Neurochem 2005,92(2):255-263.

31. Emanuele E et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Neurol 2005,62(11):1734-1736