**Тепловой шок развивающегося мозга и гены, детерминирующие эпилепсию**

Н. Е. Чепурнова

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

**Этиология и патогенез фебрильных судорог**

Каждый новый шаг в решении фундаментальных биологических проблем помогает понять вековые проблемы заболеваний человека, их природу и вновь обращает нас к наследcтвенным факторам. "Неисчерпаемая наследственная биохимическая гетерогенность не может не повлечь за собой, – писал В.П. Эфроимсон, – неисчерпаемую наследственную гетерогенность психическую..." [6]. Это справедливо для выраженности неврологических и психических заболеваний.

Эпилепсия проявляется в популяции человечества в 2-4%, наибольшую опасность она представляет в детском возрасте. Фебрильные судороги (ФC) составляют до 85% всех судорожных синдромов, наблюдаемых у детей. Общее количество детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, больных ФС, составляет от 2 до 5% (9% в Японии), наибольшее число таких детей наблюдается в Гуаме – 15%. Более половины приступов ФС отмечаются в течение второго года жизни ребенка, пик частоты приходится на возраст от 18 до 22 месяцев. Судороги могут провоцироваться заболеваниями, протекающими с температурой выше 39-41 ºС, но врачи всегда предполагали наличие скрытой генетической предрасположенности у ребенка к пароксизмальным состояниям, если повышение температуры вызывает ФС. Мальчики заболевают в четыре раза чаще, чем девочки. Высказаны предположения об аутосомальном доминантном наследовании, аутосомальном рецессивном наследовании ФС, но не исключается и полигенное или мультифакториальное наследование [6]. Генетическая гетерогенность эпилепсии проявляется на разных уровнях. Она выявляется в разнообразии клинических черт фенотипа, наследуемых признаков (паттернов), первичных продуктов гена, среди которых могут оказаться факторы развития и дифференцировки нейронов, ферменты, белки-рецепторы, белки-каналы, наконец, продукты другого гена. Неодинаковы и нарушения генетического кода, при этом может быть вовлечено несколько локусов в разных хромосомах.

По данным национальной программы США (California Comprehensive Epilepsy Program), от 2 до 2,5 млн американцев страдают эпилепсией. За 10 лет исследований американских семей у больных эпилепсией определено шесть различных локусов в разных хромосомах. При картировании хромосом принято обозначать первой цифрой ее номер; буквами плечи p или q, последующими цифрами сегменты регионов (подробнее см. [4]). Выяснено, что за юношескую миоклоническую эпилепсию ответственны локусы в хромосомах 6p и 15q; за классическую юношескую эпилепсию с большими припадками и смешанную с абсансами в хромосоме 6p (абсансы – внезапно наступающие кратковременные выключения сознания продолжительностью 2-15 с). Два локуса определены для детской абсансной эпилепсии (пикнолепсии), протекающей с тяжелыми припадками, – в 8q24 и для переходящей в ювенильную миоклоническую эпилепсию – в 1p. У больных в итальянских семьях выявлены другие локусы: для идиопатической (от греч. idios – собственный; pathos – страдание; идиопатическая – первично возникающая без внешних причин) генерализованной эпилепсии – в хромосоме 3p, а для генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами и абсансами – также в хромосоме 8q24.

Ген, определяющий развитие ФС, оказался в других областях 8-й и 19-й хромосом, нежели ранее определенные ДНК-маркерами. Их положение указывает на связь ФС с другими генетически определяемыми формами эпилепсии.

Изучение семей с наследованием ФС определило генетический компонент и аутосомное доминированное наследование. В работах японских генетиков при обследовании 6706 детей в возрасте трех лет в провинции Фучу Токио с населением около 182 000 человек показано, что у 654 детей отмечались ФС. Новые интересные факты получены С. Берковичем в результате многолетних исследований семей в Австралии. Было открыто, что главный ген ФС расположен в 8q13-21 и связан с синтезом белка Na+-канала. Особенности иммунного статуса у детей египтян, перенесших ФС, позволили предположить, что генетически обусловленные ФС наблюдались у детей с антигеном HLA-B5, низким уровнем иммуноглобулина IgA и низким содержанием Т-лимфоцитов. Все это позволяет говорить об обратной связи: у детей была не только предрасположенность к ФС, но и повышенная чувствительность к острым инфекциям, протекающим с лихорадкой, которая становится физиологической причиной судорог. Сочетание синдромов внутриутробной энцефалопатии с наследственно-семейной отягощенностью по эпилепсии только усугубляет исход ФС. Поскольку главным условием возникновения ФС у ребенка является повышение температуры, следует рассмотреть гипертермию как фактор эпилептогенеза.

**Роль центра терморегуляции гипоталамуса в инициации фебрильных судорог**

Почему длительное повышение температуры так опасно для развивающегося мозга ребенка? Облегчение возникновения ФС определяется низким уровнем тормозного медиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и отсутствием полноценных рецепторов к нему, а также снижением в мозгу по тем или иным причинам уровня АТФ, особенно под влиянием гипоксии. У ребенка повышается уровень продуктов перекисного окисления липидов, нарушается микроциркуляция мозга, гипертермия мозга сопровождается отеком. Все нейрохимические системы торможения нейронов, и прежде всего гипоталамических, незрелые. В мозгу еще только устанавливаются связи между клетками головного мозга, ответственными за постоянство температуры тела.

Центр регуляции температуры находится в переднем отделе гипоталамуса. Более трети нейронов этой области являются терморецепторами, к ним же по нервным путям поступает информация от периферических терморецепторов кожи и внутренних органов. Приблизительно треть этих клеток – тепловые рецепторы, они увеличивают частоту разрядов с повышением температуры крови (0,8 имп " с-1 " °С-1), менее 5% клеток – холодовые рецепторы. Недавно в опытах на изолированных срезах мозга показано, что повышение температуры омывающей крови изменяет скорость деполяризации нейронов, определяемой свойствами Na+-каналов мембраны, при этом одновременно уменьшаются межспайковые интервалы, что частично зависит от K+-каналов. В итоге частота разрядов клетки резко увеличивается. При неразвитости тормозных систем это приводит к гипервозбудимости, возникновению пароксизмальных возбуждений, охватывающих моторную кору, появлению судорог.

Теплопродукция и теплоотдача – два важных физиологических механизма сохранения температуры в оптимальном для организма интервале. Но именно эти периферические механизмы у ребенка также незрелы и не могут купировать нарастающую гипертермию.

**Моделирование фебрильных судорог у новорожденных животных**

Разработанные модели ФС на новорожденных животных – крысятах – помогли выявить уязвимые, критические периоды развития мозга, пороги температур, при которых наступают ФС, изучить отдаленные последствия ФС, изучить действие противосудорожных лекарств. Работая совместно с Пак Джин Кью в Тэджоне (Южная Корея), мы установили, что уникальные возможности для предотвращения или снижения тяжести ФС у крысят дает системное введение определенной комбинации гинзенозидов, биологически активных веществ, выделенных из корня женьшеня. Из всех методик, разработанных физиологами: эндогенная гипертермия, внешнее согревание воздухом, СВЧ-, инфракрасными лучами, мы выбрали простое нагревание лампой накаливания. По мере повышения температуры тела наблюдается постепенное развитие внешних признаков моторных судорог, тяжесть которых определяли по общепризнанной шкале П. Мареша и Г. Кубовой. Гипертермию прекращали при появлении у крысят тонико-клонических судорог с потерей позы, а при отсутствии ФС – по прошествии 15 мин. Для измерения инфракрасного излучения с интактной поверхности кожи животного применяли метод термовидения – инфракрасный детектор Inframetrics 522L.

**Нейроэндокринная регуляция фебрильных судорог**

В реакции мозга на гипертермию участвует нейрогормон аргинин-вазопрессин (АВП). В пользу этой гипотезы К. Питмана говорят следующие факты: у крыс линии Brattleboro с генетически обусловленным недостатком АВП и у пассивно иммунизированных к этому пептиду крыс судорожный ответ на повышенную температуру наступает при более высоких ее значениях, чем у животных с нормальным уровнем его синтеза. Электростимуляция нейронов, синтезирующих АВП, способствует прекращению лихорадки. С одной стороны, клинические данные свидетельствуют об увеличении уровня АВП в плазме крови у детей после судорожных припадков, с другой – перфузия АВП через прозрачную перегородку мозга у животных приводит к снижению повышенной температуры тела. Гипотеза позволяет говорить об открытии эндогенного антипиретика (от греч. pyretos – жар, лихорадка, pyretica – лекарственное средство, вызывающее лихорадку). Парадоксально, но оказалось, что функция антипиретика сочетается у нейрогормона АВП с проконвульсивным эффектом.

В наших экспериментах, выполненных с Соросовским студентом А.А. Пономаренко, были получены новые факты о проэпилептическом влиянии АВП на примере ФС в раннем постнатальном онтогенезе мозга крысят. АВП действительно значимо укорачивает время появления генерализованных, гипертермически вызываемых судорог на 3-й и 5-й дни после рождения, отчетливо увеличивается их продолжительность по сравнению с таковыми у животных контрольной группы. На 9-й постнатальный день при сочетании гипертермии и введения АВП в опытной группе фебрильный эпилептический статус продолжительностью более 2 ч закончился гибелью всех крысят, получавших АВП. Такие события, приводящие к летальному исходу, не могут не контролироваться на гормональном и нейрохимическом уровнях. Необходимо было выяснить, какие регуляторы усугубили действие высокой температуры.

АВП – это антидиуретический гормон, который сохраняет воду в организме, поэтому его секреция зависит от водно-солевого баланса, но, кроме того, его выделение управляется недавно открытым пептидом, активирующим аденилатциклазу гипофиза (сокращенно по первым латинским буквам – РАСАР). Эффект последнего не зависит от повышения или понижения концентрации солей в крови.Только в 1999 г. Номурой было доказано, что РАСАР стимулирует транскрипцию гена АВП в клетках тех ядер гипоталамуса, которые ответственны за регуляцию водно-солевого обмена и питьевое поведение. Наши опыты показали, что при введении РАСАР крысятам он может действовать через секрецию АВП в момент гипертермии (см. рис. 2). Были обнаружены разнонаправленные изменения экспериментального фебрильного судорожного приступа у крысят после применения высоких (0,1 мкг на крысу) и низких (0,01 мкг на крысу) доз РАСАР. Эффект зависит и от возраста крысенка, то есть зрелости гипоталамуса.

Итак, АВП сочетает функции эндогенного антипиретического агента и индуктора судорожной моторной реакции при быстром повышении температуры тела, а один из регуляторов его секреции – РАСАР – может ускорять эти процессы. Представляется вероятным прямое действие АВП и РАСАР на мембраны нервных клеток через рецепторы к ним (рис. 3). Но нельзя исключить и другие пути регуляции, например через рилизинг-фактор гипоталамуса – кортиколиберин. Клетки, синтезирующие РАСАР, посылают свои аксоны к телам нейросекреторных клеток гипоталамуса, синтезирующих кортиколиберин. Выделение кортиколиберина в кровь провоцирует эпилептические припадки.

**Внутриклеточная защита нейронов – белки теплового шока**

В некоторых случаях генетически детерминированной нейропатологии молекулярные события являются вторичными [3]. Не составляют исключения и фебрильные судороги. Значительное превышение температуры тела приводит к экспрессии генов огромного количества белков, получивших название "белки теплового шока" (БТШ). Транскрипция БТШ начинается спустя несколько минут после нагревания. Эта реакция всегда рассматривалась как защитная против летального исхода в результате теплового шока. Новейшие подтверждения этой теории получены в Институте рака в Копенгагене. В культуре ткани показано, что сильный тепловой стресс вызывает апоптоз (от греч. apoptosis – опадание листьев или лепестков с цветка – генетически

запрограммированная смерть одной или нескольких клеток, подробнее см. [1]), но стресс средней силы (а гипертермию относят к стрессу средней силы) благодаря сохранению способности клетки к синтезу БТШ защищает их и от апоптоза и от некроза. Это свойство позволит использовать БТШ in vivo (в клинике) для защиты сердца и мозга от ишемии, легких от сепсиса, более того, они могут применяться в антираковой терапии. БТШ могут быть применены и при срочной защите мозга при возникновении ФС у детей.

Синтез БТШ является неспецифической стрессорной реакцией. В клетках и тканях организма БТШ индуцируются многими факторами помимо гипертермии, а именно: ишемией, перекисным окислением, действием цитокинов (цитокины – эндогенные белковые регуляторы, принимающие участие в наиболее эффективном проявлении иммунного ответа), мышечным стрессом, депривацией глюкозы, нарушениями уровня Са2 + и pH. Голландские физиологи в Неймегене недавно показали, что защитные реакции в виде экспрессии БТШ наблюдаются у больных паркинсонизмом в поздней стадии болезни с развитием деменции и при болезни Альцгеймера. Обнаружена прямая корреляция между экспрессией БТШ и тяжестью протекания болезни Альцгеймера, особенно при поражении гиппокампа.

Таким образом, при ФС происходит экспрессия генов БТШ, но такая неспецифическая защита не всегда достаточна для сохранения тормозных клеток, особенно в гиппокампе. Поэтому существует угроза отдаленных последствий в виде мезиального гиппокампального склероза, вызывающего височную эпилепсию. Если при этом генетическая предрасположенность к височной эпилепсии складывается с предрасположенностью по ФС, прогноз болезни особенно тяжел.

Вопрос о последствиях ФС в виде развития височной эпилепсии важен для последующей судьбы ребенка. Основная дискуссия в клинике развернулась по вопросу, погибают ли клетки в результате ФС, или они погибают по другим причинам (например, в результате нарушения защитного синтеза БТШ, развития апоптоза). Молекулярно-биологические исследования в лаборатории К. Уастерлайна в Лос-Анджелесе показали, что судорожные процессы в развивающемся мозгу задерживают его развитие, и в частности рост аксонов, так как судорога нарушает экспрессию гена маркера конуса нарастания аксона – белка GAP-43.

Хирурги, оперирующие височную область для лечения височной эпилепсии, отмечают, что многие их пациенты имели в детстве эпизоды ФС. Однако это ретроспективная оценка. Новейшие исследования в Канаде показали, что положительная семейная история и ФС являются неразрывными факторами развития височной эпилепсии. Можно предположить, что, чем продолжительнее были приступы ФС, тем дольше генерализованная судорога охватывала мозг ребенка и тем больше нервных клеток погибало. Как ни мал процент таких детей (только у 1,5-4,6% детей с ФС в последующем развивается эпилепсия), они на всю жизнь будут обречены на страдания и лечение по причине гибели гиппокампальных тормозных клеток вследствие гипертермии.

**Генетика калиевых и натриевых каналов и эпилепсия**

Причинами пароксизмальных состояний могут быть изменения строения и функций Na+-, Ca2 +-, Cl--, K+-каналов. Канал – одна молекула белка, она характеризуется строгой селективностью в отношении вида пропускаемого иона, имеет воротное устройство, которое управляется потенциалом на мембране (рис. 4, а ). Возникновение и проведение нервных импульсов зависит от состояния ионных каналов. Последние десять лет изучаются наследственные заболевания нервной системы, получившие новое название – "каналопатия". Нарушения связывают с локализацией генов в хромосомах: 19q13.1 (Na+-канал), 12р13, 20q13.3, 8q24 (К+-канал), 7q (Cl--канал). Раскрытие молекулярной структуры каналов помогло понять особенности наследования эпилепсии.

Нервный импульс есть следствие перемещения через мембранные каналы Na+ в клетку, а K+ из клетки. Входящие по ионному градиенту положительно заряженные ионы Na+ создают деполяризующий мембрану ток, уменьшающий мембранный потенциал до нуля, а затем перезаряжающий мембрану до + 50 мВ. Так как состояние этих каналов зависит от знака заряда на мембране, положительный потенциал мембраны способствует инактивации натриевых каналов и открытию калиевых каналов. Теперь выходящие из клетки ионы K+ создают ток, перезаряжающий мембрану и восстанавливающий ее потенциал покоя. Нарушения Na+-каналов приводят к изменению деполяризации клетки, а нарушения K+-каналов – к нарушению поляризации. Открытие в 1980 г. Д. Брауном и П. Адамсом низкопороговых М-токов через неинактивирующиеся KCNQ2/KCNQ3-калиевые каналы помогло понять природу предрасположенности к эпилепсии. М-токи изменяют возбудимость клетки и предотвращают возникновение эпилептической активности нейрона. Нарушение генов KCNQ2/KCNQ3-калиевых каналов ведет к заболеванию "семейные неонатальные судороги", возникающему у ребенка на 2-3-й дни после рождения. Недавно синтезированное лекарство ретигабин помогает больным эпилепсией за счет того, что открывает KCNQ2/KCNQ3-каналы в мембранах нейронов. Это пример того, как фундаментальное изучение каналов помогает синтезировать новые лекарства против каналопатий.

Мы уже упоминали два локуса, ответственные за ФС. Новые исследования показали вовлеченность еще одной области 19q13.1, ответственной за синтез b1-субъединицы Na+-канала. Мутации в этой области определяют возникновение фебрильных судорог в сочетании с генерализованной эпилепсией. Na+-канал состоит из одной a- (образующей пору) и двух b-субъединиц, последние модулируют процесс инактивации канала, то есть работу a-субъединицы (см. рис. 4, а ). Влияние на воротную систему a-субъединицы зависит от структуры экстраклеточного домена b1-субъединицы. Отвечающий за b1-субъединицу ген SCN1B был обоснованно выбран для исследований, поскольку действие основных противосудорожных средств фенитоина и карбамазепина заключается в инактивации натриевых каналов. Более того, уже было извеcтно, что мутации этого гена в мышечной клетке приводят к пароксизмальным возбуждениям (миотония, периодический паралич), а в сердечных клетках – к увеличению интервала QT в ЭКГ. Именно в области дисульфидного мостика происходит мутация, приводящая к его разрушению и изменению структуры экстраклеточного домена b1 (рис. 4, б ). Перенос гена в ооцит Xenopus laevis и индукция синтеза дефектного канала позволили электрофизиологически исследовать мутантный канал и доказать, что он инактивируется медленнее (см. рис. 4, б ). Очень важно, что у таких больных нет изменений в клетках сердечной мышцы и скелетной мускулатуре, а мутация наблюдается только для нейронной изоформы Na+-каналов. Данная мутация была выявлена в результате исследований австралийских генетиков. Было проведено изучение шести генераций семей (378 человек), проживающих в основном в Тасмании и имеющих семейные истории по ФС в сочетании с генерализованной эпилепсией. Эти работы открыли новый путь для изучения идиопатических форм эпилепсии, которые могут быть результатом еще неизвестных форм каналопатий.

Не менее важны нарушения синтеза белков-рецепторов к медиаторам. Аутосомное доминантное наследование ночной лобной эпилепсии связывают с хромосомой 20 (локализация гена в q13.2 – q13.3), а проявление этой формы эпилепсии – с мутацией S248F генетического кода a4-субъединицы Н-холинорецептора. Изменению подвергается "стенка" белка-канала, его трансмембранный 2-й сегмент, в котором аминокислота серин замещена на фенилаланин. Были обнаружены и нарушения в регуляции экспрессии гена b-субъединицы белка NMDA-рецептора к возбуждающему медиатору – глутамату, выброс которого клетками мозга инициирует эпилептический приступ. Если в процессе редактирования иРНК произойдет замена глютамина на аргинин в мембранном домене, возникшее нарушение альтернативного сплайсинга (подробнее см. [2]) уже достаточно для существенного повышения возбудимости нейронов гиппокампа.

**Наследование "эпилепсии горячей воды"**

В одном из постерных докладов индийских неврологов на конгрессе по эпилепсии в Осло в 1993 г. мы неожиданно увидели что-то напоминающее средневековую китайскую казнь: неподвижной крысе капали на голову горячую воду, пока не наступал тяжелый эпилептический припадок. Непредвзятое изучение этого доклада показало, что создаваемые мучения крысы вызваны желанием понять тяжелый недуг, который именно в многонаселенной Индии охватывает почти 7% всех больных эпилепсией и составляет 60 случаев на 100 тыс. заболеваний. Этот феномен близок гипертермически вызываемым судорогам, рассмотренным выше.

Случай появления эпилептического припадка при мытье головы горячей водой впервые был описан в Новой Зеландии в 1945 г. Больной человек при мытье головы (а в традициях индусов эта процедура повторяется раз в 3-15 дней) горячей водой при температуре 45-50°С испытывает ауру, галлюцинации, заканчивающиеся парциальными или генерализованными судорогами с потерей сознания (мужчины чаще, чем женщины в 2-2,5 раза). Есть возможность измерить наиболее близко температуру мозга, введя специальный электротермометр внутрь слухового канала близко к барабанной перепонке. Оказалось, что у больных температура мозга в начале мытья головы очень быстро поднимается (каждые 2 мин на 2-3°С) и очень медленно

снижается после прекращения мытья. Их мозг медленно (10-12 мин) "остывает", тогда как у здоровых добровольцев, участвующих в таких экспериментах, мозг "остывает" практически мгновенно после прекращения купания. Естественно возник вопрос: какие отклонения в терморегуляции являются причиной болезни и не определены ли они генетически? Истинную причину раскрыли исследования близнецов и данные семейного анализа. Оказалось, что в Индии до 23% всех случаев "эпилепсия горячей воды" повторяется в следующих поколениях.

ФС, как мы уже говорили, являются следствием аутосомального доминантного наследования в одном локусе хромосомы – 8q13-21. При "эпилепсии горячей воды" изменения одного локуса недостаточны для объяснения всего комплекса болезни. Появление больного фенотипа (обоего пола) может быть связано с аутосомальной рецессивной мутацией, ведущей к этому заболеванию. Наблюдения за пятью поколениями нескольких семей в Индии показало, что болезнь возникает у детей близкородственных родителей, например в браке между племянниками. В южной Индии сохранились традиции таких близкородственных браков, чем, по-видимому, и можно объяснить высокий процент больных по сравнению с другими штатами.

**Заключение**

Нейрогенетический подход позволил окончательно установить генетическую предрасположенность к фебрильным судорогам. Вот отчего не у каждого ребенка, длительно находящегося при очень высокой температуре (40-41°С), возникают моторные судороги. Главный ген ФС связан с мембранными механизмами возбудимости нейрона, с контролем синтеза белка-канала, через который проходят ионы Na+. Создается деполяризационное возбуждение нейрона. Неудивительно, что "гены" этих нарушений, относящиеся к ФС, несколько "стоят в стороне" от специфических генов, ответственных за другие формы эпилепсии. Внешней причиной ФС является перегревание, возникающее под влиянием либо эндогенных пиретиков (например, при инфекционном заболевании), либо действительно под влиянием повышения температуры среды. В ответ на гипертермию первой включается физиологическая оборона – функциональная система поддержания температуры в оптимальном диапазоне. Она направлена на снижение температуры тела. В вегетативные центры идут нервные сигналы – команды, направленные на отдачу тепла и снижение теплопродукции. Клетки гипоталамуса, имея возможность измерять температуру крови, сами по механизмам обратной связи следят за результатами этих команд. Так как они являются нейросекреторными и выделяют либерины и статины, они могут одновременно запускать сложные биохимические изменения за счет регуляции секреции гормонов гипофиза. К вегетативным регуляциям практически одновременно подключаются эндокринные механизмы и поведенческие защитные реакции. Выброс синаптического АВП как антипиретического вещества приводит к усилению судорожного ответа. Секреция АВП, в свою очередь, усиливается нейропептидом РАСАР, активизирующим энергетику клеток гипофиза. К сожалению, эта защитная попытка снизить температуру тела заканчивается провокацией судорог. Генетическая предрасположенность, низкий судорожный порог приводят к необратимому развитию событий. Возникает пароксизмальная патологическая судорожная активность нейронов сначала в гиппокампе, миндалине, ассоциативных отделах коры, а затем и в моторной коре. При всех видах судорог основной причиной остается нарушение соотношения выделения возбуждающего (глутамат) и тормозного (ГАМК) медиаторов. Это нарушение является предпусковым механизмом. Неограничиваемое в нервных сетях возбуждение охватывает отделы мозга, ответственные за тонус и движения, и приводит к судорогам. Перед этим происходит потеря сознания, так как патологическое возбуждение охватывает структуры ствола мозга и таламуса. Конечно, мозг обладает и другими защитными механизмами, это компенсаторная экспрессия ранних онкогенов (c-fos, c-jun), накопление цАМФ, секреция тиролиберина, длительное выделение тормозного медиатора. Однако требует дальнейшего исследования вопрос, почему при генетической предрасположенности к ФС эти механизмы неэффективны.

**Список литературы**

1. Агол В.И. Генетически запрограммированная смерть клеток // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. Ъ 6. С. 20-24.

2. Гвоздев В.А. Регуляция активности генов при созревании клеточных РНК // Там же. Ъ 12. С. 11-18.

3. Корочкин Л.И. Гены и поведение // Там же. 1997. Ъ 1. С. 15-21.

4. Пузырев В.П. Геномные исследования и болезни человека // Там же. 1996. Ъ 5. С. 19-24.

5. Пузырев В.П. Медицинские аспекты экогенетики // Там же. 1997. Ъ 8. С. 20-26.

6. Эфроимсон В.П. Введение в медицинскую генетику. М., 1964. 490 с.

7. Эфроимсон В.П. Гениальность и генетика М.: Рус. мир, 1998. 543 с.

8. Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Фебрильные судороги у детей. М., 1997. 85 с.