

От редакции. Представляем вашему вниманию первый тематический выпуск Бюллетеня, в котором всесторонне рассмотрено одно из наиболее тяжелых прогрессирующих нейродегенеративных наследственных заболеваний головного мозга — болезнь Гентингтона: история изучения этого заболевания, современное состояние вопроса, ближайшие и более отдаленные перспективы в борьбе с ним.

Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний

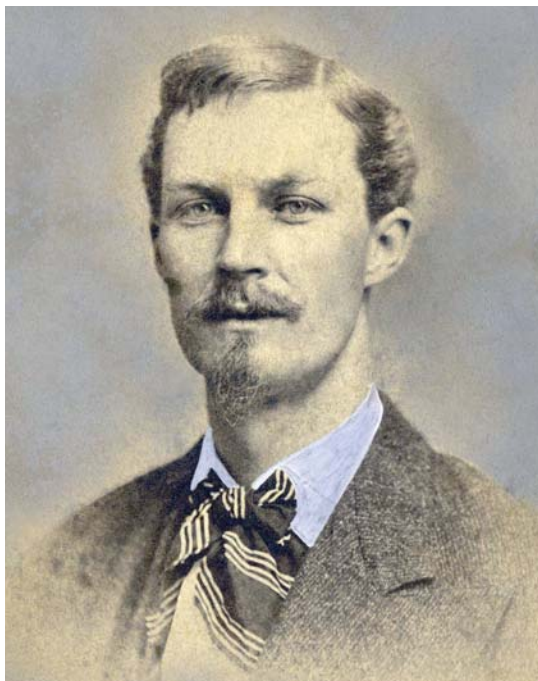
С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Болезнь Гентингтона (БГ) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и варибельным дебютом клинической симптоматики. Оно названо по имени автора, давшего в 1872 г. классическое описание триады основных клинических проявлений в виде двигательных, когнитивных и психических расстройств. Распространенность БГ составляет 4–10 случаев на 100 тыс. населения, заболевание встречается в большинстве регионов мира, мужчины и женщины болеют одинаково часто.

В истории нейронауки БГ занимает особое место. Пожалуй, никакая иная форма нейродегенеративной патологии не способствовала в такой степени прогрессу целого комплекса базовых научных дисциплин — молекулярной биологии, генетики, нейрохимии, нейрофизиологии, экспериментальной нейробиологии и др. На протяжении десятилетий БГ рассматривается как уникальная модель, позволяющая оценивать многие важнейшие закономерности течения атрофического процесса в центральной нервной системе (ЦНС), механизмы пластичности мозга и компенсаторные реакции, нарушения белкового гомеостаза и энергетического метаболизма в гибнущих нейронах, гено-фенотипические корреляции, а также факторы, определяющие варибель-

ную пенетрантность/экспрессивность мутантного гена и эффективность разрабатываемой нейропротективной терапии [4, 39, 43, 51]. Именно БГ стала тем “локомотивом”, который позволил создать стройную, комплексную систему медико-генетического консуль-



Американский врач Джордж Гентингтон (1850–1916).

тирования семей,отягощенных фатальной наследственной патологией [7, 22]. Закономерным результатом многолетних фундаментальных исследований стала разработка инновационных подходов к терапии БГ, многие из которых имеют универсальное значение для создания методов борьбы и с другими нейродегенеративными заболеваниями.

Генетика, ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование

Картирование гена БГ на коротком плече 4-й хромосомы в 1983 г. стало первым примером успешного анализа генетического сцепления с помощью переменных маркеров, покрывающих весь гаплоидный геном [30]. После этого исторического события все последующие работы в области генетического картирования стали уже “рутинными”. Отметим, что картирование неизвестного гена в определенном хромосомном локусе является первым и ключевым шагом на пути к его идентификации, а соответствующая технология выделения гена – позиционное клонирование – составила целую эпоху в молекулярной биологии и позволила за 20 лет раскрыть генетические основы многих сотен наследственных заболеваний человека [4].

Не меньшую сенсацию в науке произвела идентификация гена *HTT*, ответственного за развитие БГ, в 1993 г. [49]. Оказалось, что БГ связана с особым классом так называемых “динамических” мутаций и заключается в экспансии tandemных тринуклеотидных CAG-повторов в 1-м экзоне. Триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, поэтому экспансия CAG-повторов в кодирующей области гена приводит к синтезу аномального белка гентингина, содержащего патологически удлиненный полиглутаминовый участок. Именно клонирование гена БГ показало, что экспансия тринуклеотидных и других микросателлитных повторов является не частным генетическим феноменом, а одним из универсальных механизмов мутаций, ведущих к особым формам наследственных нейродеге-

неративных заболеваний [3]. В настоящее время их число превысило 20, и этот перечень постоянно увеличивается. Открытие молекулярной основы БГ способствовало быстрому выделению генов и других близких патологий, получивших общее название **полиглутаминовые болезни** [1, 55].

Изучение генетики БГ позволило установить, что происхождение “динамических” мутаций представляет собой двухэтапный процесс. На первом этапе в результате редких мутационных событий происходит образование аллелей с промежуточным числом tandemных повторов, превышающим общепопуляционную норму, но не достигающим патологического порога. Такой аллель представляет собой премутацию: он не приводит к развитию болезни, но характеризуется генетической нестабильностью и повышенной вероятностью перехода в полную мутацию в последующих поколениях, что и приводит к манифестации БГ у потомков [3]. Для гена *HTT* установлено, что аллели с промежуточным числом tandemных CAG-повторов встречаются чрезвычайно редко, составляя не более 0,75% от всего хромосомного пула, что приблизительно соответствует рассчитанной частоте возникновения новых мутаций – 1,2% [36]. Таким образом, промежуточные аллели являются постоянным источником новых мутаций, а распространенность промежуточных аллелей гена и аллелей с числом CAG-копий в области “верхней границы” нормы коррелирует с распространенностью соответствующего заболевания в различных популяциях мира [48]. Поэтому полиглутаминовым болезням свойственны определенные региональные эпидемиологические особенности [10, 33, 55].

Важное значение имело установление четкой корреляции тяжести клинических проявлений БГ с величиной экспансии CAG-повторов. Такая корреляция помогла понять молекулярную сущность феномена антиципации – утяжеления клинических проявлений заболевания в ряду поколений. Оказалось, что мутантный аллель генетически нестабилен и может претерпевать дальнейшую экспансию

при передаче гена потомкам, что и приводит к появлению более тяжелых фенотипов у представителей младших поколений семьи [3, 55]. Интересно, что генетическая нестабильность мутации при БГ реализуется преимущественно в мужском гаметогенезе, и эти наблюдения убедительно объясняют казавшийся ранее загадочным эффект “отцовской передачи” — манифестацию более ранних и тяжелых случаев БГ у потомков больного отца [3].

Обнаружение типичной экспансии CAG-повторов в гене *HTT* позволяет не только достоверно подтверждать диагноз БГ на уровне ДНК, но и определять носителей мутации за много лет до развития у них клинических проявлений болезни (пресимптоматическая, или доклиническая ДНК-диагностика). Поскольку пенетрантность мутантного гена БГ близка к 100%, выявление мутации у родственников больного фактически означает, что данный индивидуум рано или поздно обречен заболеть, причем прогноз в отношении предполагаемых сроков манифестации симптомов можно сделать исходя из корреляции между возрастом начала болезни и числом CAG-повторов в мутантном гене [3, 4]. В связи с этими особенностями БГ стала классическим прототипом для разработки основных принципов медико-генетического консультирования и предсказательного ДНК-тестирования у членов семей, в которых регистрируются случаи тяжелых генетических патологий с поздним дебютом [7, 8]. Упомянутые принципы включают добровольность, конфиденциальность, информированное согласие, приоритет интересов и соблюдение в полном объеме прав консультируемого лица, обеспечение постоянной психологической, правовой и медицинской поддержки на любых этапах консультирования. Все современные международные рекомендации в этой области медицинской генетики базируются на опыте, полученном в семьях с БГ [22].

Больные БГ, имеющие двойную дозу мутантного гена (гомозиготные носители экспандированного CAG-участка), клинически неотличимы от больных-гетерозигот с одним

патологическим аллелем [51]. Таким образом, БГ представляет собой, пожалуй, наиболее яркий пример “истинного” доминантного заболевания, все основные характеристики которого полностью определяются единственной копией мутации и соответствующей половинной дозой патологического гентингина. Это имеет исключительное значение для фундаментальных генетических исследований.

В изучении тринуклеотидных заболеваний новым перспективным направлением, в реализации которого БГ также играет на сегодняшний день ведущую роль, является изучение роли различных генов-модификаторов, определяющих вариабельность дебюта, клинических проявлений и течения болезни [29]. Установление таких модифицирующих факторов может помочь в разработке подходов к воздействию на них с целью замедления нейродегенеративного процесса.

Молекулярная биология и патогенез

Изучение БГ привнесло много нового в современные представления о механизмах развития нейродегенеративного процесса в ЦНС и позволило обосновать концепцию полиглутаминовых болезней. Было установлено, что на клеточном уровне полиглутаминовая экспансия сопровождается нарушением конформации мутантного гентингина и формированием нерастворимых полиглутаминсодержащих белковых включений, фатальных для нейронов [1]. Это состояние определяется как **протеолитический стресс**, а БГ рассматривается в настоящее время как центральный представитель группы **протеинопатий** [41]. Предполагается, что удлиненный полиглутаминовый участок молекулы способствует формированию патологических межмолекулярных связей с рядом тканеспецифических белков ЦНС и факторов транскрипции, а также агрегации амилоидогенных белковых комплексов в ядре и цитоплазме, индукции АТФ-зависимого энергетического дефицита и апоптоза [1, 4, 43]. Цитотоксичность при БГ, по-видимому, может быть связана не только с



появлением в клетке мутантных полиглутаминовых молекул, но и с обусловленным этим снижением функции нормального белка гентингина [1, 38].

В последние годы на первый план в обсуждении механизмов нейродегенерации при БГ выходит гипотеза нарушения структурно-функциональной целостности митохондрий, что сближает БГ с болезнью Паркинсона и рядом других социально значимых нейродегенеративных заболеваний [19]. Большое значение придается также таким универсальным повреждающим факторам, как эксайтотоксичность и нарушения кальциевого гомеостаза [17, 23, 28, 54]. Считается, что развивающаяся при БГ эксайтотоксичность и избыточная активация глутаматных NMDA-рецепторов — ключевой элемент сложного полиглутаминопосредованного каскада патохимических реакций в стриатных нейронах [1].

Важные доказательства роли митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичности, протеолитического и окислительного стрессов в патогенезе БГ были получены на различных экспериментальных моделях. Именно для БГ были созданы первые трансгенные модели с экспрессией в мозге и в нервных ганглиях полноразмерных или усеченных полиглутаминовых эпитопов [53, 55]. Созданные таким путем линии “полиглутаминовых” трансгенных животных (мышей, мух, червей и др.) поддерживаются на протяжении нескольких лет и являются чрезвычайно ценным исследовательским инструментом, в том числе для скрининга новых лекарственных препаратов. В настоящее время бурно развиваются уникальные технологии моделирования БГ на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК): благодаря осуществляемому генетическим путем клеточному репрограммированию можно через стадию ИПСК получить культуры специализированных нейронов из биопсированных кожных фибробластов [9, 45]. Это открывает новые возможности в изучении молекулярного патогенеза БГ и, потенциально, в персонализации планируемой терапии.

Латентная стадия и проблема биомаркеров

Для БГ, как и для других нейродегенеративных заболеваний, отмечено существование длительной, многолетней стадии “предболезни” — когда действие мутантного гена еще не приводит к диагностируемой клинической картине, но сопровождается накоплением в нейронах патохимических нарушений и возникновением ряда субклинических проявлений развивающейся патологии [1]. Поскольку наилучшие результаты лечения могут быть достигнуты в максимально ранней (в идеале — латентной) стадии процесса, важнейшим требованием становится разработка и валидизация информативных биомаркеров клинически значимой и скрытой (асимптомной) нейродегенерации [37]. Подчеркнем, что проблема биомаркеров заболеваний нервной системы рассматривается как одна из центральных в современной неврологии [12].

При разработке проблемы биомаркеров, ориентированных на латентную стадию патологии, БГ как модель имеет очевидные преимущества перед многими другими социально значимыми нейродегенеративными заболеваниями. Так, диагностика латентной стадии болезней Паркинсона и Альцгеймера предполагает применение сложного комплекса нейрофизиологических, нейровизуализационных и патобиохимических исследований, не имеющих, как правило, абсолютной специфичности, поэтому выделение групп риска здесь носит преимущественно вероятностный и ориентировочный характер [2]. В отличие от этих заболеваний для БГ есть четкий достоверный тест для определения 100% риска — установление носительства мутации в гене *HTT*. Это открывает уникальные возможности отслеживания стадийности нейродегенеративного процесса на всех его этапах и поиска релевантных лабораторно-инструментальных показателей у лиц, достоверно находящихся в стадии “предболезни”. Такие показатели (биомаркеры) должны помочь в объективной оценке эффективности проводимой нейропротекторной терапии у лиц из группы риска.

В качестве биомаркеров БГ исследованы многие биохимические субстраты и метаболические компоненты, что отражает разнообразие биологических путей, в реализацию которых вовлечен гентингтин: общий обмен веществ, нейровоспаление и иммунный ответ, нейротрансмиссия и клеточная сигнализация и т.д. Наиболее серьезные работы касались определения в биологических жидкостях пациентов с БГ (кровь, ликвор, слюна, моча) уровней орексина, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (продукта окисления молекулы ДНК), различных молекул малых регуляторных РНК и мутантного гентингтина [40, 52]. Перспективными признаются профилирование генной экспрессии по уровню мРНК, а также поиск уникальных протеомных “фингерпринтов” в биологических жидкостях и биопсийных тканях [44].

Особый интерес вызывают нейровизуализационные биомаркеры БГ, основанные на внедрении новых высокоинформативных режимов сканирования магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позволяющие оценивать не только тонкую структуру, но и функцию (метаболизм, кровоток) различных отделов головного мозга. Так, воксел-ориентированная МРТ-морфометрия выявляет уменьшение объема серого вещества в скорлупе и островке, с постепенным усилением церебральной атрофии в базальных ганглиях и ее распространением на ряд корковых регионов, в основном входящих в подкорково-таламо-кортикальные пути [13], в то время как функциональная МРТ покоя уже в самой ранней стадии патологии демонстрирует достоверные нарушения коннективности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга (предклинье, поясная извилина и др.) [11]. Всё это свидетельствует о сложных функциональных перестройках головного мозга (таких как начальное повышение нагрузки на недоминантное полушарие, рекрутирование дополнительных участков коры и др.) по мере перехода нейродегенеративного процесса из латентного периода в клинически определяемую симптомную стадию.

Хорошей иллюстрацией большого значения, которое придается поиску биомаркеров при БГ, является многоцентровая программа REGISTRY–Enroll-HD Европейской сети по борьбе с болезнью Гентингтона (European Huntington’s Disease Network – EHDN, www.euro-hd.net), которая уже освещалась на страницах нашего Бюллетеня. Основная цель этого проспективного обсервационного исследования – изучение естественного течения заболевания, определение его биомаркеров и модификаторов [14]. В рамках программы предоставлены новые возможности разработки различных инструментов оценки симптомов БГ и создана фундаментальная база для клинических испытаний новых лекарственных препаратов. Под эгидой EHDN действует более 20 рабочих групп, открытых для всех исследователей, желающих принять участие в научной работе по различным аспектам заболевания. Программа объединяет проспективно и систематически собранные данные клинических исследований (например, фенотипические клинические признаки, семейный анамнез, демографические характеристики) с возможностью анализа биологических образцов (крови, мочи), полученных от пациентов с манифестными формами БГ, асимптомных носителей мутации и “генетически интактных” участников из группы контроля (супругов, сибсов, потомков больных, которые не унаследовали патологический ген). В нашей стране работа в рамках этой программы проводится на базе осуществляющих сотрудничество центров Москвы, Воронежа, Нижнего Новгорода, Уфы при координации Научного центра неврологии.

В мире при БГ есть опыт успешной реализации и других многоцентровых биомаркерных протоколов – PREDICT-HD (Neurobiological Predictors of Huntington’s Disease), TRACK-HD и др. [37, 47].

Лечение

Несмотря на традиционное представление о “некурабельности” БГ, это заболевание представляет собой яркий пример разработки ряда



новых методов лечения на основе результатов проведенных фундаментальных исследований. Более того, БГ в настоящее время является одной из наиболее привлекательных моделей нейродегенерации для создания и тестирования инновационных терапевтических подходов в эксперименте и клинической практике.

Много пионерских работ при БГ было посвящено применению ингибиторов NMDA-рецепторов в качестве стратегии, направленной на борьбу с глутамат-опосредованной эксайтотоксичностью. Среди таких препаратов, дошедших до стадии клинических испытаний при БГ (как и при некоторых других нейродегенеративных заболеваниях), следует назвать амантадин, ремачемид, рилузол, мемантин. Эти препараты в ряде случаев способствуют снижению выраженности гиперкинезов [50], а их потенциальный нейропротекторный эффект может оказаться патогенетически значимым при нейродегенерации “полиглутаминового” типа [17]. Имеется небольшой предварительный опыт применения этих соединений с целью превентивной нейропротекции у носителей мутантного гена БГ [5], однако отдаленные результаты такого лечения требуют уточнения.

В мире в настоящее время ведущую роль в лечении гиперкинеза при БГ играет тетрабенезин — новый препарат, сходный по своим свойствам с атипичными нейролептиками и оказывающий действие путем истощения пула пресинаптического дофамина и других катехоламинов [15, 26]. Значимым преимуществом тетрабенезина по сравнению с большинством нейролептиков является почти полное отсутствие риска поздней дискинезии. Механизм действия тетрабенезина — селективное и обратимое ингибирование везикулярного транспортера моноаминов (VMAT2) в нейронах стриатума.

Тетрабенезин — единственный препарат, одобренный FDA (U.S. Food and Drug Administration — Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения хореи при БГ и прошедший рандомизированные плацебоконтролируемые

клинические исследования в соответствии с наиболее строгими международными стандартами (I класс исследований). Недавно он был зарегистрирован и в нашей стране. В проведенном исследовании TETRA-HD (12 нед, 84 пациента, суточная доза до 100 мг) на фоне приема тетрабенезина было отмечено снижение тяжести симптоматики по разделу оценки двигательных функций шкалы UHDRS (Unified Huntington’s Disease Rating Scale — унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона) на 5 баллов, в группе плацебо — лишь на 1,5 балла; в последующем открытом исследовании наблюдалось снижение моторной симптоматики на 4,6 балла на протяжении 80 нед [32]. При post hoc анализе было установлено, что длительный прием тетрабенезина не ассоциирован с повышенным риском депрессии (в том числе у лиц, принимающих антидепрессанты в связи с аффективной симптоматикой) и позволяет поддерживать антидискинетическую активность препарата [24]. Это свидетельствует о благоприятном профиле безопасности тетрабенезина при хроническом многомесячном применении.

В целом, тетрабенезин рассматривается в настоящее время как препарат выбора для коррекции хореического гиперкинеза у пациентов с БГ при отсутствии в клинической картине у пациента тяжелой депрессии, психоза или агрессивного поведения [31].

В литературе есть много сообщений об эффективности тетрабенезина и при других двигательных расстройствах — хореических гиперкинезах “негентингтоновского” типа, поздней дискинезии, тиках и синдроме Туретта, миоклонической дистонии, посттравматических дискинезиях, тяжелой некупируемой икоте и т.д. [20, 35]. Не вызывает сомнений, что опыт, полученный в области лечения БГ с применением тетрабенезина, будет успешно распространен на широкий круг “гипердофаминовых” экстрапирамидных расстройств, требующих длительного лечения в амбулаторных и стационарных условиях.

Еще один инновационный препарат, предложенный в последние годы для лечения БГ, —

придопидин, относящийся к классу стабилизаторов (модуляторов) дофаминергической передачи. До настоящего времени на практике селективные дофаминергические препараты центрального действия (агонисты дофаминовых рецепторов) применялись в основном как противопаркинсонические средства [6], поэтому появление придопидина можно признать знаковым событием в неврологии. В мире сейчас проводятся два многоцентровых исследования эффективности придопидина у больных БГ, результаты которых ожидаются с большим интересом.

Одним из новых патогенетических механизмов развития БГ, особенно в ранней стадии дегенеративного процесса, является нейровоспаление, активируемое мутантным гентингином в ЦНС через моноциты и микроглиальные клетки [18]. В связи с этим с целью модифицирующей терапии БГ недавно был предложен иммуномодулятор лаквинимод (лахинимод) — препарат, зарегистрированный ранее для лечения рассеянного склероза и действующий через MAPK-сигнальный путь (англ. mitogen-activated protein kinase) [21]. Начавшиеся клинические исследования лаквинимода у пациентов с БГ помогут лучше оценить возможные универсальные механизмы, способствующие формированию различных по своему патогенезу заболеваний нервной системы.

У пациентов с БГ предпринимались попытки проведения операций глубокой стимуляции мозга с имплантацией электродов во внутренний сегмент бледного шара. При этом описано достаточно стойкое уменьшение выраженности хореических гиперкинезов, на фоне которого, однако, наблюдалось неуклонное нарастание расстройств ходьбы, брадикинезии и когнитивных нарушений [34]. В литературе имеются отдельные сообщения о трансплантации в мозг у пациентов с БГ стриатных эмбриональных клеток и стволовых клеток [25, 42], однако результаты такой экспериментальной терапии нуждаются в тщательной оценке.

Одним из наиболее перспективных и принципиально новых молекулярных подходов к лечению БГ и других полиглутаминовых

болезней является генная терапия с использованием молекул малых интерферирующих РНК, антисмысловых олигонуклеотидов, специфически ингибирующих экспрессию мутантного аллеля, либо новейшей технологии “редактирования генома” [16, 27]. Этот подход показал весьма обнадеживающие результаты на клеточных моделях и у трансгенных животных, экспрессирующих экспансию (CAG)_n-повторов в гене *HTT* [46]. В настоящее время в мире начаты многоцентровые клинические исследования генной терапии у пациентов с БГ. Можно сказать, что БГ стала первым нейродегенеративным заболеванием, в отношении которого генная терапия вышла на уровень масштабных клинических исследований и имеет ясные перспективы практической реализации.

Подробный обзор проводимых в настоящее время в мире исследований новых лекарственных соединений с целью лечения БГ представлен на стр. 22–27.

Таким образом, БГ остается в фокусе внимания исследователей всего мира как сложное, многостороннее, многоуровневое нейродегенеративное заболевание. Оно характеризуется рядом тонких молекулярных и нейрофизиологических механизмов, которые могут иметь универсальное значение для современной неврологии. Особенно значимым представляется научный задел, созданный в данной области, для разработки модифицирующей терапии нейродегенеративных заболеваний [39, 40]. Изучение БГ имеет огромное значение как для клиницистов, так и для специалистов фундаментального профиля, а также является прекрасным творческим “полем” для приложения сил молодых ученых, связывающих свою судьбу с нейронауками.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
2. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса // Анн. клин. и экспер. неврол. 2013. № 2. С. 39–50.



3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов // Генетика. 1995. № 31. С. 1478–1489.
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
5. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Брылев Л.В. и др. Превентивная нейропротекция при нейродегенеративных заболеваниях: использование антагонистов глутаматных рецепторов (обзор литературы и собственный опыт) // Неврол. журн. 2006. № 5. С. 47–54.
6. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. и др. Динамика основных симптомов болезни Паркинсона на фоне терапии пронораном // Неврол. журн. 2003. № 2. С. 49–52.
7. Ключников С.А. Диагностика хорей Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
8. Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н. и др. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере хорей Гентингтона // Рос. мед. журн. 2000. № 2. С. 32–36.
9. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина Е.М. и др. Платформа для изучения болезней Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток // Анн. клин. и экспер. неврол. 2012. № 4. С. 30–35.
10. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К. и др. Спиноцеребеллярная атаксия первого типа в Якутии: распространенность и клиничко-генетические сопоставления // Мед. генетика. 2004. № 5. С. 242–248.
11. Селиверстов Ю.А. Клиничко-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015.
12. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития // Анн. клин. и экспер. неврол. 2007. № 1. С. 5–9.
13. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
14. Юдина Е.Н., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Опыт международного сотрудничества по интеграции исследовательской и социально ориентированной деятельности на примере изучения болезни Гентингтона // Бюлл. Нац. общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2012. № 3. С. 8–13.
15. Armstrong M.J., Miyasaki J.M.; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2012. V. 79. P. 597–603.
16. Aronin N., DiFiglia M. Huntingtin-lowering strategies in Huntington's disease: antisense oligonucleotides, small RNAs, and gene editing // Mov. Disord. 2014. V. 29. P. 1455–1461.
17. Beister A., Kraus P., Kuhn W. et al. The N-methyl-D-aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington's disease // J. Neural. Transm. 2004. V. 68. P. S117–S122.
18. Bjorkqvist M., Wild E.J., Thiele J. et al. A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease // J. Exp. Med. 2008. V. 205. P. 1869–1877.
19. Browne S.E. Mitochondria and Huntington's disease pathogenesis: insight from genetic and chemical models // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1147. P. 358–382.
20. Cloud L.J., Zutshi D., Factor S.A. Tardive dyskinesia: therapeutic options // Neurotherapeutics. 2014. V. 11. P. 166–176.
21. Comi G., Jeffery D., Kappos L. et al.; ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis // N. Engl. J. Med. 2012. V. 366. P. 1000–1009.
22. Craufurd D., MacLeod R., Frontali M. et al.; Working Group on Genetic Counselling and Testing of the European Huntington's Disease Network (EHDN). Diagnostic genetic testing for Huntington's disease // Pract. Neurol. 2015. V. 15. P. 80–84.
23. De Mario A., Scarlatti C., Costiniti V. et al. Calcium handling by endoplasmic reticulum and mitochondria in a cell model of Huntington's disease // PLoS Curr. 2016. V. 8. pii: ecurrents.hd.37fcb1c9a27503dc845594ee4a7316c3.
24. Dorsey R., Biglan K., Eberly S. et al. Use of Tetrabenazine in Huntington disease patients on antidepressants or with advanced disease: results from the TETRA-HD study // PLoS Curr. 2011. V. 3. P. RRN1283.
25. Dunnett S.B., Rosser A.E. Stem cell transplantation for Huntington's disease // Exp. Neurol. 2007. V. 2. P. 279–292.
26. Fasano A., Cadeddu F., Guidubaldi A. et al. The long-term effect of tetrabenazine in the management of Huntington disease // Clin. Neuropharmacol. 2008. V. 31. P. 313–318.
27. Fiszer A., Olejniczak M., Switonski P.W. et al. An evaluation of oligonucleotide-based therapeutic strategies for polyQ diseases // BMC Mol. Biol. 2012. V. 13. P. 6–17.
28. Giacomello M., Hudec R., Lopreiato R. Huntington's disease, calcium, and mitochondria // Biofactors. 2011. V. 37. P. 206–218.

29. Gusella J.F., McDonald M.E., Lee J.-M. Genetic modifiers of Huntington's disease // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 1359–1365.
30. Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally P.M. et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease // *Nature.* 1983. V. 306. P. 234–238.
31. Hayden M.R., Leavitt B.R., Yasothan U., Kirkpatrick P. Tetrabenazine // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009. V. 8. P. 17–18.
32. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial // *Neurology.* 2006. V. 66. P. 366–372.
33. Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Ovchinnikov I.V. et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia // *J. Neurol.* 1996. V. 243. P. 506–510.
34. Kang G.A., Heath S., Rothlind J., Starr P.A. Long-term follow-up of pallidal deep brain stimulation in two cases of Huntington's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011. V. 82. P. 272–277.
35. Kenney C., Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders // *Expert Rev. Neurother.* 2006. V. 6. P. 7–17.
36. Kremer B., Goldberg P., Andrew S. et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 330. P. 1401–1406.
37. Paulsen J.S., Long J.D., Johnson H.J. et al.; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Clinical and biomarker changes in premanifest Huntington disease show trial feasibility: a decade of the PREDICT-HD study // *Front. Aging Neurosci.* 2014. V. 6. P. 78.
38. Prospero N.A., Fischbeck K.H. Therapeutics development for triplet repeat expansion diseases // *Nature Rev. Gen.* 2005. V. 6. P. 756–765.
39. Reilmann R. Huntington's disease: towards disease modification – gaps and bridges, facts and opinions // *Basal Ganglia.* 2012. V. 2. P. 241–248.
40. Ross C.A., Aylward E.H., Wild E.J. et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. V. 10. P. 204–216.
41. Ross C.A., Poirier M.A. Protein aggregation and neurodegenerative disease // *Nat. Med.* 2004. V. 10. P. S10–S17.
42. Rosser A., Svendsen C.N. Stem cells for cell replacement therapy: a therapeutic strategy for HD? // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 1446–1454.
43. Schulte J., Littleton J.T. The biological function of the Huntingtin protein and its relevance to Huntington's disease pathology // *Curr. Trends Neurol.* 2011. V. 5. P. 65–78.
44. Silva G., Furie K. Biomarkers in neurology // *Front. Neurol. Neurosci.* 2009. V. 25. P. 55–61.
45. *Stem Cells in Modeling Human Genetic Diseases* / Ed. by M. Zatz, O.K. Okamoto. N.Y.: Humana Press, 2015.
46. Stiles D.K., Zhang Z., Ge P. et al. Widespread suppression of huntingtin with convection-enhanced delivery of siRNA // *Exp. Neurol.* 2012. V. 233. P. 463–471.
47. Tabrizi S.J., Scahill R.I., Owen G. et al.; TRACK-HD Investigators. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data // *Lancet. Neurol.* 2013. V. 12. P. 637–649.
48. Takano H., Cancel G., Ikeuchi T. et al. Close associations between prevalences of dominantly inherited spinocerebellar ataxias with CAG-repeat expansions and frequencies of large normal CAG alleles in Japanese and Caucasian populations // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. V. 63. P. 1060–1066.
49. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes // *Cell.* 1993. V. 72. P. 971–983.
50. Videnovic A. Treatment of Huntington disease // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2013. V. 15. P. 424–438.
51. Walker R.H., Rudnicki D.D., Margolis R.L. Genetic choreas // *Movement Disorder Genetics* / Ed. by S.A. Schneider, J.M. Tomás Brás. Heidelberg, N.Y., Dordrecht, London: Springer, 2015. P. 147–168.
52. Weiss A., Träger U., Wild E.J. et al. Mutant huntingtin fragmentation in immune cells tracks Huntington's disease progression // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. P. 3731.
53. Xu Z., Joel Tito A., Rui Y.N. et al. Studying polyglutamine diseases in *Drosophila* // *Exp. Neurol.* 2015. V. 274. P. 25–41.
54. Zeron M.M., Chen N., Moshaver A. et al. Mutant huntingtin enhances excitotoxic cell death // *Mol. Cell. Neurosci.* 2001. V. 17. P. 41–53.
55. Zoghbi H.Y., Orr H.T. Glutamine repeats and neurodegeneration // *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. V. 23. P. 217–247.

