

# Болезнь Паркинсона – достижения и новые вопросы

*Н.Н. Яхно*

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Москва)*

Болезнь Паркинсона – одна из самых частых форм среди первичных хронических нейродегенеративных заболеваний, поражающих главным образом людей пожилого и старческого возраста. В связи с быстро увеличивающейся долей этой возрастной группы влияние болезни Паркинсона на показатели здоровья населения и социально-экономические потери, обусловленные заболеваниями нервной системы, будет возрастать.

История изучения болезни Паркинсона во многом отражает развитие методологии и методических подходов к исследованию заболеваний нервной системы. Прошло почти 200 лет с того времени, как Дж. Паркинсон выделил «дрожательный паралич» в качестве самостоятельного заболевания. Спустя 100 лет, на протяжении которых проходило клиническое изучение болезни Паркинсона, были показаны ее патоморфологические характеристики. 50 лет назад был обнаружен нейрохимический дофаминергический дефект, лежащий в основе двигательных проявлений заболевания – синдрома паркинсонизма – позволивший разработать симптоматическую терапию. В последнее десятилетие наряду с продолжением изучения клинических проявлений болезни Паркинсона и способов симптоматической терапии наиболее активно развиваются нейробиохимические и молекулярно-генетические исследования, направленные на разработку вопросов этиологии и патогенеза заболевания, патофизиологии его проявлений. Получили качественное развитие нейровизуализационные и морфологические исследования. Тем не менее, к настоящему времени остаются недостаточно разработанными все основные аспекты болезни Паркинсона, начиная с критериев диагноза и заканчивая лечением.

По современным представлениям болезнь Паркинсона, или первичный идиопатический паркинсонизм, является спорадическим или семейным нейродегенеративным мультисистемным расстройством со значительным клиническим полиморфизмом и вариативностью течения, этио-патогенетической и морфологической неоднородностью, с хорошим эффектом дофаминергической терапии по отношению к классическим паркинсоническим двигательным нарушениям – брадикинезии, ригидности, дрожанию. Именно хороший и длительно сохраняющийся эффект дофаминергической терапии наряду с отсутствием «нетипичных» двигательных и недвигательных расстройств выделяют сегодня болезнь Паркинсона среди других внешне сходных этио-патогенетически разнородных состояний. Во многих случаях диагноз болезни Паркинсона является отложенным во времени диагнозом исключения. В связи с этим требуют дальнейших исследований клинико-инструментальные критерии диагноза отдельных форм болезни Паркинсона, раннего дифференциального диагноза с другими клинически сходными состояниями, проявляющимися синдромом паркинсонизма («симптоматическим» и «вторичным» паркинсонизмом).

Наряду с находящимися на переднем плане двигательными нарушениями клиническая картина болезни Паркинсона включает разнообразное недвигательное расстройство – сенсорные, диссомнические, невропсихические (когнитивные, эмоционально-аффективные, поведенческие, психотические), вегетативно-висцеральные расстройства. Они могут развиваться на разных этапах течения заболевания и по различным

причинам — как проявления старения нервной системы, распространенного по центральной и периферической (автономной) нервной системе дегенеративного процесса, как психологическая реакция на болезнь, как осложнения терапии или проявления сомато-неврологических нарушений. Возможна также их связь с сопутствующими нейродегенеративными и другими ассоциированными с возрастом заболеваниями. При длительном течении заболевания недвигательные расстройства могут определять качество жизни пациентов. Поэтому важным является их изучение — уточнение клинических особенностей, диагностики, патофизиологии, патогенеза, связи с собственно синдромом паркинсонизма, разработка профилактики и лечения. Поскольку развитие недвигательных нарушений может опережать проявления двигательных расстройств, может стать возможна диагностика болезни Паркинсона без паркинсонизма, что позволит проводить превентивную терапию двигательных расстройств. Сами же двигательные расстройства, как известно, могут значительно различаться у разных пациентов и на отдельных этапах течения заболевания, имея разную патофизиологическую основу. Обязательное сочетание различных двигательных и недвигательных расстройств у пациен-

тов с болезнью Паркинсона с очевидностью указывает на то, что nigro-стриарная дофаминергическая дисрегуляция является важнейшим, но не единственным морфо-функциональным проявлением заболевания, имеющим в своей патофизиологической основе множественный нейрохимический дефект.

Патогенез болезни Паркинсона, как и других нейродегенеративных заболеваний, обусловлен комплексом патологических процессов, включающих митохондриальную дисфункцию, оксидативный и протеолитический стрессы, локальное воспаление, апоптоз. Эти процессы могут быть обусловлены различными генетическими, внешнесредовыми, а также возрастными инволютивными факторами и их взаимодействием. Задачами будущих исследований является уточнение конкретных механизмов такого взаимодействия, поиск патогенетических и профилактических кластеров этих факторов, в первую очередь, применительно к спорадическим формам болезни Паркинсона. Решение этих вопросов наряду с выделением приемлемых для клинической практики наиболее ранних клинико-инструментальных признаков заболевания может позволить в будущем продвинуться в разработке его превентивной невропротекторной и патогенетической терапии.

## Молекулярные основы болезни Паркинсона

*С.Н. Иллариошкин*

*Научный центр неврологии РАМН (Москва)*

С момента описания болезни Паркинсона (БП) в 1817 году делались неоднократные попытки раскрытия этиологии данного заболевания, но лишь в начале XXI века общие и размытые представления о мультифакторной «эндогенно-экзогенной» природе БП стали наполняться конкретным содержанием. Решающую роль в этом сыграл впечатляющий прогресс в области молекулярной генетики и молекулярной биологии и в особенности — идентификация ряда генов наследственных форм первичного паркинсонизма в редких семейных случаях заболевания (таблица 1) [3, 44].

Согласно современным представлениям, около 5–10% всех случаев БП имеют прямую наследственную моногенную основу (см. табл. 1), тогда как абсолютное

большинство пациентов представлены спорадической формой БП мультифакториальной природы. В развитии спорадической формы БП имеет значение специфическое взаимодействие генетических и средовых факторов, определяющих особенности клеточной детоксикации и обмена ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, процессинга ряда нейрональных белков, дофаминового обмена [2, 15, 45].

Раскрытие ключевых молекулярных звеньев nigro-стриарной дегенерации, которые являются в значительной степени сходными при наследственно-семейной и спорадической форме БП, открыло путь к пониманию патобиохимического каскада при БП и, в частности, установлению ряда общих метаболических

путей в нейронах, определяющих течение болезни. Эти открытия также способствовали разработке теоретических и экспериментальных подходов к терапевтической нейропротекции [39].

### Гены семейных форм БП

Как видно из таблицы 1, генетические локусы семейных форм БП весьма многообразны, но на сегодняшний день наиболее изученными, четко охарактеризованными и имеющими ведущее значение являются 6 генетических вариантов первичного паркинсонизма.

**PARK1 ( $\alpha$ -синуклеин).** Альфа-синуклеин представляет собой высоко консервативный компактный мономерный белок, практически не имеющий вторичной структуры. Он является пресинаптическим белком, который связан с везикулярными и мембранными структурами и предположительно играет роль в синаптическом везикулярном транспорте, хранении и компартаментализации нейротрансмиттеров [44, 49]. В единичных семьях описаны 3 точковых миссенс-мутации в гене  $\alpha$ -синуклеина, однако чаще при PARK1-форме БП (а также в части случаев болезни диффузных телец Леви) встречается полная мультипликация соответствующей области хромосомы 4q21 [16]. Белок  $\alpha$ -синуклеин имеет повышенную склонность к агрегации, а в фибриллярном полимеризованном виде он является основным компонентом телец Леви [3]. В настоящее время  $\alpha$ -синуклеин рассматривается в качестве ключевого молекулярного маркера патологии нейронов и модулятора процессов нейродегенерации «паркинсоновского» типа. Универсальное значение в патогенезе семейных и спорадических случаев БП имеют изменения нативной конформации  $\alpha$ -синуклеина, происходящие под влиянием наследуемых мутаций либо разнообразных экзогенных нейротоксических факторов (см. далее) [2, 46].

**PARK2 (паркин).** Мутации в гене паркина являются наиболее частой причиной раннего (в том числе ювенильного) аутосомно-рецессивного паркинсонизма — более 50% семейных и около 15% спорадических случаев с ранним началом симптомов [28]. Интересно, что среди мутаций нередко преобладают делеции и дубликации отдельных экзонов или мультиэкзонных участков гена. Высказывается предположение, что носительство мутаций паркина даже в гетерозиготном состоянии может являться значимым (хотя и не абсолютным) фактором риска развития БП [6, 28]. Паркин представляет собой убиквитин-протеинлигазу типа E3, функция которой

заключается в доставке аномально конформированных белков в протеасомный комплекс для последующего расщепления [2]. Именно с утратой убиквитин-лигазной активности связывают развитие аутосомно-рецессивной PARK2-формы первичного паркинсонизма. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* у паркина выявлено многообразие клеточных функций, которое позволяет говорить о том, что паркин является универсальным поливалентным нейропротективным агентом при действии различных токсических факторов, критических для выживания дофаминергических нейронов [12].

**PARK6 (PINK1).** Данная форма аутосомно-рецессивного паркинсонизма обуславливает от 1 до 9% всех случаев паркинсонизма с ранним началом симптомов [22]. Белок PINK1 [phosphatase and tensin (PTEN) homolog-induced putative kinase 1] является высоко консервативной митохондриальной протеинкиназой. Предполагается, что он играет значительную роль в митохондриальном биогенезе и соответствующих киназных путях, но точная функция PINK1 и его субстраты остаются неустановленными. Экспериментально показано, что PINK1 может взаимодействовать с паркином и DJ-1 (см. далее), причем последние два белка аутосомно-рецессивного паркинсонизма могут рекрутироваться в клетке при активации окислительного стресса и развитии нейродегенеративных изменений, индуцированных мутациями PINK1 [43].

**PARK7 (DJ-1).** PARK7-форма аутосомно-рецессивного паркинсонизма является редкостью: лишь около 1—2% случаев ранней БП вызваны мутациями данного гена [19]. Белок DJ-1 эволюционно консервативен, локализован с митохондриях и обладает предположительно активностью антиоксиданта (работающего по принципу «сборщика» реактивных форм кислорода), транскрипционного ко-активатора и митохондриального шаперона [44]. Гиперэкспрессия DJ-1 предохраняет дофаминергические нейроны от разнообразия токсических эффектов окислительного стресса (по данным экспериментальных исследований *in vivo* и на культуре клеток), что позволяет считать данный белок играющим важнейшую роль в поддержании целостности и выживаемости дофаминергических нейронов [38].

**PARK8 (LRRK2).** Данный ген связан с аутосомно-доминантной формой паркинсонизма, его пенетрантность составляет около 40%. Ген LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2) имеет чрезвычайно большое значение в развитии БП в общей популяции. Показано, что те или

инные мутации в нем обуславливают 1–7% всех спорадических и семейных случаев БП в европейских популяциях и 20–40% в некоторых популяциях ближневосточно-средиземноморского региона [17, 20, 24]. Спектр PARK8-ассоциированных фенотипов весьма широк – от типичной поздней БП с тельцами Леви до атипичных вариантов синуклеин- и тау-патологии [50]. Белковый продукт гена, дардарин, имеет молекулярный вес 280 кДа и является высоко консервативной цитоплазматической ГТФ-зависимой киназой, предположительно вовлеченной в процессинг нейрональных белков и функционирование митохондрий [17]. Четко установлено, что доминантные мутации в гене LRRK2 сопровождаются повышением киназной активности белка, и именно эта патологическая активация лежит в основе развивающихся при PARK8-форме нейродегенеративных изменений [48].

**Ген GBA.** Данный ген кодирует лизосомальный фермент глюкоцереброзидазу и традиционно связывался с развитием хорошо известной аутосомно-рецессивной формы лизосомной болезни накопления – болезни Гоше. Однако значительно позже было установлено, что в семьях,отягощенных болезнью Гоше, достоверно часто по сравнению с общей популяцией обнаруживаются случаи БП [41]. Дальнейший анализ подтвердил связь гетерозиготного носительства мутаций в гене GBA с высоким риском развития различных вариантов синуклеинопатий – классической БП и деменции с тельцами Леви [29]. Предполагается, что эта взаимосвязь опосредуется нарушением лизосомной биодegradации аномальных белковых субстратов у носителей мутаций GBA либо патологическим взаимодействием мутантной молекулы глюкоцереброзидазы с  $\alpha$ -синуклеином и другими субстратами (в том числе средовыми факторами).

### Нарушение процессинга нейрональных белков при БП

В молекулярных механизмах БП значительную роль играет нарушение системы контроля за биогенезом, пространственной организацией и биодegradацией нейрональных белков [2]. При этом ключевая роль отводится  $\alpha$ -синуклеину, патологическая агрегация которого в виде фибриллярных структур является первым этапом формирования в дегенерирующих нейронах телец Леви.

Прямое подтверждение сказанному было получено при изучении семейных случаев БП с различными по ха-

рактеру мутациями гена. Показано, что точковые мутации (A53T, A30P) в  $\alpha$ -спиральной области белка провоцируют изменение конформации молекулы и формирование  $\beta$ -складчатых структур, склонных к «самосборке» в мультимолекулярные амилоидоподобные комплексы, в то же время как гиперэкспрессия  $\alpha$ -синуклеина в результате дупликаций и трипликаций гена резко повышает присущую данному белку агрегационную способность и также сопровождается формированием в нейронах патологических включений [34]. Интересно, что с повышением «дозы» даже нормального  $\alpha$ -синуклеина его агрегация в клетке усиливается, что сопровождается переходом от сравнительно благоприятного фенотипа БП (при дупликации гена) к значительно более тяжелому фенотипу деменции с тельцами Леви (при его трипликации) [16]. Повышенной экспрессии  $\alpha$ -синуклеина могут способствовать также носительство определенных полиморфных аллелей и гаплотипов в регуляторной области гена, что является одним из важных механизмов генетической предрасположенности к развитию спорадической БП [27].

Согласно современным представлениям, агрегированный  $\alpha$ -синуклеин является прямым медиатором нейротоксичности в дофаминергических нейронах [36]. При этом наибольшей нейротоксичностью обладают промежуточные олигомерные формы  $\alpha$ -синуклеина, тогда как формирование зрелых фибрилл и тем более телец Леви представляет собой защитную реакцию клетки – попытку связать и нейтрализовать токсичные  $\alpha$ -синуклеиновые олигомеры [2, 11]. Эта нейротоксичность реализуется за счет различных механизмов: индукции свободнорадикальных реакций, блока везикулярного транспорта из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи, активации стрессовых протеинкиназ и процессов апоптоза, активации микроглии, нарушения взаимодействия аномального  $\alpha$ -синуклеина с его естественными белковыми «партнерами» — синфилином-1, актином, тубулином, ГФДГ и др. [44].

В норме дegradация образующихся в клетке  $\alpha$ -синуклеиновых агрегатов происходит по стандартному убиквитин-протеасомному пути: аномальные конформеры «метаются» молекулами убиквитина и представляются в специальный протеолитический комплекс (протеасому) для деструкции [2]. Этот естественный клеточный механизм истощается в случае мутаций гена  $\alpha$ -синуклеина, паркина, UCH-L1 и др. (см. таблицу 1), поскольку все эти белки являются элементами убикви-

тин-протеасомного комплекса клетки. Более того, мутантный  $\alpha$ -синуклеин способен угнетать активность протеасом и повышать чувствительность клеток к действию про-апоптозных митохондриальных токсинов [43]. При спорадической форме БП ведущую роль в развитии синуклеинопатии могут играть дефицит комплекса I дыхательной цепи митохондрий и постоянный окислительный стресс (см. далее) в nigrostriарных дофаминергических нейронах: установлено, что эти факторы предрасполагают к нарушению структуры и конформации  $\alpha$ -синуклеина (в частности, за счет модификации тирозиновых остатков), повышению его экспрессии и патологической агрегации, что делает клетку еще более ранимой по отношению к свободно-радикальному повреждению [2, 44]. Таким образом замыкается порочный круг цитотоксических реакций, приводящих к прогрессирующему и необратимому повреждению нейронов.

Следует добавить, что нарушение процессинга  $\alpha$ -синуклеина в нейронах черной субстанции при спорадической форме БП может быть обусловлено также:

- наличием определенных полиморфизмов в промоторе гена, повышающих его экспрессию и уровень  $\alpha$ -синуклеина в клетке [27];
- гиперфосфорилированием  $\alpha$ -синуклеина некоторыми киназами в результате наследования определенных «предрасполагающих» гаплотипов в генах этих ферментов [7];
- соматическими мутациями мРНК с изменением паттерна экспрессии  $\alpha$ -синуклеина [35].

Взаимосвязь между спорадической БП и протеасомной дисфункцией подтверждается выявленной способностью дофамина производить ковалентную модификацию паркина — ключевого элемента убиквитин-протеасомной системы [37]. Такая модификация и, в частности, нитрозилирование паркина при спорадической БП угнетает E3-лигазную активность паркина [38].

В самое последнее время было установлено, что в процессинге нейрональных белков, а также в механизмах характерного для БП и других нейродегенеративных заболеваний «протеолитического стресса» важную роль играет не только рассмотренная выше внелизосомная убиквитин-опосредованная деградация в протеасомном комплексе, но и лизосомное расщепление (лизосомная аутофагия) [37]. Нарушение этого механизма, например, у нокаутных животных, повышает чувствительность к апоптозу, нарушает рециркуляцию клеточных

субстратов (особенно при их дефиците), ведет к формированию внутриклеточных белковых комплексов (включений). Показано, в частности, что  $\alpha$ -синуклеин может селективно транслоцироваться в лизосомы для последующей деградации с участием некоторых белков-посредников (шаперонов), а мутантные молекулы  $\alpha$ -синуклеина способны блокировать этот процесс не только в отношении самих себя, но в отношении других субстратов [37].

Важную защитную роль в клетке играет система молекулярных шаперонов — специальных молекул преимущественно пептидной природы, которые контролируют на всем протяжении процессы укладки клеточных белков, направляя их свертывание по правильному пути, предотвращая аномальный фолдинг и агрегацию и тем самым защищая клетку от фатальных последствий белковых дефектов [2]. Показано, что экспрессия некоторых шаперонов класса белков «теплового шока» обладает отчетливым защитным действием в отношении протеасом с уменьшением цитотоксичности, связанной со спонтанным или экспериментально индуцированным окислительным стрессом. Между тем, при нейродегенеративных заболеваниях способность клеток активизировать стандартный стрессорный ответ существенно снижается [47], что может отражать истощение шаперонов и других молекулярных факторов клеточной защиты на определенной стадии патологического процесса либо свидетельствовать о наличии механизмов, ингибирующих защитные стрессорные реакции по мере формирования внутриклеточных белковых агрегатов.

### Митохондриальная дисфункция и БП

В настоящее время накоплено множество доказательств того, что митохондриальная дисфункция и окислительный стресс имеют решающее значение в патогенетическом каскаде БП. Так, в клетках черной субстанции и тромбоцитах пациентов с БП в качестве постоянного феномена выявляется повреждение субъединиц и дефицит активности I комплекса дыхательной цепи митохондрий [21, 42]. В экспериментах с цитоплазматическими гибридами показано, что дефект I комплекса передается гибридным клеткам с митохондриями больных БП [41]. Риск БП достоверно повышается при воздействии некоторых токсинов и промышленных веществ, ингибирующих дыхательную цепь митохондрий (см. далее) [18].

Одним из источников митохондриальной недостаточности в дофаминергических нигростриарных нейронах при БП может служить клональное накопление в этих клетках делеций митохондриальной ДНК, выявленное рядом исследователей [8, 44]. Этому соответствуют результаты работы М. Ekstrand с соавт. [14], показавшие, что направленная делеция гена митохондриального транскрипционного фактора А (TFAM) в дофаминергических нейронах среднего мозга мышей ведет к развитию у животных паркинсонизма, обусловленного нарушением экспрессии митохондриальной ДНК и дефектами дыхательной цепи. Особенно высокая чувствительность дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции к митохондриальному повреждению и окислительному стрессу может, хотя бы частично, объясняться тем, что именно для этих клеток характерно резкое снижение митохондриальной массы [26].

Следует добавить, что нигростриарные дофаминергические нейроны обладают рядом специфических биохимических особенностей, которые весьма способствуют развитию окислительного стресса. К таким особенностям относятся: чрезвычайно агрессивный окислительный характер метаболизма катехоламинов, в избытке имеющихся в этих клетках; повышенное содержание железа; недостаточность систем антиоксидантной защиты (в первую очередь, глутатиона) [44].

Как уже частично отмечалось выше, связь митохондрий и окислительного стресса с патогенезом БП подчеркивается прямой или опосредованной митохондриальной ролью основных «паркинсонических» генов —  $\alpha$ -синуклеина, паркина, DJ-1, PINK1, LRRK2. Так,  $\alpha$ -синуклеин связывает процессы аномальной белковой деградации и дисфункцию митохондрий: мыши с нокаутированным геном  $\alpha$ -синуклеина устойчивы к действию митохондриальных токсинов (MPTP, 3-нитропропионовая кислота, малонат), тогда как гиперэкспрессия у них человеческого  $\alpha$ -синуклеина повышает чувствительность к митохондриальному токсину MPTP [44]. Нокаутные по паркину экспериментальные животные демонстрируют повышенный уровень маркеров окислительного стресса и дисфункцию митохондрий, а ассоциация паркина с митохондриальным фактором TFAM в культуре клеток улучшает биогенез митохондрий [23]. Повышенная чувствительность DJ-1-нокаутных мышей к действию MPTP подтверждает роль DJ-1 как ключевого антиоксиданта и своеобразного сенсора окисли-

тельного стресса, который опосредует процессы нейродегенерации, обусловленные прооксидантной митохондриальной патологией [38, 44]. Наконец, открытие роли протеинкиназ PINK1 и LRRK2 (первая из которых является митохондриальным ферментом а вторая также имеет, по-видимому, определенное отношение к функционированию митохондрий) показывает значение киназного механизма в реализации «митохондриальной» клеточной гибели при БП. Выявлено тесное, комплементарное взаимодействие  $\alpha$ -синуклеина, паркина, DJ-1 и PINK1 в поддержании жизнеспособности нигростриарных нейронов в условиях окислительного стресса [44], что может служить доказательством существования в нейронах общих метаболических путей, повреждающихся при развитии «паркинсонического» нейродегенеративного процесса.

В настоящее время убедительно показано, что нарушение функционирования митохондрий и угнетение синтеза АТФ являются неотъемлемыми признаками процесса старения [1, 2]. Для «стареющего» мозга характерно прогрессирующее накопление мутаций митохондриальной ДНК на протяжении жизни, падение уровня глутатиона и других компонентов антиоксидантной защиты клетки, повышение цитопротективной активности глии, угнетение функции убиквитин-протеасомной системы и снижение способности нейронов к активизации реакций стрессорного ответа (например, к повышению экспрессии молекулярных шаперонов). Не случайно пожилой возраст с сопровождающим его хроническим окислительным стрессом является одним из ведущих факторов риска БП и других нейродегенеративных заболеваний [5].

Снижение уровня АТФ в нейронах является специфическим индуктором эксайтотоксических процессов: энергетический дефицит ведет к частичной деполаризацией нейрональной мембраны и снятию потенциал-зависимого магниевого блока глутаматных NMDA-рецепторов, в результате чего происходит их постоянная избыточная активация под воздействием обычных концентраций синаптического глутамата. Все это сопровождается резким увеличением трансмембранного кальциевого тока в клетку, высвобождением ионов  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо и инициацией целого ряда  $Ca^{2+}$ -зависимых нейротоксических и деструктивных реакций. К ним относятся активация протеаз, фосфолипаз и эндонуклеаз, активация синтазы окиси азота и, как результат, генерация пероксинитрита и других реактив-

ных соединений кислорода, приводящая к окислительному повреждению митохондриальных и иных клеточных мембран, а также химическим модификациям ряда белков клетки (фосфорилирование и др.) [40].

Нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза, окислительное повреждение клеточных мембран и активация ряда сигнальных протеаз (в первую очередь каспаз) являются молекулярными факторами, запускающими реакции запрограммированной гибели клеток — апоптоза. Гибель нейронов по механизму апоптоза носит универсальный характер и является «конечной точкой» всех нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БП. Не исключается, что при БП имеет место и прямая индукция апоптотического каскада как непосредственно преципитирующими в клетке белковыми олигомерами и агрегатами (по-видимому, за счет их специфического взаимодействия с «летальными» клеточными белками и сигнальными каспазами), так и за счет избыточного связывания избытка аномальных белков с молекулярными шаперонами семейства Hsp70, выполняющими функцию «негативных регуляторов» апоптоза [2].

### **Взаимосвязь генетических и средовых факторов в развитии БП**

В длинном ряду экзогенных факторов, которые на протяжении многих лет рассматривались в качестве «каузативных» для БП, на сегодняшний день наиболее доказанной может считаться этиопатогенетическая роль ряда нейротоксинов — в первую очередь, ингибиторов дыхательной цепи митохондрий (пестициды, гербициды) или ингибиторов протеасомного комплекса [5, 33]. Показано, например, что хроническое системное воздействие ротенона (ингибитор I комплекса дыхательной цепи), эпоксимицина и др. соединений воспроизводит в эксперименте практически все ключевые клинические, нейрохимические, патоморфологические и молекулярные характеристики БП [9, 30]. Эпидемиологические исследования подтверждают эти заключения. Так, распространенность болезни Паркинсона в сельских популяциях среди фермеров оказалась почти в 1,4 раза выше по сравнению с городским населением, а риск болезни Паркинсона у работников плантаций — в 1,5-2 раза выше общепопуляционного [18, 45], что может служить подтверждением роли в развитии заболевания пестицидов и других агентов, контакт с которыми по определению выше у работников, занятых в сельском хозяйстве.

Молекулярной основой указанной ассоциации может служить тот факт, что некоторые пестициды (ротенон, диелдрин и др.) в условиях *in vitro* способны провоцировать конформационные изменения молекулы  $\alpha$ -синуклеина и существенно ускорять темп формирования  $\alpha$ -синуклеиновых фибрилл. Такой эффект обусловлен, по-видимому, преимущественным связыванием гидрофобной части пестицидных молекул с промежуточными конформерами  $\alpha$ -синуклеина, что приводит к повышению их концентрации и форсированному  $\alpha$ -синуклеин-индуцированному фибрилlogenезу [2]. Таким образом, принципиально показано, что в присутствии пестицидов, гербицидов и других малых растворимых гидрофобных молекул критическая концентрация  $\alpha$ -синуклеина, необходимая для фибриллообразования, существенно снижается. Не исключено, что воздействие других обсуждаемых в литературе потенциальных «паркинсонических» нейротоксинов (таких как марганец, железо и соли некоторых других металлов) также определяет повышенный риск развития БП через агрегацию  $\alpha$ -синуклеина, индукцию окислительного стресса и/или иные рассмотренные выше механизмы [18, 33].

В ряде работ были получены чрезвычайно интересные данные, которые демонстрируют, что при хроническом длительном контакте с пестицидами вероятность развития БП особенно высока у лиц — носителей неблагоприятных аллельных вариантов «предрасполагающих» генов, отвечающих в организме за процессы клеточной детоксикации [45]. Например, установлено возрастание патогенетической роли пестицидов у носителей неблагоприятного аллеля гена цитохромоксидазы CYP2D6 (т.е. у «плохих метаболизаторов» фосфорорганических соединений) [15]. С другой стороны, ассоциация БП с аллельными вариантами генов-детоксикантов (CYP2D6, GSTP1 и др.), которая в общей группе пациентов с БП лишь незначительно превышает порог статистической значимости, существенно повышена и достоверна именно в группе лиц, имевших контакт с пестицидами [15, 31]. Хорошо известный протективный эффект курения в отношении риска БП также опосредован генетическими факторами: так, у носителей G-аллеля гена MAO-B курение и риск БП действительно находятся в обратной корреляционной зависимости, тогда как при носительстве A-аллеля этого гена курение, напротив, увеличивает вероятность развития заболевания [10]. Для БП есть данные о модифи-

кации эффекта курения одним из полиморфизмов гена глутатион-S-трансферазы – GSTP1 [13].

Таким образом, предполагается, что воздействие средовых нейротоксинов с определенными физико-химическими свойствами может быть причиной формирования нейродегенеративных изменений «паркинсонического» типа только у конкретных индивидов, имеющих высокую предрасположенность к болезни – либо в силу их индивидуального «неблагоприятного» генетического профиля, либо, например, в силу пожилого возраста [30].

Представленные данные наглядно иллюстрируют взаимодействие генетических и средовых факторов в развитии БП и дают важный ключ к пониманию механизмов развития спорадической формы болезни.

### Перспективы нейропротекции при БП

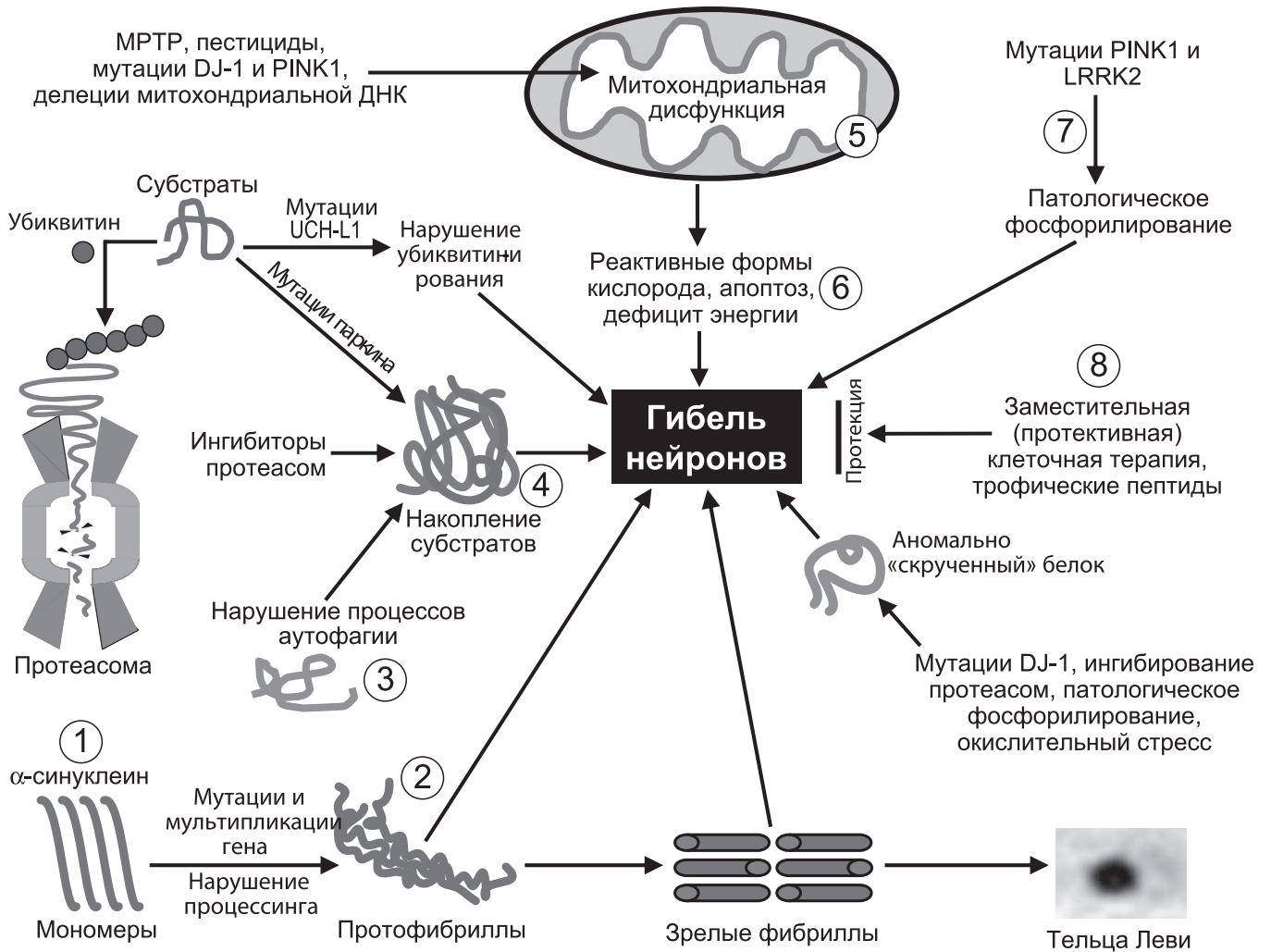
Успехи в идентификации молекулярных механизмов развития БП, создание разнообразных (в том числе трансгенных) экспериментальных моделей данного заболевания на клеточных культурах и у различных лабораторных животных – от дрозофилы до приматов [2, 9, 14, 30, 34, 43] послужили серьезным стимулом для интенсификации исследований, связанных с проблемой нейропротекции при БП (рисунок).

Как известно, практически все используемые на сегодня противопаркинсонические препараты принято относить к группе симптоматических. В то же время, возможности современной неврологии в отношении модификации течения БП, предотвращения или замедления патологического процесса, предотвращения наступления определенных этапов болезни (например, появления потребности в леводопе) либо обратного развития нейродегенеративных изменений – т.е. всего того, что с клинических позиций определяет понятие *нейропротекция* – остаются чрезвычайно ограниченными [25]. В идеале, стратегия нейропротекции должна быть реализована на ранней или даже пресимптоматической (латентной) стадии нейродегенеративного процесса, поскольку клинически манифестные формы БП связаны уже с гибелью 60–80% дофаминергических нигральных нейронов и соответствующим драматическим падением уровня дофамина в нигростриарных окончаниях. Это ставит в повестку дня разработку адекватных *биомаркеров* БП – нейровизуализационных, нейрофизиологических, биохимических, молекулярно-генетических и др. [32], которые были бы информативными в максимально ранние сроки болезни.

В 2003 году специальный комитет Национального института здоровья США рекомендовал список из 59 соединений, которые представлялись обоснованными кандидатами для тестирования в качестве потенциальных нейропротекторов при БП. Эти списки ежегодно обновляются, а анализ результатов соответствующих клинических испытаний регулярно публикуется подкомитетами Американской академии неврологии и международного общества Расстройств движений. В таблице 2 представлен перечень некоторых наиболее значимых соединений, которые стали предметом завершающих к настоящему времени исследований по нейропротекции при БП [4, 25, 39]. В этом ряду серьезного внимания заслуживают данные о позитивном модифицирующем действии на течение БП препаратов из группы ингибиторов MAO-B и особенно – нового необратимого ингибитора MAO-B разагилина (исследования TEMPO, ADAGIO): предварительные данные крупнейшего в паркинсонологии исследования ADAGIO (свыше 1100 больных, 129 участвующих центров из 14 стран, наиболее современный дизайн с «отсроченным» стартом) свидетельствуют о достижении на фоне приема разагилина всех первичных и дополнительных «конечных точек» исследования и, по-видимому, дают основания говорить о замедлении темпа прогрессирования БП при длительности лечения и наблюдения до 72 недель. Достаточно перспективными при БП следует признать также данные по нескольким исследованиям коэнзима Q10: возможный нейропротективный эффект продемонстрирован для высоких доз препарата – до 2400 мг/сутки, что требует повышения биодоступности его альтернативных форм и/или использования адекватных аналогов. По ряду клинических испытаний заключение остается неоднозначным – либо в связи с недостаточной длительностью и объемом исследования, либо в связи с возможностью альтернативных трактовок полученных результатов (например, исследуемые дофаминергические препараты могут оказывать прямое влияние на центральную фармадинамику радиолигандов, поэтому данные ПЭТ и ОФЭКТ в качестве суррогатных маркеров оценки степени нейродегенерации при БП не могут считаться полностью адекватными).

Последние годы охарактеризовались разработкой и первыми попытками использования в эксперименте и клинике принципиально новых молекулярных подходов к нейропротективной терапии нейродегенератив-





**Рисунок. Молекулярная модель гибели дофаминергических нейронов и возможные уровни терапевтических вмешательств при БП (по J. Savitt et al., с дополнениями).**

1 – инактивация гена (подавление экспрессии) и уменьшение уровня α-синуклеина в клетке; 2 – ингибирование агрегации и/или процессинга α-синуклеина; 3 – повышение активности лизосом и интенсивности аутофагии; 4 – расщепление патологических субстратов, повышение экспрессии паркина или активности протеасомного комплекса; 5 – улучшение функции митохондрий (коэнзим Q10, экспрессия DJ-1 или PINK1); 6 – антиоксиданты и «сборщики» свободных радикалов; 7 – блокада активности LRRK2 с помощью ингибиторов киназ или повышение экспрессии PINK1; 8 – применение трофических факторов (GDNF и др.) и клеточной терапии для протекции или замещения «ранимых» нейронов.

ных заболеваний, в том числе БП [2, 25, 39]. В их числе можно назвать:

- Пептидные факторы роста – GDNF и др. Опубликованы первые, хотя и не бесспорные, данные о возможности получения определенного клинического эффекта при интравентрикулярной и особенно интрапутаминальной инфузии GDNF у приматов с МРТР-индуцированным паркинсонизмом и у пациентов с БП. Еще больший интерес вызывают проводимые в настоящий момент клинические исследования эффективности доставки в мозг при БП (с помощью аденовирус-ассоциированного вектора) нейропротективного гена

неуртурина – аналога GDNF.

- Геннотерапевтические подходы к повышению экспрессии в мозге паркина, PINK1, DJ-1 и других белков, оказывающих антагонистическое действие в отношении α-синуклеинового фибриллогенеза и повышающих устойчивость митохондрий к протеолитическому и окислительному стрессу. Эти исследования находятся пока на экспериментальной стадии (работы на трансгенных моделях БП).

- Клеточные или комбинированные генно-клеточные технологии. «Ренессанс» интереса к нейротрансплантации при БП связан как с появлением новых пер-

спективных источников клеточной терапии (например, прогениторных клеток обонятельного эпителия и др.), так и с новыми возможностями необходимой модификации фенотипа трансплантируемых клеток (попытки трансформации мезенхимальных стволовых клеток в направлении дофамин-продуцирующих нейронов с использованием особых условий культивирования или генноинженерных технологий).

• Препараты, повышающие экспрессию молекулярных шаперонов, активность протеасомного комплекса и интенсификацию процессов лизосомной аутофагии. Целый ряд соединений данного класса с успехом проходит активное тестирование на различных экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний, и на-

чало соответствующих клинических исследований может прогнозироваться уже в ближайшие годы.

• Ингибиторы агрегации и процессинга  $\alpha$ -синуклеина, ингибиторы киназной активности LRRK2 (работы находятся в экспериментальной стадии).

• Препараты с цитокиновыми и противовоспалительными свойствами (эритропоэтин и др.), в том числе подавляющие реакции микроглиальной активации.

Таким образом, исследования в области терапевтической и превентивной нейропротекции при БП представляют в настоящее время чрезвычайно актуальный, перспективный и стремительно развивающийся раздел нейронаук, который находится лишь в самом начале своего становления.

**Таблица 1. Идентифицированные гены БП**

Локус (форма семейной БП)	Тип наследования	Хромосома	Ген	Характеристика белка
PARK1 и PARK4*	АД	4q21	$\alpha$ -синуклеин	Пресинаптический белок, основной компонент телец Леви
PARK2	АР	6q25.2-27	паркин	Убиквитин-Е3-лигаза
PARK3	АД	2p13	?	?
PARK5	АД	4p14	UCH-L1	Убиквитин-С-концевая гидролаза
PARK6	АР	1p35-36	PINK1	Митохондриальная киназа
PARK7	АР	1p36	DJ-1	Митохондриальный шаперон, антиоксидант
PARK8	АД	12p11.2	LRRK2	Протеинкиназа смешанного типа
PARK9	АР	1p36	ATP13A2	?
PARK10	АД	1p32	?	?
PARK11	АД	2q36-37	?	?
PARK12	ХС	Xq21-25	?	?
PARK13	?	2p12	HTRA2	Митохондриальная сериновая протеаза
GBA**	?	1q21	глюкоцереброзидаза	Лизосомальный фермент
NURR1**	?	22q22-23	NR4A2 (NURR1)	Ядерный рецептор
SNCAIP**	?	5q23	синфилин-1	Взаимодействует с $\alpha$ -синуклеином, входит в состав телец Леви

*Примечание: \* форма PARK1 обусловлена точковыми мутациями в гене  $\alpha$ -синуклеина, а форма PARK4 – мультипликациями того же гена; \*\* гены предрасположенности к поздней (спорадической) форме болезни. АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ХС – Х-сцепленный.*

Таблица 2. Соединения, изучавшиеся в качестве потенциальных нейропротекторов при БП (рандомизированные исследования)

Класс препаратов	Соединения			
Ингибиторы MAO-B	Селегилин	Разагилин	Лазабемид	Сафинамид
Агонисты дофаминовых рецепторов*	Прамипексол		Ропинирол	
Антиоксиданты	Витамин Е (α-токоферол)		Коэнзим Q10	
Стимуляторы митохондриальной энергопродукции	Креатин		Коэнзим Q10	
Антиапоптотические препараты	Миноциклин	ТСН346	СЕР1347 (КТ7515)	
Антагонисты глутамата	Рилузол			
Нейроиммунофилиновые лиганды	GPI-1046			

Примечание: \* возможны различные механизмы действия (антиоксидантный, антиапоптотический и др.).

## Литература

1. Завалишин И.А., Яхно Н.Н., Гаврилова С.И. (ред.) Нейродегенеративные болезни и старение. М.: А.А.А., 2001.
2. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
3. Иллариошкин С.Н., Загорская Т.Б., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2002; 5: 47–52.
4. 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. журнал 2006; 5: 47–54.
5. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2005; 5: 41–49.
6. Шадрина М.И., Багышева Г.Х., Иллариошкин С.Н. и др. Структурные перестройки в гене паркина (PARK2) у больных с паркинсонизмом молодого возраста. Мед. генетика 2006; 12: 22–26.
7. Arawaka S., Wada M., Goto S. et al. The role of G-protein-coupled receptor kinase 5 in pathogenesis of sporadic Parkinson's disease. J. Neurosci. 2006; 26: 9227–9238.
8. Bender A., Krishnan K.J., Morris C.M. et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. Nat. Genet. 2006; 38: 515–517.
9. Betarbet R., Sherer T.B., McKenzie G. et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. Nat. Neurosci. 2000; 3: 1301–1306.
10. Checkoway H., Franklin G.M., Costa-Mallen P. et al. A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease. Neurology 1998; 50: 1458–1461.
11. Conway K.A., Lee S.J., Rochet J.C. et al. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both α-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97: 571–576.
12. Dawson T.M. Parkin and defective ubiquitination in Parkinson's disease. J. Neural Transm. 2006; 70 (Suppl.): 209–213.
13. Deng Y., Newman B., Dunne M.P. et al. Case-only study of interactions between genetic polymorphisms of GSTM1, P1, T1 and Z1 and smoking in Parkinson's disease. Neurosci. Lett. 2004; 366: 326–331.
14. Ekstrand M.I., Terzioglu M., Galter D. et al. Progressive parkinsonism in mice with respiratory-chain-deficient dopamine neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007; 104: 1325–1330.
15. Elbaz A., Leveque C., Clavel J. et al. CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease. Ann. Neurol. 2004; 55: 430–434.
16. Farrer M., Kachergus J., Forno L. et al. Comparison of kindreds with familial parkinsonism and α-synuclein genomic multiplications. Ann. Neurol. 2004; 55: 174–179.
17. Foroud T. LRRK2: both a cause and a risk factor for Parkinson's disease? Neurology 2005; 65: 664–665.
18. Gorell J.M., Johnson C.C., Rybicki D.A. et al. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. Neurology 1998; 50: 1346–1350.
19. Hedrich K., Djarmati A., Schafer N. et al. DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease. Neurology 2004; 62: 389–394.
20. Ilarioshkin S.N., Shadrina M.I., Slominsky P.A. et al. A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia. Eur. J. Neurol. 2007; 14: 413–417.
21. Keeney P.M., Xie J., Capaldi R.A., Bennett J.P. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled. J. Neurosci. 2006; 26: 5256–5264.
22. Klein C., Grunewald A., Hedrich K. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. Neurology 2006; 66: 1129–1130.
23. Kuroda Y., Mitsui T., Kunishige M. et al. Parkin enhances mitochondrial biogenesis in proliferating cells. Hum. Mol. Genet. 2006; 15: 883–895.
24. Lesage S., Durrig A., Tazir M. et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. New Engl. J. Med. 2006; 354: 422–423.
25. LeWitt P.A., Taylor D.C. Protection against Parkinson's disease progression: clinical experience. Neurotherapeutics 2008; 5: 210–225.
26. Liang C.L., Wang T.T., Luby-Phelps K., German D.C. Mitochondria mass is low in mouse substantia nigra dopamine neurons: implications for Parkinson's disease. Exp. Neurol. 2007; 203: 370–380.
27. Maraganore D.M., Andrade M., Elbaz A. et al. Collaborative analysis of α-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. JAMA 2006; 296: 661–670.
28. Mata I.F., Lockhart P.J., Farrer M.J. Parkin genetics: one model for Parkinson's disease. Hum. Mol. Genet. 2004; 13: 127–133.
29. Mata I.F., Samii A., Schner S.Y. et al. Glucocerebrosidase gene mutations: A risk factor for Lewy body disorders. Arch. Neurol. 2008; 65: 379–382.
30. McNaught K.S., Perl D.P., Brownell A.L., Olanow C.W. Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. Ann. Neurol. 2004; 56: 149–162.
31. Menegon A., Board P.G., Blackburn A.C. et al. Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. Lancet 1998; 352 (9137): 1344–1346.
32. Michell A.W., Lewis S.J.G., Foltynie T., Barker R.A. Biomarkers and Parkinson's disease. Brain 2004; 127: 1693–1705.
33. Monte D.A.D. The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? Lancet Neurol. 2003; 2: 531–538.
34. Moore D.J., West A.B., Dawson V.L., Dawson T.M. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. Annu. Rev. Neurosci. 2005; 28: 57–87.
35. Neystam M., Lynch T., Przedborski S. et al. α-Synuclein expression in substantia nigra and cortex in Parkinson's disease. Mov. Disord. 1999; 14: 417–422.
36. Periquet M., Fugla T., Myllykangas L. et al. Aggregated α-synuclein mediates dopaminergic neurotoxicity in vivo. J. Neurosci. 2007; 27: 3338–3346.
37. Rubinsztein D.C. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. Nature 2006; 443: 780–786.
38. Savitt J.M., Dawson V.L., Dawson T.M. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. J. Clin. Invest. 2006; 116: 1744–1754.
39. Schapira A.H.V. Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2008; 15 (Suppl. 1): 5–13.
40. Schulz J.B., Lindenau J., Seyfried J., Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. Eur. J. Biochem. 2000; 267: 4904–4911.
41. Sidransky E. Gaucher disease: complexity of a "simple" disorder. Mol. Genet. Metab. 2004; 83: 6–15.
42. Swerdlow R.H., Parks J.K., Miller S.W. et al. Origin and functional consequences of the complex 1 defect in Parkinson's disease. Ann. Neurol. 1996; 40: 663–671.
43. Tanaka Y., Engelender S., Igarashi S. et al. Inducible expression of mutant α-synuclein decreases proteasome activity and increases sensitivity to mitochondria-dependent apoptosis. Hum. Mol. Genet. 2001; 10: 919–926.
44. Thomas B., Beal M.F. Parkinson's disease. Hum. Mol. Genet. 2007; 16: R183–R194.
45. Veldman B., Wijn A., Knoers N. et al. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease. Clin. Neurol. Neurosurg. 1998; 100: 15–26.
46. Vila M., Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. Nat. Med. 2004; 10 (Suppl.): S58–S62.
47. Welch W.J., Gambetti P. Chaperoning brain diseases. Nature 1998; 392: 23–24.
48. West A.B., Moore D.J., Choi C. et al. Parkinson's disease-associated mutations in LRRK2 link enhanced GTP-binding and kinase activities to neuronal toxicity. Hum. Mol. Genet. 2007; 16: 223–232.
49. Yavich L., Tanila H., Vepsäläinen S., Jakala P. Role of α-synuclein in presynaptic dopamine recruitment. J. Neurosci. 2004; 24: 11165–11170.
50. Zimprich A., Biskup S., Leitner P. et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. Neuron 2004; 44: 601–607.

# Клиническая синдромологическая классификация экстрапирамидных расстройств (к 30-летию Центра экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России)

*В. Н. Шток*

*Российская медицинская академия последиplomного образования (кафедра неврологии), Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

Клиническая классификация, отличающаяся рациональным прагматическим потенциалом, имеет большое значение для успешного развития научного и практического аспектов любого клинического направления. Трудности разработки классификации экстрапирамидных расстройств определяются, с одной стороны, недостаточным знанием этиологии, патогенеза этих заболеваний, отсутствием во многих случаях объективных критериев и патогномоничных признаков болезней, а с другой – многообразием клинических проявлений поражений экстрапирамидной нервной системы, которое объясняется ее сложной архитектурой и особенностями функционального взаимодействия входящих в систему структур.

В течение XIX века были описаны болезнь Паркинсона (1817), синдром Туретта (1885), эссенциальный тремор (Дана, 1887), паркинсоническая дискинезия (Говерс, 1896), торзионная дистония (Швальбе, 1908). На протяжении XX века экстрапирамидной патологии посвящали свои работы отечественные неврологи Г.И.Россолимо, К.Н.Третьяков, Е.К.Сепп, С.Н.Давиденков, Н.В.Коновалов, Н.П.Бехтерева, а также руководители кафедры неврологии РМАПО (бывш. ЦИУ врачей) М.С.Маргулис, М.Б.Цукер, Н.И.Гращенко, Н.С.Четвериков. Однако во всех этих работах не обсуждались вопросы классификации экстрапирамидных расстройств. Целенаправленные подходы к систематизации экстрапирамидных расстройств были сделаны заведующим кафедрой неврологии РМАПО (ЦИУ врачей) Л.С.Петелиным в монографии «Экстрапирамидные гиперкинезы» (1970). В 1978 году – 30 лет назад – при кафедре неврологии РМАПО был создан Центр заболеваний экстрапирамидной нервной системы (ЦЗЭПНС). На протяжении трех десятилетий коллектив кафедры разрабатывает вопросы диагностики и лечения

экстрапирамидных расстройств. Были защищены 2 докторские диссертации ныне профессорами Н.В.Федоровой и О.С.Левиным, а также 15 кандидатских диссертаций. За эти годы на кафедре прошли клинические испытания всех фармакологических групп лекарственных средств, предложенных для лечения паркинсонизма. Среди других вопросов стояла задача разработки клинической классификации экстрапирамидных расстройств.

Следует признать, что на сегодняшний день нет общепринятой клинической классификации экстрапирамидных расстройств. Классификация, опубликованная в 1981 году в качестве доклада специальной комиссии Всемирной Федерации Неврологии – «Classification of Extrapyramidal Disorders. Proposal for International Classification and Glossary of Terms», представляла собой *симптоматическую классификацию* с феноменологической характеристикой проявлений экстрапирамидных расстройств и номенклатурой терминов.

За прошедшие с того времени годы каких-либо предложений альтернативных вариантов классификации экстрапирамидных расстройств не было. Этот слабый интерес, по-видимому, связан с малым прагматическим потенциалом предложенной симптоматической классификации и ее громоздким построением. Например, симптомы одной из наиболее распространенных нозологических форм экстрапирамидных расстройств – болезни Паркинсона – «разбрелись» по трем разным разделам классификации: гипокинезия – раздел IA, тремор – раздел IB, ригидность – раздел IID. Это очевидное неудобство симптоматической классификации.

Многолетний опыт работы ЦЗЭПНС позволяет утверждать, что наиболее рациональна *клиническая синдромологическая классификация*, которая систематизирует экстрапирамидные расстройства на основании доминирующего



По такому же принципу построены таблицы и для других синдромов экстрапирамидных расстройств: тремора, дистонии, хореи, миоклонии, тика. Полное содержание статьи опубликовано в «Журнале неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова» в 2007 г. (№ 1).

Развернутые дискуссии о природе, единстве и гетерогенности отдельных нозологических форм экстрапирамидных расстройств среди видных специалистов в области экстрапирамидной патологии продолжают. Наше предложение о внедрении синдромологической клинической классификации экстрапирамидных расстройств основано на твердом убеждении, что за феноменологическими особенностями каждой формы стоит особенность морфофункционального (морфо-нейротрансмиттерного) повреждения ЦНС. Именно это формирует феноменологически характерные признаки, которые в совокупности позволяют систематизировать экстрапирамидные расстройства. Вот уже почти два десятилетия мы применяем эту классификацию в научной и практической работе. Это нашло отражение в публи-

кациях ЦЗЭПНС. В преимуществах предложенной классификации мы еще раз убедились при разработке «Протокола ведения больного. Болезнь Паркинсона», одобренного Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2005 г.

Наш опыт подтверждает безусловный рациональный прагматизм классификации. Полагаем, что ее потенциальные возможности и эффективность будут раскрываться и далее при изучении эпидемиологии, клиники и лечения экстрапирамидных расстройств, разработке вопросов медико-социальной реабилитации, а также вопросов фармакоэкономики. Она не является препятствием для новейших разработок в области изучения природы и патогенеза экстрапирамидных расстройств, вопросов нейрогенетики экстрапирамидных расстройств. Клиническая синдромологическая классификация экстрапирамидных расстройств может послужить надежным основанием для систематической повседневной работы врачей и исследователей при решении научно-практических задач в данной области неврологии.

## Эпидемиология паркинсонизма (по материалам регистра в Красноярском крае)

*Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова*

*Кафедра нервных болезней Красноярского государственного медицинского университета;  
Центр неврологии и нейрореабилитации Енисейской клинической больницы  
Сибирского окружного медицинского центра (Красноярск)*

Паркинсонизм различного генеза в силу его высокой распространенности давно стал предметом многочисленных эпидемиологических исследований [3]. Разброс показателей распространенности паркинсонизма по данным различных работ достаточно внушителен — от 384 случаев на 100 000 населения старше 65 лет до 15% среди лиц указанного пожилого возраста [3]. На долю болезни Паркинсона (БП) приходится около 80% случаев синдрома паркинсонизма, который в сочетании с другими синдромами может отмечаться и при ряде других заболеваний [1, 2]. БП встречается повсеместно, а её частота варьирует между 100 и 250 случаями на 100 000 населения, заметно увеличиваясь с возрастом, достигая 1700 случаев на 100 000 населения старше 65 лет [5]. Согласно данным The Working Group on Parkinson Disease,

в 2007 году в мире насчитывалось 6,3 млн. человек с диагнозом БП, где 1 из 10 пациентов был моложе 50 лет.

Распространенность заболевания — это общее число лиц в популяции, страдающих данной патологией на фиксированный момент времени. Распространенность зависит от заболеваемости и предстоящей продолжительности жизни пациентов. Частота заболевания в популяции определяется либо по обращаемости пациентов в медицинские учреждения региона и опирается на данные регистра больных в этих учреждениях, либо по результатам активного скрининга всего населения региона [3].

Анализ по обращаемости зависит от нескольких факторов — это, прежде всего, профессиональная компетенция неврологов, ведущих прием больных с паркинсонизмом, ориентированность врачей во

многочисленных клинико-диагностических аспектах данной патологии. Вторым, но не по значимости, важным фактором является ведение регистрации всех пациентов с паркинсонизмом, обращающихся в данное лечебное учреждение. Несомненно, лучшим вариантом такой регистрации является создание единой компьютерной базы данных больных с фиксацией всех нюансов анамнеза, развития заболевания и назначаемой терапии.

В Красноярском крае в течение 5 лет существует служба оказания помощи больным с паркинсонизмом и экстрапирамидной патологией, включающая в себя амбулаторный кабинет и стационарное отделение. Данная служба базируется в клинике кафедры нервных болезней Красноярского Государственного Медицинского Университета и Центра неврологии и нейрореабилитации Енисейской клинической больницы ФГУ «Сибирский окружной медицинский центр». Данные на каждого пациента, с учетом всех посещений, вносятся в

сформированную базу данных. В установке программы регистра больных, усовершенствованного нами в процессе работы, и в организации амбулаторного кабинета паркинсонизма активное содействие нам оказывали представители фармацевтической компании «Hoffman La Roche» [4].

На настоящий момент под нашим наблюдением находится 826 больных с паркинсонизмом. Нозологический состав пациентов указан в таблице 1.

Из представленных данных видно, что основной причиной паркинсонического синдрома является БП (свыше 79% случаев). Сходные данные встречаются в работах других авторов [1, 3, 5], что подчеркивает диагностическую эффективность амбулаторного кабинета. На втором месте среди нозологических причин паркинсонизма стоит сосудистый паркинсонизм (СП) (11,26%). Данная цифра несколько превышает обычную, по данным других авторов, долю сосудистого пар-

Таблица 1. Нозологический состав пациентов, страдающих паркинсонизмом

Нозологическая форма	Код МКБ	Абсолютное число	Процент
Болезнь Паркинсона	G 20	653	79,06
Дегенеративная болезнь базальных ганглиев неуточненная (микст-формы?)	G 23.9	9	1,09
Ювенильный паркинсонизм	G 20	5	0,61
Сосудистый паркинсонизм, все виды	G 22*	93	11,26
Нейролептический паркинсонизм	G 21.1	17	2,06
Токсический паркинсонизм, вызванный интоксикацией марганцем	G 21.2	1	0,12
Нормотензивная гидроцефалия с паркинсоническим синдромом	G 22*	14	1,69
Болезнь Альцгеймера с паркинсоническим синдромом	G 22*	5	0,61
Болезнь диффузных телец Леви	G 23.8	11	1,33
Кортико-базальная дегенерация	G 23.8	3	0,36
Мультисистемная атрофия	G 23.2	7	0,85
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия	G 23.1	3	0,36
Гепатолентикулярная дегенерация	G 22*	5	0,61
Всего		826	100

кинсонизма в качестве причины паркинсонического синдрома (1–15%). Это связано с некоторой аккумуляцией таких пациентов в нашем Центре. С данной категорией больных проводится большая научная и реабилитационная работа, ежегодно на краевых неврологических конференциях нами демонстрируются пациенты подобного рода, что в свою очередь повышает выявляемость СП на этапе первичной поликлинической помощи. Следующая по значимости причина синдрома паркинсонизма – нейролептический паркинсонизм (2,06%) – также располагается в рамках описываемой в литературе распространенности [1, 3, 5]. Далее по значимости идут нейродегенеративные заболевания из группы «паркинсонизм-плюс» (в сумме 2,9%). Их относительно малая доля в структуре паркинсонического синдрома закономерна, учитывая сложности прижизненной постановки диагноза. Вместе с тем, можно предположить, что часть пациентов с несколько «смазанной» клинической картиной продол-

жает числиться в категории больных БП.

Отдельно хотелось бы остановиться на категории пациентов зашифрованных нами как «Дегенеративная болезнь базальных ганглиев неуточненная (микст-формы?)» (1,09%). В нашем Центре сформировалась категория больных, имеющих черты сразу 2 заболеваний: БП и эссенциального тремора. Характерной особенностью у данной категории пациентов является дебют заболевания по типу эссенциального тремора с полной, как и положено при таком диагнозе, резистентностью к дофаминергическим препаратам, и последующим присоединением паркинсонического синдрома, при котором дофаминергические препараты могут как оказывать эффект, так и быть малоэффективными. Относительно низкое абсолютное число пациентов с ювенильным паркинсонизмом и гепато-лен-тикулярной дегенерацией связаны, на наш взгляд, в первую очередь, с отсутствием у врачей первичного поликлинического звена настороженности в отношении

**Таблица 2. Демографический состав пациентов**

Нозологическая форма	женщины		мужчины		Городские жители		Сельские жители		Средний возраст	Доля лиц до 65 лет	Доля лиц старше 65 лет
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.			
Болезнь Паркинсона	58,80	384	41,20	269	89,12	582	10,88	71	68,7±8,5	26,16	73,84
Дегенеративная болезнь базальных ганглиев неуточненная (микст-формы?)	88,89	8	11,11	1	88,89	8	11,11	1	73,9±8,5	11,11	88,89
Ювенильный паркинсонизм	20,00	1	80,00	4	60,00	3	40,00	2	24,7±6,3	100,00	0,00
Сосудистый паркинсонизм, все виды	42,86	40	57,14	53	91,43	85	8,57	8	72,9±7,5	12,86	87,14
Нейролептический паркинсонизм	80,00	14	20,00	3	100,00	17	0,00	0	70,6±10,5	14,29	85,71
Токсический паркинсонизм, вызванный интоксикацией марганцем	100,00	1	0,00	0	100,00	1	0,00	0	23	100,00	0,00
Нормотензивная гидроцефалия с паркинсоническим синдромом	50,00	7	50,00	7	100,00	14	0,00	0	70,3±7,0	25,00	75,00
Болезнь Альцгеймера с паркинсоническим синдромом	60,00	3	40,00	2	80,00	4	20,00	1	67,9±7,5	20,00	80,00
Болезнь диффузных телец Леви	14,29	2	85,71	9	100,00	11	0,00	0	66,7±4,5	28,57	71,43
Кортико-базальная дегенерация	100,00	3	0,00	0	100,00	3	0,00	0	61,3±8,0	100,00	0,00
Мультисистемная атрофия	66,67	5	33,33	2	100,00	7	0,00	0	62,3±1,7	100,00	0,00
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия	33,33	1	66,67	2	100,00	3	0,00	0	72,3±7,7	0,00	100,00
Гепатолентикулярная дегенерация	40,00	2	60,00	3	80,00	4	20,00	1	40,2±11,1	100,00	0,00



данных групп заболеваний. Учитывая молодой возраст, такие пациенты ведутся с диагнозами «детского церебрального паралича», «родовой травмы» и даже «остеохондроз с вертебробазилярной недостаточностью» и, соответственно, не направляются в наш Центр.

Демографический состав пациентов указан в таблице 2.

Демографические данные для тех категорий пациентов, которые численно позволяют говорить о достоверности полученных результатов, существенно не отличаются от таковых у других исследователей [1, 3, 5]. Принципиальной оговорки требует кажущееся преобладание женщин среди пациентов с БП (58,80%). Следует учитывать, что имеющаяся у нас статистика по Красноярскому краю составлена по обращаемости, однако при столь большой выборке (653 человека) она отражает демографическую ситуацию в Красноярском крае, где, по данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Крас-

ноярскому краю, за 2007 год соотношение мужчин и женщин в возрасте 65–69 лет (основной возраст наших пациентов) составляет 1 мужчина на 1,7341 женщины. Таким образом, более частая встречаемость БП среди женщин – величина относительная и объясняющаяся значительно меньшим количеством мужчин указанного возраста. Поэтому при внесении коэффициента 1,7 в наши расчеты получается, что среди больных БП 54,5% составляют мужчины и только 45,5% – женщины. Из других интересных замечаний следует отметить, что по нашим наблюдениям, среди пациентов с вероятными микст-формами средний возраст по группе выше такого для БП и составляет  $73,9 \pm 8,5$  лет против  $68,7 \pm 8,5$  лет при БП. Однако, средний возраст по группе – показатель легко и достоверно считаемый, но не очень хорошо иллюстрирующий возраст дебюта БП. Эти данные, а также средняя продолжительность заболевания на текущий момент представлены в таблице 3.

Таблица 3. Средний возраст начала заболевания и средняя продолжительность заболевания на текущий момент

Нозологическая форма	Средний возраст начала заболевания	Средняя продолжительность заболевания на текущий момент
Болезнь Паркинсона	$63,67 \pm 9,47$	$4,9 \pm 3,6$
Дегенеративная болезнь базальных ганглиев неуточненная (микст-формы?)	$67,56 \pm 10,04$	$3,4 \pm 2,6$
Ювенильный паркинсонизм	$21,26 \pm 5,07$	$3,9 \pm 3,6$
Сосудистый паркинсонизм, все виды	$68,52 \pm 7,90$	$3,8 \pm 2,4$
Нейролептический паркинсонизм	$68,7 \pm 10,5$	$2,9 \pm 1,7$
Токсический паркинсонизм, вызванный интоксикацией марганцем	23	0,5
Нормотензивная гидроцефалия с паркинсоническим синдромом	$61,00 \pm 8,19$	$6,5 \pm 1,7$
Болезнь Альцгеймера с паркинсоническим синдромом	$63,4 \pm 7,35$	$4,3 \pm 3,2$
Болезнь диффузных телец Леви	$65,57 \pm 4,35$	$4,0 \pm 5,8$
Кортико-базальная дегенерация	$56,4 \pm 8,50$	$5,1 \pm 4,2$
Мультисистемная атрофия	$58,00 \pm 1,00$	$5,3 \pm 2,6$
Прогрессирующая надъядерная офтальмоплегия	$64,32 \pm 6,78$	$6,1 \pm 2,2$
Гепатолентикулярная дегенерация	$31,72 \pm 11,43$	$8,1 \pm 5,2$

Таблица 4. Средний возраст начала заболевания БП среди пациентов разных профессиональных групп

Категория пациентов	Средний возраст начала заболевания
Пациенты с БП, вся группа в целом	63,67±9,47
Педагогические работники	62,29±9,55
Бухгалтера	66,25±9,32
Водители	64,00±9,44
Административные работники	61,50±11,73
Работники химической промышленности	62,27±5,69
Медицинские работники	63,78±7,90
Ветеринары, животноводы	57,54±4,91

Приведенные в таблице 3 данные также подчеркивают более поздний характер дебюта вероятных микст-форм (67,56±10,04 лет против 63,67±9,47 лет при БП). Мы планируем продолжить изучение данной формы патологии. В остальном данные по среднему возрасту дебюта патологии в целом сопоставимы с данными других авторов [3, 5].

При изучении факторов влияющих на развитие БП, как правило, большое влияние уделяют различного рода профессиональным вредностям. Мы также попытались проанализировать данную информацию. Среди наших пациентов относительно чаще других встречались педагогические работники, бухгалтера, водители, административные работники, работники химической промышленности, медицинские работники, ветеринары и животноводы. Отсутствие данных по количеству работников каждой отрасли в разные годы в Красноярском крае вынудило нас пойти в оценке влияния профессии другим путем. Исходя из предпосылки, что такое полигенное, мультифакториальное заболевание как БП под воздействием негативных факторов должно дебютировать в более раннем возрасте, мы проанализировали информацию о среднем возрасте дебюта заболевания у представителей разных профессиональных групп (таблица 4).

Из представленных данных видно, что средний возраст дебюта БП в большинстве подгрупп существенно не отличим от среднего возраста дебюта по группе в целом, за некоторыми исключениями:

1. Исключение представляют бухгалтера — заболевание развивается несколько позже, чем в группе в целом (66,25±9,32 лет), что не находит у нас никакого объяснения в настоящее время.
2. У пациентов, работавших в химической промышленности, возраст начала заболевания 62,27±5,69 лет. При сходном возрасте с общей группой в целом (63,67±9,47 лет) у них отмечается более «компактное» распределение с небольшим стандартным отклонением (5,69 лет) относительно всей группы (9,47 лет). Мы полагаем, что здесь имеется истинная связь с причинами развития БП, и наши планируемые дополнительные исследования, вероятно, помогут четче понять, с какими именно химическими агентами это связано.
3. У медицинских работников средний возраст дебюта БП составил 63,78±7,90 лет, что сопоставимо с группой в целом. Стандартное отклонение несколько меньше, чем в группе, однако, на наш взгляд, здесь имеется закономерная более ранняя диагностика — результат профессиональной принадлежности.
4. У ветеринаров и животноводов средний возраст дебюта БП составил 57,54±4,91 лет, что значительно меньше, чем средний возраст дебюта в группе БП в целом. По словам пациентов, в течение своей рабочей деятельности им приходилось непосредственно обрабатывать животных дихлор-дифе-

Таблица 5. Средний возраст и средняя продолжительность заболевания на текущий момент у пациентов с БП

Стадии БП по шкале Хен-Яра	Средний возраст (годы)	Средняя продолжительность заболевания на текущий момент (годы)
1-я стадия	71,2±14,7	3,5±2,0
2-я стадия	68,5±7,9	3,1±2,2
3-я стадия	68,1±8,8	5,1±3,5
4-я стадия	70,6±7,6	7,4±4,1
5-я стадия	70,6±5,4	10,4±3,5

нил-трихлорметилметаном (ДТТ), и можно предположить, что именно с этим связано более раннее развитие у них БП.

Кроме того, нами были проанализированы данные по больным БП с разными функциональными стадиям (по Хен и Яру) (таблица 5).

Из представленной таблицы видно, что закономерность – «больше стадия – больше средняя продолжительность заболевания» наблюдается на 2–5-й стадиях включительно. Отсутствие такой закономерности на 1-й стадии БП может объясняться следующим: во-первых, относительно малым количеством подобных пациентов под нашим наблюдением (данные пациенты не распознаются своевременно на этапе первичной поликлинической помощи и, как правило, попадают к нам уже на 2-й стадии); во-вторых, возможным, наличием такой формы БП с длительным медленно прогрессирующим течением.

Когнитивные нарушения при паркинсонизме играют очень важную роль, нередко усугубляя картину заболевания и выходя на первый план в картине БП с

точки зрения десоциализации и инвалидизации пациентов. В условиях нашего Центра данному аспекту паркинсонической патологии уделяется особое внимание, причем мы стремимся к объективному нейропсихологическому подтверждению когнитивных нарушений, с целью чего в качестве скрининга в рутинную практику внедрено тестирование в виде батареи лобных тестов (FAB), теста рисования часов и краткой шкалы исследования умственной деятельности (MMSE). На втором этапе исследования может проводиться исследование по классической методике А.Р. Лурия. Данные по распространенности когнитивных нарушений представлены в таблице 6.

Данные по распространенности когнитивных расстройств у различных исследований существенно различаются, однако полученные нами результаты в принципе соответствуют точке зрения, отражающей высокую распространенность когнитивных расстройств при БП. Закономерно увеличение доли лиц с когнитивными нарушениями и утяжеление их степени по мере нарастания стадии заболевания.

Таблица 6. Распространенность когнитивных расстройств при БП в зависимости от стадии заболевания

	Деменция, %	Умеренные когнитивные расстройства, %	Легкие когнитивные расстройства, %	Норма, %
1-я стадия	5,88	35,29	29,42	29,41
2-я стадия	10,00	44,00	23,50	22,50
3-я стадия	23,53	33,82	27,21	15,44
4-я стадия	38,30	27,66	17,02	17,02
5-я стадия	59,09	18,18	13,64	9,09
В целом по группе	22,37	36,51	20,32	20,79

Таблица 7. Распределение пациентов с БП по формам и стадиям

	Акинетико-ригидная форма, %	Дрожательная форма, %	Смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма, %
1-я стадия	16,67	33,33	50,00
2-я стадия	17,54	38,60	43,85
3-я стадия	21,58	10,79	66,39
4-я стадия	12,50	3,13	84,38
5-я стадия	40,00	0,00	60,00
В целом по группе	19,30	17,21	62,79

БП имеет некую клиническую неоднородность, в соответствии с которой выделяют формы заболевания. Имеются данные о неодинаковом течении, неодинаковом прогнозе и многих других различиях у разных форм БП. Ниже (таблица 7) представлены данные о распределении наших пациентов по формам заболевания в зависимости от превалирования дрожания или акинезии в соответствии со стадиями болезни.

Данная таблица показывает закономерное нарастание доли смешанных форм на 2–4-й стадиях заболевания. На 5-й стадии дрожательные формы отсутствуют (что представляется логичным, ибо они на практике реже приводят к полной обездвиженности пациентов). Данные 1-й стадии практически «сливаются» с данными 2-й стадии, что вполне может объясняться как малым количеством пациентов с 1-й стадией, так и наличием пациентов с медленно прогрессирующей формой БП.

Также мы попытались оценить распространенность и тяжесть когнитивных расстройств в зависимости от формы заболевания. Эти данные отражены в таблице 8.

Из приведенных данных видна большая частота и степень тяжести когнитивных расстройств при акине-

тико-ригидной форме заболевания в сравнении с дрожательной формой. Смешанная форма по данным показателям закономерно находится между «чистыми», с тенденцией к приближению по частоте встречаемости когнитивных расстройств к акинетико-ригидной.

Как уже было сказано, мы стремимся количественно тестировать когнитивную сферу по определенной схеме у всех наших пациентов. В таблице 9 указаны средние баллы по тестированию пациентов с разными формами заболевания. Из таблицы видно, что указанная выше тенденция по когнитивным расстройствам прослеживается и по результатам проведенных нейропсихологических тестов.

Таким образом, подводя итог проведенному анализу встречаемости паркинсонизма в Красноярском крае, необходимо упомянуть о частоте данной патологии в популяции нашего региона. Так цифры распространенности БП в г. Красноярске составляют 62,72 на 100 тысяч населения и 261,25 на 100 тысяч населения старше 65 лет, что принципиально не отличается от литературных данных о распространенности данной патологии. В то же время частота распространенности БП по Крас-

Таблица 8. Распространенность когнитивных расстройств при БП в зависимости от формы заболевания

	Деменция, %	Умеренные когнитивные расстройства, %	Легкие когнитивные расстройства, %	Норма, %
Акинетико-ригидная форма	26,21	39,31	22,76	11,72
Дрожательная форма	11,86	27,12	16,95	44,07
Смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма	25,00	28,57	19,64	26,79

Таблица 9. Данные тестирования когнитивных функций у пациентов с БП в зависимости от формы заболевания.

	Батарея лобной дисфункции, балл	Тест рисования часов, балл	Краткая шкала исследования умственной деятельности, балл
Акинетико-ригидная форма	13,91±3,67	7,97±1,66	25,66±3,76
Дрожательная форма	15,47±1,94	8,08±1,52	26,40±2,58
Смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма	14,42±2,63	7,43±1,27	25,06±4,04
В целом по группе	14,60±2,75	7,83±1,48	25,71±3,46

ноярскому краю составляет всего лишь 22,57 на 100 тысяч населения и 100,32 на 100 тысяч населения старше 65 лет. Это указывает на низкую выявляемость данной патологии в лечебно-профилактических учреждениях первичного звена края и малую информированность врачей о проблемах паркинсонизма.

В заключение хотелось бы особо подчеркнуть значи-

мость проведения эпидемиологических исследований паркинсонизма – во-первых, для организации адекватной помощи пациентам, страдающим данной патологией; во-вторых, для выявления новых форм или даже, возможно, новых нозологических единиц данной патологии; и в третьих, для выявления факторов, ускоряющих возникновение БП, и путей их элиминации.

#### Литература

1. Гашилова Ф.Ф. Клинические и параклинические аспекты паркинсонизма в Томске. Дис. ...канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
2. Иллариошкин С.Н., Загоровская Т.Б., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2002; 5: 47–52.
3. Левин, О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2005; 5: 41–50.
4. Похабов Д.В., Абрамов В.Г., Бугаев А.Т. Опыт организации медицинской помощи больным с экстрапирамидными расстройствами. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006; 7: 64–67.
5. Walters E.C., van Laar T., Berendse H.W. (eds.) Parkinsonism and related disorders. Amsterdam: VU University Press, 2007.