

# МАО-В и другие факторы в прогрессировании болезни Паркинсона: проблема нейропротекции

*С.Н. Иллариошкин*

Одной из задач применительно к болезни Паркинсона (БП) является внедрение в практику новых препаратов, не только обладающих симптоматическим действием, но и влияющих на механизмы прогрессирования нейродегенеративного процесса и манифестацию ключевых этапов в течении БП – лекарственных осложнений, постуральных нарушений, деменции. Среди важнейших факторов прогрессирования и прогноза БП можно выделить генетические, демографические, клинические (форма болезни), а также связанные с сочетанной патологией и характером предшествующей терапии. Решение проблемы нейропротекции при БП зависит от раскрытия ключевых молекулярных звеньев патогенеза БП в ранней и поздней стадиях, идентификации надежных биомаркеров, разработки информативного дизайна клинических исследований и т.д. В настоящее время в рамках этой проблемы большое внимание привлечено к ингибиторам моноаминоксидазы В (МАО-В) – группе противопаркинсонических средств, которые, помимо влияния на обмен дофамина и оксидативную систему мозга, характеризуются *in vitro* наличием самостоятельных нейропротекторных механизмов действия. Представитель нового поколения ингибиторов МАО-В разагилин зарекомендовал себя как удобный и безопасный противопаркинсонический препарат, для которого получены косвенные данные о его способности замедлять течение БП в дебюте заболевания. Если подтверждение нейропротективного потенциала разагилина в различных стадиях БП будет получено в дальнейших многоцентровых исследованиях, этот препарат может сыграть большую роль в реализации превентивной стратегии лечения БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, прогрессирование, факторы риска, нейропротекция, ингибиторы МАО-В, разагилин.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по распространенности в популяции после болезни Альцгеймера нейродегенеративное заболевание, встречающееся преимущественно у пациентов старших возрастных групп [25]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире общее число пациентов с болезнью Паркинсона составляет около 3,7 млн., а ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни. Основные клинические проявления БП обусловлены гибелью дофаминпродуцирующих нейронов компактной части черной субстанции среднего мозга, в результате чего развивается дегенерация нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального путей, сопровождаемая общим снижением концентрации дофамина и разбалансировкой взаимодействия дофаминергической и других нейротрансмиттерных систем мозга [1, 6, 40].

Препараты ледодопы – биологического предшественника дофамина – остаются “золотым стандартом” лечения БП, поскольку они не только уменьшают выраженность основных симптомов паркинсонизма, но и значимо улучшают качество жизни пациентов и общий прогноз болезни [2, 7, 26]. Однако, несмотря на высокий первоначальный эффект, через 2–5 лет от начала терапии ледодопой в силу нарастающей гибели нигральных нейронов, снижения “буферных” свойств черной субстанции и извращения профиля

чувствительности постсинаптических стриатных дофаминовых рецепторов у большинства больных БП развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных и недвигательных флуктуаций (феномен “изнашивания” дозы, феномен “включения–выключения”, эффект “пропуска дозы” и др.) и разнообразных лекарственных дискинезий [6, 7]. Другие противопаркинсонические препараты, применяемые в настоящее время (агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, центральные холинолитики), также обладают преимущественно лишь симптоматическим эффектом и не предотвращают дальнейшего прогрессирования нейродегенеративного процесса [4, 36].

Именно поэтому одним из ключевых вопросов сегодня является разработка и внедрение новых подходов к терапии БП, ориентированных на патогенетические основы болезни и ее течение [36]. Неслучаен в этой связи значительный интерес неврологов к особому классу противопаркинсонических средств – ингибиторам моноаминоксидазы В (МАО-В). Фермент МАО-В обеспечивает метаболизирование дофамина в головном мозге до его конечного продукта – гомованилиновой кислоты, а ингибирование активности данного фермента позволяет пролонгировать эффекты синаптического дофамина [2, 51]. Изоформа моноаминоксидазы А (МАО-А) столь же активна в отношении дофамина, но у МАО-В есть два основных преимущества при лечении БП – значительное преобладание в базальных ганглиях (табл. 1) и отсутствие тираминового эффекта (эффекта “сыра”) при одновременном приеме лекарства и пи-

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе и рук. отдела исследования мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

щевых продуктов с высоким содержанием аминокислоты тирамина. Принципиальным отличием ингибиторов МАО-В от других препаратов, применяемых при лечении БП, являются их свойства антиоксидантов и потенциальных нейропротекторов, защитное действие которых *in vitro* было неоднократно воспроизведено на различных экспериментальных моделях паркинсонизма [10, 30, 31, 57].

Следует оговориться, что экстраполяция данных эксперимента на клиническую сферу требует большой осторожности, а клиническое подтверждение “нейропротекции” того или иного препарата всегда вызывает значительные трудности. И прежде чем попытаться оценить потенциал ингибиторов МАО-В с точки зрения их влияния на механизмы прогрессирования БП, целесообразно проанализировать ключевые особенности стадийности и течения нейродегенерации “паркинсонического” типа, представления о которых в последние годы претерпели значительные изменения.

Болезнь Паркинсона характеризуется существованием длительной, многолетней латентной стадии (рис. 1), на протяжении которой нарастающая гибель нейронов не сопровождается появлением отчетливой двигательной симптоматики [3, 24]. Установлено, что первые  $\alpha$ -синуклеиновые агрегаты и тельца/невриты Леви в центральной нервной системе появляются в обонятельных луковицах, клетках дорсального ядра блуждающего нерва, ядер шва и ретикулярной формации, и лишь позднее патологический процесс распространяется на средний мозг и, далее, на базальные отделы переднего мозга, мезокортекс и кору больших полушарий [16]. Более того, в латентном периоде БП наиболее ранние признаки  $\alpha$ -синуклеиновой патологии выявляются в периферических вегетативных нейронах – клетках мейсснера и ауэрбахова сплетений, дистальных симпатических терминалях, нейронах надпочечников, слюнных желез и кожи, с чем и связаны многообразные премоторные симптомы заболевания (сенсорные, вегетативные и др.) [8, 11, 12, 17, 21, 50]. Конверсия премоторной стадии в моторную знаменует собой гибель не менее 60% нигральных нейронов, причем нейродегенеративный процесс носит нелинейный характер (см. рис. 1): катастрофическая гибель основной массы нейронов происходит в первые 3–4 года заболевания либо даже непосредственно перед клинической манифестацией БП [32]. Поэтому возможности нейропротекции могут быть максимально реализованы именно в латентной стадии БП и в дебюте клинической стадии заболевания. Для эффективного использования этого терапевтического окна требуется разработка надежных прижизненных биомаркеров БП, поиск которых считается в настоящее время одной из наиболее “горячих” точек клинической неврологии [13, 35]. Интересно, что в латентной стадии нейродегенерации при БП определенное влияние на пластические механизмы головного мозга имеют генетические факторы нейротрансмиссии, например

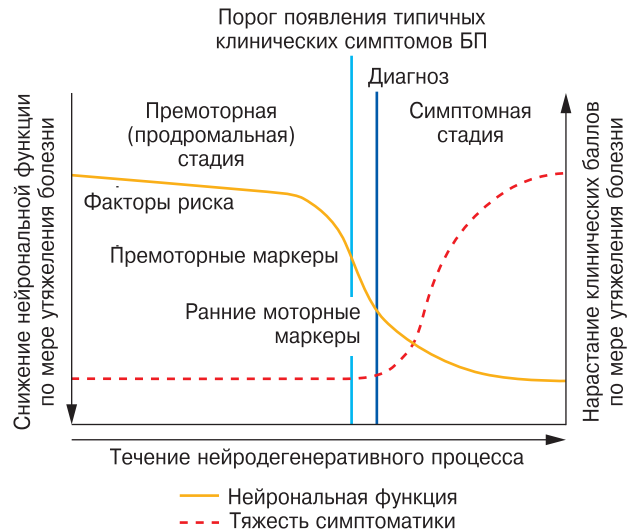


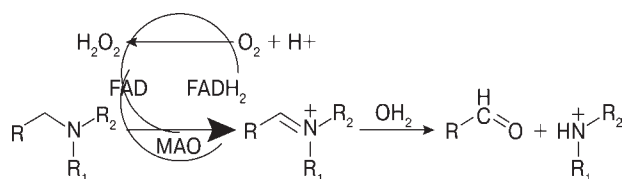
Рис. 1. Динамика нейродегенеративного процесса при БП.

полиморфизмы в генах тирозингидроксилазы, МАО-В и МАО-А [23], что еще раз подчеркивает роль системы моноаминоксидаз в развитии БП.

Задача модификации течения БП является чрезвычайно разносторонней и включает как замедление или приостановку прогрессирования болезни, так и отсрочивание или предотвращение ее начала. При этом необходимо различать термины “нейропротекция” и “нейрорепарация”. **Нейропротекция** в наиболее точном смысле слова означает: а) предотвращение дальнейшей гибели нейронов путем вмешательства в молекулярный патогенез болезни; б) восстановление дегенерирующих нейронов путем компенсации известных метаболических нарушений. Под **нейрорепарацией** принято понимать увеличение числа гибнущих дофаминергических нейронов [9]. Последняя возможность на практике пока недостижима, но и разработка нейропротективной терапии при БП сталкивается со значительными сложностями [49, 52, 53]. Так, несмотря на регулярно составляемые и пересматриваемые списки потенциальных нейропротекторов при БП [27], анализ результатов соответствующих клинических испытаний неуте-

Таблица 1. Распределение МАО-А и МАО-В в тканях

Ткани	Общая активность, %	
	МАО-А	МАО-В
Мозг	20	80
Печень	55	45
Тонкий кишечник	75	25
Почки	25	75
Легкие	55	45
Тромбоциты	5	95
Хромаффинные клетки	5	95
Феохромоцитома	95	5



**Рис. 2.** Общий путь дезаминирования моноаминов под действием MAO.

шителен. Причины неудач предыдущих исследований в области нейропротекции при БП следующие:

- исследуемый препарат неэффективен либо эффект трудно уловить;
- ограничения дизайна исследования (отсутствие биомаркеров, выбор длительности лечения, стадии болезни, дозы препарата и т.п.);
- ограничение возможностей животных моделей;
- ограничения возможностей суррогатных маркеров;
- невозможность разграничить симптоматический и нейропротективный эффекты.

Можно добавить, что на сегодняшний день очевидна значительная гетерогенность (в том числе генетическая) БП, поэтому маловероятно, что какой-либо один “моноэтиологичный” нейропротективный агент окажется эффективным у большинства больных БП. Эти и ряд других существующих проблем делают нейропротекцию при БП особенно сложной областью нейрофармакологии.

Изучению нейропротективных свойств ингибиторов MAO-B посвящены многочисленные исследования. Фермент MAO-B подвергает окислительному дезаминированию большое число субстратов – нейротрансмиттеров, метаболитов, следовых и пищевых аминов, лекарственных препаратов (рис. 2, табл. 2). Так, например, механизм действия известного “паркинсонического” нейротоксина МФТП заключается именно в его конверсии под действием MAO-B в агрессивный окислительный метаболит МФП<sup>+</sup> [22]. Поэтому на МФТП-моделях паркинсонизма ингибирование MAO-B защищает дофаминовые нейроны от повреждения. В то же время важнейшей особенностью эффектов MAO-B является также наличие механизмов действия, не связанных собственно с ингибированием фермента и носящих самостоятельный характер [57]. Так, в экспериментах *in vitro*

**Таблица 2.** Субстраты для окислительного дезаминирования ферментами MAO-A и MAO-B

Нейротрансмиттеры и метаболиты	Следовые и пищевые амины, лекарства
• Дофамин	• Тирамин
• Адреналин	• Триптамин
• Норадреналин	• Октопамин
• Серотонин	• Фенилэтаноламин
• Метанефрин	• Фенилэтиламин
• Норметанефрин	• Синефрин

и *in vivo* с ранней и превентивной нейропротекцией было показано, что ингибиторы MAO-B подавляют МФП<sup>+</sup>-индуцированный апоптоз на дофаминовых гибридных клетках [28], предохраняют мозг от воздействия 6-гидроксидофамина [14], предотвращают центральную адренергическую денервацию у спонтанно гипертензивных крыс [18], а также защищают культуры мезенцефальных дофаминергических нейронов от глутаматной нейротоксичности [19, 20] и ряда других нейротоксинов [30, 58, 59].

Для ингибиторов MAO-B показан и поздний нейропротективный эффект, связанный как с дезактивирующей активностью в отношении фермента, так и с самостоятельными защитными свойствами этих соединений. В частности, показано, что ингибиторы MAO-B защищают дофаминергические нейроны от МФТП-индуцированной гибели даже спустя 3 дня после воздействия нейротоксина [54]. Ингибиторы MAO-B повышают позднюю выживаемость двигательных нейронов после экспериментальной аксонотомии лицевого нерва [47] или спинальной ишемии [44], защищают культуру мезенцефалических нейронов после удаления из среды факторов роста [46], изменяют взаимоотношения уровня ионов Ca<sup>2+</sup> и мембранного потенциала путем стимулирования белковой синтеза [55], подавляют транслокацию глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы из цитоплазмы в ядро нейронов [33] и т.д.

Ну а что же в клинике? Как уже было указано выше, задача нейропротекции особенно остро стоит в ранней стадии БП: данная группа пациентов имеет наиболее высокий нейропластический резерв, и стратегия их непрерывного лечения должна быть ориентирована на десятилетия вперед. В этом контексте значимым событием последних лет в области лечения БП стало внедрение в практику ингибитора MAO-B разагилина (Азилект). Разагилин представляет собой селективный необратимый ингибитор MAO-B второго поколения, обеспечивающий в 5–10 раз более сильное ингибирование активности MAO-B по сравнению с селегилином и характеризующийся более благоприятным метаболическим профилем (отсутствие амфетаминового симпатомиметического эффекта, наблюдающегося при расщеплении селегилина) [31].

Эффективность разагилина у пациентов с БП была подтверждена в большом числе крупных международных многоцентровых рандомизированных исследований. В поздней стадии БП назначение разагилина в дополнение к леводопе сопровождалось достоверным уменьшением выраженности двигательных флуктуаций, увеличением длительности дневного периода “включения” без выраженных дискинезий, улучшением других двигательных показателей (исследование PRESTO) [39], а также значительным снижением дозы леводопы по сравнению с плацебо (исследование LARGO) [42].

Особое звучание получили результаты исследований разагилина у пациентов в начальной стадии БП, прове-

денных по протоколам “отсроченного старта”, – TEMPO (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson’s disease Outpatients, 404 пациента, 52 нед) и ADAGIO (Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once-daily, 1176 пациентов, 72 нед). Следует отметить, что дизайн “отсроченного старта” разработан специально для разделения симптоматического и нейропротективного эффектов изучаемого препарата [29]. В обоих упомянутых исследованиях было показано значительно лучшее состояние двигательных функций у больных, которые с самого начала получали разагилин (в дозе 1 мг в сутки), по сравнению с пациентами, получавшими разагилин с 6-месячной задержкой [37, 38]. Интересно, что выявленные различия между группами сохранялись на протяжении 6 лет и более, что свидетельствует о несомненном влиянии разагилина на фундаментальные механизмы патогенеза БП. При последующем *post-hoc* анализе было установлено, что разагилин позволяет отодвинуть момент назначения дополнительной симптоматической противопаркинсонической терапии, а основным долгосрочным различием между группами “немедленного” и “отсроченного” старта оказались показатели активности в повседневной жизни [43].

Эти результаты были подтверждены и расширены в нашем исследовании у пациентов с начальной стадией БП, не принимавших ранее противопаркинсонической терапии, при назначении им разагилина (1 мг/сут) или токоферола ацетата (100 мг/сут) в течение 24 нед [5]. В сравниваемых группах с 22–24-й недели лечения сформировались статистически значимые различия показателей физической и социальной активности, выражаемые более низкой суммой баллов по шкалам утомляемости и качества жизни в группе разагилина, причем эти различия в пользу разагилина сохранялись и спустя 4 нед после окончания терапии. При анализе динамики симптомов оказалось, что разагилин способствовал статистически значимому регрессу тяжести двигательных проявлений БП (по всей шкале UPDRS и ее частям 2 и 3), тогда как для токоферола наблюдалась обратная закономерность. После отмены препарата указанные тенденции нивелировались, но при этом абсолютные значения показателей тяжести болезни оставались ниже в группе разагилина [5].

Таким образом, данные, полученные в исследованиях последних лет, могут служить косвенным подтверждением того, что в ранней стадии БП ингибитор MAO-B разагилин не только обладает симптоматическим противопаркинсоническим действием, но и способствует позитивному влиянию на течение нейродегенеративного процесса.

Вопрос оценки влияния противопаркинсонического препарата на течение БП неразрывно связан с представлениями и стадийности патологического процесса и выделением определенных “критических” точек (временных событий) в развитии заболевания. Можно выделить несколько таких событий, которые знаменуют собой не только коли-

чественную, но и качественную трансформацию нейродегенеративного процесса и влекут за собой изменение текущей терапевтической парадигмы [24, 41].

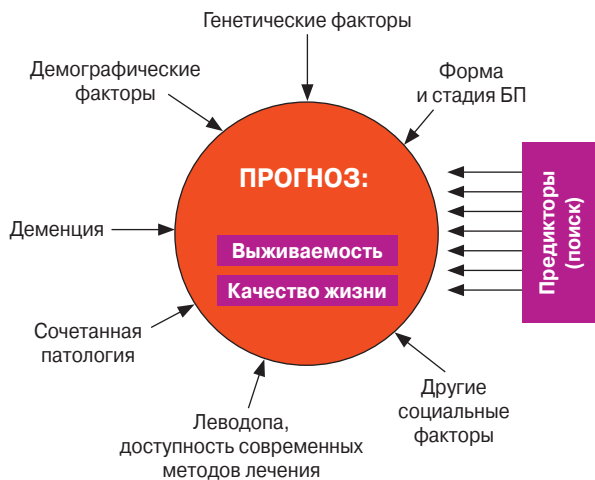
1. Появление леводопа-индуцированных дискинезий и флуктуаций клинической симптоматики. Манифестация флуктуаций и дискинезий, имеющих сложный патогенез, является неизбежным событием в истории болезни практически любого пациента с БП. При этом сроки их появления и степень тяжести определяются следующими основными группами факторов:

- факторы, связанные с предшествующей терапией (длительность лечения, доза леводопы, в том числе кумулятивная);
- факторы, связанные со стадией болезни и функциональным резервом мозга (так, на I стадии флуктуации/дискинезии развиваются через 64/66 мес терапии, а на III стадии – уже через 14/24 мес);
- факторы, связанные с демографическими показателями (молодой возраст, женский пол и меньшая масса тела предрасполагают к большей вероятности и тяжести развития флуктуаций и дискинезий);
- генетические факторы (риск появления леводопа-индуцированных осложнений повышается у носителей мутаций и предрасполагающих полиморфизмов в генах *PRKN*, *LRRK2*, *BDNF*, *DAT* и др.).

Для преодоления, отсрочивания или предотвращения указанных лекарственных осложнений предложены разнообразные подходы, однако проблема всё еще ждет своего решения.

2. Появление и прогрессирование постуральных расстройств – застываний, про-, ретро- и латеропульсий, падений и др. Из всех клинических проявлений БП, имеющих недофаминергические механизмы развития и нечувствительных к препаратам леводопы, постуральные расстройства относятся к наиболее инвалидизирующим. Разителен контраст между значительными затратами мультидисциплинарной бригады в рамках комплексной терапии постуральных расстройств (специальные комплексы лечебной физкультуры, стабиллографический баланс-тренинг, транскраниальная магнитная стимуляция, попытки хирургических подходов со стимуляцией педункулопонтинного ядра и других новых “мишеней”) и весьма скромными результатами этих усилий. К факторам риска постуральных расстройств относятся:

- большая длительность заболевания;
- возраст (пожилой), пол (женский);
- форма болезни (акинетико-ригидная форма – наиболее неблагоприятная в плане развития постуральных нарушений);
- симметричное начало болезни;
- наличие сочетанной цереброваскулярной патологии, лейкоареоз;
- когнитивные нарушения;



**Рис. 3.** Факторы, определяющие прогноз при БП.

- периферическая десенситизация (например, наличие полиневропатии того или иного генеза), наличие патологии позвоночника (риск камптокормии);
- застывания при ходьбе, имеющие негативную ассоциацию с генетическим аллелем *CYP2D6\*4*, постуральная неустойчивость и падения – с *apoE-e4*.

Таким образом, выявление соответствующих предикторов и терапия постуральных расстройств при БП – это один из самых серьезных вызовов, стоящих перед современной неврологией.

3. Развитие деменции – этап, связанный с распространением нейродегенеративного процесса (и, в первую очередь,  $\alpha$ -синуклеиновой патологии) на область плаща, с определенной предрасположенностью в отношении лобных отделов больших полушарий мозга. Как правило, усиление когнитивного дефицита у пациентов с БП коррелирует с повышенным риском разнообразных психотических эпизодов (как спонтанных, так и медикаментозно обусловленных). Таким образом, драматизм положения больного в связи с развитием деменции обусловлен не только фактом социальной дезадаптации, но и появлением в этой стадии существенных ограничений в приеме противопаркинсонических средств (амантадинов, холинолитиков, агонистов дофаминовых рецепторов), а также наличием прямых противопоказаний к нейрохирургическому лечению. Факторы риска деменции при БП:

- большая длительность заболевания;
- возраст (при дебюте БП до 60 лет деменция появляется через 15 лет или отсутствует, а при дебюте БП после 60 лет обычно в первые 8 лет болезни);
- форма болезни (акинетико-ригидная форма – неблагоприятная);
- наличие выраженной ольфакторной дисфункции;
- наличие цереброваскулярной патологии;
- наличие постуральных нарушений (в первую очередь застываний);
- мутации в генах *GBA*, *MAPT* и др.

Интересны данные о взаимосвязи прогноза БП и наблюдаемых осложнений с некоторыми средовыми факторами и образом жизни пациента [56]. Помимо этого важнейшим фактором течения и прогноза БП является доступность современных методов и технологий лечения (рис. 3). Так, например, в развернутой стадии БП показано положительное влияние на выживаемость больных процедуры глубокой электростимуляции головного мозга [34]. Предполагается, что в определенной степени этот результат обусловлен уменьшением в группе DBS таких аксиальных симптомов, как расстройства глотания, или какими-то другими неидентифицированными факторами, связанными с уменьшением дофаминергической терапии.

Накапливающиеся к настоящему времени многочисленные клинично-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при БП факторы инициации и ранней манифестации заболевания, по-видимому, отличаются от факторов прогрессирования развернутых стадий нейродегенеративного процесса. К таким факторам, играющим дифференцированную роль в “пусковых” механизмах БП и в механизмах ее дальнейшего прогрессирования, относятся: а) истощение энергетического потенциала и гибель нейронов, испытывающих наибольшую “синаптическую нагрузку”; б) реакция глии (этому фактору при нейродегенеративных заболеваниях в последнее время придается всё большее значение); в) аксональный спрутинг; г) носительство определенных аллелей гена  $\alpha$ -синуклеина; д) наличие или отсутствие телец Леви и т.д. [15, 45, 48]. Указанные различия механизмов нейродегенерации на разных этапах БП – еще одно серьезное препятствие для внедрения в практику какого-либо одного “универсального” нейропротективного агента. Тем не менее с учетом всех обстоятельств на роль такого препарата с комплексным защитным действием при БП может претендовать именно разагилин. Если подтверждение нейропротективного потенциала разагилина в различных стадиях БП (в том числе в латентной стадии нейродегенерации) будет получено в соответствующих по дизайну исследованиях, этот препарат может сыграть большую роль в реализации не только симптоматической, но и превентивной стратегии лечения БП.

### Список литературы

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М., 1988.
2. Иллариошкин С.Н. // Атмосфера. Нервные болезни. 2004. № 4. С. 14.
3. Иллариошкин С.Н. и др. // Анн. клин. и фундамент. неврол. 2013. № 2. С. 39.
4. Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008. С. 154.
5. Карабанов А.В. и др. // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 38.
6. Экстрапирамидные расстройства: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002.
7. Ahlskog J.E., Muenter M.D. // Mov. Dis. 2001. V. 16. P. 448.
8. Adler C.Y. et al. // Neurology. 2014. V. 82. P. 858.

9. Airavaara M. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2012. V. 18. Suppl. 1. S.143.
10. Am O.B. et al. // Neurosci. Lett. 2004. V. 355. P. 169.
11. Beach T.G. et al. // Acta Neuropathol. 2010. V. 119. P. 689.
12. Beach T.G. et al. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2013. V. 72. P. 130.
13. Berg D. et al. // Eur. J. Neurol. 2013. V. 20. P. 102.
14. Blandini F. et al. // Exp. Neurol. 2004. V. 187. P. 455.
15. Bolam J.P., Pissadaki E.K. // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 1478.
16. Braak H. et al. // Neurobiol. Aging. 2003. V. 24. P. 197.
17. Chaudhuri K.R., Naidu Y. // J. Neurol. 2008. V. 255. Suppl. 5. P. 33.
18. Eliash S. et al. // J. Neural Transm. 2005. V. 112. P. 991.
19. Finberg J.P. et al. // J. Neural Transm. 1996. V. 48. Suppl. P. 95.
20. Finberg J.P. et al. // Adv. Neurol. 1999. V. 80. P. 495.
21. Gaig C., Tolosa E. // Mov. Disord. 2009. V. 24. Suppl. 2. P. S656.
22. Glover V., Sandler M. // Inhibitors of Monoamine Oxidase B, Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders / Ed. by I. Szelenyi. Basel, 1993. P. 169.
23. Greenbaum L. et al. // Frontiers Neurosci. 2013. V. 7. Article 52. doi: 10.3389/fnins.2013.00052.
24. Jenner P. et al. // J. Park. Disease. 2013. V. 3. P. 1.
25. Kastan M. et al. // Handbook of Clinical Neurology. V. 83. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. I / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 129.
26. Koller W.C., Tse W. // Neurology. 2004. V. 62. Suppl. 1. P. S1.
27. Pogacic Kramp V., Herrling P. // Neurodegener. Dis. 2009. V. 6. P. 165.
28. Le W. et al. // Neurosci. Lett. 1997. V. 224. P. 197.
29. Leber P. // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1996. V. 10. Suppl. 1. P. S31.
30. Magyar K.B. et al. // J. Neural Transm. 1998. V. 52. Suppl. P. 109.
31. Mandel S. et al. // Brain Res. Rev. 2005. V. 48. P. 379.
32. Marek K. et al. // Neurology. 2001. V. 57. P. 2089.
33. Maruyama W. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001. V. 939. P. 320.
34. Ngoga D. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. V. 85. P. 17.
35. Noyce A.J. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. V. 85. P. 31.
36. Olanow C.W. et al. // Mov. Disord. 2011. V. 26. P. 1003.
37. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2002. V. 59. P. 1937.
38. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 561.
39. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2005. V. 62. P. 241.
40. Perl D.P. // Handbook of Clinical Neurology. V. 83. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. I / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 205.
41. Rajput A.H. et al. // Neurology. 2009. V. 73. P. 206.
42. Rascol O. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 947.
43. Rascol O. et al. // Lancet Neurol. 2011. V. 10. P. 415.
44. Ravikumar R. et al. // Exp. Neurol. 1998. V. 149. P. 123.
45. Ritz B. et al. // PLoS One. 2012. V. 7. e36199.
46. Roy E., Bhard P.J. // Neuroreport. 1993. V. 4. P. 1183.
47. Salo P.T., Tatton W.G. // J. Neurosci. Res. 1992. V. 31. P. 394.
48. Savitt J.M. et al. // J. Clin. Invest. 2006. V. 116. P. 1744.
49. Schapira A.H.V. // Eur. J. Neurol. 2008. V. 15. Suppl. 1. P. 5.
50. Shannon K.M. et al. // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 716.
51. Singh N. et al. // Prog. Neurobiol. 2007. V. 81. P. 29.
52. Stocchi F. // Handbook of Clinical Neurology. V. 84. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. II / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 17.
53. Streffer J.R. et al. // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 651.
54. Tatton W.G. et al. // J. Neural Transm. 1996. V. 48. P. 45.
55. Wadia J.S. et al. // J. Neurosci. 1998. V. 18. P. 932.
56. Wills A.-M.A. et al. // Mov. Disord. 2013. V. 28. P. 380.
57. Youdim M.B.H., Riederer P.F. // Handbook of Clinical Neurology. V. 84. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. II / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 94.
58. Yu P.H. et al. // J. Neurochem. 1994. V. 63. P. 1820.
59. Zhang et al. // J. Neurochem. Res. 1996. V. 43. P. 482.

## КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА "АТМОСФЕРА"



### Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях (Серия "Двигательные расстройства").

Авторы Иллариошкин С.Н., Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю.

Монография посвящена ультразвуковой оценке ряда диагностически значимых нейровизуализационных феноменов при основных экстрапирамидных заболеваниях – идиопатическом и атипичном паркинсонизме, эссенциальном треморе, дистонии, наследственных нейродегенерациях, проявляющихся двигательными расстройствами и др. Обобщена роль наиболее информативных на сегодняшний день биомаркеров экстрапирамидных заболеваний, подробно рассмотрены методические аспекты применения ультразвука при исследовании структур головного мозга, представлен большой собственный опыт авторов в области транскраниальной сонографии у пациентов с экстрапирамидными заболеваниями с особым акцентом на изучении болезней Паркинсона. 176 с., ил.

*Для неврологов, специалистов в области ультразвуковой диагностики, рентгенологов, нейрофизиологов, а также клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.*



### Интенсивная терапия в пульмонологии / Под ред. Авдеева С.Н.

(Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Двухтомная монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с интенсивной терапией в пульмонологии. В первом томе представлены разделы, рассматривающие дыхательную недостаточность (ДН), ургентную кислородотерапию, применение инвазивной и неинвазивной вентиляции легких при ДН, ингаляционную терапию, интенсивную терапию при обострении хронической обструктивной болезни легких, астматическом статусе, остром респираторном дистресс-синдроме, тяжелой внебольничной и нозокомиальной пневмонии. Во втором томе рассмотрены проблемы интенсивной терапии при аспирационной пневмонии и аспирационных синдромах, тяжелых формах гриппа, травмах грудной клетки, сепсисе, острой ДН при неинфекционных диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, особенности интенсивной терапии при тромбоэмболии легочных артерий, кровохарканье и легочном кровотечении, плевральных выпотах, пневмотораксе, ДН при нервно-мышечных заболеваниях и многое другое. Т. 1, 304 с., ил. Т. 2, 312 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, хирургов, реаниматологов, клиницистов и врачей общей практики.*

Эти и другие книги издательства "Атмосфера" вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51