

# Паркинсонизм с ранним началом

*С.Н. Иллариошкин*

На протяжении почти двух веков, прошедших с описания идиопатического паркинсонизма, данная проблема всегда оставалась в фокусе активного интереса со стороны специалистов из самых разных областей нейронаук. Это обусловлено высокой распространенностью заболевания, а также теснейшей взаимосвязью между успехами фундаментальных медико-биологических дисциплин (от патонейроморфологии до биохимии и молекулярной генетики) и прогрессом в разработке новых методов диагностики и лечения паркинсонизма, понимании тонких механизмов его развития [3, 25].

В настоящее время все случаи паркинсонизма могут быть подразделены на:

- **первичный (идиопатический) паркинсонизм.** К нему относятся болезнь Паркинсона и особая генетически обусловленная форма раннего паркинсонизма – так называемый ювенильный паркинсонизм;
- **вторичный паркинсонизм.** Данный синдром развивается в качестве одного из клинических проявлений (осложнений) ряда самостоятельных заболеваний и поражений ЦНС. Наиболее известными вариантами вторичного паркинсонизма являются сосудистый, токсический (в том числе лекарственный), посттравматический и др.;
- **паркинсонизм при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях** (так называемый паркинсонизм “плюс”). Среди заболеваний, закономерно проявляющихся синдромами паркинсонизма “плюс”, следует в первую очередь назвать прогрессирующий надъядерный паралич, множественную

системную атрофию, деменцию с тельцами Леви, кортико-базальную дегенерацию;

- **паркинсонизм при наследственных заболеваниях ЦНС.** Это весьма обширная группа самых разных по генезу заболеваний, которая включает гепатолентикулярную дегенерацию, болезнь Галлервордена–Шпатца, дофачувствительную дистонию, ригидную форму болезни Гентингтона, ряд форм липидозов, митохондриальных энцефалопатий и т.д.

Свыше 70% всех случаев синдрома паркинсонизма в популяции приходится на долю первичного паркинсонизма и, в первую очередь, болезни Паркинсона. Заболевание встречается повсеместно, его частота варьирует от 150 до 300 на 100 000 населения, резко увеличиваясь с возрастом. В возрастной группе старше 60 лет данное заболевание встречается у 1–2% лиц, что делает болезнь Паркинсона вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера [15].

В последние годы установлено, что при постепенном, многолетнем развитии болезни Паркинсона наиболее ранние и тонкие изменения (тельца и невриты Леви) обнаруживаются в проекционных нейронах каудальных ядер мозгового ствола, и лишь затем процесс закономерно распространяется на вышележащие отделы мозга [12]. Тем не менее основные симптомы заболевания (тремор покоя, брадикинезия, мышечная ригидность, постуральные нарушения и др.) являются результатом гибели крупных дофамин-продуцирующих нейронов в компактной части черной субстанции среднего мозга, нарушения нигростриарных и других связей и недостаточности дофаминергической трансмиссии в базальных ганглиях. Благодаря механизмам нейропластичности

симптоматика появляется лишь в случае гибели >70% пигментных клеток черной субстанции, что соответствует снижению уровня дофамина на 80–85% [1]. В норме в результате процессов естественного старения организма начиная с 5-го десятилетия жизни гибнет от 4,7 до 6% клеток черной субстанции в каждое десятилетие, что и определяет возрастзависимый характер болезни Паркинсона [27].

В то же время в ряде случаев паркинсонизм может развиваться и **в молодом возрасте.** Этому аспекту проблемы всегда уделялось гораздо меньше внимания и, более того, сложившаяся многолетняя практика почти гарантированно исключала постановку диагноза “болезнь Паркинсона” при манифестации симптомов до 40 лет. Сегодня наши подходы и сама клиническая практика кардинально изменились, так что появление различных форм первичного паркинсонизма у молодых лиц стало повседневной реальностью врача-невролога. Интересно, что для ранних случаев паркинсонизма характерны определенные особенности чувствительности к тем или иным группам противопаркинсонических препаратов, свидетельствующие о существовании отличий в патогенезе данных форм по сравнению с “классической” болезнью Паркинсона.

**Ранним паркинсонизмом (паркинсонизмом с ранним началом)** принято называть случаи первичного паркинсонизма, развившегося в возрасте до 45 лет [35]. В рамках этой возрастной группы нередко выделяется самостоятельная подгруппа лиц с **юношеским (ювенильным) паркинсонизмом**, у которых первичный паркинсонизм манифестировал в первые два десятилетия жизни (по некоторым авторам – до 25 лет). Подавляющая часть случаев юношеского паркинсонизма связана с рецессивными мута-

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе ГУ НИИ неврологии РАМН.

циями недавно открытых генов паркина, DJ-1 и PINK1, продукты которых контролируют процессинг нейрональных белков и особенности окислительного метаболизма нигральных нейронов [11, 23, 41]; эти случаи обозначаются как **аутосомно-рецессивный ювенильный паркинсонизм**. Наконец, в молодом возрасте могут манифестировать разнообразные **паркинсоновские синдромы**, обусловленные некоторыми специфическими токсинами, системными метаболическими расстройствами и другими причинами. Среди токсических паркинсоновских синдромов отметим марганцевый паркинсонизм, ставший в последние годы серьезной проблемой в связи с употреблением лицами преимущественно молодого возраста суррогатных марганецсодержащих наркотических соединений [4], а также паркинсонизм при употреблении синтетических героинов.

Таким образом, ранний паркинсонизм является чрезвычайно гетерогенным. Далее в настоящем обзоре речь пойдет о первичном паркинсонизме у лиц молодого возраста.

Несколько последних десятилетий охарактеризовались определенной тенденцией к “омоложению” паркинсонизма [6, 42]. Среди причин этого указывают:

реализацию эффекта ряда генетических факторов;

растущую подверженность населения развитых стран неблагоприятным эколого-средовым воздействиям;

улучшение диагностики болезни в ее начальных стадиях, связанное с общим технологическим прогрессом в клинической медицине.

Все эти факторы заслуживают детального рассмотрения.

Возможность развития “истинной” болезни Паркинсона в молодом возрасте подтверждается обнаружением на секции типичной “Леви-патологии” (в том числе с использованием иммуногистохимической окраски на  $\alpha$ -синуклеин) в соответствующих отделах головного мозга у лиц, у которых симптоматика асимметричного леводопачувствительного паркинсонизма впервые

появилась на 4–5-м десятилетии жизни [46]. Эти случаи ранней болезни Паркинсона могут носить как спорадический, так и семейный характер.

Раннее начало болезни Паркинсона принято связывать, в первую очередь, с генетическими факторами, многие из которых раскрыты и достаточно хорошо изучены благодаря интенсивному прогрессу последних лет в области молекулярной генетики. Показана ассоциация болезни Паркинсона с рядом полиморфизмов в генах детоксикации ксенобиотиков, системы антиоксидантной защиты клетки, транспорта и метаболизма дофамина, липидного обмена, митохондриального цикла. Гены предрасположенности к болезни Паркинсона представлены ниже:

*Гены систем клеточной детоксикации и антиоксидантной защиты*

- параоксоназа-1
- убиквитин-С-концевая гидролаза L1
- цитохром P450 (CYP2D6)
- N-ацетилтрансфераза-2
- семейство ферментов глутатин-трансферазы
- гемоксигеназа-1
- ферменты  $\alpha$ -кетоглутарат-дегидрогеназного комплекса
- супероксид-дисмутаза

*Гены транспорта и метаболизма дофамина*

- моноаминоксидазы А и В
- катехол-О-метилтрансфераза
- тирозингидроксилаза
- транспортеры дофамина
- дофаминовые рецепторы D2, D3, D4 и D5

*Митохондриальный геном*

- тРНК<sup>Leu</sup>
- митохондриальная ДНК (отдельные полиморфизмы)
- комплекс I электронной дыхательной цепи

*Другие гены*

- NO-синтазы (nNOS, iNOS)
- аполипопротеин E
- нейротрофические факторы

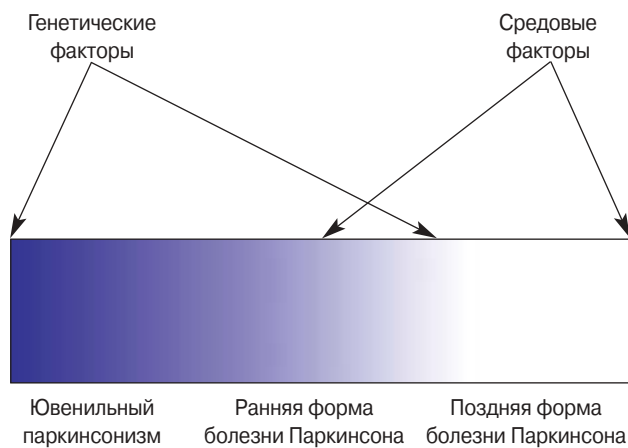
Носительство неблагоприятных аллельных вариантов данных генов достоверно повышает риск заболевания, т.е. формирует генетическую предрасположенность к болезни Паркинсона, которую можно оценить количественно – например, путем стандартного расчета **соотношения шансов** (показатель OR) [39]. Нами и другими ис-

следователями установлено, что выявленные ассоциации (как и семейная кластеризация болезни) значительно выше в группе паркинсонизма молодого возраста [8, 16, 36]. Более того, комбинация нескольких неблагоприятных полиморфизмов усиливает предрасположенность к болезни Паркинсона и ведет к более ранней манифестации симптомов (аддитивный эффект “генов риска”) [16]. Таким образом, соотношение генетических и средовых факторов в развитии болезни Паркинсона неодинаково в различных возрастных группах больных (рисунок): в молодой группе пациентов наиболее значим удельный вес генетической составляющей, тогда как у пожилых пациентов роль генетики становится менее четкой, и на первый план выходят средовые и иные факторы.

Говоря о генетическом грузе, нельзя забывать и о накоплении мутаций митохондриальной ДНК, скорость которого в современных условиях может быть более высокой, а последствия в виде нарушения энергообеспечения нейронов – более драматичными и ранними [22]. Отметим в этой связи, что более чем у половины лиц с болезнью Паркинсона отмечается снижение активности комплекса I митохондрий в различных тканях, в том числе в мозге [38].

Известным модификатором возраста начала болезни Паркинсона и ряда других нейродегенеративных заболеваний является генетический полиморфизм аполипопротеина E (apoE) – белка, имеющего отношение к репарации клеточных мембран и мобилизации “строительного” холестерина [14, 26, 47]. Как в нашей работе, так и в ряде работ зарубежных авторов было установлено, что наличие аллеля apoE- $\epsilon$ 4 способствует более раннему началу болезни Паркинсона [2, 47]. В наибольшей степени этот эффект проявляется при гомозиготности по данному варианту apoE (генотип  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4): в таких случаях, согласно нашим наблюдениям, возраст начала болезни составил 35–37 лет.

По разным данным, от 5 до 10% всех случаев болезни Паркинсона



Взаимодействие генетических и средовых факторов при различных формах первичного паркинсонизма. Темная часть спектра отражает удельный вес генетических факторов, светлая – средовых.

имеют не мультифакторную, а моногенную природу, представляя собой заболевания с аутосомно-доминантным наследованием [43]. Они обусловлены передачей в поколениях патогенетически значимых мутаций в генах  $\alpha$ -синуклеина, UCH-L1, LRRK2 и некоторых других. Последний, совсем недавно открытый ген (LRRK2) имеет особое значение, поскольку он может обуславливать до 1% всех случаев болезни Паркинсона в популяции – в том числе (поскольку пенетрантность гена не превышает 70%) при отсутствии четкого семейного анамнеза [18]. Можно заключить, что в общем ряду случаев “обычной” спорадической болезни Паркинсона нередко “маскируются” те или иные наследственные формы, что подчеркивает гетерогенность данной патологии. Для наследственных случаев болезни Паркинсона характерно относительно раннее появление симптомов: так, в серии наших случаев заболевание у носителей мутации в гене LRRK2 могло проявиться уже в 39 лет, описаны и более ранние варианты LRRK2-формы болезни Паркинсона.

В ряду факторов, способствующих развитию болезни Паркинсона, большое значение придается подверженности населения развитых стран мира неблагоприятным эколого-средовым воздействиям и, в первую очередь, потенциальным нейротоксинам [10, 42]. Наиболее вероятными кан-

дидатами на роль экзогенных “каузативных” токсинов при болезни Паркинсона являются некоторые пестициды: показано, что в условиях *in vitro* пестициды способны провоцировать конформационные изменения молекулы  $\alpha$ -синуклеина (это ключевой этап патогенеза болезни Паркинсона) и ускорять формирование патологических включений в нейронах [40]. Хроническое системное воздействие пестицидов воспроизводит в эксперименте клинические характеристики болезни Паркинсона [9]. 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 [24], а риск болезни Паркинсона у работников плантаций – в 1,5–2 раза выше общепопуляционного [33], что может служить подтверждением роли в развитии заболевания пестицидов и других агентов, контакт с которыми по определению выше у работников, занятых в сельском хозяйстве. Предполагается, что агрессивное агрохимическое производство и соответствующая экологическая обстановка, характерные для ряда регионов мира, могут явиться серьезным фактором, способствующим общему росту заболеваемости болезнью Паркинсона и, при особенно неблагоприятном развитии событий, накоплению более ранних случаев болезни в определенных субпопуляциях. Вероятность манифестации раннего паркинсонизма в такой ситуации особенно возрастает у лиц – носителей неблагоприятных аллельных вариантов “предрасполагающих” генов, отвечающих в организме за процессы клеточной де-

токсикации (см. выше) [42]. Интересно, что ассоциации болезни Паркинсона с аллельными вариантами генов-детоксикантов (CYP2D6, GSTP1 и др.) особенно значимы именно в группе лиц, имевших контакт с пестицидами [17, 28]. Этот пример наглядно иллюстрирует взаимодействие генетических и средовых факторов в развитии болезни Паркинсона.

Определенная роль в увеличении доли молодых пациентов с болезнью Паркинсона принадлежит совершенствованию методов диагностики и улучшению распознавания наиболее ранних случаев болезни (и даже “предболезни”). Отметим, во-первых, внедрение в практику понятия **группа риска**, к которой принадлежат, в частности, ближайшие родственники пациентов, имеющие в несколько раз более высокую вероятность развития болезни Паркинсона по сравнению с общей популяцией [43]. Именно в этой группе лиц, хорошо осведомленных об имеющейся семейной отягощенности, становится возможным тщательный мониторинг, ориентированный на выявление максимально ранних нарушений в двигательной сфере. Во-вторых, определенное значение имела разработка новейших методов нейровизуализации (КТ и МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ), позволяющих осуществлять более точный дифференциальный диагноз и объективизировать тонкие нарушения дофаминового обмена в базальных ганглиях [13, 34]. Наконец, нельзя не отметить роль разработанных международным сообществом унифицированных критериев клинической диагностики болезни Паркинсона, позволивших усовершенствовать и стандартизировать подходы к раннему выявлению и постановке диагноза данного заболевания.

На приведенном ранее рисунке в левой части спектра представлено особое генетически детерминированное заболевание – аутосомно-рецессивный ювенильный паркинсонизм (АР-ЮП), который обуславливает значительную часть случаев “молодого” паркинсонизма и характеризуется рядом своеобразных клинико-морфоло-

гических проявлений [2, 23]. Данное заболевание встречается практически во всех изученных популяциях мира. Основное значение в развитии АР-ЮП имеет ген, локализованный на хромосоме 6q и кодирующий новый белок с убиквитин-лигазной функцией – паркин [23]. Показано, что паркин является важнейшим звеном системы клеточной защиты и, в частности, непосредственно участвует в деградации  $\alpha$ -синуклеина – классического белкового маркера болезни Паркинсона в составе характерных интранейрональных включений (телец Леви) [37].

Морфологическая картина АР-ЮП характеризуется гибелью нейронов и глиозом в компактной части черной субстанции и голубоватом пятне, отличаясь от “классической” болезни Паркинсона отсутствием телец Леви в дегенерирующих нейронах [23].

Дебют симптомов АР-ЮП чаще всего приходится на 2–3-е десятилетия жизни, первым проявлением заболевания может быть постепенно развивающийся синдром паркинсонизма либо дистония стоп. Для синдрома паркинсонизма в развернутой стадии АР-ЮП типично сочетание брадикинезии, мышечной ригидности, постуральных нарушений с пирамидными симптомами, а также нередкое отсутствие стадии гемипаркинсонизма. Особенностью тремора при АР-ЮП является его статокинетический характер, который может сочетаться с типичным паркинсоновским тремором покоя. Проявления дистонии при АР-ЮП, появившись у ряда пациентов в дебюте болезни, могут сохраняться на протяжении многих лет. Важной особенностью болезни, имеющей существенное дифференциально-диагностическое значение, является весьма раннее появление разнообразных и нередко сложных по своей структуре леводопа-индуцированных дискинезий, которые могут возникнуть уже при приеме чрезвычайно низких доз препарата (30–70 мг леводопы). Еще одной отличительной чертой АР-ЮП, отмечаемой у большинства больных, является наличие флуктуаций в выраженности симптомов пар-

кинсонизма и дистонии на протяжении дня: наилучшее состояние отмечается утром или после дневного сна, а к вечеру тяжесть клинических проявлений нарастает. Это сближает клинику АР-ЮП с проявлениями дофачувствительной торсионной дистонии.

Гомозиготные мутации гена паркина при первичном паркинсонизме с началом болезни до 20 лет выявляются более чем в 70% семейных и в 15% спорадических случаев [30]. Заметно реже при АР-ЮП выявляются гомозиготные мутации в генах PINK1 и DJ-1 [21, 41]. Изредка у гомозиготных носителей мутаций гена паркина описывается начало болезни в более позднем возрасте (вплоть до 6-го десятилетия жизни!), и такие случаи могут быть неотличимы от “классической” болезни Паркинсона [30]. Это демонстрирует определенную условность термина “ювенильный паркинсонизм” применительно к паркин-ассоциированным формам патологии (для обозначения этих синдромов более адекватным представляется получающий всё большее признание термин “паркинопатии”).

Совсем недавно появились основания предполагать, что гетерозиготное носительство мутации в гене паркине иногда достаточно для развития доминантной формы паркинсонизма – наиболее вероятно, в результате падения ниже критического “порога” лигазной активности белкового продукта гена (механизм гаплонедостаточности) [44]. Прижизненное ПЭТ-исследование показало отчетливое снижение захвата флюородопы в стриатуме у лиц, имеющих мутантный и нормальный аллель паркина, что является четким нейровизуализационным свидетельством дофаминергической дисфункции у гетерозигот [20]. С учетом этих данных нами был проведен поиск структурных перестроек в гене паркине у 107 пациентов с ранним паркинсонизмом (возраст начала до 45 лет). При этом мутации паркина были выявлены у 13,1% больных (14 пациентов), в том числе в 12 случаях из 14 – гетерозиготные делеции и дупликации. Аналогичные данные

получены и другими исследователями [30, 32, 44].

Таким образом, гаплонедостаточность по паркину действительно может определять гибель дофаминовых нейронов и служить значимым фактором риска первичного паркинсонизма в молодом возрасте. Подчеркнем, что заболевание у гетерозиготных носителей паркин-мутаций отличается от АР-ЮП по своим генетическим и клиническим характеристикам, являясь самостоятельным и пока еще мало изученным вариантом паркин-ассоциированного паркинсонизма.

Раннее начало первичного паркинсонизма предъявляет повышенные требования к рационализации назначаемой терапии, поскольку такая терапия должна быть ориентирована на длительную перспективу, в идеале – на десятилетия вперед.

Большинство исследователей предпочитает начинать лечение раннего паркинсонизма с агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) [5, 27, 29]. Целесообразность их использования в данной группе пациентов обусловлена лучшей переносимостью АДР у молодых по сравнению с пожилыми больными, а также необходимостью принимать во внимание возможность быстрого появления выраженных дискинезий у молодых пациентов в случае назначения леводопы (это наиболее типично для различных вариантов ювенильного паркинсонизма). Кроме того, именно для пациентов молодого возраста в начальной стадии болезни важен оказываемый препаратами из группы АДР нейропротекторный эффект (подтвержденный в эксперименте и в некоторых клинико-нейровизуализационных исследованиях) [31, 45], что позволяет в определенной степени пролонгировать течение болезни. АДР-опосредованную нейропротекцию связывают с уменьшением синаптического кругооборота дофамина, стимуляцией  $D_1$ -рецепторов, синтезом белков с антиоксидантными свойствами, стимуляцией аутоτροφической активности нейронов, уменьшением секреции эксцитотоксина глутамата.

При необходимости у пациентов молодого возраста АДР можно комбинировать с ингибиторами МАО-В, а также амантадинами (мидантан, ПК-Мерц и др.). Последняя группа препаратов достаточно перспективна для лечения именно молодых случаев паркинсонизма, поскольку имеющиеся данные свидетельствуют о наличии у них свойств антагонистов NMDA-рецепторов глутамата [19]; таким образом, амантадины способны реализовывать свое предполагаемое нейропротекторное действие на уровне “эксайтотоксического каскада”.

В молодой возрастной группе для борьбы с тремором (весьма резистентным к терапии симптомом болезни Паркинсона) более свободно могут быть назначены центральные холинолитики, обычно не рекомендуемые у пожилых лиц в связи с большим числом общесоматических противопоказаний, опасностью нарастания когнитивных нарушений и риском развития психотических состояний на фоне атрофии мозга. Следует помнить, что у молодых больных центральные холинолитики назначаются в минимально возможной дозировке, а общая продолжительность непрерывного лечения данными препаратами не должна превышать 3–5 лет.

На определенном этапе болезни при нарастании двигательных нарушений возникает необходимость приема препаратов леводопы. Согласно современным представлениям, “опасность” леводопы с точки зрения ее неблагоприятного влияния на течение болезни Паркинсона остается недоказанной, а несвоевременное (чрезмерно отсроченное) назначение леводопы может нивелировать имеющийся терапевтический потенциал заместительной терапии и, тем самым, оказать негативное влияние на прогноз болезни и качество жизни [5, 7]. Избегая необоснованной “леводопофобии”, следует помнить, что у молодых пациентов требуется особенно тщательное “титрование” разовых и суточных доз леводопы, минимизирующее проявления нередко весьма мучительных для больного дискинезий.

Контроль двигательных осложнений леводопы-терапии предполагает назначение разнообразных патогенетических и симптоматических корректоров (АДР, ингибиторы КОМТ и новый комбинированный препарат леводопы Сталево – см. далее, бензодиазепины и др.). Согласно нашему опыту, не менее чем у половины пациентов с ювенильным паркинсонизмом применение леводопосодержащих препаратов было невозможным без их сочетания с АДР. С учетом ожидаемой продолжительности жизни и необходимости максимального отсрочивания двигательных флуктуаций, у молодых больных стратегически обоснованным представляется начало терапии леводопой с ее пролонгированных форм.

В последние годы появился ряд новых направлений лечения паркинсонизма, связанных как с функциональной нейрохирургией (высокочастотная электростимуляция базальных ганглиев), так и с оригинальными методами трансдермальной доставки противопаркинсонических средств и технологиями малоинвазивной хирургии. Заслуживает внимания так называемая **концепция постоянной дофаминергической стимуляции**, которая может быть реализована, в частности, посредством дозируемого введения леводопы через постоянную дуоденальную помпу; это позволяет эффективно купировать тяжелые двигательные флуктуации у пациентов в развернутой стадии болезни. Еще один подход, позволяющий пролонгировать и “физиологизировать” эффект леводопы, изящно реализован в новой и чрезвычайно перспективной лекарственной форме, представляющей собой комбинацию леводопы, карбидопы и энтакапона (препарат Сталево). Имеющийся к настоящему времени опыт показывает высокую эффективность Сталево в уменьшении выраженности двигательных флуктуаций и снижении риска развития дискинезий как в клинике, так и в эксперименте, что связывают с улучшенной фармакокинетикой леводопы (одновременное ингибирование пептидазной дофа-декарбоксилазы

и катехол-О-метилтрансферазы). Обсуждается потенциальный протективный эффект Сталево при раннем назначении препарата.

Использование вышеуказанных и ряда других новых технологий при различных формах первичного паркинсонизма показано, в первую очередь, у молодых пациентов, имеющих меньшее число противопоказаний и неблагоприятных прогностических факторов. Это существенно расширяет имеющиеся возможности эффективной помощи людям трудоспособного возраста, страдающим ранним паркинсонизмом, что имеет не только медицинский, но и несомненный социально-экономический эффект.

### Список литературы

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М., 1988.
2. Загоровская Т.Б. и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 8. С. 66.
3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М., 2003.
4. Исмаилова Т.Ф. Особенности клинических проявлений токсической энцефалопатии, вызванной употреблением суррогатных психоактивных веществ, содержащих марганец: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
5. Левин О.С. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 10.
6. Пчелина С.Н. и др. // Мед. генетика. 2003. № 9. С. 411.
7. Agid Y. et al. // Lancet. 1998. V. 351. P. 851.
8. Akhmedova (Pchelina) S. et al. // J. Neurol. Sci. 2001. V. 184. P. 179.
9. Betarbet R. et al. // Nat. Neurosci. 2000. V. 3. P. 1301.
10. Bonifati V. // 4th International Symposium on Parkinson's disease and restless legs syndrome. Stresa, 2005. P. 42–44.
11. Bonifati V. et al. // Science. 2003. V. 299. P. 256.
12. Braak H. et al. // Neurobiol. Aging. 2003. V. 24. P. 197.
13. Brooks D.J. // Parkinson's Disease and Movement Disorders / Ed. by Jancovic J., Tolosa E. Baltimore, 1998. P. 991.
14. Chapman J. et al. // Neurology. 2001. V. 57. P. 1482.
15. De Rijk M.C. et al. // Neurology. 1995. V. 45. P. 2143.
16. Djurić G., Illarishkin S.N. et al. // XII kongres neurologa Srbije i Crne Gore sa medunarodnim učešće. Novi Sad, 2004. P. 45–46.

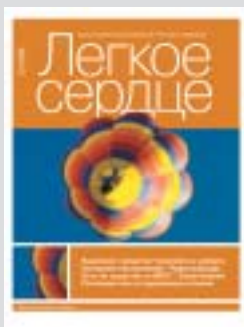
17. Elbaz A. et al. // Ann. Neurol. 2004. V. 55. P. 430.
18. Foroud T. // Neurology. 2005. V. 65. P. 664.
19. Greenamyre J.T. // Ann. Neurol. 1996. V. 39. P. 537.
20. Hilker R. et al. // Neurosci. Lett. 2002. V. 323. P. 50.
21. Ibanez P. et al. // Neurology. 2003. V. 61. P. 1429.
22. Johns D.R. // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. P. 638.
23. Kitada T. et al. // Nature. 1998. V. 392. P. 605.
24. Lai E.C., Moore S. // Neurology. 2006. V. 66. Suppl. 2. A213.
25. Lansbury P.T., Brice A. // Curr. Opin. Cell Biol. 2002. V. 14. P. 653.
26. Mahley R. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1996. V. 777. P. 139.
27. Marsden C.D. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1994. V. 57. P. 672.
28. Menegon A. et al. // Lancet. 1998. V. 352. P. 1344.
29. Miyasaki J.M. et al. // Neurology. 2002. V. 58. P. 11.
30. Morrison K.E. // Brain. 2003. V. 126. P. 1250.
31. Parkinson Study Group // JAMA. 2002. V. 287. P. 1653.
32. Periquet M. et al. // Brain. 2003. V. 126. P. 1271.
33. Petrovitch H. et al. // Arch. Neurol. 2002. V. 59. P. 1787.
34. Piccini P. et al. // Ann. Neurol. 1997. V. 41. P. 222.
35. Quinn N. et al. // Mov. Disord. 1987. V. 2. P. 73.
36. Rocca W.A. et al. // Ann. Neurol. 2004. V. 56. P. 495.
37. Shimura H. et al. // Nat. Genet. 2000. V. 25. P. 302.
38. Swerdlow R.H. et al. // Ann. Neurol. 1996. V. 40. P. 663.
39. Tan E.K. et al. // Neurology. 2000. V. 55. P. 533.
40. Uversky V.N. et al. // FEBS Lett. 2001. V. 500. P. 105.
41. Valente E.M. et al. // Science. 2004. V. 304. P. 1158.
42. Veldman B. et al. // Clin. Neurol. Neurosurg. 1998. V. 100. P. 15.
43. Vila M., Przedborski S. // Nat. Med. 2004. V. 10. Suppl. S58.
44. West A. et al. // Amer. J. Med. Genet. 2002. V. 114. P. 584.
45. Whone A.L. et al. // Ann. Neurol. 2003. V. 54. P. 93.
46. Wszolek Z.K. et al. // Neurology. 2004. V. 62. P. 1619.
47. Zareparsy S. et al. // Amer. J. Med. Gen. 2002. V. 107. P. 156. ●



## Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода  
по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.  
**Подписной индекс 20832.**

## Научно-популярный журнал “Легкое СЕРДЦЕ”



Журнал популярных образовательных программ в кардиологии. Издание предназначено врачам, ведущим образовательные беседы, кружки и семинары для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, их родственников и близких. В журнале в доступной форме рассказывается об особенностях течения различных сердечно-сосудистых болезней, современных способах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самонаблюдения при условии постоянного контроля со стороны лечащего доктора. Предлагается алгоритм обсуждения той или иной кардиологической проблемы с пациентом.

Журнал “Легкое сердце” является частью образовательного проекта Федеральной целевой программы “Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ”. Он также будет интересен всем людям, заботящимся о своем здоровье и интересующимся достижениями современной медицины.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год.  
Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” –  
40 руб., на один номер – 20 руб. **Подписной индекс 81611.**