

На территориях ОЛ нет случаев присасывания клещей. На высоком уровне организована санитарно-просветительная работа. Качество

медицинского сопровождения летней оздоровительной кампании в ЗАТО г. Железнодорожск может служить примером для других территорий

ОБЗОР

© ШНАЙДЕР Н.А., САПРОНОВА М.Р.

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Н.А. Шнайдер, М.Р. Сапронова

ФГБУЗ Клиническая больница №51 ФМБА, Кабинет экстрапирамидной патологии, Железнодорожск Красноярского края; ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Красноярск, РФ

660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

E-mail: NASHnaider@yandex.ru

Резюме. Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью nigrostriарных дофаминергических нейронов. В большинстве случаев болезнь Паркинсона является мультифакториальной патологией. Однако в последние годы убедительно доказано, что наследственный компонент играет важную роль в развитии заболевания. К настоящему времени известно 11 генов, ассоциированных с развитием семейной формы болезни Паркинсона. В статье представлен обзор генетических исследований зарубежных и отечественных авторов. Выявлено 7 генов, ассоциированных с развитием наследственной формы болезни Паркинсона с аутосомно-доминантным типом наследования и 4 гена – с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, генетика.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. В большинстве случаев БП является мультифакторным заболеванием, в развитии которого играют роль как генетические, так и внешнесредовые факторы. Приблизительно у 10-20 % пациентов с БП прослеживается семейный анамнез, моногенные формы заболевания достаточно редки и встречаются в среднем в 5-10% случаев [1]. Частота встречаемости заболевания достигает 1% среди населения старше 65 лет и более 4% среди населения в возрасте 85 лет [2].

Ядро клинической картины БП составляют моторные симптомы. Однако, в последние годы установлено, что БП – это мультисистемная патология с поражением различных моторных систем, что обуславливает развитие широкого спектра не моторных симптомов, таких как вегетативная дисфункция, когнитивные нарушения, депрессия, обонятельный дефицит, психические расстройства и нарушение сна. Моторные симптомы являются результатом прогрессирующей потери дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции. Клинические симптомы становятся очевидными, когда уровень стриального дофамина снижается до 20%.

Препараты леводопы по-прежнему остаются наиболее эффективным лечением БП, но их использование нередко сопровождается появлением моторных флюктуаций и дискинезий. Все противопаркинсонические лекарственные средства, используемые сегодня, являются симптоматической терапией. Нейропротективное лечение, которое могло бы замедлить гибель дофаминергических нейронов, остается неосуществленной задачей. Исторически БП считалась спорадическим заболеванием (без выявленных и уточненных генетических причин).

Однако многочисленные генетические исследования семей пациентов с БП в различных географических регионах мира подтвердили гипотезу о том, что генетический компонент играет важную роль в развитии заболевания. Первый ген определенно связанный с развитием БП (SNCA, локус PARK1) был обнаружен в большой итальянской семье. Позже были показаны мутации еще в ряде генов (LRRK2, PRKN, DJ1, PINK1, ATR13A2 и др.), которые являются причиной развития семейной формы БП [3].

Гены, ассоциированные с развитием аутосомно-доминантной формы БП. Мутации генного локуса PARK1 приводят к развитию семейной формы БП с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание часто дебю-

тирует в молодом возрасте и обычно быстро прогрессирует. У членов семьи, носителей мутации гена PARK1, иногда наблюдаются нетипичные для БП клинические признаки, такие как миоклонус и синдром гиповентиляции. Известны три миссенс мутации (A53T, 12 A30P, 34 и E46K, 35), дупликация 36-39 и трипликация 40,41 гена альфа-синуклеина. Замена A53T была первой идентифицированной мутацией при БП с аутосомно-доминантным типом наследования. Позже были идентифицированы A30P и замены E46K в немецкой и испанской семьях, соответственно [4]. Миссенс мутации и мультипликации - чрезвычайно редкие причины семейного паркинсонизма. Генный локус PARK1 локализован на хромосоме 4q21, имеет 6 экзонов и кодирует белок альфа-синуклеин, состоящий из 140 аминокислот. Экспрессия альфа-синуклеина осуществляется в мозге всех млекопитающих, его наибольшая концентрация содержится в пресинаптических терминалях нейронов. Белок может принимать частично свернутые структуры, но в его первоначальной форме он развернут и может принять мономерную или олигомерную альфа-спираль и β -складчатую структуру. N-терминаль альфа-синуклеина состоит из амфифильной спирали, которая связывается с мембранными микродоменами, известными как липидный рафт. Центральная часть молекулы содержит фибриллярную область, а C-терминаль состоит из агрегированного комплекса [3]. Повышение концентрации альфа-синуклеина ослабляет макроаутофагию клеток, ведет к снижению формирования омегасом, а также оказывает ингибирующее влияние на мембранное слияние [5, 6, 7]. Мутации в гене альфа-синуклеина (A53T, A30P) сопровождаются нарушением стабильности центральной части белковой молекулы, изменением её пространственной организации и формированием бета-складчатых слоев, способных агрегировать с другими аналогичными молекулами с образованием мультимолекулярных фибрилл. Альфа-синуклеин является основным компонентом телец Леви. Нарушение процессинга данного белка является центральным звеном молекулярного патогенетического каскада, ведущего к накоплению в клетке нерастворимых белковых комплексов и прогрессирующей дегенерации соответствующей популяции нейронов при БП [8]. В зависимости от имеющейся мутации в гене альфа-синуклеина замечена некоторая корреляция фенотипа и генотипа. Например, американские и европейские семьи с трипликацией показывают различные симптомы в отличие от семей с дупликацией, где фенотип сходен с идиопатической БП (заболевание с поздним началом, медленной про-

грессией и без атипичных особенностей), что подтверждает предположение о том, что количество копий гена может играть роль в развитии болезни. Дупликация и мутация A30P гена редко сочетаются с развитием деменции, тогда как трипликация и E46K мутация часто сочетают клинику БП и деменции [3].

Положение третьего локуса PARK3 на хромосоме 2p13 было открыто Гассером. Мутации PARK3 ведут к развитию семейной формы БП с аутосомно-доминантным типом наследования. Клиническая картина заболевания во многом схожа со спорадической формой БП, однако нередко помимо паркинсонизма у больных встречается деменция. Локус располагается на хромосоме 2p13, белок не известен. В качестве генов-кандидатов рассматриваются преобразователь фактора роста альфа, династин и семафорин, однако мутация остается не идентифицированной. Патоморфологические исследования показали помимо дегенерации черной субстанции и присутствия телец Леви в стволе мозга наличие нейрофибриллярных клубков и Альцгеймеровских бляшек. Поэтому искомая мутация может быть связана с рядом фенотипов, включая различные степени деменции и болезнь Альцгеймера, а также идиопатическую форму БП.

Клиническая картина БП при наличии мутации в локусе PARK4, расположенном на хромосоме 4p16, характеризуется развитием леводопа-чувствительного паркинсонизма с ранним дебютом (в среднем в 33 года). Заболевание быстро прогрессирует. Для этой формы БП характерно снижение массы тела уже на ранних стадиях заболевания, вегетативные расстройства и деменция [3]. Морфологически (помимо дегенерации черной субстанции и обнаружения телец Леви) у таких пациентов формируются полости в гиппокампе и в некоторых других областях мозга [9].

Мутация гена UCHL1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1, англ.), картированная на хромосоме 4p14, сцепленная с локусом PARK5, также является причиной развития семейной формы БП с аутосомно-доминантным типом наследования. Клиническая картина заболевания не отличается от спорадической формы БП. Миссенс-мутация I93M была идентифицирована в немецкой семье у двух родных братьев. Белок UCH-L1, известный также как PGP9.5, является ферментом нейрона и одним из самых распространенных белков в мозге, его количество в мозге достигает 1-2 % от всех растворимых белков. Белок UCH-L1 является компонентом убиквитин-протеосомальной системы, которая утилизирует поврежденные белки [9].

Семейная форма БП с аутосомно-доминантным типом наследования, сцепленная с локусом PARK8, впервые была идентифицирована в японской семье Сагамихара в 1978 году. Заболевание развивается по типичному сценарию БП с поздним дебютом. Деменция встречается в редких случаях. Морфологически болезнь, по разным данным, относят и к патологии с тельцами Леви и к тау-патологии, и к болезням моторного нейрона. Ген LRRK2 (*leucine-rich repeat kinase 2*, англ.) был идентифицирован в 2004 году, также называемый дардарин (от баскского слова «тремор»). Ген расположен на хромосоме 12p12, включает 51 экзон и кодирует белок, состоящий из 2517 аминокислот. Экспрессия LRRK2 осуществляется в центральной нервной системе (в коре головного мозга, продолговатом мозге, мозжечке, спинном мозге, скорлупе и черной субстанции), сердце, почках, легких, печени и лейкоцитах. В клетках белок LRRK2 локализуется в цитозоле и внешней мембране митохондрий, плазматической мембране, лизосомах, эндосомах, транспортных везикулах, аппарате Гольджи, микротрубочках цитоскелета, синаптических пузырьках, липидном рафте. Ген LRRK2 содержит несколько функциональных областей включая ARM (*armadillo domain*, англ.), ANK (*ankyrin repeat domain*, англ.), LRR (*leucine-repeat-rich*, англ.), ROC (*Ras of complex proteins*, англ.), COR (*carboxy terminal of ROC*, англ.), MAPKKK (*mitogen-activated protein kinase kinase kinase*, англ.), и область WD 40, которая богата повторениями аспартата и триптофана. Функции гена изучены недостаточно [3]. По некоторым данным, дардарин является цитоплазматической ГТФ-зависимой киназой [10]. ROC домен в состоянии связать гуанозинтрифосфат. Продукты некоторых мутаций LRRK2 проявляют повышенную киназную активность. Другие функциональные домены, как полагают, важны во взаимодействии белок-белок. Установлено, что мутации гена LRRK2 ведут к митохондриальной элонгации, снижению мембранных потенциалов митохондрий и, как следствие, к снижению продукции внутриклеточной АТФ [11]. LRRK2 также взаимодействует с другими белками ответственными за развитие семейной формы БП. Например, LRRK2 может взаимодействовать с паркином через ROC домен. Описано более чем 40 миссенс и нонсенс мутаций в LRRK2, но патогенность большинства из них еще не определена. В настоящее время очевидна роль 6 мутаций в развитии БП (R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, и I2020T) [3, 11]. Безусловно, самая распространенная мутация - G2019S, которая встречается

у 1 - 2 % пациентов с БП европейского происхождения, 15 - 20 % еврейских пациентов (евреи-ашкенази), и приблизительно в 40 % - среди северных африканских арабов [12].

Гены, ассоциированные с развитием аутосомно-рецессивной формы БП. Впервые ювенильный паркинсонизм был описан около 100 лет назад. Это особая форма первичного паркинсонизма. Его нозологическая самостоятельность определилась около 15 лет назад в результате идентификации молекулярных основ данного заболевания [13]. Клиническими особенностями ювенильного паркинсонизма является частое сочетание паркинсонизма с дистонией, может отсутствовать тремор покоя, характерна ранняя вегетативная дисфункция, более медленное прогрессирование, хороший многолетний эффект препаратов леводопы, часто развиваются осложнения от леводопатерапии [14]. Патологоанатомическая картина ювенильного паркинсонизма характеризуется отсутствием телец Леви – гистологическим маркером БП, а также гибелью нейронов с реактивным глиозом в компактной части черной субстанции и в области голубоватого пятна [13]. Причиной ювенильного паркинсонизма могут быть мутации в нескольких генах: паркин (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ1 PARK7 и ATP13A2 (PARK9). Каждая из этих мутаций имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Типичным для этих мутаций является развитие заболевания в молодом возрасте, однако мутации могут быть причиной развития и БП с поздним началом (старше 40). Большую часть случаев ювенильного паркинсонизма составляют мутации гена паркина [14]. Заболевание дебютирует в молодом возрасте (до 40 лет). Часто симптомы паркинсонизма сопровождаются дистонией. Пациенты хорошо отвечают на препараты леводопы. Основной ген аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма локализован на хромосоме 6q25.2-27, содержит 12 экзонов и охватывает приблизительно 1.38 мб, кодирует белок паркин, который состоит из 465 аминокислот. В клетке белок локализуется в цитозоле, комплексе Гольджи, внешней мембране митохондрий, а также в синаптических пузырьках [15]. В настоящее время описано более 100 мутаций гена PARK2, включая миссенс и нонсенс мутации, экзонные делеции, перестановки нуклеотидов и дупликации [16]. Одни мутации гена изменяют первоначальный вид белка, его локализацию, растворимость, повышают агрегирующие свойства, другие (инсерции, делеции) - приводят к потере функции белка. Хотя у пациентов с мутациями гена PARK2 показана дегенерация нейронов черной субстанции,

тельца Леви обычно не обнаруживаются. Мутации охватывают всю длину гена. Большинство мутаций гена PARK2 представлены делецией 4 экзона, реже - делецией 3 экзона, делецией 3 и 4 экзонов одновременно, точечной мутацией в 7 экзоне (924C>T) и парной делецией во 2 экзоне (255/256delA). Эти пять вариантов составляют 35% всех мутаций гена PARK2. Точковые мутации наиболее часто концентрируются в экзонах 2 и 7, тогда как перестановки экзонов наиболее вероятно произойдут в интронах 2-4 [3]. Более чем 50% пациентов с ювенильным паркинсонизмом (возраст начала до 20 лет) имеют мутации в гене PARK2, с увеличением возраста дебюта заболевания частота мутаций существенно уменьшается [16]. Вопрос о влиянии гетерозиготной мутации PARK2 на развитие заболевания до сих пор остается спорным. Некоторые исследования сообщают, что средний возраст дебюта заболевания у пациентов с гетерозиготной мутацией гена PARK2 был на 11,7 лет раньше, чем у пациентов без неё. Также у носителей гетерозиготной мутации гена PARK2 с помощью позитронно-эмиссионной томографии установлено наличие дофаминергической дисфункции [17]. Однако при проведении большого случай-контролируемого исследования существенного различия между носителями гетерозиготной мутации PARK2 и лицами группы контроля не найдено [16]. Для определения роли носительства гетерозиготной мутации гена PARK2 в риске развития БП необходимы дальнейшие исследования.

Мутации генного локуса PARK7 приводит к развитию наследственной формы БП с аутосомно-рецессивным типом наследования. Впервые мутации были идентифицированы в двух европейских семьях с дебютом БП в 20-40 лет. Ассоциированная с локусом PARK7 БП встречается редко. В среднем, в 1-2% случаях от всех случаев БП с ранним началом, поэтому наши знания относительно клинических особенностей этой формы заболевания ограничены. В дополнение к паркинсонизму у пациентов наблюдаются психические симптомы, а также брахидактелия. Ген DJ1 расположен на хромосоме 1p36.23, содержит 7 экзонов и кодирует белок, состоящий из 189 аминокислот. Экспрессия DJ1 характерна для всех млекопитающих, белок обнаруживают в большинстве тканях организма, включая нейроны мозга и глиальные клетки. Белок DJ1 относится к семейству пептидаз [18]. Это цитоплазматический белок, но также он может транслоцироваться в митохондрии и проявлять свойства антиоксиданта. Его антиоксидантные свойства могут зависеть от остатка цистеина в позиции 106. Функции

DJ1 особенно важны для дофаминергических нейронов черной субстанции, так как они особенно уязвимы к высокому уровню оксидантного стресса [19]. Снижение уровня эндогенного белка DJ1 повышает смерть нейронов, индуцированную окислительным стрессом. У мутантного белка L166P выявлена сниженная антиокислительная активность. Мутации DJ1 редко являются причиной развития семейной формы БП, даже при БП с ранним дебютом, однако недавние исследования предполагают, что белок DJ1 играет важную роль в развитии спорадической формы БП.

Мутация L166P вызывает подавление димеризации и усиление деградации протеосом путем дестабилизации C-терминали. Кроме того, мутация L166P уменьшает нейропротективную функцию DJ1.

Ген PARK6, картированный на хромосоме 1p35-p36, впервые был идентифицирован в большой итальянской семье с аутосомно-рецессивным типом наследования БП с ранним началом. Мутации гена белка PINK1 составляют приблизительно 1-3% БП с ранним началом среди европейской популяции, 8,9% аутосомно-рецессивной БП среди японских семей и 2,5% от БП с ранним началом среди китайцев, малайцев и индусов. Дебют заболевания для PINK1-сцепленной БП характерен к 4 и 5 десятилетию жизни, в остальном клинические симптомы схожи с симптомами спорадической формы БП. Заболевание медленно прогрессирует, пациенты хорошо отвечают на леводопу, иногда сопровождается развитием деменции [3]. Гетерозиготные носители мутации PINK1 имеют повышенный риск развития БП. С помощью позитронно-эмиссионной томографии было установлено, что у носителей гетерозиготной мутации на 20-30% уменьшена площадь хвостатого ядра и скорлупы, однако крупномасштабные исследования в подтверждение этим данным еще не выполнены [20]. Ген PINK1 имеет 8 экзонов, кодирует белок с 581 аминокислотами. Функция белка до конца не изучена. Это - митохондриальный белок, расположенный в матриксе и межмембранном пространстве. Предполагается, что белок обладает нейропротективной функцией, защищая клетку от митохондриальной и протеосомной дисфункции, индуцирующих апоптоз. Мутация G309D ослабляет протективный эффект белка, возможно, связывая аденозиндифосфат, и таким образом подавляет киназную активность. Мутации E240K и L489P ведут к нарушению протективной функции PINK1 или дестабилизируя белок, или разрушая его киназную активность.

Таблица 1. Семейные формы болезни Паркинсона

Локус	Хромосома	Белок	Тип наследования	Наличие телец Леви
PARK1	4q21–23	Альфа-синуклеин	Аутосомно-доминантный	+
PARK2	6q25.20–27	Паркин	Аутосомно-рецессивный	±
PARK3	2p13	Неизвестен	Аутосомно-доминантный	+
PARK4	4q21–23	Альфа-синуклеин	Аутосомно-доминантный	+
PARK5	4p14	UCH-L1	Аутосомно-доминантный	
PARK6	1p35–36	PINK1	Аутосомно-рецессивный	+
PARK7	1p36	DJ-1	Аутосомно-рецессивный	
PARK8	12p11.2–q13.1	LRRK2	Аутосомно-доминантный	±
PARK9	1p36	ATP13A2	Аутосомно-рецессивный	
PARK11	2q36–37	Неизвестен	Аутосомно-доминантный	
PARK13	2p13	Omi/HtrA2	Аутосомно-доминантный?	

Мутация в гене аденозинтрифосфотазы (ATP13A2) впервые была найдена в иорданской и чилийской семье у пациентов с синдромом Куфора-Ракеба, который клинически характеризуется наличием паркинсонизма с очень ранним дебютом (11-16 лет), чувствительного к леводопе. Симптомы паркинсонизма дополняют пирамидальные знаки, деменция, а также надъядерные глазные симптомы. Магнитно-резонансная томография обнаруживает существенную атрофию бледного шара, пирамид и диффузную атрофию на более поздних стадиях. У некоторых больных развиваются лицевые, глоточные и кистевые миоклонии, а также окулогирный дистонический спазм. Ген ATP13A2 (PARK9) картирован на хромосоме 1p36, содержит 29 экзонов. Белок ATP13A2 состоит из 1180 аминокислоты и имеет 10 трансмембранных доменов. ATP13A2 - мембранный лизосомальный белок. Он транспортирует неорганические катионы и другие субстраты. Точная функция белка ATP13A2 все еще неизвестна. Экспрессия ATP13A2 наиболее значительна в тканях мозга. Все известные мутации ATP13A2 прямо или косвенно затрагивают трансмембранные домены. Гомозиготная миссенс мутация (G504R) была идентифицирована в одном спорадическом случае у пациента с ювенильным паркинсонизмом из Бразилии. Дебют заболевания был в 12 лет, паркинсонизм чувствительный к леводопе, акинетико-ригидная форма, с наличием лекарственных моторных флюктуаций и дискинезий, выраженными зрительными галлюцинациями и надъядерным параличом зрения. У пациента визуализировалась умеренная диффузная атрофия, однако ни деменция, ни пирамидные знаки у пациента не выявлялись [3].

Заключение. Таким образом, достижения молекулярной генетики последних лет свидетельствуют о клинико-генетической гетерогенности моногенных форм болезни Паркинсона (табл. 1), что необходимо учитывать при планировании диспансерного наблюдения членов родословной больных в отягощенных по рассматриваемому заболеванию семьях.

Литература:

1. Farrer M.J. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects // Nat. Rev. Genet. – 2006. - Vol. 7, № 4. – P. 306-318.
2. de Rijk M.C., Launer L.J., Berger K. et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts // Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurol. – 2000. – Vol. 54, № 11, 5. – P. 21-23.
3. Lynn M.B., Ignacio F.M., Cyrus P.Z. The Genetics of Parkinson Disease // J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 228-242.
4. Bekris L.M., Mata I.F., Zabetian C.P. The genetics of Parkinson disease // J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. – 2010. – Vol. 23(4). - P. 228-242.
5. Winslow A.R., Chen C.W., Corrochano S. et al. α -Synuclein impairs macroautophagy: implications for Parkinson's disease // J. Cell. Biol. – 2010. - Vol. 190(6). - P. 1023-1037.
6. Chen A., Richard H. Snare-mediated membrane fusion // Yu Natur. Review. Mol. Cell. Biol. – 2001. – Vol. 2. - P. 98 -106.
7. Kamp F., Exner N., Lutz A.K., Wender N. et al. Inhibition of mitochondrial fusion by α -synuclein is rescued by PINK1, Parkin and DJ-1// EMBO J. - 2010. - Vol. 29(20). - P. 3571-3589.
8. Иллариошкин С.Н., Загоровская Т.Б., Иванова-Смоленская И.А. и др. Генетические аспекты болезни Паркинсона // Невролог. журн. 2002. №5. С. 47 – 51.
9. Belin A.C., Westerlund M. Parkinson's disease:

- a genetic // FEBS. - 2008. – Vol. 275. - P. 1377–1383.
10. Шнайдер Н.А., Сапронова М.Р. Современные представления о генетике болезни Паркинсона // Вестн. Клинич. больницы №51. - 2011. Т. 4 /2-3. С. 39-46.
 11. Mortiboys H., Johansen K.K., Aasly J.O. et al. Mitochondrial impairment in patients with Parkinson disease with the G2019S mutation in LRRK2 // Neurol. – 2010. - Vol. 75(22). - P. 2017-2020.
 12. Orr-Urtreger A., Shifrin C., Rozovski U. et al. The LRRK2 G2019S mutation in Ashkenazi Jews with Parkinson disease: is there a gender effect? // Neurol. – 2007. – Vol. 69(16). – P. 1595-1602.
 13. Загородская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России // Журн. неврол. и психиатр. 2004. №8. С. 66-72.
 14. Teri R., Rodnitzky T., Rodnitzky R.L. Juvenile Parkinsonism Epidemiology, Diagnosis and Treatment // Drugs. – 2010. – Vol. 24 (6). – P. 467-477.
 15. Berthier A., Navarro S., Jiménez-Sáinz J. et al. PINK1 displays tissue-specific subcellular location and regulates apoptosis and cell growth in breast cancer cells // Hum. Pathol. – 2011. - Vol. 42(1). – P. 75-87.
 16. Kay D.M., Stevens C.F., Hamza T.H. et al. A comprehensive analysis of deletions, multiplications, and copy number variations in PARK2 // Neurol. – 2010. - Vol. 75(13). - P. 1189-1194.
 17. Khan N.L., Scherfler C., Graham E. et al. Dopaminergic dysfunction in unrelated, asymptomatic carriers of a single parkin mutation // Neurol. – 2005. – Vol. 64(1). – P. 134-136.
 18. Zhiquan W., Yu Z., Shi Z. et al. DJ-1 can inhibit microtubule associated protein-1 B-formed aggregates // Mol. Neurodegener. – 2011. - Vol. 6:38. – P. 1-10.
 19. Sanyal J., Sarkar B., Banerjee T.K. et al. Evaluating intra-genetic variants of DJ-1 among Parkinson's disease patients of Eastern India // Neurol. Res.- 2011. - Vol. 33(4). –P. 349-353.
 20. Khan N.L., Valente E.M., Bentivoglio A.R. et al. Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study // Ann. Neurol. – 2002. – Vol. 52(6). – P. 849-853.

MONOGENIC FORMS OF PARKINSON'S DISEASE

N.A. Shnyder, M.R. Saproнова

Clinical Hospital №51 of FMBA of Russia, Zhelenogorsk, Krasnoyarsk region; Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Neurological Center of Epileptology, Neurogenetics and Brain Research of University Clinic, Krasnoyarsk, RF

Abstract. Parkinson's disease is neurodegenerative disorder characterized by loss of dopamine neuron. In most cases Parkinson's disease is a multifactorial pathology. However last years it is convincingly proved, that the hereditary component play the important role in disease development. By present time 11 genes which associate with familial form of Parkinson's disease are known. The paper presents an overview of genetic studies of foreign and domestic authors. Seven genes which associate with autosomal dominant inheritance type and four genes which associate with autosomal recessive inheritance type are known.

Key words: *Parkinson's disease, genetics.*

Статья принята к печати 27.08.2012г.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

© КОРЕЦКАЯ Н.М., ГРИНЬ Е.Н.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ С УЧЕТОМ ПУТЕЙ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.М. Корецкая, Е.Н. Гринь

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, ФГБУЗ Клиническая больница №51 ФМБА России, г. Железногорск Красноярского края, РФ

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ и соцразвития РФ». 662990, Красноярский край, г. Железногорск, ул. Кирова, д. 5, ФГБУЗ «КБ №51 ФМБА России».
E-mail: kb-51@ kb-51.ru

Резюме. Проведен сравнительный анализ структуры клинических форм туберкулеза легких, характеристики специфического процесса, эффективности его лечения и социального состава больных, впервые выявленных при обращении к врачу и при проверочных флюорографических осмотрах на территории