

11. Romi F., Skeie G., Aarli J., Gilhus N. The severity of myasthenia gravis correlation with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies // Arch. Neurol.- 2000.- V.57.- №. 11.- P. 1596-1600.
12. Sciacca F.L., Ferri C., Veglia F. et al. IL-1 genes in myasthenia gravis: IL-1 A-889 polymorphism associated with sex and age of disease onset // J. – Neuroimmunol.- 2002.- V.122.- №. 1-2.- P. 94-99.
13. Skeie G.O., Pandey J.P., Aarli J.A., Gilhus N.E. TNFA and TNFB polymorphism in myasthenia gravis // Ann. Thorac. Surg. - 1999.- V.61.- №.2.- P. 592-593.
14. Utsugisawa K., Nagane Y., Obara R. et al. Interleukin-2 production by peripheral blood mononuclear cells from patients with myasthenia gravis // Eur. Neurol. - 2003. - Vol. 49. - N3. - P. 160 - 163.
15. Wang L.H., Wang H. B., Tian Q.H., Fu Y.H., Wang W. Z. Mechanism of cellular immunity accommodation in prophylactic effects of nasal tolerance with dual analogue on experimental autoimmune myasthenia gravis in Lewis rats. // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Zhi. - 2004. - Vol. 38. - N4. P. 244 - 247.
16. Wu J.M., Wu B., Miagrov A., Adams R.M., Drachman D.B. Specific immunotherapy of experimental myasthenia gravis in vitro: the guided missile strategy // Cell. Immunol.- 2001.- V.208.- №. 2.- P.137-147.
17. Zhang G.X., Navikas V., Link H. Cytokines and the pathogenesis of myasthenia gravis // Muscle Nerve- 1997.- V.20.- №.5.- P. 543-551.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

(фено-генотипический полиморфизм и современные подходы к лечению)

И.А.Иванова-Смоленская

НИИ неврологии РАМН

Болезнь Паркинсона — одно из наиболее тяжелых и распространенных нейродегенеративных заболеваний человека. Заболевание встречается повсеместно, его частота варьирует от 60 до 180 на 100 000 населения, резко увеличиваясь с возрастом. В возрастной группе старше 60 лет болезнь Паркинсона поражает 1—2% всей соответствующей популяции и является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера [8,10]. Представления об этиологии первичного паркинсонизма (к которому относятся болезнь Паркинсона и ювенильный паркинсонизм) на протяжении последних десятилетий претерпели существенную эволюцию, обусловленную значительным расширением современных возможностей диагностики и углублением существующих представлений о роли «защитных» систем клетки, контролирующих гомеостаз нейрональных белков в норме и патологии [6, 9]. Результатом широкого внедрения молекулярно-генетических методов исследований в неврологии стал пересмотр роли наследственности в этиологии болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера и других широко распространенных нейродегенеративных заболеваний человека [21]. Общеизвестно, что эти заболевания относятся к категории мультифакториальных и являются результатом взаимодействия генетических и средовых факторов [30], в связи с чем БП может рассматриваться как уникальная «модель», позволяющая оценивать соотношение детерминирующих и предрасполагающих генетических факторов в патогенезе нейродегенерации. Диагноз болезни Паркинсона (БП) ставится на основании наличия в клинической картине хотя бы двух из основных симптомов БП: гипокинезии, ригидности, тремора покоя и постуральной неустойчивости [7] и при исключении других нейродегенеративных заболеваний (отсутствие признаков мультисистемного поражения ЦНС по данным клинического осмотра и дополнительных методов исследования). Количественная оценка тяжести болезни проводится по стандартным шкалам (UPDRS, Hoehn&Yahr).

В соответствии с современными представлениями о молекулярных механизмах развития различных форм первичного паркинсонизма, больные подразделены на 3 группы.

1. Больные со спорадической формой БП.

У больных со спорадической формой БП в качестве возможного фактора генетической предрасположенности к развитию заболевания изучен полиморфизм в гене аполиipoproteина E, определяющий (как показали работы 8, 26), а также наши

исследования, характер и степень риска манифестации клинического синдрома при ряде нейродегенеративных заболеваний.

2. Семейные формы БП с аутосомно-доминантной передачей.

При семейных случаях БП был предпринят анализ фенотипа семейной БП в сопоставлении с обычной спорадической формой заболевания, а также мутационный скрининг гена α -синуклеина с целью идентификации возможной молекулярной основы данной моногенной формы первичного паркинсонизма. В данной группе больных проводился анализ фенотипических особенностей семейной БП, а также мутационный скрининг гена α -синуклеина [1]. Данный ген был выбран для исследования в связи с ключевой ролью белка α -синуклеина в формировании телец Леви – патогномичного маркера БП, а также доказанной ролью мутаций в данном гене в развитии части семейных аутосомно-доминантных случаев БП (локус PARK1 на хромосоме 4q21-22) [23, 24].

Как следует из генеалогического анализа, в большинстве российских семей наиболее вероятным представляется аутосомно-доминантный тип наследования БП с неполной пенетрантностью мутантного гена [33], что соответствует аналогичным данным в других описанных в литературе родословных [21]. Неполная пенетрантность гена может быть обусловлена поздней манифестацией и отсутствием доступных клинических методов диагностики nigростриарной дисфункции на «пресимптоматической» стадии болезни.

Клинические проявления болезни в анализируемых семьях в целом не отличалась от таковых при других описанных семейных и спорадических случаях БП (включая стадию гемипаркинсонизма и чувствительность к препаратам леводопы) [5, 31, 12]. Следует отметить при этом, что характерный тремор покоя наблюдался у больных во всех обследованных семьях наряду с другими симптомами паркинсонизма.

Внедрение в клиническую практику препаратов леводопы позволило существенно улучшить состояние больных в первые 3—5 лет лечения и изменить качество их жизни [2, 3]. Однако многолетняя практика показала, что первоначальные надежды решить проблему болезни Паркинсона с помощью заместительной терапии леводопой не оправдались. Альтернативные подходы к терапии болезни Паркинсона включают использование ряда других медикаментозных препаратов — ингибиторов ферментов дофамина метаболизма (МАО-Б, КОМТ) и особенно разнообразных агонистов дофаминовых рецепторов (АДС) (пирибедил, прамипексол, ропинирол, перголид и др.) [2, 3]. Тем не менее проблема лечения данного широко распространенного заболевания еще весьма далека от своего разрешения.

3. Ювенильный паркинсонизм.

В последние годы отмечается значительный интерес к изучению клиники, генетики и лечения паркинсонизма с ранним началом симптомов, манифестирующих на 2—4-м десятилетии жизни [3, 5, 9, 11] (первичный паркинсонизм молодого возраста – ПМВ) Группа больных с первичным паркинсонизмом молодого возраста (ПМВ), т.е. лица, у которых дофа-чувствительный экстрапирамидный синдром манифестировал в возрасте до 30 лет, при наличии четкого аутосомно-рецессивного наследования или спорадических случаев заболевания. В данной группе больных, которая наиболее соответствовала традиционному описанию аутосомно-рецессивного ювенильного паркинсонизма (ЮП) был предпринят скрининг мутаций в гене паркина и детальный сравнительный анализ фенотипов в паркин-негативных и паркин-позитивных случаях болезни.

Интерес к этой группе обусловлен несколькими факторами. Во-первых, столь раннее начало болезни предъявляет повышенные требования к рационализации назначаемой терапии, ориентированной на многолетнюю перспективу. Во-вторых, было установлено, что ранним формам паркинсонизма свойствен значительно более высокий, чем при «классической» болезни Паркинсона, удельный вес генетических факторов в развитии патологического процесса. И наконец, именно для ранних случаев паркинсонизма нередко характерна необычно высокая чувствительность к препаратам леводопы, свидетельствующая о существовании отличий в патогенезе данных форм по сравнению с «классической» болезнью Паркинсона.

Клинико-генетический анализ случаев раннего паркинсонизма позволил установить его несомненную гетерогенность. Если у некоторых из этих пациентов имеет место болезнь Паркинсона с необычно ранним дебютом симптомов, то в значительной части других случаев «молодого» паркинсонизма речь идет о совершенно особом

наследственном заболевании, характеризующемся рядом своеобразных клинико-морфологических проявлений. Именно в отношении указанного синдрома использование термина «ювенильный паркинсонизм» представляется наиболее оправданным, что позволяет подчеркнуть несомненную нозологическую самостоятельность этой уникальной формы экстрапирамидной патологии человека [5, 6, 11]. Первое детальное описание ювенильного паркинсонизма было сделано Y. Yamatuga и соавт. в 1973 г. [17]; авторы обозначили это нейродегенеративное заболевание термином «дрожательный паралич с ранним началом и выраженной дневной флюктуацией симптомов».

Ювенильный паркинсонизм характеризуется классическим аутосомно-рецессивным типом наследования, поэтому в большинстве современных семей с небольшим числом sibсов заболевание может проявляться как спорадический случай. Ген болезни, локализованный в хромосомном локусе 6q25.2-q27 [7], состоит из 12 экзонов и кодирует новый белок с убиквитинлигазной функцией — паркин.

Морфологическая картина ювенильного паркинсонизма характеризуется гибелью нейронов и глиозом в компактной части черной субстанции и в области голубого пятна, отличаясь от болезни Паркинсона отсутствием телец Леви в дегенерирующих нейронах [15, 17].

Дебют симптомов ювенильного паркинсонизма чаще всего приходится на 2—4-е десятилетие жизни, реже заболевание манифестирует в более раннем возрасте. Первым проявлением заболевания могут быть либо постепенно развивающийся синдром паркинсонизма, либо дистония стоп. Для синдрома паркинсонизма в развернутой стадии заболевания у данных больных типично сочетание олигобрадикинезии, мышечной ригидности, гипомимии, постуральных нарушений с пирамидными симптомами, а также нередкое отсутствие стадии гемипаркинсонизма [5—7, 15, 17]. Особенностью тремора при данном заболевании является его статокинетический характер, который может сочетаться с типичным паркинсоновским тремором покоя.

После внедрения в практику достоверных методов молекулярной диагностики ювенильного паркинсонизма оказалось, что данная форма паркинсонизма не является исключительной редкостью. Работы, проведенные в мире по мутационному скринингу больных с ранним паркинсонизмом, показали, что при развитии синдрома паркинсонизма у лиц до 20 лет в 77% случаев выявляются мутации, в гене паркина, тогда как при манифестации паркинсонизма после 30 лет мутации в гене паркина выявляются лишь у 3% больных [9].

В настоящее время хорошо известно, что при назначении ДОФА-содержащих препаратов хороший эффект у больных паркинсонизмом сохраняется в течение 3—5 лет, а в дальнейшем возникают тяжелые побочные эффекты, которые уже были упомянуты выше и представляют собой серьезную клиническую проблему. Возникновение побочных центральных эффектов связывают с ухудшением функции пресинаптических D2-рецепторов, быстро нарастающим под воздействием ДОФА-содержащих препаратов: наряду со снижением количества пресинаптических D2-рецепторов в черной субстанции развивается явление денервационной сенситизации и гиперчувствительности постсинаптических рецепторов в striatum, в меньшей степени — в subst. nigra и в п. accumbens. Такая «мозаичность» функционального состояния В2-рецепторов (и частично D3-рецепторов) приводит к клинически противоположным осложнениям: от феномена "замораживания" до разнообразных гиперкинезов — хореических, миоклонических, торсионно-дистонических.

Начиная с 50-х годов в лечении паркинсонизма стали применять принципиально новый класс лекарственных препаратов — агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), которые обладают способностью стимулировать дофаминовые рецепторы центральной нервной системы. Основное клиническое значение при этом имеет стимуляция D2-рецепторов и частично D3-рецепторов, что приводит к уменьшению или предотвращению центральных побочных эффектов, а также к возможному нейро-протекторному действию.

АДР подразделяют на две группы — эрголино-вые и неэрголиновые производные. К первым относятся бромокриптин, лизурид, перголид и пр. При назначении данных препаратов нередко наблюдаются различные побочные эффекты в виде ортостатической гипотензии, легочного и ретропептичного фиброза, синдрома Рейно. Вторую группу АДР составляют неэрголиновые соединения. К ним относятся пирибедил, прамипексол, ропинирол и др. Эти препараты гораздо более эффективны, поскольку они, сохраняя высокую активность в отношении осложнений терапии ДОФА-содержащими препаратами, дают значительно меньшее число побочных эффектов, а также оказывают более

отчетливое нейропротекторное действие. Последнее связывают с уменьшением синаптического кругооборота дофамина, стимуляцией D₂-рецепторов, синтезом белков с антиоксидантными свойствами, стимуляцией аутоτροφической активности нейронов, уменьшением секреции эксайтотоксина глутамата [12, 13].

Наиболее эффективны прамипесол (мирапекс) и пирибидил (проноран). Эти препараты отличаются рядом преимуществ. Так, по сравнению с другими АДР они особенно эффективно подавляют тремор [16], что (с учетом плохой курабельности данного симптома при паркинсонизме) имеет важное практическое значение. Помимо воздействия на двигательные нарушения при болезни Паркинсона, АДР второго поколения дают отчетливый антидепрессивный эффект [4], а проноран способен также повышать у больных уровень бодрствования и внимания [14], а также уменьшение постуральных нарушений [4]. Последние два эффекта чрезвычайно важны при лечении лиц с болезнью Паркинсона, так как такие пациенты нередко страдают депрессивными состояниями и снижением когнитивных функций. Следует отметить также удобный режим титрования дозы пронорана и особенно хороший профиль его переносимости.

В настоящее время в большинстве руководств рекомендуется назначать монотерапию АДР на ранних стадиях заболевания, так как это позволяет отсрочить необходимость назначения препаратов леводопы и соответственно — развитие двигательных флюктуации и дискинезий. Назначение АДР в начале болезни показано в первую очередь пациентам молодого « среднего возраста. Целесообразность использования АДР этой группой пациентов в качестве монотерапии обусловлена тем, что препараты леводопы вызывают у них указанные выше побочные эффекты (в частности, размашистые дискинезии «пика дозы») раньше, чем у лиц пожилого возраста; это наиболее типично для различных вариантов ювенильного паркинсонизма. Более того, именно для пациентов молодого возраста в начальной стадии болезни важен оказываемый препаратами из группы АДР нейропротекторный эффект, позволяющий замедлить прогрессирование болезни, сохраняя при этом хорошее качество жизни (включая самообслуживание и трудовую деятельность).

При длительном применении препаратов АДР возможно возникновение типичных центральных побочных эффектов, характерных для дофаминергической терапии (двигательные флюктуации, дискинезии, психические нарушения), а также периферических осложнений (ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота). Для купирования возникающих побочных эффектов необходимо снизить дозу АДР на 2—3 нед. Если побочные эффекты исчезли, можно попробовать вновь вернуться к предыдущей эффективной дозе препарата. Нередко после этого указанные выше неблагоприятные симптомы длительное время не появляются. Стойкие периферические побочные эффекты можно купировать с помощью домперидона [1].

Характерной особенностью любых форм первичного паркинсонизма является неизбежное прогрессирование процесса и связанное с этим постепенное снижение со временем терапевтического эффекта АДР. У молодых пациентов в этих случаях не следует стремиться сразу же добавлять к схеме лечения препараты леводопы, как это нередко рекомендуется в случае развития болезни в пожилом возрасте. При лечении молодых больных необходимо постоянно помнить о реализации максимально щадящей и экономной стратегии, ориентированной на длительную, многолетнюю перспективу и отсрочивание неизбежных побочных явлений терапии препаратами леводопы. Пациентам молодого и среднего возраста можно рекомендовать в первую очередь комбинировать препараты АДР с ингибиторами MAO-B (селегилин), оказывающими антиоксидантное действие, способствующими торможению обратного захвата дофамина и увеличению его содержания в striatum, а также имеющими (помимо слабовыраженного противопаркинсонического действия) свойства антидепрессантов (действие метаболитов амфетамина). В ряде случаев комбинация АДР и ингибитора MAO-B может давать хороший терапевтический эффект на протяжении достаточно длительного периода времени — от нескольких месяцев до нескольких лет.

При снижении эффективности указанной выше терапии молодым больным с сохраненными когнитивными функциями может быть рекомендовано назначение малых доз центральных холинолитиков, особенно при преобладании в клинической картине тремора покоя.

Весьма ценным дополнительным препаратом при лечении именно молодых больных паркинсонизмом может считаться амантадин, особенно в свете новых данных о том, что по механизму действия он является антагонистом глутаматных NMDA-

рецепторов и, следовательно, способен реализовывать свое действие на уровне «эксайто-токсического каскада». Амантадин способствует синтезу дофамина в пресинаптических терминалях и его высвобождению в синаптическую щель; он также способен стимулировать дофаминергические рецепторы и обладает отчетливыми холино-литическими свойствами. Умеренно выраженный противопаркинсонический эффект амантадина проявляется в уменьшении акинезии, ригидности и тремора.

Только после того как будет пройден весь этот путь в лечении болезни Паркинсона у лиц молодого возраста, на определенном этапе в результате постепенно продолжающегося ухудшения состояния следует прибегать к назначению препаратов леводопы. Детальное рассмотрение стратегии терапии препаратами леводопы и существующих разновидностей данных препаратов не является целью настоящей работы. Здесь можно лишь подчеркнуть, что на фоне проводимой терапии препаратами леводопы одновременное использование АДР позволяет существенно сгладить выраженность двигательных флюктуации, а также способствует более успешному "титрованию" разовых и суточных доз леводопы, минимизируя тем самым проявления разнообразных и нередко весьма мучительных для больного дискинезий. Согласно нашему опыту, у ряда пациентов с ювенильным паркинсонизмом (в том числе в случаях с подтвержденным на молекулярно-генетическом уровне диагнозом данного заболевания) применение препаратов, содержащих леводопу, было невозможным без их комбинации с АДР незрголинового ряда.

В настоящее время прогресс нейрофармакологии приводит к синтезу все новых представителей АДР, имеющих более высокое сродство к определенным классам рецепторов и, следовательно, оказывающих более селективное действие в отношении конкретных клинических проявлений паркинсонизма. Это позволяет высказывать обоснованный оптимизм в отношении дальнейших перспектив использования данных препаратов при различных формах первичного паркинсонизма и особенно при манифестации болезни в молодом и среднем возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и др. Молекулярно-генетический анализ эссенциального тремора и семейной формы болезни Паркинсона // В сб. VIII Всероссийский съезд неврологов. Тезисы докладов. – Казань. – 2001. – С. 362.
2. Федорова Н. В. Лечение болезни Паркинсона // Рус. мед. журн. — 2001. — Спец. вып. — С. 24—33.
3. Яхно Н. Н., Модель М. Р. Современные принципы терапии болезни Паркинсона // Рус. мед. журн. — 2000. — № 10. — С. 418-425.
4. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А., Иллариошкин С.Н. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона // Неврол. журн. — 2003. — № 2. — С. 49—52.
5. Bonifati V., Fabrizio E., Vanacore N. et al. Familial Parkinson's disease: a clinical genetic analysis // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1995. – 133. – P. 164-172.
6. Buch K., Yoldberg A., Nigam S. Proteasome inhibition leads to a heat-shock response, induction of endoplasmic reticulum chaperones and thermotolerance // *J. Biol. Chem.* – 1997. – 273. – P. 9086-0992.
7. Calne D., Show B., Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 1992. – 32. – S.125-S.127.
8. Champan J., Korezyn A., Karusis D. et al. The effect of APO E genotype on age at onset and progression of neurodegenerative diseases // *Neurology.* – 2001. – 57. – P. 1482-1485.
9. Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway // *Cell.* – 1994. – 79. – P. 13-21.
10. Corrigan M. H., Denahan A. Q. et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression // *Depress. Anxiety.* — 2000. — Vol. 11. — P. 58—65.
11. Farrer M., Wavrant-De Vriere F., Crook R. et al. Low frequency of α -synuclein mutation in familial Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 1998. – 43. – P. 494-497.
12. Golbe L., Di Iorio G., SAanges G. et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi Rindres // *Ann. Neurol.* – 1996. – 40. – P. 767-775.
13. Ishikawa A., Miyatake T. Clinical features of autosomal recessive type juvenile parkinsonism and improvement of symptoms by smoking // *Basic, Clinical, and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Disease. Vol. 2 / Eds T. Nagatsu, A. Fisher, M. Yoshida.* — New York: Plenum Press, 1990. — P. 187-195.
14. Ishikawa A., Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism // *Neurology.* — 1996. — Vol. 47. — P. 160—166.
15. Jones A. C., Yamamiira Y., Almasy L. et al. Autosomal recessive juvenile parkinsonism maps to 6q25.2—q27 in four ethnic groups: detailed genetic mapping of the linked region // *Am. J. Hum. Genet.* - 1998. - Vol. 63. - P. 80-87.

16. Kotter W. C. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed // *Neurology*. - 1992. - Vol. 42. - P. 6-16.
17. Kruger R., Kuhn W., Muller T. et al. A503 Promutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease // *Nat. Genet.* - 1998. - 18. - P. 106-108.
18. Lucking C. B., Abbas N., Durr A. et al. Homozygous deletions in parkin gene in European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism // *Lancet*. - 1998. - Vol. 352. - P. 1355-1356.
19. Marsden C. D. Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. - 1994. - Vol. 57. - P. 672-681.
20. Narnbayashi H., Yokoshi M., Liuka R., Nagatsu T. Juvenile parkinsonism // *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 49 / Eds P. J. Vinken, G. W. Bruyn, H. L. Klawans. - Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1986. - P. 153-165.
21. Nussbaum R., Polymeropoulos M. Genetics of Parkinson's disease // *Hum. Mol. Genet.* - 1997. - 6. - P. 1687-1697.
22. Ogawa N., Miyazaki L, Tanaka K. et al. Dopamine D2 receptor mediated antioxidant and neuroprotective effects of ropinrole // 13-th International Congress on Parkinson's Disease. - Vancouver, 1999.
23. Polymeropoulos M. Autosomal-dominant Parkinson's disease and α -synuclein // *Ann. Neurol.* - 1998. - 44. (Suppl.) - S.63-S.64.
24. Polymeropoulos M., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the α -synuclein in Parkinson's disease // *Science*. - 1997. - 276. - P. 2045-2048.
25. Rinne U. K. A five year double blind study with cabergoline versus levodopa in the treatment of early Parkinson's disease // *Ibid*.
26. Schneider J., Gearing M., Robbins R. et al. Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders // *Ann. Neurol.* - 1995. - 38. - P. 131-135.
27. Smith L. An appraisal of the antiparkinsonian activity of pir-ibedil in MPTP-treated common marmosets // *Mov. Disord.* - 1996. - Vol. 11. - P. 125-135.
28. Takakashi H., Ohama E., Suzuki S. et al. Familial juvenile parkinsonism: clinical and pathologic study in a family // *Neurology*. - 1994. - Vol. 44. - P. 437-441.
29. Truelle J. L. Piribedil, dopaminergic agonist. Prolonged clinical and electrophysiological study in 60 parkinsonian patients // *Nouv. Presse Med.* - 1977. - Vol. 6. - P. 2987-2990.
30. Veldman B., Wijn A., Knoers N. et al. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease // *Clin. Neur. And Neurosur.* - 1998. - 100. - P. 15-26.
31. Wzolek Z., Pfeiffer B., Fulgham et al. Western Nebraska family (family D) with autosomal-dominant parkinsonism // *Neurology*. - 1995. - 45. - P. 502-505.
32. Yamamura Y., Arihito K., Kohriyama T. et al. Early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation: clinical and pathological studies // *Rinsho Shinkeigaku*. - 1973. - Vol. 33. - P. 491 - 496.
33. Zagorovskaya T.B., Illarionov S.N., Miklina N.I. et al. Studies of the alpha-synuclein gene in Russian families with autosomal-dominant Parkinson's disease // *Mov. Disord.* - 2000. - 15 (Suppl. 3). - P. 197.

МЕХАНИЗМЫ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ И ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

М.В.Пантелеева

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Общей анестезией называют изменение физиологического состояния, характеризующиеся обратимой утратой сознания, полной аналгезией, амнезией и некоторой степенью миорелаксации [3,7].

Существует большое количество веществ, способных вызвать общую анестезию: инертные газы (ксенон), простые неорганические соединения (закись азота), галогенированные углеводороды (галотан), сложные органические соединения (барбитураты). Анестетики реализуют свое действие посредством различных механизмов. Каждое из наркотических веществ обладает отличительной особенностью воздействия на организм. Различные компоненты анестезии опосредуются влиянием анестетиков на различные уровни центральной нервной системы. Например, утрата сознания и амнезия обусловлена действием препаратов на кору больших полушарий, в то время как подавление целенаправленной реакции на боль - влиянием на ствол головного мозга и спинной мозг [7,22,37]. Внутренние механизмы общей анестезии (обратимая потеря сознания и болевой чувствительности) до конца не выяснены.