

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie «Nicolae Testemitanu»

Facultatea Medicina №1

Catedra Anatomie Topografica si Chirurgie Operatorie

Laboratorul Inginerie Tisulara si Culturi Celulare

TEZA DE LICENTA

TERAPIA GENICA IN TRATAMENTUL MALADIEI PARCHINSON

Autor: Cacerovscaia Alesea, studenta,

anul 6, grupa 1642

Conducatorul stiintific: Nacu Viorel,

d.h.m., professor universitar

Chisinau 2014

Содержание

Введение

Актуальность темы.....	4
Цель и задачи.....	5
Теоретическая и научная важность полученных результатов.....	5
Глава I: Актуальность лечения болезни Паркинсона.....	6
1.1 Этиология.....	7
1.2 Патогенез болезни Паркинсона.....	7
1.3 Классификация паркинсонизма.....	8
1.4 Клинические проявления заболевания.....	9
1.4.1 Двигательные нарушения.....	9
1.4.2 Вегетативные нарушения.....	11
1.4.3 Психические нарушения.....	11
1.5 Принципы лечения болезни Паркинсона.....	12
1.6 Алгоритм лечения болезни Паркинсона молодого и среднего возраста.....	13
1.7 Медикаментозное лечение болезни Паркинсона.....	14
1.8 Хирургическое лечение заболевания.....	15
1.8.1 Деструктивные операции.....	15
1.8.2 Нейростимуляция.....	16
1.8.3 Критерии отбора пациентов для имплантации стимулятора глубинных структур мозга.....	16
1.9 Физическое лечение болезни Паркинсона.....	16
1.10 Питание при болезни Паркинсона.....	17
1.11 Генное лечение болезни Паркинсона.....	18

1.11.1	Генная терапия.....	18
1.11.2	Принципы генной терапии.....	19
1.11.3	Классификация генной терапии.....	20
1.11.4	Заболевания, подвергающиеся генной терапии.....	22
1.11.5	Первое клиническое испытание генной терапии при болезни Паркинсона.....	23
1.11.6	Новые методы генной терапии.....	24
Глава II: Материалы и методы исследования.....		26
2.1	Обзор литературы.....	26
2.2	Паллидотомия.....	26
2.3	Таламотомия.....	27
2.4	Нейростимуляция.....	28
2.5	Экспериментальное моделирование болезни Паркинсона у обезьян с помощью метилендиокси-метамфетамина.....	30
2.6	Ведение аденовируса в субталамическое ядро мозга человека.....	32
Глава III: Результаты и их обсуждения		34
3.1	Влияние лекарственных препаратов на течение болезни Паркинсона.....	35
3.2	Достижения генной терапии.....	36
Общие выводы.....		37
Библиография.....		40
Актуальность		

Частота болезни Паркинсона составляет от 60 до 187 на 100 тыс. населения и среди хронических прогрессирующих заболеваний ЦНС находится на

«почетном» втором месте после болезни Альцгеймера [22].

Хотя паркинсонизм является возрастзависимой патологией (заболевание чаще всего развивается у лиц старше 60 лет) типичный возраст манифестации первичного паркинсонизма 45-52 года, т. е. возраст, когда большинство людей ведут активный образ жизни, находятся на пике самореализации, имеют множество планов в отношении семьи, работы и т. д. Поэтому паркинсонизм и неотвратимость его прогрессирующих клинических проявлений всегда становятся трагедией для каждого больного и его семьи [24].

Проблемы эти усугубляются сложностью лечения. Несмотря на значительные достижения современной медицины в понимании патогенеза заболевания и расширение возможностей терапии, лечение больных паркинсонизмом является трудной задачей. Постоянное уточнение и обновление наших знаний о нейрохимии мозга в норме и патологии требует все более тонких подходов к регуляции и коррекции нейродегенеративных процессов.

Пациенты с болезнью Паркинсона находятся на постоянном лечении дофаминергическими средствами, которые не только существенно меняют привычную клиническую картину паркинсонизма, но и служат причиной целого ряда побочных эффектов, в связи с чем возрастает потребность в разработке новых методов лечения этого заболевания.

Полученные последние сведения об эффективности применения генной терапии при болезни Паркинсона являются многообещающими, что безусловно требует дальнейшего изучения и развития.

Цель и задачи

Цель

Изучение методов генной терапии при болезни Паркинсона.

Задачи

1. Изучение литературы по теме генная терапия болезни Паркинсона.

2. Изучение методов генной терапии болезни Паркинсона

3. Аспекты генной терапии болезни Паркинсона

Теоретическая и научная важность изучаемой темы

Болезнь Паркинсона относится к числу наиболее распространенных заболеваний, причем с годами ее частота заметно возрастает и, к сожалению, в последние годы во всем мире отмечена тенденция к "омоложению" болезни Паркинсона (нередки симптомы в 40 и даже 35 лет), что принято связывать с генетикой, изменением стиля жизни, неблагоприятной экологией [23].

подавляющая часть пациентов с болезнью Паркинсона находится сейчас на этапе постоянного лечения дофаминергическими средствами, которые не только существенно меняют привычную клиническую картину паркинсонизма, но и служат причиной целого ряда побочных эффектов, в связи с чем возрастает потребность в разработке новых методов лечения этого заболевания [30]. По мнению авторов исследования, полученные результаты свидетельствуют о том, что генная терапия болезни Паркинсона является безопасным и эффективным методом лечения, заслуживающим дальнейших исследований. [15], [48].

I. Актуальности лечения болезни Паркинсона

Как самостоятельная нозологическая форма заболевание было описано в 1817 г. знаменитым английским врачом Джеймсом Паркинсоном (James Parkinson,

1755–1824) в книге «Эссе о дрожательном параличе». Дж. Паркинсон исключительно точно описал большинство основных проявлений заболевания: тремор покоя, сгорбенность, шарканье при ходьбе, ретропульсию, указав также на прогрессирующий характер заболевания, неуклонно ведущего к обездвиженности и летальному исходу [40]. В 1860-е годы французский невролог Ж.-М. Шарко (1825–1893), сам внесший весьма существенный вклад в описание клинической картины заболевания (он, в частности, первым отметил наличие мышечной ригидности, микрографии, сенсорных и психических расстройств), предложил назвать заболевание именем Дж. Паркинсона. [57]. Хотя клиническая картина заболевания оказалась описанной довольно хорошо, характер патологического процесса, лежащий в его основе, длительное время оставался неизвестным. Только в 1912 г. немецким патоморфологом Фредериком Леви (F. Lewy) в нейронах базальных ядер переднего мозга и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва у пациентов, страдавших болезнью Паркинсона, были описаны эозинофильные включения. В 1919 г. выдающийся отечественный невролог К.Н. Третьяков описал аналогичные включения в нейронах черной субстанции, назвав их тельцами Леви и показав, что с поражением именно этого отдела мозга связано развитие заболевания. [34]. Современный этап исследований болезни Паркинсона начался с открытия роли дефицита дофамина в базальных ганглиях в патогенезе заболевания и возможности его эффективного лечения с помощью леводопы, которое связано с именами Н. Ehringer и О. Hornykiewicz (1960). Важнейшим прорывом в изучении этиологии и патогенеза заболевания явилось открытие в 1997 г. М. Polymeropoulos и соавт. роли мутации гена SNCA и кодируемого им белка α -синуклеина в развитии заболевания. [9].

1.1 Этиология

В настоящее время этиология окончательно не выяснена. Помимо возраста, к факторам риска болезни Паркинсона относятся положительный семейный

анамнез, контакт с гербицидами, пестицидами и тяжелыми металлами, возможно, избыточный вес и недостаточная физическая активность. Риск заболевания снижают курение, употребление кофе и других кофеинсодержащих продуктов, высокий уровень уратов в крови. [6].

1.2 Патогенез болезни Паркинсона

Основу всех форм паркинсонизма составляет резкое уменьшение количества дофамина в черной субстанции и полосатом теле. Все процессы образования и транспортировки дофамина регулируются при помощи механизмов обратной связи через рецепторы пресинаптической мембраны. Разрушение черной субстанции неизменно сопровождается снижением концентрации дофамина в полосатом теле.[52]. Также заметно уменьшается концентрация метаболитов дофамина: гомованилиновой кислоты и активность тирозин-гидроксилазы и дофамин-гидроксилазы — ферментов, необходимых для превращения тирозина в ДОФА и ДОФА в дофамин. Эти биохимические нарушения являются результатом разрушения дофаминовых нейронов и нигростриарных связей. [22]. Дисфункция дофаминергической системы вызывает нарушения взаимодействия полосатого тела с другими базальными ганглиями и корой мозга. Дофамин уменьшает ингибирующее влияние базальных ганглиев, что ведет к облегчению таламокортикальной передачи и "растормаживанию" моторной коры. Вследствие этого становится возможна передача двигательной программы от премоторной коры к исполнительной прецентральной извилине. Патологической основой паркинсонизма является чрезмерная тормозная активность базальных ганглиев, возникающая вследствие их дофаминергической денервации, что приводит к подавлению двигательных отделов коры и развитию акинезии. [24]. При гиперкинезах наблюдаются обратная связь. Развитию этих нарушений противостоят значительные компенсаторные механизмы. Известно, что у больных паркинсонизмом отмечается увеличение соотношения: гомованилиновая кислота/дофамин, что

свидетельствует о том, что оставшиеся нейроны работают более активно, чем у здорового человека. Это явление расценивается как компенсаторный механизм, предохраняющий от раннего появления симптомов заболевания. Повышение чувствительности дофаминовых постсинаптических рецепторов также может служить компенсаторным механизмом, тормозящим развитие паркинсонизма. [28]. Развитие клинических проявлений заболевания происходит, когда все возможности компенсации недостатка дофаминовой системы будут исчерпаны. Кроме дофамина, в хвостатом ядре обнаружена значительная концентрация другого медиатора ЦНС — ацетилхолина. Дофамин тормозит активность хвостатого ядра, тогда как ацетилхолин является облегчающим медиатором, способствующим возбуждению каудальных нейронов. В то же время в лобных долях определяется дефицит ацетилхолина, что, возможно, является одной из причин когнитивных и поведенческих нарушений при болезни Паркинсона. [52]. Воздействие хвостатого ядра на черную субстанцию происходит при помощи ГАМК, а также других нейротрансмиттеров. Стриарные ГАМК-ергические нейроны, оказывая тормозное воздействие на активность дофаминергических нейронов черной субстанции, тем самым контролируют уровень дофамина в полосатом теле. Хвостатое ядро, кроме тормозных влияний, может оказывать на черную субстанцию и возбуждающее влияние. Нигростриарные связи являются сложной функциональной системой и самые разнообразные нарушения в этой системе и окружающих ее образованиях приводят к развитию основных клинических симптомов паркинсонизма. [32].

1.3 Классификация паркинсонизма

I. Болезнь Паркинсона (идиопатический паркинсонизм, первичный паркинсонизм).

II. Вторичный паркинсонизм (симптоматический):

- 1) Лекарственный (нейролептики, препараты раувольфии, а-метилдофа, антагонисты кальция, препараты лития, ингибиторы обратного захвата серотонина и др.);

- 2) Токсический (марганец, окись углерода, сероуглерод, цианиды, метанол, фосфорорганические соединения, нефтепродукты и др.);
- 3) Постгипоксический (двусторонний некроз бледного шара);
- 4) Энцефалитический (прогрессирующие последствия летаргического энцефалита Экономо, в острой стадии вирусных энцефалитов с последующим регрессом, при СПИДе, нейроборрелиозе и др.);
- 5) Травматический (тяжелые черепно-мозговые травмы);
- 6) При объемных процессах (опухоль, абсцесс, гумма);
- 7) Гидроцефальный (при обструктивной или нормотензивной гидроцефалии);
- 8) сосудистый:
 - а) двусторонние инфаркты в области базальных ганглиев и/или лобных долей;
 - б) односторонний инфаркт или кровоизлияние в области базальных ганглиев;
 - в) множественные лакунарные инфаркты;
 - г) диффузное ишемическое поражение белого вещества (болезнь Бинсвангера);
 - д) инфаркт или кровоизлияние в области среднего мозга. [59].

1.4 Клинические проявления заболевания

1.4.1 Двигательные нарушения

Для болезни Паркинсона характерны 4 двигательных нарушения (тремор, гипокинезия, мышечная ригидность, постуральная неустойчивость), а также вегетативные и психические расстройства. [40].

Тремор (дрожание) - наиболее очевидный и легко выявляемый симптом. Для паркинсонизма характерен тремор, возникающий в покое, хотя редко возможны и другие типы (постуральный, интенционный). Его частота 4 - 6 Гц (движений в секунду). Он обычно начинается в дистальном отделе одной руки, при прогрессировании заболевания распространяясь на противоположную руку и на ноги. Разнонаправленные движения большого и других пальцев внешне напоминают счёт монет. Иногда также отмечается дрожание головы по типу

«да-да» или «нет-нет», дрожание век, языка, нижней челюсти. В редких случаях оно охватывает всё тело. Тремор усиливается при волнении и стихает во время сна и произвольных движений.

Гипокинезия - снижение спонтанной двигательной активности. Больной может застывать, часами сохраняя неподвижность. Характерна общая скованность. Активные движения возникают после некоторого промедления, темп их замедлен - брадикинезия. Больной ходит мелкими шагами, ступни при этом располагаются параллельно друг другу - кукольная походка. Лицо маскообразное (амимия), взгляд застывший, мигания редкие. Улыбка, гримаса плача возникают с запозданием и так же медленно исчезают. Речь лишена выразительности, монотонна и имеет тенденцию к затуханию. В результате характерного для болезни Паркинсона уменьшения амплитуды движений почерк становится мелким - микрография.

Одним из проявлений олигокинезии (уменьшение количества движений) является отсутствие физиологических синкинезий (содружественных движений). При ходьбе руки не совершают обычных размашистых движений, они остаются прижатыми к туловищу (ахейрокинез). При взгляде вверх не отмечается наморщивания лба. Сжатие пальцев в кулак не сопровождается разгибанием кисти. Больной не может выполнять несколько целенаправленных движений одновременно. Все действия напоминают автоматические.

Мышечная ригидность - равномерное повышение тонуса мышц по пластическому типу. Конечности при их сгибании и разгибании застывают в приданном им положении. Такая форма повышения мышечного тонуса называется «пластической восковой гибкостью». Преобладание ригидности в определённых группах мышц приводит к формированию характерной позы просителя (также называют «поза манекена»): больной сутулится, голова наклонена вперёд, полусогнутые в локтевых суставах руки прижаты к телу, ноги также слегка согнуты в тазобедренных и коленных суставах. При пассивном сгибании-разгибании предплечья, головы, круговых движениях в

лучезапястном суставе можно ощутить своеобразную прерывистость, ступенчатость напряжения мышц - «симптом зубчатого колеса». Изменения мышечного тонуса ведут к нарушению тенденции конечности к возвращению в исходную позицию после совершённого движения. Например, после резкого пассивного тыльного сгибания стопы она некоторое время сохраняет приданную ей позицию - феномен Вестфала.

Постуральная неустойчивость - развивается на поздних стадиях заболевания. У больного отмечаются затруднения преодоления как инерции покоя, так и инерции движения. Больному сложно начать движение, а начав его, трудно остановиться. Возникают явления пропульсии, латеропульсии и ретропульсии. Они выражаются в том, что, начав движение вперёд, в сторону или назад, туловище обычно как бы опережает ноги, в результате чего нарушается положение центра тяжести. Человек теряет устойчивость и падает. Иногда у больных определяют «парадоксальные кинезии», когда вследствие эмоциональных переживаний, после сна либо вследствие других факторов человек начинает свободно передвигаться, пропадают характерные для заболевания симптомы. Через несколько часов симптоматика возвращается. [28].

1.4.2 Вегетативные нарушения

Также отмечаются вегетативные расстройства и нарушения обмена веществ. Следствием может быть либо истощение (кахексия), либо ожирение. Секреторные расстройства проявляются сухостью кожных покровов, особенно лица, повышенным слюноотделением, избыточной потливостью. [22]

1.4.3 Психические нарушения

Психические расстройства при болезни Паркинсона могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и антипаркинсоническими препаратами. Начальные признаки психоза (страх, растерянность, бессонница, галлюцинаторно-параноидное состояние с нарушением ориентировки) отмечают у 20 % амбулаторных и двух третей больных с тяжёлой формой

паркинсонизма. Слабоумие выражено слабее, чем при сенильной деменции. У 47 % наблюдают депрессии, у 40 % - расстройства сна и патологическую утомляемость. Больные безинициативны, вялы, а также назойливы, склонны к повторению одних и тех же вопросов. [46].

1.5 Принципы лечения болезни Паркинсона

В основе современной стратегии лечения болезни Паркинсона лежит соблюдение ряда важнейших принципов:

- более раннее начало и непрерывность терапии;
- стремление к обеспечению постоянной дофаминергической стимуляции;
- рациональный выбор и оптимальное сочетание лекарственных препаратов с учётом как моторных, так и немоторных проявлений заболевания;
- ориентация на качество жизни и уровень самообслуживания;
- использование возможностей физиотерапии и психотерапии;
- рациональное применение методов функциональной нейрохирургии. [56]

1.6 Алгоритм лечения болезни Паркинсона. [51].



Выбор препарата для первоначального лечения определяется возрастом больного, формой заболевания и уровнем необходимой повседневной активности. Помимо объективной оценки выраженности двигательных симптомов, необходимо учитывать и субъективные факторы, включающие личность больного, его психологические установки, социальный статус и особенности работы. [30]

1.7 Медикаментозное лечение болезни Паркинсона

Амантадин - уменьшает ригидность и акинезию, в некоторой степени и дрожание. Действует примерно на половину больных. В некоторых случаях применение амантадина оправдано и при выраженной форме болезни Паркинсона в комбинации с другими лекарствами.

Антихолинергические средства - сравнительно хорошо действуют в отношении тремора и ригидности, но не влияют существенно на проявления гипокинезии. Важно запомнить, что большая доза лекарств не действует сильнее, чем малая или средняя, но увеличивает возможность осложнений.

Леводопа - и поныне является самым эффективным средством от болезни Паркинсона. Леводопа поступает из кровяного русла через гематоэнцефальный барьер в мозг, где она превращается в допамин, и это компенсирует дефицит допамина, содержащегося в мозге. Леводопа действует эффективно на подавляющее большинство больных. Обычно такое максимальное действие длится от двух до пяти лет. Со временем действие леводопы начинает уменьшаться. У некоторых больных продолжительное лечение леводопой осложняется появлением непроизвольных движений или эпизодическими обострениями признаков болезни. Эти побочные явления могут быть связаны с применением большой дозы леводопы и общей продолжительностью лечения. В связи с этим некоторые врачи советуют отложить начало лечения леводопой как можно дальше.

Бромокриптин (Парлодел) - это лекарство, которое можно применять при любой стадии болезни Паркинсона. Парлодел уменьшает все проявления болезни Паркинсона и его применяют как отдельно, так и в комбинации с другими антипаркинсоническими лекарствами. [41].

1.8 Хирургическое лечение заболевания

До начала применения леводопы очень сильный тремор лечили хирургическим путём. На сегодняшний день к хирургическому лечению прибегают реже, хотя при определенных формах болезни хирургическое вмешательство бывает необходимо. Оперативное лечение показано в тех случаях, когда пациент находится в сравнительно молодом возрасте (менее 65 лет) и у него сильный тремор, не поддающийся соответствующему медикаментозному лечению. Хирургические методы лечения можно разделить на два типа: деструктивные операции и стимуляцию глубинных мозговых структур. [55].

1.8.1 Деструктивные операции

К деструктивным операциям применяемым при болезни Паркинсона относятся таламо- и паллидотомия.

Таламотомия показана лишь в тех случаях, когда основным симптомом заболевания является тремор. Показано, что разрушение вентрального промежуточного ядра таламуса приводит к снижению тремора у больных паркинсонизмом. Отмечается высокий риск осложнений .

Паллидотомия может быть показана больным с преобладанием двигательных расстройств, для которых консервативное лечение неэффективно. Процедура заключается в введении иглы в бледный шар с последующим его частичным разрушением. Эффективность паллидотомии при болезни Паркинсона достаточно высока. Гипокинезия в противоположных стороне операции конечностях снижается в 82 % случаев. [53].

1.8.2 Нейростимуляция

Лечебный эффект достигается за счёт стимуляции точно рассчитанным небольшим по амплитуде электрическим током определённых структур головного мозга, ответственных за контроль над движениями тела. Для этого пациенту вводятся в головной мозг тонкие электроды, которые соединяются с нейростимулятором имплантирующимся подкожно в области груди под ключицей. [27].

1.8.3 Критерии отбора пациентов для имплантации стимулятора глубинных структур мозга:

- Моторные флюктуации и лекарственные дискинезии, не поддающиеся медикаментозной коррекции;
 - Выраженный тремор, резистентный к медикаментозному лечению;
 - Непереносимость препаратов леводопы вследствие выраженных побочных эффектов;
 - Длительность заболевания более 5 лет;
 - Тяжесть заболевания (по шкале Hoehn, Yahr) ≥ 3 года;
 - Достаточная реакция на препараты леводопы – улучшение суммарных показателей по разделам 2 и 3 шкалы UPDRS более чем на 50% в фазе «включения»;
 - Достаточная степень повседневной активности в фазе «включения» - более 70% по шкале Shwab, England;
 - Отсутствие деменции, выраженной депрессии, грубых речевых расстройств.
- [43].

1.9 Физическое лечение болезни Паркинсона

Главная цель физического лечения при болезни Паркинсона - это расслабление мышц и суставов и уменьшение атрофии мышц, вызванных нарушениями подвижности. Длительная неподвижность вызывает похудание мышц и скованность суставов. Аналогичное явление бывает при переломах, с длительно фиксированной с помощью шин рукой или ногой. Если сустав долгое время

был неподвижен, возникает скованность и в конце концов сустав полностью теряет подвижность. Поэтому для нормального функционирования суставов и мышц нужна постоянная подвижность. Физиотерапевт с помощью специально подобранных упражнений стремится растянуть укороченные мышцы и увеличить подвижность суставов. Такие упражнения укрепляют ослабевшие мышцы и повышают общий тонус. С помощью упражнений стремятся также улучшить координацию движений пациента, осанку в положении лёжа, сидя и стоя, а также увеличить шаг при ходьбе. Вдобавок физиотерапия улучшает дыхание, усиливает голос и делает речь более внятной.

Физическое лечение можно проводить как индивидуально, так и в группах, что часто очень желательно, так как это даёт возможность общаться с другими пациентами, обмениваться мнениями и полезными советами. [57].

1.10 Питание при болезни Паркинсона

Пища должна быть разнообразной и содержать больше овощей, салатов и фруктов. Клетчатка, содержащаяся в овощах, нужна для работы пищеварительных органов и помогает избежать запоров, которые при болезни Паркинсона являются часто проблемой. Если жидкость теряется из-за слюноотделения, то и это может способствовать запорам, поэтому следите, чтобы организм получал достаточно жидкости (пейте через трубочку, если дрожание очень сильное). Всё же не следует много пить вечером, чтобы предотвратить частые ночные посещения туалета.

При затруднениях с жеванием и глотанием надо избегать недостаточного питания и недоедания. Ешьте чаще, малыми порциями и держите еду тёплой. Для этого очень подходит электрический нагреватель. Мясо удобно резать ножом с большой рукояткой (они имеются различной величины и формы) или ножницами. Такие принадлежности очень необходимы.

Лишний вес так же нежелателен, как и излишняя худоба, так как затрудняет передвижение и способствует появлению повышенного кровяного давления и сахарного диабета. Единственной причиной полноты является переедание,

поэтому надо изменить свои привычные пищевые пристрастия, чтобы получать меньше калорий. [52].

1.11 Генное лечение болезни Паркинсона

1.11.1 Генная терапия

Генную терапию на современном этапе можно определить как лечение наследственных, мультифакториальных и ненаследственных заболеваний путем введения генов в клетки пациентов с целью направленного изменения генных дефектов или придания клеткам новых функций. [50]. Первые клинические испытания методов генной терапии были предприняты 22 мая 1989 года с целью генетического маркирования опухоль-инфильтрующих лимфоцитов в случае прогрессирующей меланомы. Первым моногенным наследственным заболеванием, в отношении которого были применены методы генной терапии, оказался наследственный иммунодефицит, обусловленный мутацией в гене аденозиндезаминазы (ADA). 14 сентября 1990 года в Бетесде (США) четырехлетней девочке, страдающей этим достаточно редким заболеванием (1 : 100 000), были пересажены ее собственные лимфоциты, предварительно трансформированные вне организма (*ex vivo*) геном ADA (ген ADA + ген neo + ретровирусный вектор). Лечебный эффект наблюдался в течение нескольких месяцев, после чего процедура была повторена с интервалом 3-5 месяцев. За три года терапии в общей сложности проведены 23 внутривенные трансфузии ADA-трансформированных Т-лимфоцитов без видимых неблагоприятных эффектов. В результате лечения состояние пациентки настолько улучшилось, что она смогла вести нормальный образ жизни и не бояться случайных инфекций. Столь же успешным оказалось и лечение второй пациентки с этим заболеванием. [11]. В настоящее время клинические испытания генной терапии этого заболевания проводятся в Италии, Франции, Великобритании и Японии. Основная масса исследований на сегодняшний день проводится в США. Около 66 % проектов находятся на фазе I клинических испытаний (оценка

токсичности генной конструкции); около 20 % - между фазами I и II (ограниченные испытания на небольшом контингенте больных); около 12% - на фазе II и около 2 % относятся к фазам II/III и III (широкомасштабные клинические испытания в нескольких центрах, в основном касающиеся генной терапии опухолей). [17].

В России, по данным В.С. Баранова, позиция генной терапии плачевная. Ни один из 600 международных проектов по генной терапии не выполняется в России. На Ежегодной Европейской конференции присутствовало только 4 представителя России. [25].

1.11.2 Принципы генной терапии

В зависимости от способа введения экзогенных ДНК в геном пациента генная терапия может проводиться либо в культуре клеток (*ex vivo*), либо непосредственно в организме (*in vivo*). [36]. Клеточная генная терапия или терапия *ex vivo* предполагает выделение и культивирование специфических типов клеток пациента, введение в них чужеродных генов, отбор трансфицированных клеток и реинфузию их тому же пациенту. Генная терапия *in vivo* основана на прямом введении клонированных и определенным образом упакованных последовательностей ДНК в специфические ткани больного. Особенно перспективным для лечения генных болезней *in vivo* представляется введение генов с помощью аэрозольных или инъеклируемых вакцин. [20].

Разработке программы генной терапии предшествуют тщательный анализ тканеспецифической экспрессии соответствующего гена, идентификация первичного биохимического дефекта, исследование структуры, функции и внутриклеточного распределения его белкового продукта, а также биохимический анализ патологического процесса. Все эти данные учитываются при составлении соответствующего медицинского протокола. [49]. Апробацию процедуры генокоррекции наследственного заболевания проводят на первичных культурах клеток больного, в которых в норме функционально активен данный ген. На этих клеточных моделях оценивают эффективность

выбранной системы переноса экзогенной ДНК, определяют экспрессию вводимой генетической конструкции, анализируют ее взаимодействие с геномом клетки, отрабатывают способы коррекции на биохимическом уровне. Используя культуры клеток, можно разработать систему адресной доставки рекомбинантных ДНК, однако проверка надежности работы этой системы может быть осуществлена только на уровне целого организма. [37]. Поэтому такое внимание в программах по генной терапии уделяется экспериментам *in vivo* на естественных или искусственно полученных моделях соответствующих наследственных болезней у животных. [50]. Успешная коррекция генетических дефектов у таких животных и отсутствие нежелательных побочных эффектов генной терапии являются важнейшей предпосылкой для разрешения клинических испытаний. [14].

Таким образом, стандартная схема генокоррекции наследственного дефекта включает серию последовательных этапов. Она начинается созданием полноценно работающей (экспрессирующейся) генетической конструкции, содержащей смысловую (кодирующую белок) и регуляторную части гена. На следующем этапе решается проблема вектора, обеспечивающего эффективную, а по возможности и адресную доставку гена в клетки-мишени. Затем проводится трансфекция (перенос полученной конструкции) в клетки-мишени, оценивается эффективность трансфекции, степень коррегируемости первичного биохимического дефекта в условиях клеточных культур (*in vitro*) и, что особенно важно, *in vivo* на животных - биологических моделях. Только после этого можно приступить к программе клинических испытаний. [44].

1.11.3 Классификация генной терапии:

1) По типу клеток-мишеней:

-соматическая

-фетальная

2) По цели воздействия:

- позитивная (компенсация экспрессии гена)

- негативная (подавление функций гена)

3) По тактике введения генотерапевтического агента:

-ex vivo (клетки крови)

-in situ (локально)

-in vivo (системное введение)

-in utero (введение конструкций в эмбрион)

4) По типу векторной системы:

-вирусные векторы

-невирусные векторы

-микроинъекция

-«gene gun» (генный пистолет)

5) По применяемым агентам:

-Нуклеиновые кислоты

-белки

-иммунотерапия [26].

1.11.4 Заболевания, подвергающиеся генной терапии [15].

Болезнь	Дефектный ген	Клетки-мишени
Иммунодефицит	Аденозиндезаминаза	Лимфоциты
Семейная гиперхолестеринемия	Рецептор липопротеинов низкой плотности	Гепатоциты
Гемофилия В	Фактор IX	Фибробласты
Эмфизема лёгких	А-1-антитрипсин	Лимфоциты
Фенилкетонурия	Фенилаланин-гидроксилаза	Гепатоциты
Талассемия	β-глобин	Эритробласты
Респираторный дистресс-синдром	Сурфактант белок В	Эпителий бронхов
Болезнь Альцгеймера	Белок- предшественник в-амилоида (ААР)	Нервные клетки
Болезнь Паркинсона	Тирозингидроксилаза	Миобласты, фибробласты, нервные клетки

1.11.5 Первое клиническое испытание генной терапии при болезни Паркинсона

Американские исследователи сообщают об успешном завершении очередного

этапа клинических испытаний генной терапии болезни Паркинсона. В двойном, слепом, плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 45 пациентов. Методика, разработанная специалистами Пресвитерианского госпиталя Нью-Йорка под руководством Эндрю Фейгина, заключается во введении в субталамическое ядро мозга пациентов безвредного аденовируса, несущего ген, кодирующий фермент декарбоксилазу глутаминовой кислоты (GAD).[12]. Этот фермент контролирует выработку гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая служит для подавления гиперактивности нейронов. Недостаток ГАМК в субталамическом ядре при болезни Паркинсона ведет к развитию тремора, нарушению координации движения и другим симптомам заболевания. [7].

Предполагается, что введение дополнительных копий гена, отвечающего за синтез ГАМК, приведет к нормализации работы отделов мозга, контролирующих моторные функции. [13].

Первый этап исследования нового метода генной терапии с участием 12 добровольцев был проведен в 2007 году, и показал безопасность этой методики. На втором этапе предполагалось оценить не только безопасность, но и эффективность предлагаемого метода терапии. Для этого, однако, было необходимо провести двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором ни участникам, ни наблюдающим за ними врачам неизвестно, какое именно лечение (настоящее или плацебо) получил конкретный больной. Выполнить эти требования было непросто, поскольку геннотерапевтический препарат вводился напрямую в мозг через отверстие в черепе. [21].

К новому исследованию Фейгин и его сотрудники привлекли 45 добровольцев с болезнью Паркинсона в возрасте от 30 до 75 лет. Генную терапию получили 22 участника эксперимента. Остальным, составившим контрольную группу, также сверлили отверстие в черепе и имитировали введение препарата. Отверстие не было сквозным, чтобы снизить риск осложнений, однако об этом не знал никто, кроме выполнявших манипуляцию хирургов.

Наблюдение за испытуемыми продолжалось в течение 6 месяцев после

эксперимента. После этого они прошли стандартный тест на оценку двигательных способностей для пациентов с паркинсонизмом. У больных, получивших генную терапию, они улучшились в среднем на 23 процента. В группе контроля улучшение составило в среднем 12,7 процента. [16].

По мнению авторов исследования, полученные результаты свидетельствуют о том, что генная терапия болезни Паркинсона является безопасным и эффективным методом лечения, заслуживающим дальнейших исследований. Впрочем, имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для того, чтобы оценить эффективность генной терапии в сравнении с другими методами лечения – в частности, с глубокой электростимуляцией мозга. [26].

1.11.6 Новые методы генной терапии

Не смотря на все сложности, очевидно, что генная терапия будет применяться для лечения наследственных заболеваний, а также для злокачественных новообразований и хронических вирусных инфекций. [1]. Методы генной терапии постепенно входят в арсенал современных эффективных методов лечения наследственных заболеваний человека, что особенно важно в тех случаях, когда других возможностей просто не существует. Например, наследственный дефицит гормона роста, проявляющийся выраженной низкорослостью может быть устранен с помощью генной терапии. Ген гормона роста удалось ввести в миоциты, которые начинали продуцировать этот гормон. [3],[4]. В ближайшее время будут проведены клинические испытания данного метода. [19]. Семейная гиперхолестеринемия - еще одно заболевание - кандидат для генной терапии. Как известно, это заболевание представляет высокий риск для жизни молодых людей, так как отличается ранним инфарктом миокарда и ранним атеросклерозом. Оно связано с отсутствием на мембранах клеток рецепторов для липопротеинов низкой плотности, что обуславливает очень высокий уровень холестерина в крови. Так как рецепторы отсутствуют на клетках печени, то пока для введения генов прибегают к частичной гепатэктомии. С помощью ретровирусного вектора в клетки печени

вводится ген рецептора липопротеинов низкой плотности, после чего гепатоциты инъецируются в полую вену. В результате содержание холестерина в крови снижается на 35-50 %. Конечно, пока данная технология слишком сложна, чтобы получить широкое практическое применение. [18]. Ведутся интенсивные разработки методов генной терапии рака. Одна из возможностей состоит в том, чтобы ввести в опухолевые клетки гены, продуцирующие такие белки, которые позволяют иммунной системе организма распознавать и уничтожать эти клетки (например, ген интерферона). [8]. Другой путь заключается во введении в опухолевые клетки вирусных генов, которые позволяют использовать с лечебными целями противовирусные препараты (например, ганцикловир при введении гена тимидин-киназы вируса герпеса).[35]. Еще один путь - введение в клетки антионкогенов (генов-супрессоров опухолевого роста). Однако все эти методы пока находятся на стадии доклинических испытаний. [15].

II: Материалы и методы исследования

2.1 Обзор литературы

Для подготовки данной работы было использовано 90 библиографических источников относящиеся к данной теме. Исследования начались в сентябре 2013 года и закончились в феврале 2014 года. Соответствующие исследования и статьи были найдены на сайтах MEDLINE (1980-2012), EMBASE (1974-2012), HINARE (1980-2012). Изучались материалы сайта Pub Med, LILACS, Medicinform. Использовались данные конференций, посвящённых темам болезни Паркинсона и генной терапии. Так же выписана информация из статей Американской Ассоциации Неврологов, Международного Сообщества Стволовых Клеток и Генной Инженерии.

2.2 Паллидотомия

В последние годы наблюдается увеличение интереса к хирургическим методам, используемым для лечения болезни Паркинсона на поздних стадиях. Хирургическое лечение обычно предлагают пациентам, у которых лекарственные препараты перестали оказывать эффект.

Цель при паллидотомии может быть хорошо визуализирована при МРТ.

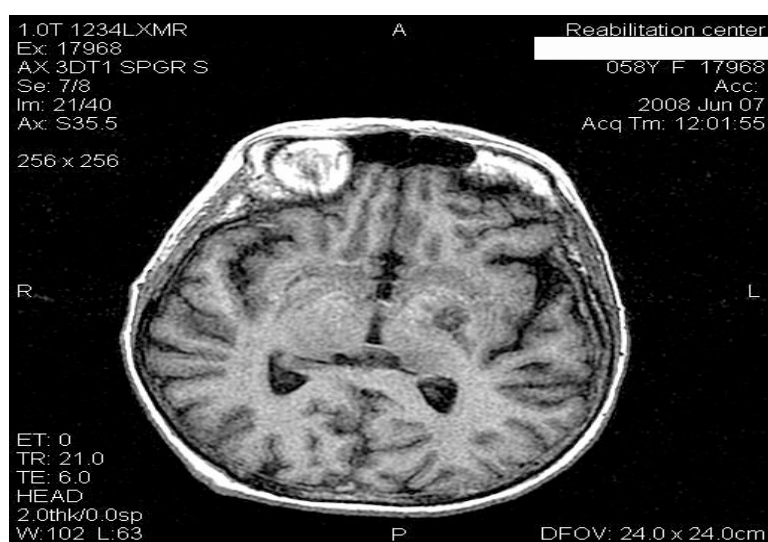


Рис. 1. МРТ пациента после выполнения левосторонней паллидотомии

Основная цель стимуляции - не провоцировать усиление симптомов болезни Паркинсона (тремор, ригидность), а избежать попадания в функционально значимые зоны: внутреннюю капсулу и оптический тракт. Эффекты интраоперационной паллидостимуляции на симптомы паркинсонизма сами по

себе не влияют. Иногда нет ответа, а иногда интраоперационная стимуляция увеличивает скорость движения ноги или руки, или даже может спровоцировать небольшие дискинезии. Трефинационное отверстие накладывается бором на 2-2,5 см от срединной линии на уровне венечного шва. Электрод устанавливается на уровне 6 мм выше «нуля» цели ("ноль" цели должен быть точкой в ventralmost GPi). Электрическая стимуляция осуществляется с 6 Гц до 10 мА и 120 Гц до 5 мА. [42].

При стимуляции за пациентом должно быть тщательное наблюдение, особенно обращают внимание на ориентацию, память, речь, артикуляцию, голос, выражение лица, силу в конечностях, объем движений в них, чувствительность в руках, щеке, языке и губах, зрение, и, конечно, возможные изменения тремора, ригидности и т.д. [34].

Для уточнения расположения, размера деструкции и их соотношения с прямым и побочными эффектами операции выполняется послеоперационное нейровизуализационное исследование. Обязательным является, что послеоперационная МРТ выполняется через некоторое время после операции, когда отек окружающих тканей спадает. [58].

2.3 Таламотомия

Хирург производит разрушение отдельных участков таламуса.

Показанием для односторонней таламотомии является инвалидизирующий тремор, преимущественно в одной руке. [29]. Операция отмечается достаточно высокой результативностью (устранение симптомов у 80-90% больных), однако не влияет на ригидность и брадикинезию в этих конечностях. Осложнения операции (гемипарез, дизартрия, ухудшение памяти) отмечаются до 20% пациентов, стойкие неврологические осложнения - у 10% больных. [54].

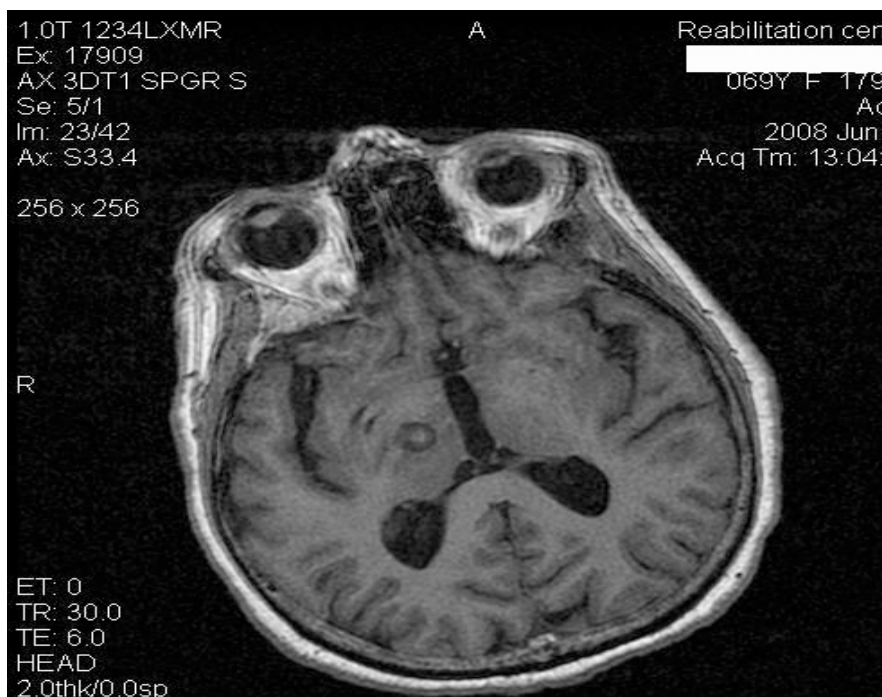


Рис. 2. МРТ пациента после выполнения правосторонней таламотомии

2.4

Нейростимуляция

Современный метод лечения, который представляет собой малоинвазивную нейрохирургическую операцию. Начало клинического использования с 1990-х годов (стимуляция бледного шара, стимуляция субталамического ядра). В настоящее время в мире оперировано свыше 55000 больных. Нейростимуляция является эффективным методом лечения для идиопатической болезни Паркинсона, эссенциального тремора и первичной генерализованной дистонии. Лечебный эффект достигается за счет стимуляции точно рассчитанным небольшим по амплитуде электрическим током определённых структур головного мозга, ответственных за контроль над движениями тела. Для этого пациенту вводятся в головной мозг тонкие электроды, которые соединяются с нейростимулятором, имплантирующимся подкожно в области груди под ключицей. Сама операция обычно проводится в два этапа. На первом этапе под местным обезболиванием с помощью магнитно-резонансной томографии и стереотаксической нейронавигации электроды вводятся в глубинные структуры

головного мозга, ответственные за контроль над движениями, — в область субталамического ядра.



Рис. 3. Пациент с фиксированной к голове стереотаксической рамой

Затем осуществляется тестовая стимуляция, в ходе которой пациент сообщает о соматосенсорных ощущениях, возникающих при различных параметрах стимуляции. При положительном результате проводится второй этап: пациенту имплантируются подкожные части системы — коннекторы и генератор импульсов (нейростимулятор). Обычно второй этап проводится под наркозом. В послеоперационном периоде производится программирование нейростимулятора и обучение пациента. Пациент имеет возможность сам корректировать настройки стимуляции (в пределах, заданных врачом) в зависимости от собственного самочувствия и особенностей выполняемой деятельности.

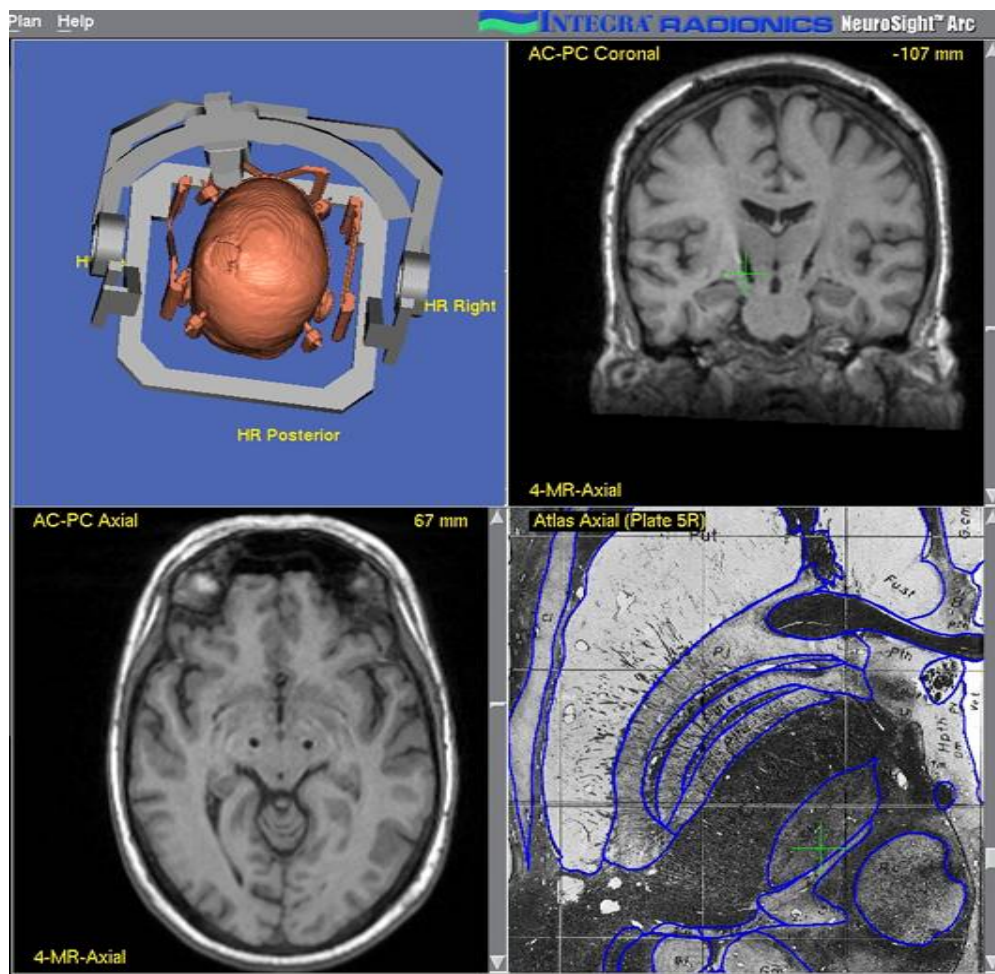


Рис. 4. Контрольная МРТ головного мозга пациента после двухсторонней стимуляции субталамического ядра

Результаты операции: увеличивается период эффективного контроля над симптомами болезни, значительно снижается необходимость в антипаркинсонических лекарствах. [55].

2.5 Экспериментальное моделирование болезни Паркинсона у обезьян с помощью 3,4- метилendioкси-метамфетамина

У обезьян симптомы болезни обычно вызывают с помощью так называемого «уличного героина» 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТР) или 6-гидроксидопамина (6-OHDA).

Восьми обезьянкам был введен в организм химический препарат подкожным

осмотическим миниинтрасосом (Alzet, 0,5мг/24 ч) в течении 3 месяцев. Когда у животных уже наличествовал полный набор симптомов, типичных для болезни Паркинсона, медики начали регулярно подпитывать мартышек L-dopa 100/25 капсул перорально (Prolora, Hoffmann-La Roche; смесь 100мг L-Dopa и 25мг бенсеразиды) до развития чистых и воспроизводимых дискинезий, после чего исследователи наконец перешли к решающей стадии эксперимента - животным стали давать экстази в дозе 100 мг.



Рис. 5. Экспериментальное введение обезьянам дозы экстази

У трех мартышек из восьми, принимавших экстази, существенно улучшилось общее физическое состояние, уже через шесть часов после приема дозы экстази (метилendioкси-метамфетамин) неконтролируемые вращения конечностей у животных практически прекратились, животные избавились от ряда нарушений опорно-двигательной системы, типичных для паркинсонизма. [10].

2.6 Введение аденовируса в субталамическое ядро мозга человека

В клинических испытаниях нового метода лечения, которые проводили в медицинском центре Вейлла Корнелла в Нью-Йорке, приняли участие 12 пациентов с болезнью Паркинсона.

Лечение основано на введении в субталамическое ядро мозга пациентов безвредного аденовируса, несущего ген, кодирующий фермент декарбоксилазу глутаминовой кислоты (GAD). [14]. Данный фермент контролирует выработку гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая служит для подавления гиперактивности нейронов. [16].

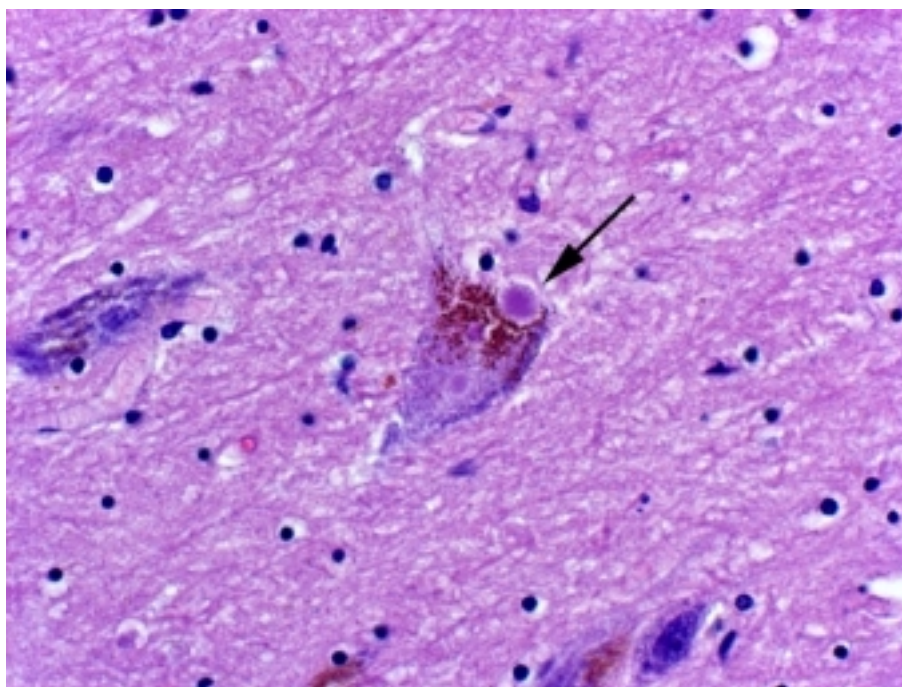


Рис. 6. Тельце Леви (отмечено стрелкой) в одном из нейронов среднего мозга

Генный материал был выращен в лаборатории профессора Мэтью Дюринга искусственным путем из человеческой ДНК. Инъекция содержала миллиарды экземпляров генетически измененных вирусов, которые, в свою очередь, содержали ген, ответственный за выработку особого вида энзима, называемого GAD. Инъекции были сделаны только в одно полушарие мозга: ученые опасались за здоровье пациентов, в случае, если бы лечение не удалось.

Через полтора года после введения инъекций оценивались результаты. [26].



Рис. 7. Введение аденовируса в субталамическое ядро мозга человека

III Результаты и их обсуждения

Заболеваемость и распространенность болезни Паркинсона увеличиваются с возрастом, заболеваемость достигает 55 на 100 000 у 70-летних людей и 220 на 100 000 человек в возрасте старше 85 лет. [22]. Увеличение продолжительности жизни в развитых странах мира в последние десятилетия обусловило увеличение распространенности болезни Паркинсона. По данным ВОЗ, в 1990-е годы в мире более 4 миллионов человек страдало болезнью Паркинсона. Болезнь Паркинсона наблюдается во всех этнических группах, ее частота несколько выше среди мужчин. На Рис.8 показано тенденция роста заболеваемости болезнью Паркинсона с возрастом в мире.

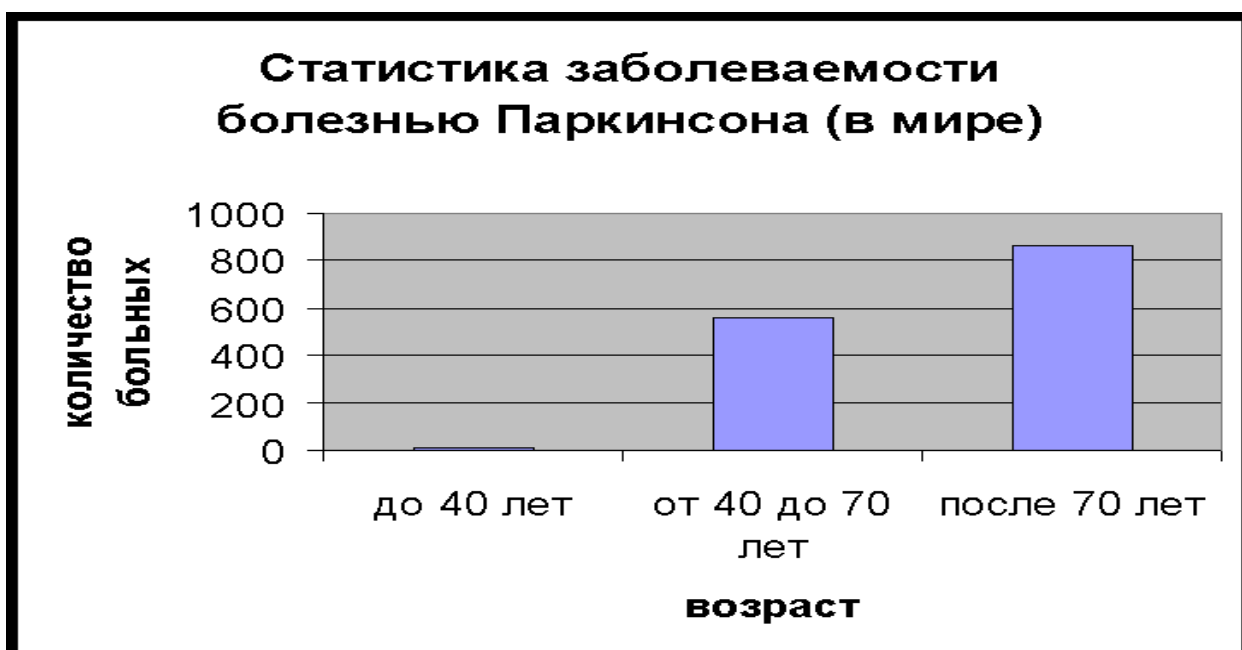


Рис. 8. Статистика заболеваемости болезнью Паркинсона (в мире)

- во всем мире на 100 000 человек в популяции в целом количество больных паркинсонизмом составляет 200-300 человек;
- на 100 000 человек до 40 лет в популяции в целом количество больных паркинсонизмом составляет 5 человек;
- на 100 000 человек от 40 до 70 лет в популяции в целом количество больных паркинсонизмом составляет 300-700 человек;

- на 100 000 человек после 70 лет в популяции в целом количество больных паркинсонизмом составляет более 700 человек. [47].

Вывод: Частота заболеваемости болезнью Паркинсона прямо пропорциональна возрасту пациента. Отмечается большой риск болезни после 70 лет. Этиология окончательно не выяснена, но известно точно, что главным фактором риска является возраст.

3.1 Влияние лекарственных препаратов на течение болезни Паркинсона.

Современная медицина пока не может излечить заболевание или замедлить его прогрессию, все существующие методы лечения направлены на облегчение её симптомов. На Рис.9 представлен перечень основных побочных эффектов, вызываемых приёмом антипаркинсонических средств. [31].

<i>Лекарственный препарат</i>	<i>Побочные эффекты со стороны психической сферы</i>
L-допа (комбинация с карбидопой или бензеразидом)	Зрительные галлюцинации, депрессия, гипомания, нарушение сна, патологические сновидения, нарушение когнитивных функций, психоз, возбуждение, делирий
Агонисты дофамина Апоморфин, бромкриптин, каберголин, лизурид, перголид, ропинирол, прамипексол	Седативное действие, психомоторное возбуждение, тревога, акатизия, расстройство сна, галлюцинации, психоз, нарушение когнитивных функций, делирий
Амантадин	Сниженная концентрация внимания, нарушение сна, зрительные галлюцинации, изменения настроения (раздражительность, тревога, депрессия), усталость, эйфория, психоз, делирий
Ингибиторы моноаминоксидазы-B Селегелин	Расстройства сна, возбуждение, психоз
Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы Энтакапон	Расстройства сна, галлюцинации, делирий
Антимускариновые препараты Бензатропин	Седативное действие, тревога, психоз, делирий, зрительные галлюцинации, возможное злоупотребление
Бипериден	Седативное действие, тревога, психоз, делирий, зрительные галлюцинации
Орфенадрин, проциклидин Бензгексол	Возбуждение, тревога, психоз, делирий, зрительные галлюцинации Возбуждение, тревога, бессонница, психоз, делирий, зрительные галлюцинации, возможное злоупотребление

Рис. 9. Побочные эффекты антипаркинсонических лекарственных средств.[31].

Вывод: Все назначаемые препараты психоактивные и обладают выраженными побочными эффектами. Кроме того наступает привыкание и необходимость в

увеличении дозы и периодической замене на более сильно действующие препараты, иначе симптоматика болезни Паркинсона прогрессирует. Очень важен правильный подбор лекарств, но, к сожалению, часто назначения происходят вслепую, а для получения эффекта назначается несколько препаратов сразу, что истощает резерв организма и тормозит функцию собственных защитных механизмов. В результате пациент все менее способен сопротивляться болезни Паркинсона и становится все более больным.

3.2 Достижения генной терапии.

Через полтора года после клинических испытаний нового метода лечения и введения инъекций, которые проводили в медицинском центре Вейлла Корнелла в Нью-Йорке, оценивались результаты. У всех пациентов было диагностировано значительное улучшение здоровья. В течение нескольких месяцев их способность передвигаться улучшилась в среднем на 30%, а у некоторых — на 60%. [16].

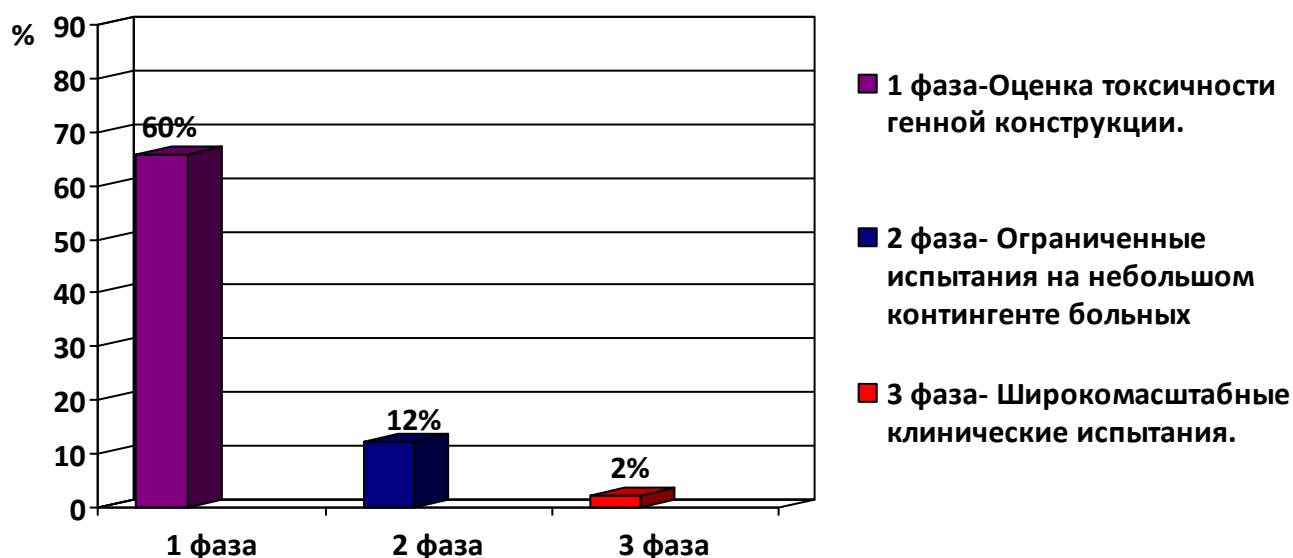


Рис. 10. Степень развития генной терапии на сегодняшний день во всём мире

Генная терапия способна дать человечеству мощный инструмент для перехода медицины на совершенно новый уровень развития. [38]. Там, где методы традиционной медицины оказались бессильны, на помощь пришла генотерапия,

дав возможность выздоровления неизлечимо больным. Наличие трудностей, связанных с разработкой и внедрением генотерапевтических подходов, существенно тормозит развитие этой отрасли. [33].

На Рис.11 представлены результаты клинических испытаний на 45 пациентах, страдающих болезнью Паркинсона. 22 из них составили группу, получивших генную терапию, а остальные 23 пациента составили контрольную группу, которым так же сверлили отверстие в черепе, но не проводилась генная терапия.

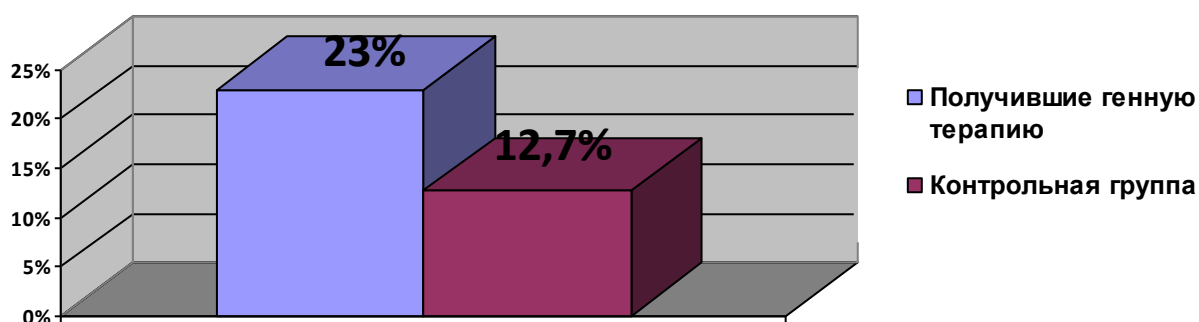


Рис. 11. Результаты клинических испытаний генной терапии при болезни Паркинсона

У 22 пациентов, которые подверглись введению аденовируса, улучшение общего состояния и уменьшение симптомов заболевания составили 23%, а у контрольной группы на 12,7%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что генная терапия болезни Паркинсона является безопасным и эффективным методом лечения, заслуживающий дальнейших исследований. [16].

Общие выводы

1. Болезнью Паркинсона заболевает примерно каждый сотый человек, перешагнувший шестидесятилетний рубеж. Появление первых симптомов заболевания обычно остается незамеченным. Часто родственники и друзья

человека впервые обращают внимание на уменьшение выразительности лица, замедленность движений, особенно при одевании, еде и ходьбе. Впоследствии и сам человек отмечает уменьшение ловкости рук, особенно при выполнении тонких движений. Возникают нарушение письма, трудности при чистке зубов, бритье и т.д. Мимика человека скудеет, он реже мигает, лицо становится маскообразным. Нарушается речь. Эти и многие другие проявления заболевания значительно снижают качество жизни больного, поэтому Паркинсонизм звучит как приговор и является трагедией для пациента и его семьи.

2. Очень важно вовремя диагностировать заболевание и как можно раньше начать лечение. Хотя медицина значительно развита в наше время, однако нет лекарств от излечения данной болезни. Лечение в основном направленно на уменьшение симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациента. Основным препаратом, замедляющим развитие этого заболевания, в настоящее время является леводопа, но его применение вызывает целый ряд побочных эффектов. Существует еще несколько групп препаратов, более или менее эффективных при паркинсонизме; их используют вместе с леводопой (реже без нее) в составе комплексной терапии. Недостатки медикаментозного лечения заставляют нас искать новые пути лечения Паркинсонизма.
3. При клинических формах паркинсонизма со значительным односторонним преобладанием тремора и ригидности, не поддающимися фармакотерапии, а также при появлении побочных реакций, связанных с назначением противопаркинсонических препаратов, могут использоваться нейрохирургические операции. Хирургическое вмешательство не приводит к полному исчезновению симптомов болезни, но позволяет уменьшить расстройства движения и значительно улучшает перспективы последующей фармакотерапии: у больных увеличивается продолжительность действия

однократной дозы препарата , уменьшается выраженность лекарственных дискинезий.

4. Принципиальное отличие генной терапии от любой другой в том, что она направлена на устранение не симптомов заболевания, а его первопричины. За прошедшие годы генная терапия испытала целый ряд подъемов и падений. Тем не менее, у всех пациентов было диагностировано значительное улучшение здоровья. Это является стимулом для ускорения развития новых методов генной терапии, так как очевидно, что их развитие и использование неизбежно.

Библиография

1. Adkin A.L., Frank J., Jog M.S. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. // *Mov.disord.*, 2003. -V.18. -P. 496-502.
2. Asahara T. Stem cell therapy and gene transfer for regeneration // *Gene Therapy*. - 2000. - Vol. 7. -P. 451-454.
3. Ascadi G., Jiao S., Jani A. et al. Direct gene transfer and expression into rat heart in vivo // *Nature New Biol.* - 1991. - Vol. 2. - P. 71-74.
4. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease // *Brain*, 2001. V.124. -P.2131-2139.
5. Clackson T. Regulated gene expression systems // *Gene Therapy*. - 2000. - Vol. 7. - P. 120-125.
6. Cummings J.L. Depression in Parkinson's disease. // *Am J Psychiatry* 1992; 149:443-454.
7. Dubois B., Pillon B., Legault F et al. Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy: a comparison with Parkinson's disease // *Arch Neurol.*, 1988.-V.45.-P.1194-1199.
8. Favrot M., Coll J-L., Louis N., Negoescu A. Cell death and cancer: replacement of apoptotic genes and activation of death supressor genes in therapy // *Gene Therapy*. - 1998. - Vol. 5. - P. 728-739.
9. Gray P., Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's disease // *J.Neurosi. Nurs.* 2000.- Vol.32.- P.222-228.
10. Herrman E. Clinical Application of Gene Transfer // *Ibid.* 1996. Vol. 74. P. 213-221.
11. Hodgson C.P. The Vector Void in Gene Therapy // *BioTechnology*. 1995. Vol. 13. P. 222-225.
12. Kay M.A., Liu D., Hoogerbrugge P.M. // *Gene Therapy: Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 12744-12746.

13. Knechtle S.J. Gene Therapy and Transplantation - A Brief Review // *Transplant. Proceedings.* -1996. - Vol. 28. - № 6. - Suppl. 1. - P. 19-23.
14. Lemoine N.R., Glorioso J.C. Gene therapy for the millenium: in with the new // *Gene Therapy.* - 1999. -Vol. 6. - P. 1199.
15. Marshall E. Gene Therapy's Growing Pains // *Science.* - 1995. - Vol. 269. - P. 1050-1055.
16. Smith K.T., Shepherd A.J., Boyd J.E., Lees J.M. Gene Delivery Systems for Use in Gene Therapy: An Overview of Quality Assurance and Safety Issues // *Gene Therapy.* 1996. Vol. 3. P. 190-200.
17. Walsh C.E. Fetal gene therapy // *Gene Therapy.* -1999. - Vol. 6. - P. 1200-1201.
18. Wang J-S., Shum-Tim D., Galipeau J. et al. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and potential clinical advantages // *J. Thorac. Cardiovasc. Sur.* - 2000. - Vol. 120. - № 5. -P. 999-1006.
19. Wei G., Schubiger G., Harder F., Muller A.M. Stem Cell Plasticity in Mammals and Transdetermination in Drosophila: Common Themes? // *Stem Cells.* -2000. - Vol. 18. - P. 409-414.
20. Wolff J.A., Malone R.W., Williams P. et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo // *Science.*- 1990. - Vol. 247. - P. 1465-1468.
21. www.thelancet.com/neurology
22. Артемьев Д.В., Яхно Н.Н. Паркинсонизм .Нейродегенеративные болезни и старение. Под ред. Завалишина И.А., Яхно Н.Н., Гавриловой С.И.-М.: ААА, 2001. с.80-93.
23. Бехтерева Н.П., Бондарчук А.Н., Смирнов В.М.,Трохачев А.И. Физиология и патофизиология глубоких структур мозга человека. Д.: Медицина, 1967.с.259.
24. Бичева К.Г. Факторы инвалидизации при болезни Паркинсона и подходы к их коррекции // Автореф. дисс. канд. мед. наук.-М., 1998. с.56-58
25. Бочков Н.П. Горизонты медицинской генетики // *Медиц. курьер.* - 2001. - № 4-5. - с. 27-31.

26. Бочков Н.П., Иванов В.И., Лопухин Ю.М., Субботина Т.И. О биоэтической и правовой проработке вопросов применения генотерапии // Вестник РАМН. - 1997. - Т. 67. - № 8. - с. 38-40.
27. Бриль Е.В., А.А. Томский, В.А. Шабалов, Н.В. Федорова, С.Б. Буклина. Отдаленные результаты применения хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона. с.98-99
28. Вейн А.М., Голубев В.Л., Яхно Н.Н. Паркинсонизм с позиций функционально-неврологического анализа .М.,1974.- с. 57-65.
29. Голубев В.Л. Диагностика и терапия дрожательной формы болезни Паркинсона, 2009, с.122-123
30. Грачев И.С., Н.В. Федорова . Лекарственные дискинезии при болезни Паркинсона: классификация, влияние на качество жизни и подходы к лечению, с.43-45
31. Гусев Е.И., А.Б. Гехт, Н.А. Павлов, Г.Р. Попов . Болезнь Паркинсона: фармакоэкономические аспекты. с.16
32. Дюкова Г.М., В.Л. Голубев . Психогенные двигательные расстройства. с. 34-35
33. Жданов Р.И., Семенова Н.В., Арчаков А.И. Реальности и надежды генной терапии // Вопр. мед. химии. - 2000. - Т. 46. - № 3. - с. 197-206.
34. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2005.- №1. с.13-19.
35. Зеленин А.В. Генная терапия заболеваний сосудов // Вопр. мед. хим. - 1999. - Т. 45. - с. 200-205.
36. Зеленин А.В. Генная терапия: этические аспекты и проблемы генетической безопасности // Генетика. - 1999. - Т. 35. - с. 1605-1612.
37. Зеленин А.В. Некоторые современные тенденции развития работ по генной терапии // Генная терапия - медицине будущего. - М., 2000. - с.127-129.

38. Зеленин А.В., Кайгородов В.А., Прасолов В.С. Генная терапия сегодня и завтра // Молек. биол. -1998. - Т. 32. - № 2. - с. 219-222.
39. Иллариошкин С.Н., П.А. Сломинский, И.А. Иванова-Смоленская, Г.Х. Багыева, Т.Б. Загоровская, Е.В. Полевая, М.И. Шадрина, Н.В. Федорова, С.А. Лимборская. Генетическая гетерогенность первичного паркинсонизма, 2007, с. 55
40. Левин О.С., Н.А. Амосова, М.А. Касатова . Особенности двигательных и нейропсихологических расстройств при деменции с тельцами Леви. с. 87-88
41. Левин О.С. Болезнь Паркинсона: трудности терапии и пути их решения. М., 2003.-с.16.
42. Литвиненко И.В., М.М. Одинак. Нейровизуализация при паркинсонизме. с.57-59
43. Маркин С.П., В.А. Маркина, С.Е. Чуприна. Применение современных компьютерных технологий в лечении больных с паркинсонизмом. с. 53.
44. Мертвецов Н. П., Дударев А. Н., Часовских М. И., Ватолин Г. Ю. Плазмидные ДНК как потенциальные инструменты генотерапии // Международный симпозиум «Стресс и экстремальные состояния», Кара-Даг, Феодосия (Крым), Украина, 2002, с. 106-107.
45. Мертвецов Н. П., Рамазанов Ю. А., Репков А. П., Дударев А. Н., Кислых В. И. Газо-вихревые биореакторы «Биок». Использование в современной биотехнологии // Новосибирск, Наука, 2002 г., с.117.
46. Нодель М.Р., Н.Н. Яхно. Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни, 1998, с. 77
47. Похабов Д.В, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова. Эпидемиология паркинсонизма, 2005, с. 46
48. Свердлов Е.Д. Микрокосм генома //Молек. биология. - 1999. - Т. 33. - № 6. - с. 917-920.

49. Свердлов Е.Д. Очерки современной молекулярной генетики. Очерк 5. Трансгеноз и новая молекулярная генетика // Молек. генетика, микробиол., вирусол. - 1996. - № 4. - с. 3-7.
50. Свердлов Е.Д. Очерки современной молекулярной генетики. Очерк 6. Генная терапия и медицина XXI века // Молек. генетика, микробиол., вирусол. - 1997. - № 2. - с. 3-28.
51. Страчунская Е.Я., И.В. Абраменкова. Алгоритм формализованной оценки качества жизни и эффективности лечения больных паркинсонизмом на основе индивидуальности клинических параметров. с. 79
52. Федорова Т.Н., С.Л. Стволинский, А.В. Куликов, Д.В. Гольдштейн, А.А. Ржанинова, М.С. Степанова, М.С. Беляев, Р.М. Худоерков, Д.Н. Воронков, А.А. Болдырев. Природные механизмы защиты мозга от нейродегенеративных повреждений, приводящих к нарушениям двигательной активности. с.101-107
53. Хаммон К. (Constance Hammond).Современные представления о механизмах действия глубинной электростимуляции мозга. с.64
54. Шанина Е.Г., С.В. Прокопенко. Компьютерная пальцевая треморография в диагностике вегетативных дисфункций и эссенциального тремора. с. 68-70
55. Ширшов А.В., И.А. Иванова-Смоленская, Н.В. Добжанский, В.В. Селиванов. Стереотаксические операции при экстрапирамидной патологии с использованием системы «CRW-FN». с. 33-38
56. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма // М., 1997.- 196с
57. Яблонская А.Ю., Н.В. Федорова. Вегетативные нарушения и их влияние на качество жизни при болезни Паркинсона,2003, с. 88
58. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. Двигательные нарушения. //Неврологический журнал, 2001.- №2.- с. 10-15.
59. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. том 2. Болезни нервной системы. с.47-48

Declaratie

Prin prezenta declar ca Lucrarea de diploma cu titlul «Terapia genica in tratamentul maladiei Parchinson» este scrisa de mine si nu a mai fost prezentata niciodata la o alta facultate sau institutie de invatamant superior din tara sau strainatate. De asemenea, ca toate sursele utilizate, inclusive cele de pe Internet, sunt indicate in lucrare, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- toate fragmentele de text reproduse exact, chiar si in traducere proprie din alta limba, sunt scrise intre ghilimele si detin referinta precisa a sursei;
- reformularea in cuvinte proprii a textelor scrise de catre alti autori detine referinta precisa;
- rezumarea ideilor altor autori detine referinta precisa la textul original.

16.04.2014

Absolvent Cacerovscaia Alesea
