

И.Н. Карабань, д.м.н., профессор, Н.В. Карабань, д.м.н., Н.В. Карасевич, к.м.н.,
 ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Болезнь Паркинсона: возможна ли нейропротекция?



И.Н. Карабань

Болезнь Паркинсона (БП), или первичный идиопатический паркинсонизм, является спорадическим или семейным нейродегенеративным мультисистемным расстройством со значительным полиморфизмом и вариативностью течения, этиопатогенетической неоднородностью, с хорошим эффектом дофаминергической терапии по отношению к классическим паркинсоническим двигательным нарушениям – брадикинезии, ригидности, дрожанию. Наряду с двигательными нарушениями клиническая картина БП включает разнообразные не двигательные (немоторные) нарушения – сенсорные, диссомнические, нервно-психические (когнитивные, эмоционально-аффективные, поведенческие, психотические), вегетативно-висцеральные расстройства. Они могут развиваться на разных этапах течения заболевания и по разным причинам – как проявления старения ЦНС, психотическая реакция на болезнь, осложнения терапии или проявления сомато-неврологических нарушений.

Считается установленным тот факт, что патогенез БП обусловлен комплексом патологических процессов, включающих митохондриальную дисфункцию, окислительный и протеолитический стресс, локальное воспаление, апоптоз. Эти процессы могут быть обусловлены различными генетическими, внешнесредовыми, а также возрастными инволютивными факторами и их взаимодействием. Следует полагать, что задача ближайших исследований будет заключаться в уточнении конкретных механизмов такого взаимодействия, поиске патогенетических и профилактических маркеров этих факторов. Решение этих вопросов позволит в ближайшем будущем продвинуться в разработке нейропротекторной и патогенетической терапии.

Современные стратегии профилактики нейродегенеративных заболеваний, в том числе БП, предусматривают противодействие каскаду повреждающих событий, приводящих к дисфункции нейронов и гибели клеток. Несмотря на сообщения о нейропротекторных эффектах многих препаратов, продемонстрированных в клеточных культурах и экспериментах на моделях животных, только в нескольких клинических испытаниях была подтверждена их эффективность.

Что такое нейропротекция? Термин «нейропротекция» подразумевает фармакологические воздействия, приносящие долгосрочный положительный эффект вследствие благотворного влияния на этиологические и патогенетические механизмы развития заболевания, предупреждая тем самым развитие заболевания или его прогрессирование [1]. Цель нейропротекторных стратегий – предупреждение патологических каскадов, ведущих к дисфункции нейронов или гибели клеток. Нейропротекция может быть достигнута посредством:

- блокады глутаматных рецепторов, которые активируются при патологии;
- блокады определенных механизмов передачи сигналов, например, обусловленных митогенактивируемой протеинкиназой;
- ингибирования определенных ферментов, вырабатывающих токсины, например синтазы оксида азота, и вовлеченных в процессы реализации гибели клеток, например каспаз.

Часто из-за первичного повреждения активируются эндогенные защитные механизмы – феномен, наблюдаемый также в период прекодиционирования. Эти механизмы включают активацию антиоксидантных процессов и индукцию нейротрофинов. В терапевтических условиях нейропротекторы могут активировать или поддерживать эти эндогенные защитные механизмы. Нейропротекция также может быть достигнута за счет профилактических мероприятий, направленных на активацию эндогенных защитных механизмов, или поддерживающих метаболическую активность нейронов [2]. В связи с этим оптимальные терапевтические стратегии должны включать:

- раннее выявление обратимого или необратимого повреждения нейронов;
- высокую чувствительность и специфичность диагностических тестов;
- комплекс возможных методов лечения;
- способность замедлять, останавливать повреждение нейронов или улучшать их восстановление;
- безопасность в отношении риска развития серьезных нежелательных побочных эффектов.

Основным методом оценки возможности нейропротекторных лечебных воздействий является анализ результатов многоцентровых клинических исследований [3], успех которых зависит от дизайна и выбора

первичных и вторичных критериев оценки клинической эффективности. Для определения тяжести течения заболевания, характера развития и прогрессирования необходимы инструменты, позволяющие количественно оценить состояние неврологических функций и динамику заболевания. Для этого в исследованиях применяют многократные измерения в соответствии с клиническими шкалами. Такие шкалы являются частью утвержденных и стандартизированных протоколов (например, унифицированная шкала оценки симптомов болезни Паркинсона – UPDRS).

Валидированные шкалы позволяют исследовать и сравнить динамику заболевания у пациентов, получающих лекарственные препараты (нейропротекторы) или плацебо. Тем не менее течение большинства нейродегенеративных заболеваний у различных пациентов значительно отличается, что делает невозможным прямое сравнение эффективности лечения вследствие небольшого количества больных. Для нейродегенеративных заболеваний, в частности для болезней Паркинсона и Альцгеймера, вмешательство в установленное симптоматическое лечение (дофаминиметиками или ингибиторами ацетилхолинэстеразы соответственно) является важным сопутствующим фактором. Даже если согласно дизайну исследования контролируется применение этих препаратов, индивидуальная реакция на их введение и связанные с ними побочные эффекты могут влиять на результаты исследования [4, 6]. Наконец, некоторые препараты, очевидно, обладающие свойствами нейропротекторов, оказывают симптоматические эффекты, что не позволяет сделать окончательные выводы и влиять на результаты оценки в соответствии с клиническими шкалами [5, 8, 10]. Большое значение приобретает разработка эффективных и надежных биологических маркеров. В этой ситуации применение МРТ позволяет наблюдать за распространением и усилением процесса нейродегенерации и дать объективную оценку инвалидизации в клинических испытаниях. Однако биологические маркеры следует рассматривать в качестве средств подтверждения эффективности нейропротекторов в условиях клинических исследований, но не как альтернативу методам оценки клинической эффективности [5, 7].

Исследование DATATOP

Все существующие в настоящее время лекарственные и хирургические методы лечения БП носят симптоматический характер. Активные формы кислорода, вероятно, играют важную роль в патогенезе и прогрессировании гибели дофаминергических нейронов черной субстанции. Первое масштабное комплексное клиническое исследование применения антиоксидантов – DATATOP [9, 11-13]. Это одно из наиболее всесторонних комплексных клинических исследований по изучению возможности замедления нарушения функций, обусловленного нейродегенерацией. Первоначальные результаты показали, что применение ингибитора моноаминоксидазы типа В селегилина способно значительно замедлять прогрессирование нарушений функций у пациентов с ранней стадией БП. Однако положительный терапевтический эффект оказался недолгим и существенно не влиял на отдаленные исходы заболевания, такие как уменьшение количества побочных эффектов приема леводопы и

продолжительность жизни. Очевидно, что замедление прогрессирования инвалидизации было обусловлено слабым дофаминергическим эффектом селегилина. Применение антиоксиданта α -токоферола не способствовало замедлению темпов инвалидизации и увеличению продолжительности жизни. Примечательно, что продолжительность жизни пациентов, принявших участие в исследовании DATATOP, независимо от характера лечения не отличалась от таковой в контрольной группе, которую составляли люди без БП. У пациентов, на протяжении многих лет непрерывно принимавших депренил, чаще развивались дискинезии, но реже – нарушения инициации ходьбы по сравнению с теми, кто получал депренил эпизодически [11-12]. В настоящее время лечение селегилином рекомендуется для достижения симптоматических, но не нейропротекторных эффектов.

Агонисты дофамина

Не прекращается дискуссия по поводу того, способствуют ли леводопа и дофамин гибели дофаминергических нейронов вследствие образования активных форм кислорода в процессе аутоокисления дофамина. Несмотря на то что леводопа обладает токсичностью по отношению к дофаминергическим нейронам в культуре ткани или при добавлении в низких концентрациях, применение у крыс высоких доз леводопы при частичной денерации nigrostriарного пути не вызывает гибели клеток [14-18].

В качестве симптоматического лечения леводопа сочетается с агонистами дофаминовых рецепторов. Монотерапия агонистами дофаминовых рецепторов или их применение с леводопой в первые 3-5 лет увеличивает время наступления ассоциированных с леводопой дискинезий. Аналогичные данные были опубликованы в отношении прамипексола, ропинирола и каберголина [16, 17]. Агонисты дофаминовых рецепторов не только обеспечивали леводопасберегающий эффект при симптоматической терапии, но и оказывали собственный нейропротекторный эффект в экспериментах *in vitro* на животных. В качестве потенциальных механизмов, лежащих в основе фармакологических эффектов агонистов дофаминовых рецепторов, рассматривают устранение свободных радикалов и стимуляцию ауторецепторов, способствующих снижению интенсивности метаболизма дофамина и дофаминзависимой продукции активных форм кислорода.

Исследования, проведенные при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), доказали возможность замедления деградации маркеров стриарных дофаминергических нейронов при лечении агонистами дофаминовых рецепторов, что позволяет предположить их протекторный эффект в отношении дегенерации nigrostriарной системы [18-19].

Антиоксидантное лечение

Эксайтотоксичность и апоптоз считаются важными механизмами гибели клеток при БП. Антагонисты глутаматергических NMDA-рецепторов (амантадин, мемантин) на протяжении многих лет применяются для симптоматического и потенциально нейропротекторного лечения БП. Тем не менее клинические доказательства, позволяющие сделать окончательные выводы об их предполагаемых протекторных эффектах

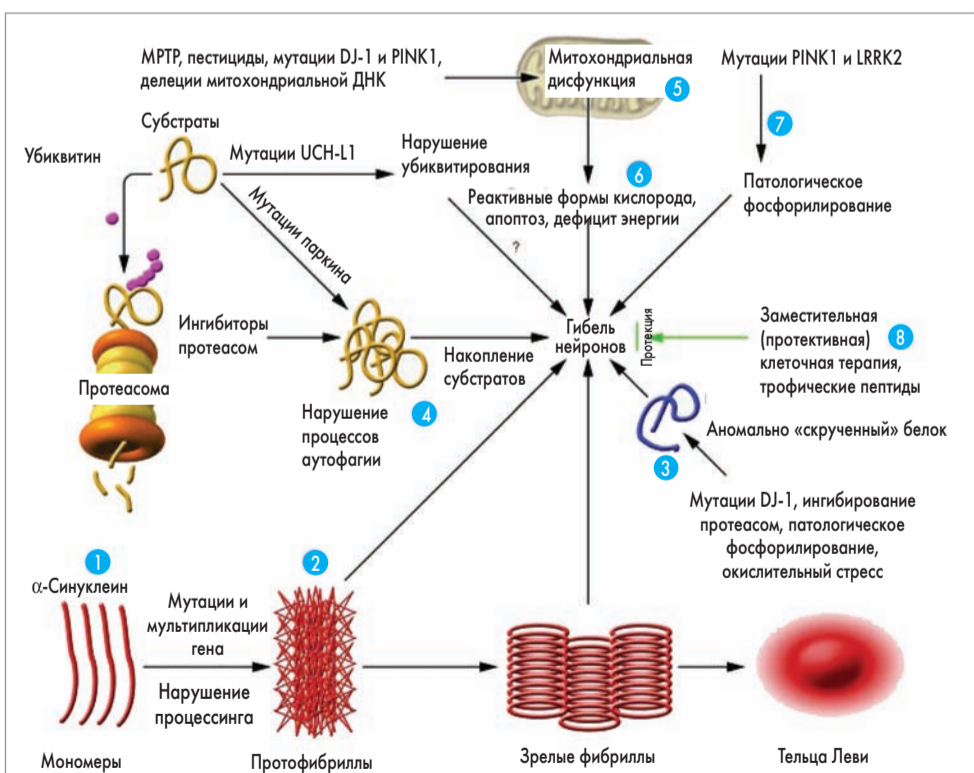


Рис. Молекулярная модель гибели дофаминергических нейронов и возможные уровни терапевтических вмешательств при БП (по J. Savitt et al., 2006) [44]

1 – инактивация гена (подавление экспрессии) и уменьшение уровня α -синуклина в клетке; 2 – ингибирование агрегации и/или процессинга α -синуклина; 3 – повышение активности лизосом и интенсивности аутофагии; 4 – расщепление патологических субстратов, повышение экспрессии паркина или активности протеасомного комплекса; 5 – улучшение функции митохондрий (коэнзим Q_{10} , экспрессия DJ-1 или PINK1); 6 – антиоксиданты и «сборщики» свободных радикалов; 7 – блокада активности LRRK2 с помощью ингибиторов киназы или повышение экспрессии PINK1; 8 – применение трофических факторов (GDNF и др.) и клеточной терапии для протекции или замещения «ранимых» нейронов.

в отношении дофаминергических нейронов и течения заболевания, отсутствуют.

Основываясь на положительных результатах применения рилузола в лечении бокового амиотрофического склероза [20, 21], было начато международное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование оценки влияния рилузола на прогрессирование БП (RP 54274X-320). После рандомизации пациенты с впервые диагностированной БП получали рилузол или плацебо. Первичными конечными точками эффективности лечения были увеличение времени до необходимости начала симптоматической терапии агонистами леводопы или агонистами дофаминовых рецепторов, многократная оценка по UPDRS и дофаминергическая функция, оцениваемая при помощи ПЭТ с 18F-ДОФА, на протяжении 2 лет. После того как анализ первичных конечных точек не выявил достоверных отличий между пациентами, получавшими рилузол или плацебо, исследование прекратили. К сожалению, исследование имеет существенный недостаток, характерный для большинства работ по изучению нейропротекторных эффектов терапии у пациентов с впервые диагностированной БП, — большинство пациентов на момент первого обращения уже получали симптоматическое лечение [22].

Клеточная трансплантация

За последнее десятилетие несколько исследований было проведено не с целью нейропротекции, а для обеспечения восстановления нейронов, чтобы доказать, что трансплантация зародышевых мезенцефальных стволовых клеток обеспечивает возможность альтернативного лечения пациентов с БП [23-26].

Сообщалось о хороших функциональных, морфологических и биохимических результатах, полученных в ходе небольших клинических наблюдений, проведенных при помощи ПЭТ и морфологических исследований *post mortem*. Однако двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования по изучению вопроса о том, является ли трансплантация фетальных дофаминергических клеток более эффективной по сравнению с ложнопериоперированными пациентами, показали, что некоторый положительный эффект достигается только у больных моложе 60 лет. Более того, у 15-56% пациентов развивалась дискинезия или дистония, которые сохранялись после отмены дофаминергических препаратов на протяжении ночи. Однако из-за методических недостатков результаты этих исследований не являются убедительными. Полученные данные свидетельствуют о том, что трансплантация эмбриональных дофаминергических клеток при БП в настоящее время ограничена не только малой доступностью донорских тканей и этическими вопросами, но и отсутствием функционального улучшения, особенно по сравнению с высокочастотной глубокой стимуляцией головного мозга [23-30]. До тех пор пока пересаженные стволовые клетки не будут полностью интегрированы в подкорковые узлы, эти выводы, очевидно, останутся неизменными. Следует выяснить, является ли трансплантация эмбриональных дофаминергических клеток в полосатое тело, а не в черную субстанцию перспективным лечебным подходом. Образование, пролиферация *ex vivo* и дифференциация эмбриональных стволовых клеток в дофаминергические нейроны смогут решить проблему ограниченной доступности донорских тканей [27], но, возможно, не приведут к лучшей функциональной интеграции клеток и

уменьшению нежелательных эффектов, таких как дискинезия и дистония.

Глубинная стимуляция головного мозга

Субталамическое ядро является ключевым элементом функционального контроля двигательной активности в подкорковых узлах [28-30]. Угнетение его активности подавляет симптомы БП у животных, а постоянная высокочастотная стимуляция оказывает аналогичный эффект у людей. Непосредственные и отдаленные результаты глубокой стимуляции головного мозга заключаются в медленно наступающем и стойком улучшении клинического состояния пациента, которое подобно эффекту применения леводопы. Вызванное стимуляцией снижение гиперактивности субталамического ядра может также оказывать нейропротекторный эффект и замедлять прогрессирование заболевания.

Кознзим Q₁₀

Недавно было завершено первое исследование перорального применения коэнзима Q₁₀, являющегося антиоксидантом и акцептором электронов в I и II комплексах митохондриальной электронтранспортной цепи [31-33]. Проводимое на протяжении 16 месяцев лечение коэнзимом Q₁₀ оказалось безопасным, при этом препарат хорошо переносился в дозах не более 1200 мг/сут. У больных, получавших коэнзим Q₁₀, темпы наступления нетрудоспособности замедлялись по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; наибольший эффект наблюдался при применении максимальных доз препарата. Кознзим Q₁₀ замедляет прогрессирование функциональных нарушений при БП, однако эти результаты предстоит подтвердить в ходе масштабного долгосрочного исследования. Так как уже наблюдались различия между группами на ранних стадиях исследования, необходимо принимать во внимание возможные симптоматические эффекты коэнзима Q₁₀ [32].

Перспективы нейропротекции при БП

В идеале стратегия нейропротекции должна быть реализована на ранней или даже пресимптоматической (латентной) стадии нейродегенеративного процесса, поскольку клинически манифестные формы БП связаны с гибелью 60-80% дофаминергических нигральных нейронов и соответствующим падением уровня дофамина в нигростриарных терминалях. Это еще раз подтверждает необходимость разработки адекватных биомаркеров БП (нейровизуализационных, нейрофизиологических, биохимических, молекулярно-генетических и др.), которые были бы информативными на ранних сроках болезни [34].

В 2003 году специальный комитет Национального института здоровья США рекомендовал список из 59 соединений, предложенных для тестирования в качестве потенциальных нейропротекторов при БП. Эти списки ежегодно обновляются, а анализ результатов соответствующих клинических испытаний регулярно публикуется подкомитетами Американской академии неврологии и Международного общества расстройств движений. В таблице представлен перечень некоторых наиболее значимых соединений, которые стали предметом изучения завершенных к настоящему времени исследований по нейропротекции при БП [35]. В связи с этим серьезного внимания заслуживают данные о позитивном модифицирующем влиянии на течение БП препаратов из группы ингибиторов MAO-B, прежде всего нового необратимого ингибитора MAO-B расагилина

(исследования TEMPO, ADAGIO). Предварительные результаты крупнейшего в паркинсонологии исследования ADAGIO (свыше 1100 больных из 129 центров 14 стран, наиболее современный дизайн с отсроченным стартом) свидетельствуют о достижении на фоне приема расагилина всех первичных и дополнительных конечных точек исследования и, по-видимому, дают основание говорить о замедлении темпа прогрессирования БП при длительности лечения 72 недели [36, 37]. Довольно перспективными при БП следует признать также данные других исследований коэнзима Q₁₀: возможный нейропротекторный эффект продемонстрирован для высоких доз препарата — до 2400 мг/сут, что требует повышения биодоступности его альтернативных форм и/или использования адекватных аналогов. В отношении целого ряда клинических испытаний [38, 39] заключение остается неоднозначным либо в связи с недостаточной длительностью и объемом исследования, либо из-за возможности альтернативных трактовок полученных результатов (например, исследуемые дофаминергические препараты могут оказывать прямое влияние на центральную фармакодинамику радиолгандов, поэтому данные ПЭТ и ОФЭКТ в качестве суррогатных маркеров оценки степени нейродегенерации при БП не могут считаться полностью адекватными).

Последние годы охарактеризовались разработкой и первыми попытками использования в эксперименте и клинике принципиально новых молекулярных подходов к нейропротекторной терапии нейродегенеративных заболеваний, в том числе БП [40-44]. Среди них можно назвать следующие.

- Пептидные факторы роста — GDNF и др. Опубликованы первые, хотя и не бесспорные данные о возможности получения определенного клинического эффекта при интравентрикулярной и особенно интрапулмональной инфузии GDNF у приматов с MPTP-индуцированным паркинсонизмом и у пациентов с БП. Еще больший интерес вызывают проводимые в настоящий момент клинические исследования эффективности доставки в мозг при БП (с помощью аденовирус-ассоциированного вектора) нейропротекторного гена неуртурина — аналога GDNF [40].

- Генно-терапевтические подходы к повышению экспрессии в мозге паркина, PINK1, DJ-1 и других белков, оказывающих антагонистическое действие в отношении α -синуклеинового фибриллогенеза и повышающих устойчивость митохондрий к проапоптотическому и окислительному стрессу [41]. Эти исследования находятся на стадии эксперимента (работы на трансгенных моделях БП).

- Клеточные или комбинированные генно-клеточные технологии. Интерес к нейротрансплантации при БП связан как с появлением новых перспективных источников клеточной терапии (например, прогениторных клеток обонятельного эпителия и др.), так и с новыми возможностями необходимой модификации фенотипа трансплантируемых клеток (попытки трансформации мезенхимальных стволовых клеток в направлении дофаминпродуцирующих нейронов с использованием особых условий культивирования или генно-инженерных технологий) [42].

- Препараты, повышающие экспрессию молекулярных шаперонов, активность протеасомного комплекса и интенсификацию процессов лизосомной аутофагии. Ряд соединений данного класса с успехом проходит активное тестирование на различных экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний, и начало соответствующих клинических исследований может прогнозироваться уже в ближайшие годы [43].

Таким образом, исследования в области терапевтической и превентивной нейропротекции при БП представляют в настоящее время чрезвычайно актуальный, перспективный и стремительно развивающийся раздел нейронаук, который находится лишь в самом начале становления.

Литература

1. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия/М. Бэр, ред. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. — 2011. — 429 с.
2. Shoulson I. Experimental therapies of neurodegenerative disorders: unmet needs// Science. — 1998. — № 282. — P. 1072-1094.

3. Suiter G., Steen C., De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials// Stroke. — 1999. — № 30. — P. 1538-1541.
4. Filippi M., Grossman R.I. MRI techniques to monitor MS evolution: the present and the future// Neurology. — 2002. — № 58. — P. 1147-1153.
5. Beal M.F. Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease// Ann. Neurol. — 2003; 53 (suppl. 3). — S. 39-47.
6. Marek K., Jennings D., Seibyl J.P. Dopamine agonists and Parkinson's disease progression: what can we learn from neuroimaging studies// Ann. Neurol., 2003, 53 (suppl. 3). — S. 160-166; discussion S. 166-169.
7. Jennings D.L., Tabamo R., Seibyl J.P., Marek K. In SPECT: investigating the effect of short-term treatment with Pramipexole or levodopa on [123I]?-cit and SPECT imaging// Mov. Disord., 2007, 22 (suppl. 16). — P. 143.
8. Marrish P.K. REAL and CALM: what have we learned? Mov. Disord. — 2003, 18. — P. 839-84.
9. Giladi N., McDermott M.P., Fahn S. et al. Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort// Neurology. — 2001, 56. — P. 1712-1721.
10. Shapira A.H. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease// Eur. J. Neurol. — 2009, 9 (suppl. 3). — P. 7-14.
11. Parkinson Study Group. Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease// Ann. Neurol. — 1998, 43. — P. 318-325.
12. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects requiring levodopa// Ann. Neurol. — 1996, 39. — P. 37-45.
13. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa// Ann. Neurol. — 1996, 39. — P. 29-36.
14. Nutty J.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa// Mov. Disord. — 2008, 23 (suppl. 3). — S. 580-584.
15. Schapira A.H. The clinical relevance of levodopa toxicity in the treatment of Parkinson's disease// Mov. Disord. — 2008, 23 (suppl. 3). — S. 515-520.
16. Irvani M.M., Haddon C.O., Cooper J.M. et al. Pramipexol protects against MPTP toxicity in human primates// J. Neurochem. — 2006, 96. — P. 1315-1321.
17. Gu M., Irvani M.M., Haddon C.O., Cooper J.M.// J. Neurochem. — 2004, 91. — P. 1075-1081.
18. Houser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinerole or levodopa// Mov. Disord. — 2007, 22. — P. 2409-2417.
19. Brooks D.L., Frey K.A., Marek K.L. et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease// Exp. Neurol. — 2003, 184, Suppl. 1. — P. 68-79.
20. Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N. et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis/Riluzole Study Group 1.1// Lancet. — 1996, 347. — P. 1425-1431.
21. Bensimon A., Lacomblez L., Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group// N. Engl. J. Med. — 1994, 330. — P. 585-591.
22. Shapira A., Hartman A., Agid Y. Treatment of Parkinson's disease// In: Parkinsonian Disorders in Clinical Practice. — 2009. — P. 40-60.
23. Marks W.J., Ostrem J.L., Verhagen L. et al. Safety and tolerability of intraputamenal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic PD: an open-label, Phase I trial// Lancet Neurol. — 2008, 7. — P. 400-408.
24. Okita K., Ichisaka T., Yamanaka S. Generation of germline-competent reduced pluripotent stem cells// Nature. — 2007, 448. — P. 313-317.
25. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors// Cell. — 2007, 131. — P. 861-872.
26. Roybon L., Hjalt T., Christophersen N.S. et al. Effects of differentiation of embryonic ventral midbrain progenitors by Lmx1a, Mx1, Ngn2 and Pitx3// J. Neurosci. — 2008, 28. — P. 3644-3656.
27. Bjorklund T., Morizane A., Kirik D., Brundin P. Future cell- and gene-based therapies for Parkinson's disease// In: Therapies of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders, Hallett M., Poewe W. (eds). — 2008. — P. 145-155.
28. Weaver F.M., Follett K., Stern M. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial// JAMA. — 2009, 301. — P. 63-73.
29. Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes// Mov. Disord. — 2006 (suppl. 14). — S. 290-304.
30. Mallet L., Schuppach M., N'Diaye K. et al. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behaviour// Proc. Natl. Acad. Sci., USA. — 2007, 104. — P. 10661-10666.
31. Gupta A., Dawson V.L., Dawson T.M. What causes cell death in Parkinson's disease?// Ann. Neurol. — 2008 (suppl. 2). — S. 3-15.
32. West A.B., Moore D.J., Biskup S. et al. Parkinson's disease associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity// Proc. Natl. Acad. Sci., USA. — 2005, 102. — P. 16842-16847.
33. Shultz C.W., Oakes D., Kreburtz K. et al. Effect of coenzyme Q10 in early Parkinson's disease: evidence of slowing of the functional decline// Arch. Neurol. — 2002, 59. — P. 1541-1550.
34. Shapira A.H. Treatment options in the modern management of Parkinson disease. Arch Neurol. — 2007; 64: 1083-8.
35. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease// Neurology. — 2009, 72, 21 (suppl. 4). — S. 14.
36. Olanow C.W., Rascol O. Early rasagiline treatment slows UPDRS decline in the ADAGIO delayed start study// Ann. Neurol. — 2008, 64 (suppl. 12). — S. 68.
37. Olanow C.W., Hauser R., Yankovic J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO Study): Rationale, design, and baseline characteristics// Mov. Disord. — 2008, 23. — P. 2194-2201.
38. The NINDS NET-PD Investigators. A randomized clinical trial of coenzyme Q10 and GPI-1485 in early Parkinson's disease// Neurology. — 2007, 68. — P. 20-28.
39. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic effects of co-enzyme Q10 in Parkinson's disease// Arch. Neurol. — 2007, 64. — P. 938-944.
40. Slevin J.T., Gerhardt G.A., Smith C.D. et al. Improvement of bilateral motor functions in patients with Parkinson's disease through the unilateral intraputamenal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor// J. Neurosurg. — 2005, 102. — P. 216-222.
41. Klein C., Grunewald A., Hedrich K. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes and phenotypes// Neurology. — 2006, 66. — P. 1129-1132.
42. Shapira A.H. Treatment options in the modern management of Parkinson's disease// Arch. Neurol. — 2007, 64. — P. 1083-1088.
43. Robinsztein D.C. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration// Nature. — 2006, 443. — P. 780-786.
44. Savitt J.M., Dawson V.L., Dawson T.M. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: molecules to medicine// J. Clin. Invest. — 2006, 116. — P. 1744-1754.

Таблица. Соединения, изучавшиеся в качестве потенциальных нейропротекторов при БП	
Класс препаратов	Соединения
Ингибиторы MAO-B	Селегилин, расагилин, лазабемид, сафинамид
Агонисты дофаминовых рецепторов*	Прамипексол, ропинирол
Антиоксиданты	Витамин E (α -токоферол), коэнзим Q10
Стимуляторы митохондриальной энергопродукции	Креатин, коэнзим Q ₁₀
Антиапоптотические препараты	Миноциклин, ТСН346, СЕР1347(КТ7515)
Антагонисты глутамата	Рилузол
Нейроиммунофилиновые лиганды	GPI-1046

* Возможны различные механизмы действия (антиоксидантный, антиапоптотический и др.).