

В то же время на сегодняшний день не разработана система психогигиены, психопрофилактики и психотерапии в комплексном лечении этих больных.

#### Литература:

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. – Москва. Медицина, 1993. – 399с.
2. Ю.В.Попов, В.Д.Вид. "Практический комментарий к 5-ой главе Международной классификации болезней МКБ –10". 1998.
3. А.Б. Леонова, О.Н. Чернышева. Психология труда и организационная психология: современное состояние и перспективы развития: Хрестоматия / – Москва: Радикс, 1995.
4. Л. Н. Артамонова, А. Б. Леонова Организационный стресс у сотрудников банка. – Вестник Московского университета. Сер. 14. ПСИХОЛОГИЯ. 2009. - N 1. - С. 39-52
5. Ильясов, С. М. О мотивации персонала коммерческого банка. Банковское дело 2010. № 4. - С.68-71

6. Т.В. Мураценко. Особенности личности банковских работников, подверженных и неподверженных эмоциональному выгоранию. TRN. Сот.иа 2010.

7. Е.В. Мирошник. Комплексный подход к диагностике и формированию эффективного «антистрессорного» поведения менеджеров компаний в кризисных условиях деятельности. Современные проблемы психологического консультирования и психотерапии. НОЧУ ВПО «Институт гуманитарного образования и информационных технологий». Материалы всероссийской межвузовской научной конференции. Москва. 2010. с.94-99

8. Д.М. Менделевич, Г.В. Орлов, К.К. Яхин. Препринципальные психические расстройства у банковских служащих. Практическая медицина, 2009, №38, с.60-62

9. Орлов Г.В. Влияние условий труда банковских служащих на состояние их психического здоровья. Практическая медицина, 2009, № 06

10. Н.В.Самойкина. Искусство управления персоналом банка. Москва. Русская деловая литература. 1997.

### ФАКТОРИ РИЗИКУ І КЛІНІЧНА СТРУКТУРА НЕВРОТИЧНИХ, СОМАТОФОРМНИХ І ПОВ'ЯЗАНИХ З СТРЕСОМ РОЗЛАДІВ СЕРЕД РОБІТНИКІВ БАНКУ

(огляд літератури)

М. А. Соловьева

Дана стаття присвячена специфіці діяльності працівників банківських організацій. В ній торкаються питання актуальності проведення психологічних досліджень серед банківських працівників у зв'язку із великим психоемоційним навантаженням персоналу і впливом на них численних стрес-факторів. В статті містяться результати дослідження літературних джерел, проведеного з метою виявлення основних груп стрес-факторів в професійній діяльності співробітників банку, а також виникаючих внаслідок цього психічних порушень.

**Ключові слова:** стрес-фактори, психогігієна, психопрофілактика, психотерапія, лікування, працівники банку

### RISK FACTORS AND CLINICAL STRUCTURE OF NEUROTIC, SOMATOFORM DISORDERS AND DISORDERS CONNECTED WITH STRESS AMONG BANK STUFF

(literature review)

M.A. Solovjova

This article observes the specific of activity of employees of banking organization. It touches the questions of activity of providing psychology researches in bank structures because of the great psychological and emotional stress of staff and the influence of the lot of stress factors on them. This article consist of results of literary sources research provided with the arm to find main groups of stress factors in professional activity of bank employees and also the mental health problems appeared in accordance with this factors.

**Keywords:** stress factors, mental hygiene, psycho prophylaxis, psychotherapy, treatment, employees of banking organization

УДК 612.015.1:577.152.087

Л.В. Степанко

### ГЕНЕТИЧНІ ТА МІТОХОНДРІАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури)<sup>1</sup>

Львівський національний медичний університет

**Ключові слова:** нейродегенеративні захворювання, клітинна смерть, функції мітохондрій

Збільшення тривалості життя громадян економічно розвинених країн зумовило появу і різке загострення нових медико-соціальних проблем. В першу чергу слід відзначити різке зростання кількості хворих похилого і старечого віку, що страждають нейродегенеративними захворюваннями (НДЗ). Повідомляється також, що частота цих захворювань з часом зростатиме, тому дослідження механізмів розвитку даної групи захворювань, та розробка і впровадження ефективних засо-

бів їх лікування є надзвичайно актуальним для сучасної медицини [Левин О.С., 2003].

Аналіз даних літературних джерел свідчать, що частота поширення паркінсонізму в країнах Європи та США складає в середньому 65-187 пацієнтів на 100 тис населення, в той час як в віці 70-79 років цей показник досягає 300-1800 чоловік [Каменецкий В.К.,1995; Левин О.С., 2003; Wu J.C, 2000]. В США хвороба Альцгеймера (ХА) займає четверте місце

<sup>1</sup> Стаття публікується в авторській редакції

(3-69:1000 чоловік) серед причин смерті населення. В світі на 2000 р. було зареєстровано понад 12 млн. хворих із ХА, а до 2050 року дослідники прогнозують різке зростання кількості хворих майже до 100 млн., тобто захворюваність населення може досягти рівня епідемії [., 2006].

При нейродегенеративних захворюваннях (НДЗ) вмикаються і діють різноманітні ендопатогенні механізми, що “запускають” механізми клітинної смерті, незважаючи на те, що загибель клітин може бути обумовлена і дією гетерогенних екзогенних факторів.

Характер та масштаб розвитку дегенеративних процесів в головному мозку можливо дослідити на прикладах розвитку різних НДЗ та форм деменції (Табл.1).

При хворобі Гентінгтона однією із основних морфологічних ознак розвитку невропатології є значне в кількісному відношенні накопичення в нейронах протеїнових депозитів. Ці новоутворення формуються із білка гентінгіна, що в нормі забезпечує блокування NMDA-рецепторів. Мутації, що виникають у відповідному гені, спричинюють порушення регуляції кальцієвих каналів, гіперчутливість до впливу збуджуючих нейромедіаторів (глутамату, аспартату) та розвитку ексайтотоксичності. При цьому патологічно некомпетентні протеїни накопичуються в цитоплазмі нейронів у вигляді обмежених протеїнових депозитів [Sun Y., 2001]. Відомо, що при деяких формах хвороби Гентінгтона у хворих відзначається гіперекспресія NMDA-рецепторів, що спричинює їх гіперчутливість до глутамату. Порушення іонного

транспорту клітин, викликане мітохондріальною дисфункцією, індукує зниження синтезу молекул АТФ, зміну функціонування аксодендритних синапсів та загибель нейронів [Fan M.M., 2007].

При хворобі Паркінсона також був визначений розвиток гіперчутливості дофамінових рецепторів нейронів до впливу глутамату. При цьому відбувається порушення функціонування комплексу1 та NADH-цитохром-С-редуктази мітохондрій, швидке утворення вільних радикалів, що викликає дегенерацію нейронів [Blandini F., 1996]. В цих умовах було встановлено, що в нейронах збільшується рівень протеїнів, які при хворобі Паркінсона суттєво впливають на функціонування мітохондрій. Так, один із них - паркін (Parkin) активує механізми елімінації ушкоджених мітохондрій шляхом регуляції механізмів мітофагії. Одночасно з цим в ушкоджених нейронах інший протеїн пінк1 (-Pink1) забезпечує функціонування мітохондрій шляхом фосфорилування паркіну, викликаючи швидку його інактивацію [Pridgeon J.W., 2007; Chen H., 2009].

Результати нейрогенетичних досліджень свідчать, що в механізмах розвитку ХА впливають декілька основних генетичних порушень [Roses A., 2006]. Для сімейних форм із раннім початком хвороби (найчастіше у віці 40-55 років) характерним є аутосомно-домінантний тип успадкування, при виявленні якому причиною розвитку ХА є мутації декількох генів, і цей тип має місце у 10% хворих. При більш рідкісних сімейних типах хвороби із пізнім початком розвитку патології (-після 65 років) тип успадкування є олігогенний (із

Таблиця 1

## Нейродегенеративні захворювання, локалізація розвитку нейродегенеративних процесів

Локалізація нейродегенеративних процесів в ЦНС	Діагноз захворювання
Коркова	Хвороба Альцгеймера
	Лобно-скронева лобарна дегенерація
	Алкогольна енцефалопатія
Підкоркова (переважно)	Прогресуючий надядерний параліч
	Хвороба Гентінгтона
	Хвороба Паркінсона
	Мультиінфарктна деменція
Корково-підкоркова (змішана)	Деменція з тільцями Леві
	Корково-базальна дегенерація
	Судинна деменція
Мультифокальна	Хвороба Крейцфельда-Якоба

головною мутацією в одному, або декількох генах, модифікованих ефектом в інших).

Встановлено три гена, пов'язаних із розвитком сімейних форм ХА. На 21-й хромосомі локалізуються ген амілоїдного попередника (в-APP), на 14-й – ген пресенилін-1 (PSN-1), а на 1-й хромосомі – ген пресенилін-2 (PSN-2). Відповідні носії мутацій в гені APP зустрічаються в 3-5% всіх родин із пресенильним типом захворювання. Успадкування у цих родинах відбувається, як зазначалось вище, по аутосомно-домінантному типу.

Мутації в гені PSN-1 пов'язані в 60-70% випадках із розвитком ранніх (пресенильних) родинних форм ХА [Рязанская Н., 1999]. І, нарешті, мутації в гені PSN-2 зустрічаються рідко і встановлені в італійських сім'ях та родинах поволжських німців. Мутації в гені PSN-1 характеризуються повною пенетрантністю і обов'язково клінічно маніфестуються у віці від 30 до 50 років. Мутації в гені PSN-2 характеризуються значно меншою пенетрантністю, пов'язані із розвитком більш рідких ранніх та пізніх родинних форм ХА.

Доведено, що мутації в гені попередника білка амілоїду (в-APP) спричиняють надлишкове утворення в-амілоїду, з якого в клітинних утвореннях мозку формуються сенильні (амілоїдні) бляшки. в-амілоїд являється продуктом протеолізу високомолекулярного білку в-APP, але виключно генетично індукована гіперпродукція в-амілоїду, або збільшення його молекул за рахунок приєднання додатково двох амінокислот призводить до патологічного посиленого утворення окремих молекул та амілоїдних бляшок, оскільки довгі пептиди агрегуються значно частіше, ніж короткі його форми [Lewis J., 2001; Gotz J., 2001; Hardy J., 2002; Selkoe D.J., 2002].

Утворення та накопичення амілоїду в області розташування нейронів при хворобі Альцгеймера вважається результатом глутаматної ексайтотоксичності [Mattson M.P., 2004]. Встановлено, що в-амілоїд набуває форму в-складчастих структур мембран нейронів, формуючи, таким чином, структури, подібні іонним каналам [Mirzabekov T.A., 1996; Quist A., 2005; Danzer K.M., 2007; Tsigelny I.F., 2008]. В окремих дослідженнях було показано, що пептиди амілоїду можуть потрапляти до мітохондрій і накопичуватись в них. Вважається, що амілоїд транспортується в мітохондрії в результаті порушеного транспорту інших мітохондріальних білків [Caspersen C., 2005; Hansson Petersen S.A., 2008]. Потрапляючи до мітохондрій в-амілоїд спричинює відкриття мембранних пор, порушує регуляцію транспорту кальцію не лише в цих органелах, але і супроводжується їх набряканням та дегенерацією нейронів [Canevari L., 2004; Reddy P.H., 2008]. Ці дані свідчать про те, що мітохондрії відіграють важливу роль в механізмах нейрональної ексайтотоксичності. В нормі вони приймають участь в регуляції кальцієвого гомеостазу, а при патологічній нейрональній дисфункції є головними продуцентами вільних радикалів. Відомо також, що навіть при незначному підвищенні концентрації кальцію в цитоплазмі нейронів мітохон-

дрії накопичують ці іони у власному матриксі, проте при ексайтотоксичності відбувається деполаризація мембран цих органел, що викликає порушення механізмів окисного фосфорилування [Duchen M.R., 2000]. Одночасно було встановлено, що застосування деяких інгібіторів ензимів (наприклад, інгібіторів сукцинатдегідрогенази) зменшує інтенсивність розвитку дегенерації нейронів [Calabresi P., 2001]. Продовжуючи цю думку слід наголосити, що в результаті порушень кальцієвого гомеостазу активуються білки, що фосфорилують тау-білок, викликаючи дестабілізацію і дезорганізацію утворення мікротрубочок нейронів. Розпад мікротрубочок та накопичення тау-протеїнів морфологічно проявляється у вигляді накопичення нерозчинних нейрональних цитоплазматичних депозитів. Таким чином, в патогенезі хвороби Альцгеймера можна визначити одночасну активацію декількох патологічних шляхів внутрішньоклітинного накопичення іонів кальцію, що при досягненні критичних концентрацій викликає дегенерацію нейронів в умовах супутнього енергетичного дефіциту [Reddy P.H., 2008]

Судинні деменції (СД) складають від 11% до 45% від загальної кількості випадків деменції. При судинній деменції виявляють ряд клінічних ознак, що мають диференційно-діагностичне значення: наявність в анамнезі вказівок на артеріальну гіпертензію, епізоди гострих порушень мозкового кровообігу із розвитком афатичних, агностичних та апрактичних розладів, наявність рухових порушень у вигляді окремих парезів та паралічів, порушень чутливості, вогнищевих неврологічних симптомів, псевдобульбарного синдрому, гіперкінезії та розвитку паркінсонізму [Волошина Н.П., 1997]. Судинна деменція, обумовлена розвитком одного або декількох інфарктів мозку, складає 5-10% від загальної кількості деменцій. Симптоматика СД клінічно проявляється і прогресує за умов, коли об'єм ішемічно пошкодженої тканини досягає критичних розмірів, або уражається функціональна значимі ділянки мозку. Відомо також, що майже 40% випадків змішаних типів деменцій виникає безпосередньо після розвитку інсультів (постінсультна деменція). Класифікація форм судинної деменції здійснюється в залежності від проявів патогенетичних та етіологічних факторів [Медведев А.В., 1999].

1. Мультиінфарктна деменція. Обумовлена розвитком великих, або середніх і множинних інфарктів, переважно цереброкортикальних, що виникають при тромбоемболії артеріальних церебральних судин великого діаметру.

2. Деменція, що обумовлена поодинокими інфарктами, що розвиваються в стратегічно і життєво важливих клітинних утвореннях мозку. Розвивається внаслідок ураження невеликих за об'ємом, або поодинокими інфарктами коркових та підкоркових структур головного мозку (кутова звивина, таламус, гіпокамп).

3. Енцефалопатія Бінсвангера (субкортикальна атеросклеротична енцефалопатія, САЕ). Належить до групи мікроангіопатичних деменцій, і включає зміни в

мозку, пов'язані із дифузною демієлінізацією семио-вального центру, розвитком астроцитарного гліозу, мікрокист в підкоркових ділянках головного мозку. При розвитку САЕ відмічається патоморфологічні зміни, та виражений гіаліноз коркових судин, що забезпечують кровопостачання клітинних утворень підкоркові області, формування криброзних порожнин навколо судин. Понад 80% випадків САЕ дебютують у віці 50-70 років. Клінічна картина хвороби характеризується повторними перехідними порушеннями мозкового кровообігу і розвитком т.зв. малих інсультів. В клінічній картині переважають зворотні геміпарези, моторні гемісимптоми, латеральна нерівномірність рефлексів та акінезія. Відмічаються також деякі стійкі неврологічні розлади, притаманні паркінсонізму і в, першу чергу, т.зв. магнітна хода, спостерігаються виражені емоційні розлади, що досягають рівня насильницького плачу, або сміху, дизартрії, порушення контролю сечовипускання. Близько 2/3 випадків мнестико-інтелектуального зниження спостерігається у пацієнтів вже на початку розвитку хвороби, спостерігаються епілептичні напади. Патопсихологічні та неврологічні розлади при САЕ незворотні та стрімко прогресуючі, хоча досить часто у хворих спостерігаються періоди тривалої стабілізації.

Окремою нозологічною одиницею вважається CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts And Leukoencephalopathy), що розвивається при мутації генів 19 хромосоми. Ця церебральна патологія характеризується формуванням лакунарних інфарктів у осіб 40-50 років та поступовим розвитком деменції [Leys D., 2001; Roman G.C., 2002].

Таким чином генетично і метаболічно детерміновані нейродегенеративні захворювання ЦНС обумовлені двома основними групами мутацій: генів мітохондріальної ДНК та ядерної ДНК, що кодують білки для

функціонування мітохондрій (Табл. 2).

Розглянемо детальніше менш поширені в нашій популяції і отже маловідомі вітчизняним фахівцям НДЗ. Однією із найбільш досліджених НДЗ мітохондріального генезу вважається MELAS-синдром [Pavlikis S.G., 1984]. В США зареєстровано приблизно 200000 хворих із діагностованим захворюванням. Встановлено, що MELAS синдром розвивається при виникненні мутації в тРНК до лейцину та існуванні ряду інших мутацій [Goto Y., 1991]. Першими симптомами захворювання є геміпарези, кортикальна дисфункція, енцефаломаліяція та деякі інші, що проявляються вже в 10-ти річному віці [Tau S.H.K., 2006]. Клінічна картина MELAS синдрому характеризується розвитком енцефалопатії, частими головними болями, симптомами, що виникають при церебральному інсульті (геміпарези, геміанаксія, зорова атрофія, сенсорні порушення, кортикальні розлади, периферійна нейропатія і атаксія і, навіть, психотичні розлади). Геміпарези відмічають у 22-83% хворих [Hirano M., 1994]. Починаючи з 29 років у цих хворих реєструють появу зорових галюцинацій (44%), афазію, фотофобію, психоз [Iizuka T., 2003b]. Головний біль може бути односторонній, або білатеральний, пульсуючий. При фокальному ураженні головного мозку в 69% хворих спостерігається розвиток епілепсії [Veggiotti P., 1995]. При MELAS синдромі у пацієнтів розвивається прогресуюча деменція, інсультподібні епізоди, при цьому встановлено наявність високого вмісту молочної кислоти в цереброспінальній рідині [Hirano M., 1994]. За цих константно зберігаючи умов лактоацидозу при MELAS синдромі в базальних гангліях відмічаються процеси інтенсивної кальцифікації, що розвиваються досить активно, симетрично та, зазвичай, безсимптомно. При цьому в головному мозку розвивається процеси фокальна дегенерація з подальшим розвитком атрофії тім'яної та потиличної

Таблиця 2

Характеристика НДЗ, що обумовлені індукованою мітохондріальною патологією.

Нозологічні форми церебральної патології	Статистика (1:кількість населення)
Мітохондріальна лактатацидозна енцефалопатія, (MELAS)	1:10000 - 1:13000
Хвороба Лі (Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy, SNEM)	200000 (в США)
Атаксія Фредріха	1:50000 - 1:100000
Синдром Алпера	1:100000 - 1:250000

долей мозку, рідше зустрічається мозочкова та спиноцеребральна форми дегенерації [Geldof K., 2007]. Атрофія мозку супроводжується розвитком інсультподібних епізодів, в окремих випадках ці процеси супроводжується розвитком вірусної, тобто герпетичної енцефалопатії та гострого геморагічного інсульту [Valanne L., 1996; Sue C.M., 1998].

Одну із ключових ролей в розвитку MELAS нейродегенерації займає різке порушення процесів окисного фосфорилування. Генетично обумовлені порушення функціонування мітохондріальних електронтранспортних ланцюгів спричинюють зниження активності нейронального енергетичного метаболізму (в першу чергу окисного фосфорилування АДФ), процесів церебральної гемодинаміки [Watanabe Y., 1998; Molnбr M.J., 2000]. Найбільш суттєве зниження активності процесів енергетичного метаболізму та накопичення недоокиснених продуктів обміну (лактату) реєструється в тім'яній та потиличній долях цереброкортексу. Лактат-ацидозний стан загострює мітохондріальну дисфункцію нервових клітин та прискорює процеси нейродегенерації [Kaufmann P., 2004].

Після розвитку кальцифікованих депозитів в області базальних гангліїв до патологічного процесу залучається нова кора великих півкуль головного мозку, розвиваються ламінарний та псевдоламінарний некроз та супутній їм дифузний цереброкортикальний гліоз. В білій речовині мозку (особливо в субкортикальних ділянках) відбувається ушкодження і розвиток дегенеративних процесів в нервових волокнах, фіброзного гліозу. В деяких випадках порушення гематоенцефалічного бар'єру спричинюють додаткову деструкцію судинних сплетінь шлуночків мозку [Fujii T., 1990].

Іншим мітохондріально патогенетично детермінованим НДЗ є синдром Алпера [Water N.J., 2007]. Причиною виникнення цього захворювання вважаються мутації генів, що кодують мітохондріальний ензим ДНК-полімераза- $\gamma$ . Дефект цього фактору супроводжується дефіцитом синтезу ферментів, зниженням їх активності, що супроводжується порушенням функціонування електронтранспортного ланцюгу нейрональних мітохондрій [Gordon N., 2006]. Ці зміни вже у дітей раннього віку (починаючи з 3 років) увиникають розвиток атрофії цереброкортексу, мозочку та базальних гангліїв, набряк тканини мозку, відмічається поява ішемічно уражених зон мозку та розвиток епілепсії. В деяких випадках спостерігається виникнення астроцитом в зоровій корі великих півкуль мозку. Досить часто симптоматика цього захворювання нагадує або подібна до MELAS синдрому. Лікування хворих на цей час виключно симптоматичне, а перебіг захворювання характеризується високою летальністю і спостерігається в молодому віці [Hasselmann O., 2010; Compton A.G., 2011].

При атаксії Фрідрейха виникає мутація гену мітохондріального білка фратаксину. Це, в свою чергу, індукує накопичення в мітохондріях нейронів іонів заліза в цереброкортексі, мозочку, зубчастому ядрі та

мості. Ці порушення клітинного гомеостазу спричиняють розвиток окислювального стресу, а в подальшому - нейродегенеративних процесів, що особливо інтенсивно прогресують в спиноцеребральних та кортикоспінальних трактах, оптичній корі великих півкуль мозку, і, особливо, пірамідних нейронів Беца [Gova L., 1999; Koerpen A.H., 1999; Richardson D.R., 2003]. При цій патології також встановлено збільшення кальцієвого транспорту і накопичення іонів кальцію в нейронах. Застосування антагоністів кальцієвих каналів (наприклад, верапамілу) зменшує прояви епілепсії при атаксії Фрідрейха [Wildburger N.C., 2009].

Причиною розвитку хвороби Лі (Leigh's disease) є мутація в генах цитохром-С-оксидази, що в майбутньому викликає розвиток дегенеративних процесів в базальних гангліях, цереброкортексі і мозочку, супроводжується дегенерацією нервових волокон, розвитком спонгіозу та гліозу. При спиноцеребральній атаксії 6 типу спостерігається генетично детерміноване порушення провідності Р та Q кальцієвих каналів клітин Пуркін'є, що викликає дегенерацію нейронів [Piedras-Renteria E.S., 2001; Matsuyama Z., 2004; Watase K., 2008].

#### ВИСНОВКИ

Стале порушення іонного гомеостазу нейронів при різних нейродегенеративних захворюваннях спричиняє і посилює прояви мітохондріальної дисфункції, що супроводжується порушенням функціонування інших внутрішньоклітинних органел. При цьому відбувається збільшення кількості окисдантних молекул (вільних радикалів) та зростає дефіцит АТФ. Вже на початкових стадіях НДЗ спостерігається мітохондріальна альтерація, що супроводжується патоморфологічними змінами в дендритах, що в подальшому призводить до розвитку патопсихологічних розладів. У зв'язку із цим пошук нових лікувальних засобів і реабілітаційних підходів з метою корекції іонних порушень у хворих на деменцію та НДЗ, розробка принципів відновної терапії, що застосовуються на етапах стаціонарного і реабілітаційно відновного лікування, та має велике практичне, соціально-економічне значення.

#### Література:

1. Каменецкий В.К. Паркинсонизм/ В.К. Каменецкий. СПб., 1995.- 215с.
2. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: автореф. дис. д-ра мед. наук/ О.С. Левин М., 2003.- 36 с.
3. Wu J.C., Iacono R., Ayma M., et al. Correlation of intellectual impairment in Parkinson's disease with FDG PET scan // *Neuroreport*. 2000. - Vol. 1, N 10. - P.2139-2144.
4. Sun Y, Savanenin A, Reddy PH, Liu YF: Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of N-methyl-D-aspartate receptors via post-synaptic density // *J. Biol. Chem.* - 2001. - Vol, 276. - P. 24713-24718.
5. Fan MM, Raymond LA: N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease // *Prog Neurobiol* - 2007. - Vol. 81. - P.272-293.
6. Blandini F, Porter RH, Greenamyre JT: Glutamate and Parkinson's disease // *Mol. Neurobiol.* - 1996. - Vol. 12. - P. 73-94.
7. Pridgeon J.W., Olzmann J.A., Chin L.S., Li L. PINK1 protects aga-

- inst oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. - *PLoS Biol.* - 2007. - Vol. 5. - P. e172.
8. Chen H., Chan D.C. Mitochondrial dynamics-fusion, fission, movement, and mitophagy-in neurodegenerative diseases // *Hum Mol Genet.* - 2009. - Vol. 18. - P. 169-176.
  9. . On the discovery of the genetic association of Apolipoprotein E genotypes and common late-onset Alzheimer disease // - 2006. - Vol. 9(3 Suppl). - P. 361-366.
  10. Рязанская Н., Дворянчиков Г., Григоренко А., Погаев Е. Полиморфизм в 5'-области пресенилина 2 (PS2). Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии. М.: НЦПЗ РАМН, 1999 - С. 129-130.
  11. Lewis J., Dickeson D.W., Lin Wen-Lang, Chisholm L., Corral A., Jones G., Yen S.-H., Sahara N., Skipper L., Yager D., Eckman C., Hardy J., Hutton M., McGowan E. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant Tau and APP // *Science.* - 2001. - № 5534. - P. 1487-1491.
  12. Gotz J., Chen F., Van Dorpe I., Nitsch R.M. Formation of neurofibrillary tangles in P301L Tau transgenic mice induced by A $\beta$ 42 fibrils // *Science.* - 2001. - N. 5534. - P. 1491-1495.
  13. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science.* - 2002. - N. 5580. - P. 353-356.
  14. Selkoe D.J. Alzheimer's disease is a synaptic failure // *Science.* - № 5594. - P. 789-791.
  15. Mattson MP: Pathways towards and away from Alzheimer's disease // *Nature.* - 2004. - Vol. 430. - P. 631-639.
  16. Mirzabekov TA, Lin MC, Kagan BL: Pore formation by the cytotoxic islet amyloid peptide amylin // *J Biol Chem.* - 1996. - Vol. 271. - P. 1988-1992.
  17. Quist A, Doudevski I, Lin H, Azimova R, Ng D, Frangione B, Kagan B, Ghiso J, Lal R: Amyloid ion channels: a common structural link for protein-misfolding disease // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2005. - Vol. 102. - P. 10427-10432.
  18. Danzer K.M., Haasen D., Karow A.R., Moussaud S., Habeck M., Giese A., Kretzschmar H., Hengeler B., Kostka M: Different species of alpha-synuclein oligomers induce calcium influx and seeding // *J Neurosci.* - 2007. - Vol. 27. - P. 9220-9232.
  19. Tsigelny I.F., Crews L., Desplats P., Shaked G.M., Sharikov Y., Mizuno H., Spencer B., Rockenstein E., Trejo M., Platoshyn O., Yuan J.X., Masliah E. Mechanisms of hybrid oligomer formation in the pathogenesis of combined Alzheimer's and Parkinson's diseases // *PLoS ONE.* - 2008. - Vol. 3. - P. e3135.
  20. Caspersen C, Wang N, Yao J, Sosunov A, Chen X, Lustbader JW, Xu HW, Stern D, McKhann G, Yan SD: Mitochondrial A $\beta$ : a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. // *FASEB J* - 2005. - Vol. 19. - P. 2040-2041.
  21. Hansson Petersen CA, Alikhani N, Behbahani H, Wiehager B, Pavlov PF, Alafuzoff I, Leinonen V, Ito A, Winblad B, Glaser E, Ankarcrona M: The amyloid beta-peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2008. - Vol. 105. - P. 13145-13150.
  22. Canevari L, Abramov AY, Duchen MR: Toxicity of amyloid beta peptide: tales of calcium, mitochondria, and oxidative stress // *Neurochem Res.* - 2004. - Vol. 29. - P. 637-650.
  23. Reddy PH, Beal MF: Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease // *Trends Mol Med.* - 2008. - Vol. 14. - P. 45-53.
  24. Duchen MR: Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death // *J Physiol.* - 2000. - Vol. 529(Pt 1). - P. 57-68.
  25. Calabresi P, Gubellini P, Picconi B, Centonze D, Pisani A, Bonsi P, Greengard P, Hipskind RA, Borrelli E, Bernardi G: Inhibition of mitochondrial complex II induces a long-term potentiation of NMDA-mediated synaptic excitation in the striatum requiring endogenous dopamine // *J Neurosci.* - 2001. - Vol. 21. - P. 5110-5120.
  26. Волошина Н.П. Дементирующие процессы головного мозга. — Харьков: Основа, 1997. — 184 с.
  27. Медведев А. В. Сосудистые заболевания головного мозга // *Руководство по психиатрии / Под ред. А. С. Туганова. М., 1999. Т. 2. С. 129-146.*
  28. Leys D., Henon H., Pasquier F. The role of cerebral infarcts in vascular dementia // *In. Research and practice in Alzheimer's disease. Vol. 5,* 2001. - P. 123-128.
  29. Roman G.C. The role of cholinesterase inhibition in the treatment of vascular dementia // *Second International Congress on Vascular Dementia (Salzburg, Austria, January 24-27, 2002).* - P. 1.
  30. Pavlakis, SG, Phillips, PC, Dimauro, S, De Vivo, DC, Rowland, LP. (1984) Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neuro.* 16: 481-488.
  31. Goto, Y, Nonaka, I, Horai, S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) // *Biochim Biophys Acta.* - 1991. - Vol. 1097. - P. 238-240.
  32. Tay S.H.K., Nordli D.R.; Bonilla E., Null E. Aortic Rupture in Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes // *Arch Neurol.* - 2006. - Vol. 63. - P. 281-283.
  33. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and Stroke like episodes (MELAS): current concepts. // *J Child Neurol.* - 1994. - Vol. 9. - P. 4-13.
  34. Iizuka T, Sakai F, Kan S., Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS // *Neurology.* - 2003b. - Vol. 61. - P. 1238-1244.
  35. Veggiotti P., Colamaria V., Dalla Bernardina B., Martelli A., Mangione D., Lanzi G. Epilepsia partialis continua in a case of MELAS: clinical and neurophysiological study // *Neurophysiol Clin.* - 1995. - Vol. 25. - P. 158-166.
  36. Geldof K., Ramboer K., Goethals J.-M., Verhaeghe L. CT and MRI appearance of mitochondrial encephalopathy // *JBR-BTR.* - 2007. - Vol. 90. - P. 288-289.
  37. Valanne L, Paetau A, Suomalainen A, Ketonen L, Pihko H. Laminar cortical necrosis in MELAS syndrome: MR and neuropathological observations // *Neuropediatrics.* - 1996. - Vol. 27. - P. 154-160.
  38. Sue C.M., Crimmins D.S., Soo Y.S., Pamphlett R., Presgrave C.M., Kotsimbos N., Jean-Francois M.J., Byrne E., Morris J.G. Neuroradiological features of six kindreds with MELAS tRNA(Leu) A3243G point mutation: implications for pathogenesis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 1998. - Vol. 65. - P. 233-240.
  39. Watanabe Y., Hashikawa K., Moriwaki H., Oku N., Seike Y., Kodaka R., Ono J., Uehara T., Kusuoka H., Nishimura T. SPECT findings in mitochondrial encephalomyopathy // *J Nucl Med.* - 1998. - Vol. 39. - P. 961-964.
  40. Molnár M.J., Valikovic A., Molnár S., Tron L., Dioszeghy P., Mechlér F., Gulyas B. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders // *Neurology.* - 2000. - 55. - P. 544-548.
  41. Kaufmann P., Shungu D.C., Sano M.C., Jhung S.; Engelstad K., Mitis E., Mao X., Shanske S., Hirano M., DiMauro S., De Vivo D.C. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS // *Neurology.* - 2004. - Vol. 62. - P. 1297-1302.
  42. Fujii T., Okuno T., Ito M., Motoh K., Hamazaki S., Okada S., Kusaka H., Mikawa H. CT, MRI, and autopsy findings in brain of a patient with MELAS. // *Pediatr Neurol.* - 1990. - Vol. 6. - P. 253-256.
  43. Water N.J., C M Verity, R G Will, G Devereux, and L Stellitano. // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* - 2004. - Vol. 75. - P. 910-913.
  44. Gordon N. Alpers syndrome: progressive neuronal degeneration of children with liver disease // *Developmental Medicine & Child Neurology.* - 2006. - Vol. 48. - P. 1001-1003.
  45. Hasselmann O., Blau N., Ramaekers V.T., Quadros E.V., Sequeira J.M., Weissert M. Cerebral folate deficiency and CNS inflammatory markers in Alpers disease // *Molecular Genetics and Metabolism.* - 2010. - Vol. 99. - P. 58-61.
  46. Compton A.G., Troedson C., Wilson M., Procopis P.G., Li F.Y., Brundage E.K., Yamazaki T., Thorburn D.R., Wong L.J. Application of oligonucleotide array CGH in the detection of a large intragenic deletion in POLG associated with Alpers Syndrome // - 2011. - Vol. 1. - P. 104-107.
  47. Gova L., Babcock M., Smith J.C., Kish S.J., Koeppe A., Jiralerspong S., Montermini L., Kaplan J., Pandolfo M. Iron in the central nervous system of Friedreich ataxia patients // *FRDA research conference 1999 (National Institutes of Health • Bethesda, MD, USA • April 30 to May 2, 1999).* - Section II, P. 2.
  48. Koeppe A.H. The uniform neuropathological phenotype of Friedreich's ataxia // *FRDA research conference 1999 (National Institutes of*

Health • Bethesda, MD, USA • April 30 to May 2, 1999). – Section II, P. 1.

49. . Friedreich's ataxia: iron chelators that target the mitochondrion as a therapeutic strategy? // – 2003. – Vol. 2. – P. 235-245.

50. Wildburger N.C., Lin-Ye A., Baird M.A., Lei D., Bao J. // *Molecular Neurodegeneration*. – 2009. – Vol. 4. – P. 44

51. Piedras-Renteria E.S., Watase K., Harata N., Zhuchenko O., Zoghbi H.Y., Lee C.C., Tsien R.W. Increased expression of alpha 1A Ca<sup>2+</sup> channel currents arising from expanded trinucleotide repeats in spinocerebellar ataxia type 6 // *J Neurosci*. – 2001. – Vol. 21. – P. 9185-9193.

52. Matsuyama Z, Yanagisawa NK, Aoki Y, Black JL 3rd, Lennon VA, Mori Y, Imoto K, Imuzuka T: Polyglutamine repeats of spinocerebellar

ataxia 6 impair the cell-death-preventing effect of CaV2.1 Ca<sup>2+</sup> channel–loss-of-function cellular model of SCA6 // *Neurobiol Dis*. – 2004. – Vol. 17. – P. 198-204.

53. Watase K, Barrett CF, Miyazaki T, Ishiguro T, Ishikawa K, Hu Y, Umno T, Sun Y, Kasai S, Watanabe M, Gomez CM, Mizusawa H, Tsien RW, Zoghbi HY: Spinocerebellar ataxia type 6 knockin mice develop a progressive neuronal dysfunction with age-dependent accumulation of mutant CaV2.1 channels // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105. – P. 11987-11992.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (обзор литературы)

Степаненко Л.В.

Проведен сравнительный анализ данных литературы относительно механизмов развития нейродегенеративных заболеваний. Описаны генетические факторы развития заболеваний и патобиохимични процессы, которые развиваются в клетках головного мозга и определяют дегенерацию нейронов. Нарушение функционирования и развитие патологических изменений в нейронах тесно связаны между собой и не ограничиваются отдельными изменениями метаболизма, а характеризуются глобальными патобиохимичними нарушениями в нейронах и глиоците, что вызывает прогресс нейродегенеративных процессов при болезнях Паркинсона, Гентингтона, Альцгеймера, Альпена и других.

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, клеточная смерть, функции митохондрий

#### GENETIC AND MITOCHONDRIAL MECHANISMS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES DEVELOPMENT (Literature Review)

L.V. Stepanenko

The comparative analysis of literature data were resulted in relation due to neurodegenerative diseases. Genetic reasons of diseases development and patobiochemical processes are described in the brain cells, which are cause of neurons degeneration. Violation of functioning and other pathological changes in neurons is closely associated. They are not limited to the separate changes of cerebral metabolism, they characterized considerable global biochemical violations of neurons and gliocytes which cause of some neurodegenerative processes at the Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's and Alper's diseases and other.

**Keywords:** neurodegenerative diseases, cell death, mitochondrial functions