

## Обзоры литературы

© КЛЮШНИКОВ С.А., 2020

Клюшников С.А.

### Болезнь Гентингтона

ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Москва, Россия

Болезнь Гентингтона (БГ) является одним из наиболее частых наследственных нейродегенеративных заболеваний. БГ практически incurable, неизбежно приводит к инвалидизации пациентов и преждевременной смерти. Достаточно широкая распространенность в мире, особая тяжесть течения, практически полная пенетрантность мутантного гена, своеобразие клинико-генетических корреляций при БГ многие годы привлекают исследователей, специализирующихся в области нейронаук. Изучение молекулярной нейробиологии БГ в течение последних десятилетий во многом способствовало существенному прогрессу в молекулярной биологии, генетике и ряде других медико-биологических дисциплин. В то же время БГ стала «модельным» заболеванием при решении вопросов медико-генетического консультирования и прогностического тестирования в современной медицинской генетике.

В обзоре приведены краткие факты по истории изучения БГ, включая картирование и идентификацию мутантного гена. Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, Pubmed (MedLine), eLibrary. Подробно освещены вопросы этиологии и патогенеза, молекулярной генетики заболевания, эпидемиологии, диагностики и дифференциальной диагностики БГ. Представлены спектр клинических проявлений БГ, ее различные формы, особенности течения. Освещена проблема разработки валидных биомаркеров как манифестной, так и пресимптомной стадий заболевания, а также течения патологического процесса. Кратко изложены основные вопросы первичной и вторичной профилактики БГ, биоэтические принципы проведения медико-генетического консультирования семей,отягощенных данным заболеванием. Изложены подходы к симптоматическому лечению БГ, приведен обзор основных перспективных экспериментальных терапевтических методов, потенциально способных замедлить либо остановить прогрессирование заболевания, а также предупредить его манифестацию у асимптомных носителей мутантного гена. Отмечен важный вклад пациентских организаций в решение вопросов, затрагивающих интересы отягощенных семей, проведение научных и клинических исследований по проблеме БГ.

**Ключевые слова:** болезнь Гентингтона; нейродегенерация; мутация; тринуклеотидные CAG-повторы; патогенез; хорей; биомаркеры; медико-генетическое консультирование; патогенетическая терапия; обзор.

**Для цитирования:** Клюшников С.А. Болезнь Гентингтона. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(3): 139-158.  
<https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158>

**Для корреспонденции:** Клюшников Сергей Анатольевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Москва, Россия. E-mail: sergeklyush@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.06.2020

Принята к печати 19.06.2020

Опубликована 23.09.2020

Sergey A. Klyushnikov

### Huntington's disease

Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation

Huntington's disease is one of the most common hereditary neurodegenerative diseases, which remains practically incurable, inevitably leading to the disability of patients and premature death. A fairly wide prevalence in the world, the special severity of the course, the almost complete penetrance of the mutant gene, the peculiarity of clinical and genetic correlations in Huntington's disease have attracted researchers specializing in neuroscience for many years. The study of the molecular neurobiology of Huntington's disease over the past decades has largely contributed to significant progress in molecular biology, genetics, and many other biomedical disciplines. At the same time, Huntington's disease has become a "model" disease in resolving issues of genetic counseling and prognostic testing in modern medical genetics. The review provides brief facts on the history of the study of the disease, including mapping and identification of the mutant gene. The issues of etiology and pathogenesis, molecular genetics of the disease, epidemiology, diagnostics, and differential diagnostics are discussed in detail. The spectrum of clinical manifestations of Huntington's disease, its various forms, and course features are presented. From a modern perspective, the problem of developing valid biomarkers of both the manifest and the asymptomatic stages of the disease, as well as the course of the pathological process, are highlighted. The main issues of primary and secondary prevention of Huntington's disease, bioethical principles of conducting genetic counseling for families burdened by this disease are outlined. The approaches to the symptomatic treatment of Huntington's disease are described, a review of the main promising experimental therapeutic methods that can potentially slow down or stop the progression of the disease, as well as prevent its manifestation in asymptomatic carriers of the mutant gene, are presented. An important contribution of patient organizations to addressing issues affecting the interests of burdened families, scientific and clinical research on the disease was noted. Literature was searched and analyzed using the databases of Scopus, Web of Science, Pubmed (MedLine), eLibrary.

**Keywords:** Huntington's disease; neurodegeneration; mutation; trinucleotide CAG-repeats; pathogenesis; chorea; biomarkers; genetic counseling; pathogenetic therapy; review.

**For citation:** Klyushnikov S.A. Huntington's disease (review). *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1 (3): 139-158.  
<https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158>

**For correspondence:** Sergey A. Klyushnikov, M.D., Ph.D., leading researcher of the 5th department of neurology of the Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation. E-mail: sergeklyush@gmail.com

**Information about the author:**

Klyushnikov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Accepted: June 10, 2020

Received: June 19, 2020

Published: September 23, 2020

## Введение

Болезнь Гентингтона (БГ; МКБ-10 — G10, OMIM 143100) — одно из наиболее тяжелых прогрессирующих наследственных дегенеративных заболеваний нервной системы, клиническая картина которого представлена двигательными, когнитивными и психическими расстройствами. Хорея, одна из разновидностей экстрапирамидных гиперкинезов, является наиболее ярким клиническим проявлением БГ. Как отдельная нозологическая форма БГ впервые наиболее полно описана в 1872 г. американским врачом George Huntington, сделавшим яркий доклад на заседании Академии медицины штата Огайо [1]. G. Huntington весьма образно охарактеризовал семейный характер наследования БГ: «Наследственная хорея, как я ее буду называть, ограничена определенными и, к счастью, немногочисленными семьями, приходя к ним из далеких поколений в туманном прошлом. Те, в чьих жилах, возможно, течет кровь, несущая семена недуга, говорят о «той болезни» с оттенком ужаса, стараясь вовсе не думать о ней и упоминать лишь в случаях страшной необходимости». Отдельные документы, содержавшие упоминания об этом страдании, встречались еще в 1-й половине XVII в., кроме этого, в 1-й половине XIX в. «хроническая хорея» описывалась рядом авторов.

Причиной, по которой сообщение G. Huntington было с большим интересом встречено медицинской общественностью, явился вспыхнувший во 2-й половине XIX в. интерес к проблеме наследственности. БГ на тот момент представляла собой первое описанное заболевание человека с аутосомно-доминантным механизмом передачи, соответствующим классическим представлениям Менделя. Впоследствии наследственная хорея была названа именем врача, представившим первое описание нозологии.

В течение столетия, прошедшего с момента сообщения G. Huntington, был накоплен огромный фактический материал, касающийся вопросов этиологии, патогенеза, генетики, эпидемиологии и клинических особенностей БГ. Закономерным и многообещающим результатом исследований стало картирование гена БГ на коротком плече 4-й хромосомы в 1983 г. [2] и идентификация гена заболевания в 1993 г. [3]. Установлено, что БГ относится к группе нейродегенеративных болезней, обусловленных так называемыми динамическими мутациями — экспансией (увеличением количества) тринуклеотидных повторов. Данное открытие позволило показать, что особенности молекуляр-

но-биологических свойств и характера наследования тринуклеотидных цитозин-аденин-гуаниновых (CAG) повторов обуславливает ряд специфических клинико-генетических феноменов, свойственных данному заболеванию. Это обстоятельство в сочетании с аутосомно-доминантным типом наследования, практически полной пенетрантностью мутантного гена и инкурабельностью самого заболевания позволили рассматривать БГ в качестве «модельного» заболевания при разработке вопросов медико-генетического консультирования (МГК) и прогностического тестирования в современной медицинской генетике.

В то же время изучение молекулярной нейробиологии БГ во многом способствовало существенному прогрессу в молекулярной биологии, генетике и других медико-биологических дисциплинах. БГ рассматривается исследователями во всем мире как модель для изучения закономерностей развития нейродегенеративного процесса, механизмов пластичности мозга, возможности превентивной нейропротекции. При БГ установлено наличие латентной стадии развития патологического процесса (состояние «предболезни»), на которой отсутствуют клинические проявления заболевания, но в нейронах уже идет каскад патологических изменений. Поскольку лечение наиболее эффективно на максимально ранней стадии болезни, актуален поиск высоковалидных биомаркеров как манифестной, так и пресимптомной стадий заболевания. В настоящее время ежегодно во всем мире появляется около 100–150 новых статей, посвященных БГ.

## Эпидемиология

БГ, являясь редким заболеванием, тем не менее встречается практически во всех популяциях. Решающее влияние на изучение распространенности и заболеваемости БГ в мире оказало появление доступной ДНК-диагностики и возможности проведения генетической верификации обнаруженных случаев наследственной хорей. Однако еще до появления молекулярной диагностики проводились эпидемиологические исследования различных популяций на предмет распространенности БГ и была выявлена существенная неравномерность распределенияотягощенных семей в мире. Наиболее часто БГ встречается в популяциях, имеющих европейское происхождение (включая территории США и Канады). В популяциях, в которых выявлен так называемый «эффект основателя», распространенность БГ достигает существенно более вы-

соких значений — в Англии БГ имеется у 12 человек на 100 тыс. населения, в Канаде — у 13,7, на острове Тасмания — у 12,1, а в районе озера Маракайбо на северо-западе Венесуэлы — у 699 [4]. Исследование «эффекта основателя» позволило констатировать, что источником распространения БГ в мире является Западная Европа, в которой, по-видимому, подавляющее большинство мутаций происходит от общего предка — «основателя». По результатам исследования S. Baig и соавт. [5], в котором учитывалась и российская статистика, средняя распространенность БГ в мире составляет 5,5 на 100 тыс. населения, при этом в Европе минимальная распространенность выявлена в Исландии (0,96), максимальная — на Мальте (11,8), в Северной Америке — 13,7, в Азии — 0,41–0,70 случая на 100 тыс. населения. Гипотетическая распространенность БГ в России, по данным S. Baig и соавт. [5], составила 3,7 на 100 тыс. населения. Минимальная распространенность БГ отмечена в Африке — 0,02–1,00 случая на 100 тыс. населения, что может быть связано с малой доступностью ДНК-тестирования и общим низким уровнем национальных систем здравоохранения африканских государств. В последние годы средние показатели распространенности БГ увеличились в сравнении с данными предыдущих лет, что может быть связано с широким распространением генетической верификации случаев заболевания и общим увеличением средней продолжительности жизни.

К сожалению, системных эпидемиологических исследований распространенности БГ в России до сих пор не проводилось, официальная статистика по БГ в нашей стране отсутствует. Упомянутая выше работа S. Baig и соавт. оперировала данными регистра одного региона — Республики Башкортостан, что, безусловно, невозможно корректно экстраполировать на всю страну. Специалистами ФГБНУ «Научный центр неврологии» проведен метаанализ данных по БГ в России, при этом распространенность БГ в стране составила 1,91 на 100 тыс. населения (экстраполяция доступных данных 18 регионов) [6]. Полученный показатель представляется крайне заниженным вследствие разнородности анализированных источников данных, гиподиагностики заболевания в регионах, малой осведомленности о БГ практических врачей. Проведение широких клинико-эпидемиологических исследований при БГ в масштабах всех регионов России с проведением генетической верификации будет способствовать формированию достоверных данных о распространенности и заболеваемости БГ.

### Генетика

БГ наследуется по аутосомно-доминантному типу — мужчины и женщины болеют одинаково часто, вероятность передачи мутантного гена составляет 50%. Заболевание характеризуется практически 100% пенетрантностью мутантного гена, и при условии дожития носителя патологического гена до возраста дебюта

манифестирует отчетливыми клиническими проявлениями. По многолетним наблюдениям S. Folstein [7], около 15% случаев БГ являются спорадическими, когда в родословной пробанда отсутствуют упоминания о данном заболевании. Этот факт в большинстве случаев связан с отсутствием достоверных сведений о родителях и других предках пациента. Не исключается и развитие у пробанда мутации *de novo*, что, по данным литературы, объясняет 5–8% случаев БГ [8].

Во многих семьях при анализе родословных прослеживается феномен генетической антиципации — появление в последующих поколениях все более ранних и тяжелых форм БГ. С феноменом антиципации близко связан эффект отцовской передачи — проявление более тяжелых и ранних форм преимущественно при наследовании по отцовской линии. При многократных передачах заболевания по мужской линии (от прадеда к деду, отцу и далее) возраст дебюта может снижаться вплоть до подросткового и детского, что ведет к появлению наиболее тяжелых ювенильных форм БГ, характеризующихся акинезией и ригидностью. Клинико-генетические феномены антиципации и отцовской передачи обусловлены специфическими особенностями мутации при БГ [9].

С середины 1970-х гг. исследовательская группа J.F. Gusella из Гарвардского университета (США) проводила интенсивные исследования крупнейшего в мире кластера семей с БГ — потомков общего предка, проживающих в изоляте в районе и на островах озера Маракайбо на северо-западе Венесуэлы. На основе анализа более 4000 образцов ДНК, собранных у членов отягощенных семей, ученые группы в 1983 г. картировали генетический локус БГ на коротком плече 4-й хромосомы (4p16.3) в одном из первых успешных исследований по анализу сцепления у человека [2]. Установление точной локализации предполагаемого гена БГ позволило разработать метод косвенной симптоматической и пресимптомной ДНК-диагностики БГ в отягощенных семьях и дало толчок дальнейшим поискам каузального гена. Клонировать ген заболевания и идентифицировать мутацию в нем, являющуюся причиной развития фенотипа БГ, удалось спустя 10 лет международной исследовательской группе под руководством J.F. Gusella [3]. Впоследствии ген заболевания получил наименование *HTT* (OMIM 613004) [10].

Развитие БГ у носителя мутантного гена связано с экспансией (патологическим увеличением) числа копий tandemных тринуклеотидных микросателлитных CAG-повторов, локализующихся в 1-м экзоне гена *HTT*, подобная мутация называется динамической [11]. Данный ген весьма протяженный, состоит из 67 экзонов. В норме 1-й экзон гена *HTT* содержит последовательность из 6–35 tandemных CAG-повторов, а при БГ их количество увеличено до 36 и выше на мутантных хромосомах [12]. Механизм возникновения подобной мутации обусловлен феноменом «соскальзывания» ДНК-полимеразы в процессе синтеза ДНК в мейозе

при продвижении фермента вдоль участка с микросателлитными триплетными последовательностями [13]. Нуклеотидный триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, и экспансия CAG-повторов приводит к соответствующему удлинению полиглутаминового участка в составе белка — гентингтина, синтез которого кодируется геном *HTT*. Данный факт позволяет отнести БГ к группе полиглутаминовых болезней, патогенез которых обусловлен динамическими мутациями в генах, имеющих участок микросателлитных экзонных CAG-повторов [14]. К данной группе, помимо БГ, относятся спиноцеребеллярные атаксии типов 1, 2, 3, 6, 7 и 17, спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, а также дентаторубро-паллидолюйосова атрофия [15]. Примечательно, что все перечисленные заболевания являются нейродегенерациями.

Нормальные, генетически стабильные аллели содержат 6–26 копий CAG-триплетов, чаще встречаются аллели, содержащие 17–20 повторов. Аллели, содержащие 27–35 копий триплетов CAG, относятся к так называемым «промежуточным» [12]. Их частота в популяции, по данным различных исследований, достигает 6% [4]. Данные аллели однозначно ассоциированы со здоровым фенотипом, однако они являются генетически нестабильными и обладают способностью к развитию экспансии CAG-повторов при передаче в последующее поколение, особенно по отцовской линии. Таким образом, подобные «промежуточные» аллели являются источником мутаций *de novo* и поддерживают распространение БГ в популяции. Аллели с числом повторов 36–39 уже относятся к зоне экспансии CAG-повторов, которая характеризуется неполной пенетрантностью мутантного гена [16]. Генетический прогноз развития клинически выраженной БГ у индивидуумов — носителей подобных аллелей — имеет неопределенный характер. Обычно дебют клиники БГ происходит в старшем возрасте, болезнь может иметь стертую клиническую картину. У большинства носителей подобных аллелей заболевание может клинически не проявиться даже по достижении преклонного возраста. Существует точка зрения, что манифестация БГ у носителей аллелей с числом повторов 36–39 определяется совокупностью экзогенных и эндогенных факторов, природа и значение которых до сих пор плохо изучены [17].

Аллели с числом повторов 40 и более являются однозначно патогенными — индивидуумы, унаследовавшие их, обязательно заболевают БГ при условии дожития до возраста дебюта заболевания. У 90% пациентов экспансия CAG-повторов составляет 40–50 копий. Аллели с числом повторов 60 и более ассоциированы с развитием тяжелых ювенильных форм заболевания. В литературе описаны аллели с 200–265 CAG-повторами [18]. Такие формы БГ манифестируют в раннем детском возрасте либо несовместимы с жизнью и связаны с внутриутробной гибелью плода.

Распределение нормальных аллелей имеет популяционные различия. В европейских популяциях нормальные аллели имеют большую длину, что ассоциировано с большей распространенностью заболевания у лиц европейского происхождения. Удлинение CAG-тракта при передаче в поколениях связано с увеличением генетической нестабильности «промежуточных» аллелей, поэтому БГ встречается чаще в популяциях, имеющих более длинные тринуклеотидные тракты [19].

Возникновение патологической экспансии CAG-повторов обусловлено нестабильностью CAG-тракта, в первую очередь, в процессе гаметогенеза. Особой нестабильностью отличаются микросателлитные CAG-тракты в мужских гаметах, что объясняет существенно большую степень экспансии повторов при передаче по отцовской линии. Преимущественную нестабильность CAG-трактов при передаче по отцовской линии связывают с существенно большим числом клеточных делений в процессе мужского гаметогенеза. Кроме мейотической нестабильности мутантные аллели гена *HTT* характеризуются и митотической нестабильностью, что приводит к возникновению соматического мозаицизма с формированием клеточных популяций в различных тканях и органах с разной степенью экспансии CAG-повторов. Это может объяснить во многих случаях фенотипический полиморфизм при БГ [4].

Антиципация в семьях с материнским наследованием мутантного гена также описана, но нестабильность CAG-тракта редко достигает степеней, подобных наблюдаемым при мужской передаче [4]. Более того, при передаче по материнской линии может наблюдаться уменьшение длины тринуклеотидного тракта с возвращением последнего в область значений числа CAG-повторов, не ассоциированных с фенотипическими проявлениями БГ [20].

Степень экспансии CAG-повторов существенно коррелирует с клинической картиной заболевания. Так, имеется обратная корреляция между степенью экспансии CAG-повторов и возрастом манифестации БГ [21], продолжительностью жизни пациента, а также прямая корреляция степени экспансии повторов и темпа прогрессирования заболевания [22]. На основании корреляций числа повторов и возраста дебюта БГ возможно получение прогноза возраста манифестации заболевания у конкретного индивидуума, которое, тем не менее, имеет весьма приблизительный характер и разброс значений при небольших степенях экспансии CAG-повторов (до 50). Возраст дебюта заболевания и его течение в существенной степени зависят от факторов внешней среды и генетического окружения мутантных аллелей гена *HTT*, его генетических модификаторов [4]. Существенное влияние на снижение возраста дебюта БГ и более раннюю манифестацию симптомов заболевания могут оказывать сопутствующие заболевания, вредные привычки (курение), низкий уровень интеллекта и образования. Большое значение имеют и разнообразные генетические поли-

морфизмы и гены-модификаторы, в частности, гены, обеспечивающие репарацию и поддержание нормальной структуры ДНК.

### Морфология и патогенез

Характер клинических проявлений БГ определяется тем комплексом патоморфологических и биохимических нарушений, которые присущи данному заболеванию. Установлено, что при БГ наблюдается преимущественная селективная гибель клеток полосатого тела, в первую очередь средних шипиковых ГАМКергических нейронов головки хвостатого ядра, непосредственно прилежащей к желудочкам мозга [23]. Гибель нейронов при БГ обнаруживается также в бледном шаре, ретикулярной части черной субстанции, зрительном бугре, коре больших полушарий, в коре и зубчатом ядре мозжечка. Одновременно с вышеуказанными изменениями в полосатом теле наблюдается реактивный глиоз.

Прижизненная диагностика патологии базальных ганглиев при БГ стала возможной с введением в практику разнообразных методов нейровизуализации: компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) и разработкой на их основе информативных биомаркеров. Применение современных методов нейровизуализации позволило визуально оценить степень атрофии стриарных ядер, являющейся характерным морфологическим маркером БГ. Применяются методики линейного измерения расширения желудочков мозга с определением бикаудатного индекса, а также морфометрия базальных ганглиев. Данные современных исследований с использованием МРТ-морфометрии свидетельствуют о том, что изменения объема и формы базальных ядер (а также ряда других областей головного мозга) отмечаются не только у манифестных носителей мутации БГ, но и на пресимптомном этапе носительства мутации [24].

Исследования нейрохимических нарушений при БГ позволили во многом объяснить характер своеобразной клинической картины заболевания. Были выявлены вариабельные изменения самых разнообразных медиаторов и нейротрансмиттеров — гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолина, глутамата, аспартата, опиоидных пептидов, соматостатина, таурина, катехоламинов. К настоящему времени общепризнаны представления о селективности гибели различных популяций нейронов полосатого тела при БГ, обладающих различными нейротрансмиттерными системами. Будучи своеобразным модуляторным центром, собирающим импульсы из различных отделов коры головного мозга, обеспечивающих нормальные двигательные, когнитивные и эмоционально-волевые функции, полосатое тело при повреждении теряет способность нормально регулировать и корректировать эти влияния, что приводит к развитию клинической

картины БГ. Возникновение хореических гиперкинезов объясняется снижением стриопаллидарных влияний и ингибирующим действием импульсов медиального паллидума на субталамическое ядро. Подтверждением связи когнитивных нарушений с атрофией полосатого тела и нарушением нисходящих влияний, идущих от префронтальной коры, служат данные нейровизуализации, продемонстрировавшие прямую зависимость между степенью когнитивных расстройств и выраженностью атрофии полосатого тела [25].

В последнее время активно изучаются экстрацеребральные проявления БГ [4]. По современным данным, патологические изменения при БГ возникают в органах желудочно-кишечного тракта, в частности, в поджелудочной железе и желудке, в котором нарушается выработка грелина — местного гормона, стимулирующего пищевое потребление и насыщение. Отмечаются атрофические изменения в скелетных мышцах и миокарде, что приводит у некоторых пациентов к развитию сердечной недостаточности. Развиваются дегенеративные изменения в тканях яичек, в которых наблюдается высокая экспрессия гентингина [4].

Биологическая роль нормального гентингина — продукта экспрессии гена *HTT* — до сих пор обсуждается, однако установлено, что этот белок играет ключевую роль в эмбриональном нейрогенезе, способствуя формированию нервной системы у эмбриона. Также предполагается, что гентингин обеспечивает клеточный сигналинг, участвует в поддержании везикулярного транспорта, синаптической передачи, регуляции механизмов клеточной аутофагии и апоптоза, координирует ассоциацию и диссоциацию разнообразных внутриклеточных белков [26]. Важная роль гентингина у живых организмов подчеркивается тем фактом, что гомологичные белки, кодируемые гомологами гена *HTT*, были обнаружены у многих животных, начиная с простейших. Это крупный белок с молекулярной массой 348 кД, состоящий из нескольких доменов. Гентингин широко экспрессируется в головном мозге — нейронах и ряде глиальных клеток, а также в яичках, сердце, печени и легких [4]. Локализация гентингина в головном мозге неравномерна — наибольшее его количество обнаруживается в нейронах стриатума, бледном шаре, таламусе, коре головного мозга. Интрацеллюлярная локализация белка представлена преимущественно ядром и окружающей ядро цитоплазмой. Синтезированный гентингин с аномально удлиненным полиглутаминовым трактом утрачивает ряд нормальных функций и приобретает ряд новых свойств, обуславливающих его нейротоксичность и развитие нейродегенеративного процесса (феномен gain of function) [27].

Ключевым звеном патогенеза нейродегенерации при БГ является полиглутаминовая агрегация гентингина с формированием внутриклеточных амилоидоподобных включений. Данный процесс обусловлен нарушением пространственной укладки (конформа-

ции) гентингтина, что позволяет отнести БГ к группе конформационных протеинопатий [15]. Фрагменты мутантного гентингтина проникают в клеточные ядра, инициируя каскад патологических реакций, ведущих в итоге к развитию нейродегенерации. В ядрах дегенерирующих нейронов при БГ обнаруживают интрануклеарные включения, содержащие полиглутаминовые фрагменты гентингтина и убиквитин, что объясняется активацией убиквитин-протеасомного механизма расщепления дефектного гентингтина при поддержке системы шаперонов, в частности белка Hsp70 [26]. В результате данный клеточный механизм, играющий важную роль в процессах деградации аномальных белков в клетке, оказывается несостоятельным, быстро истощается, что приводит к нарастанию дальнейшей агрегации конформационно измененного гентингтина. Нарастающая деградация убиквитин-протеасомной системы и шаперонов является триггером запуска механизмов лизосомной аутофагии, однако и этот путь протеолиза со временем истощается, что приводит к формированию «порочных» кругов и прогрессирующей нейродегенерации.

Механизмы нейротоксичности аномального гентингтина, содержащего увеличенные полиглутаминовые последовательности, активно исследуются. В настоящее время выделяют такие базовые механизмы, как оксидантный стресс, микроглиальная активация, эксайтотоксичность, митохондриальная дисфункция, апоптоз, нарушения морфологии и физиологии нейрональных транспортных систем, дизрегуляция транскрипции, нарушение функций белков, агрегирующих с мутантным гентингтином [26]. Данные механизмы не уникальны, являются типовыми и характеризуют всю группу конформационных болезней мозга. При этом БГ является хорошей моделью изучения этих механизмов и общих закономерностей развития нейродегенеративного процесса. Созданы многочисленные трансгенные и клеточные модели для изучения тонких молекулярных механизмов нейротоксичности при БГ [4]. Более подробно особенности указанных патогенетических механизмов нейродегенерации при БГ рассмотрены далее.

Конформационно измененный гентингтин является мощным индуктором оксидантного стресса вследствие активации продукции свободных радикалов в нейронах [28]. Это приводит к лавинообразному нарастанию процессов свободнорадикального окисления, что приводит к альтерации клеточных мембран и органелл. В мозговой ткани больных с БГ происходит патологическое накопление ионов железа, являющихся одним из маркеров окислительного стресса. С механизмом индукции свободнорадикального окисления тесно связана реакция активации микроглии [29]. В настоящее время микроглиальная активация рассматривается в качестве биомаркера раннего дебюта патологического процесса при БГ, возможно проведение ПЭТ-детекции активации микроглии,

регистрируемой в полосатом теле и коре большого мозга [30]. Интересно, что у носителей мутантного гена *HTT* из «группы риска» микроглиальная активация может быть выявлена за 10–15 лет до рассчитанного на основе данных ДНК-анализа (количество CAG-повторов) примерного возраста клинического дебюта заболевания [31]. Результаты экспериментов на трансгенных животных позволили предположить, что в основе активации микроглии при БГ лежит индукция асептической воспалительной реакции в интерцеллюлярном пространстве при посредничестве мутантного гентингтина [4].

Еще одним важным патофизиологическим механизмом развития БГ является активация глутаматом NMDA-рецепторов [4, 26]. Данный механизм лежит в основе феномена эксайтотоксичности. При активации NMDA-рецепторов происходит накопление ионов  $Ca^{2+}$  в клетках с развитием каскада патологических реакций, запускающих процессы апоптоза, приводящих к развитию митохондриальной дисфункции и оксидантного стресса. При БГ эксайтотоксичность обусловлена как нарушением астроглиальной регуляции глутаматного пула в головном мозге, так и нарастающей митохондриальной дисфункцией, которой придается одно из ведущих значений в развитии нейродегенеративного процесса при БГ [32]. Исследование морфологии головного мозга на аутопсийном материале позволило установить нарушение структуры митохондрий и резкое уменьшение их числа в клетках коры и стриатума при данном заболевании. Считается, что удлиненные полиглутаминовые фрагменты гентингтина обладают прямым патогенным влиянием на митохондрии клеток мозга, особенно стриатума и мозговой коры, блокируя их ферментные и транспортные системы. При этом оказываются нарушенными механизмы нормальной внутриклеточной деградации поврежденных митохондрий, что приводит к их депонированию в клетках и способствует запуску процессов свободнорадикального окисления. Также необходимо отметить патологическое воздействие мутантного гентингтина на уровень экспрессии митохондриального белка PGC-1 $\alpha$  [26, 33]. Данный белок в норме экспрессируется в большом количестве в клетках головного мозга, он осуществляет регуляцию биогенеза митохондрий и энергетического метаболизма. Резкое снижение экспрессии данного белка у трансгенных мышей, являющихся моделью БГ, и больных с БГ (данные аутопсии) подтверждает роль конформационно измененного гентингтина в нарушении экспрессии белка PGC-1 $\alpha$  с последующим развитием тяжелой митохондриальной дисфункции при данном заболевании. Оксидантный стресс, эксайтотоксичность и митохондриальная дисфункция при БГ лежат в основе нарушения регуляции процессов апоптоза [34]. Нормальный гентингтин является супрессором белков-индукторов апоптоза (каспаз), при БГ удлиненные полиглутаминовые тракты гентингтина, напротив, индуцируют действие каспаз, что приводит к запуску процессов гибели

нейронов. Данный патологический механизм является хорошей иллюстрацией утраты мутантным гентинггином своей нормальной функции и приобретения новых, цитотоксических свойств.

В норме гентинггин обеспечивает функционирование разнообразных транспортных систем нейронов. Он взаимодействует с динеином — белком, осуществляющим ретроградный транспорт субстратов из аксонов и дендритов, а также с белком HAP1, участвующим в формировании антероградного транспорта органелл и субстратов от тела нейронов к синаптическим терминалам [26, 35, 36]. Участие гентинггина в поддержании функционирования транспортных систем нейронов заключается также в энергетическом обеспечении быстрого аксонального транспорта [26]. Конформационно измененный гентинггин при БГ утрачивает вышеописанные свойства, а также блокирует цитозоль агрегированными молекулами, что приводит к глубокому угнетению быстрого аксонального транспорта и нарушению синаптической передачи. Кроме этого, растущее накопление агрегированного мутантного гентинггина нарушает систему цитоскелета и микротрубочек, способствуя быстрому прогрессированию нарушений транспортных систем нейронов.

Как было отмечено выше, гентинггин в норме является самостоятельным транскрипционным фактором, а также индуцирует транскрипцию многих белковых соединений. В частности, он регулирует синтез нейротрофического фактора BDNF. Данный белок критически важен для обеспечения регуляции функции генов, контролирующих гомеостаз кальция и выживаемость нейронов, особенно стриарных. Предполагается, что нарушение синтеза BDNF при БГ является одной из ключевых причин гибели нейронов стриатума, особенно на ранних стадиях патологического процесса [26, 37]. Данный механизм является примером транскрипционной дисрегуляции, которая при БГ затрагивает обширный пул разнообразных генов. Этот патофизиологический механизм присущ всем полиглутаминовым болезням. Экспериментально подтверждено, что конформационно измененный гентинггин связывает полиглутаминовые фрагменты многих факторов транскрипции, таких как CBP, REST/NRSF, TAFII130, CA150, NCOR, NeuroD, p53 и др. [26]. При этом происходит нарушение синтеза многих нейрональных белков, регулирующих такие функции, как апоптоз, эпигенетическая регуляция генного аппарата, репарация ДНК, энергетический метаболизм и др. Ярким примером транскрипционной дисрегуляции при БГ является нарушение экспрессии митохондриального белка PGC-1 $\alpha$ . Установлено также, что мутантный гентинггин утрачивает собственную транскрипционную активность. Патогенез транскрипционной дисрегуляции при БГ требует дальнейшего изучения, которое невозможно без лучшего понимания роли нормального гентинггина в осуществлении функционирования нейронов.

Развитие нейродегенерации при БГ связывают также с нарушением функций белков, агрегирующих с мутантным гентинггином. Примером данного патологического механизма, приведенным выше, является конъюгация гентинггина с убиквитином, приводящая к нарушению нормального функционирования убиквитин-протеасомной системы расщепления аномальных протеинов. Другим примером является выключение аномальными полиглутаминовыми фрагментами мутантного гентинггина белковых факторов регуляции экспрессии генов. Последний механизм определяет роль нарушений эпигенетических механизмов в патогенезе БГ. Наконец, утрата мутантным гентинггином ряда нормальных функций, таких как нейротрансмиссия, везикулярный транспорт, клеточный сигналинг, регуляция апоптоза, о чем уже упоминалось выше, в значительной степени обеспечивает развитие и течение нейродегенеративного процесса.

Таким образом, патофизиологические процессы, лежащие в основе развития БГ, сложны и многовариантны. Дальнейшее их изучение позволит глубже понять механизмы нейродегенеративного процесса и будет способствовать успешному поиску эффективных патогенетических болезнь-модифицирующих методов лечения.

### Клинические проявления

Клинический синдром при БГ характеризуется своеобразной триадой симптомов: моторными (двигательными) расстройствами, когнитивными и психопатологическими нарушениями [7]. Также выделяют другие неврологические и экстраневральные симптомы. Эти проявления могут сочетаться друг с другом в различной степени, что является основой широкого фенотипического полиморфизма заболевания, создающего существенные сложности для клинической диагностики.

Выделяют следующие основные клинические формы БГ: *гиперкинетическую* («классическую»), при которой определяющим является наличие распространенных хореических гиперкинезов, и *акинетико-ригидную* [4]. Последняя подразделяется на *ювенильную* с дебютом заболевания до 20 лет (вариант Вестфали) и *позднюю*, являющуюся чаще всего следствием морфогенеза типичной гиперкинетической формы БГ, когда через 15–20 лет от ее начала развивается акинетико-ригидный синдром при постепенном угасании гиперкинезов. Психическая форма БГ в настоящее время не рассматривается в качестве самостоятельной клинической формы и упоминается только в случаях резкого превалирования психиатрических симптомов. В редких случаях манифестации болезни на 1-м десятилетии жизни выделяют детскую форму БГ как вариант ювенильной формы заболевания.

При анализе моторных нарушений можно выделить гиперкинезы (насильственные движения). К ним относятся хорей, атетоз, дистония, тремор, миоклонии, баллизм. Другая группа моторных симптомов представлена

нарушениями произвольных движений: глазоводительными расстройствами, постуральными нарушениями, бульбарными симптомами (дисфагией и дизартрией), брадикинезией, координаторными расстройствами.

Хорея (от греческого χορεία — пляска) — наиболее яркий и частый клинический симптом БГ. Она характеризуется беспорядочными избыточными неритмичными насильственными движениями различной локализации. Гиперкинезы формируют общую картину избыточной, неестественно вычурной моторики, для которой нехарактерна стереотипность движений, т.к. мышцы сокращаются в случайном порядке, всегда сопровождаясь двигательным эффектом. В гиперкинезы вовлекается исключительно поперечно-полосатая мускулатура практически всех мышечных групп, страдает мимика, походка приобретает характер разболтанной, «танцующей». Речь становится замедленной, толчкообразной, прерывистой. Характерна избыточность жестикуляции. Обычно гиперкинезы усиливаются при психоэмоциональной нагрузке и исчезают во сне.

Фокальная или генерализованная дистония с формированием патологических поз является существенным инвалидирующим фактором при БГ, особенно на поздних стадиях заболевания, встречается у подавляющего большинства пациентов. Наиболее характерна дистония для ювенильной формы БГ [38]. Сочетание хореи и дистонии придает своеобразие моторным нарушениям при БГ и существенно осложняет подбор методов медикаментозной коррекции.

Другие гиперкинезы, перечисленные выше, также нередко наблюдаются у пациентов и формируют уникальную картину гиперкинетических расстройств у каждого пациента.

Нарушения произвольных движений у пациентов с БГ имеют разную степень выраженности. Весьма ранним клиническим симптомом является замедление генерации произвольных саккадирующих движений глазных яблок [39]. Гипокинезия и ригидность характерны для ювенильной и поздней акинетико-ригидной форм заболевания, для которых также обычны постуральные расстройства [4]. У всех пациентов развивается дизартрия и, по мере прогрессирования заболевания, дисфагия, которая нередко становится причиной аспирации пищи и жидкости. По мере прогрессирования БГ нарушения глотания могут быть столь выраженными, что возникает необходимость в установлении гастростомы [4]. У пациентов с БГ иногда выявляется пирамидная симптоматика с оживлением сухожильных и периостальных рефлексов, патологическими стопными и кистевыми знаками. Также для БГ характерно развитие мозжечковых нарушений, которые, однако, сложно оценивать и интерпретировать вследствие маскирования их гиперкинезами, особенно на развернутой стадии БГ.

Одним из основных инвалидирующих факторов при БГ являются когнитивные и психические расстройства [40, 41]. Когнитивные нарушения носят прогрессирующий характер — от мягких и умерен-

ных расстройств до тяжелой субкортикальной деменции [40–42], которая характеризуется брадифренией, трудностями при выполнении задач, требующих повышенного внимания и концентрации, отсутствием выпадений высших корковых функций, преимущественной заинтересованностью кратковременной памяти при относительной сохранности долговременной, сопутствующими прогрессирующими поведенческими и личностными нарушениями.

Функция памяти как одна из наиболее важных компонент, определяющих когнитивный статус индивидуума, изучена при БГ наиболее подробно. При БГ преимущественно страдает кратковременная память, в меньшей степени — долговременная [42]. Больные БГ сохраняют способность запоминать предъявляемую им информацию, но испытывают трудности в ее воспроизведении. Нарушения долговременной памяти проявляются отсутствием ее градиентного снижения по декадам жизни. Другие проявления когнитивного дефицита в той или иной степени связаны с нарушениями памяти. Многие исследователи отмечают прогрессирующее снижение темпа экспрессивной речи, начиная с ранних стадий заболевания, что связывают с мнестическими трудностями при воспроизведении отдельных понятий. Зрительно-пространственные нарушения (восприятие пространственных соотношений различных предметов), появляющиеся в клинике довольно рано, в той или иной степени связаны с нарушением невербальной памяти.

Многообразие психопатологических синдромов у пациентов, страдающих БГ, существенно затрудняет их анализ и дифференциацию, между тем, это необходимо для проведения эффективной фармакологической коррекции. Психические расстройства у больных с БГ ложатся тяжким грузом на родственников пациентов и ухаживающих за ними лиц.

Церебральный нейродегенеративный процесс при БГ способствует формированию уникального сочетания психопатологических синдромов у каждого пациента. В настоящее время многими авторами показано, что легкие аффективные и личностные нарушения могут наблюдаться у носителей мутаций в гене *HTT* за много лет до дебюта классических моторных проявлений заболевания [43, 44]. С практической точки зрения при БГ выделяют психопатологические расстройства, клинически соответствующие психическим нарушениям, встречающимся в общей популяции, синдромы, патогномоничные для БГ и других корково-подкорковых нейродегенеративных заболеваний, и неспецифические психические расстройства [45].

К первой группе синдромов относят аффективные расстройства (депрессии, тревога, мании и биполярные расстройства), обсессивно-компульсивный синдром (ОКС) и первичные психозы. Депрессии являются одним из наиболее характерных клинических симптомов БГ, они наблюдаются более чем у 50% больных [45]. Субдепрессии и клинически выраженные депрессии

являются одним из наиболее частых «пресимптомных» проявлений БГ у лиц из группы риска [46]. На фоне депрессий у больных БГ резко повышена частота суицидов (незавершенных и завершенных) — она превышает среднепопуляционную частоту в 4–6 раз [4]. В среднем в 10% отягощенных семей зарегистрированы суицидальные попытки и действия. По данным ПЭТ выявлено, что депрессия при БГ ассоциирована со снижением метаболизма глюкозы в премоторной и фронто-орбитальной коре, как и при депрессиях другого генеза, не связанных с нейродегенерациями [45]. У 5–10% больных встречаются маниакальные нарушения и биполярные расстройства, которые нередко являются первой манифестацией заболевания. Характерной особенностью маниакальных нарушений при БГ является возможное отсутствие элементов классической клинической триады маний (приподнятый фон настроения, гиперактивность, параноидальный тип мышления) [45]. Их основными клиническими проявлениями у больных БГ являются раздражительность, агрессивность (вплоть до проявлений жестокости по отношению к членам семьи), гневливость, повышенный фон настроения, снижение потребности в сне, самоуверенность, завышенная самооценка, эротомания. Для БГ характерна быстрая смена разных модальностей биполярного синдрома (депрессии и мании), при этом нередко биполярные проявления у пациента сосуществуют, что затрудняет подбор адекватной фармакотерапии.

Характерным психопатологическим проявлением БГ является ОКС [47]. При детальном обследовании проявления ОКС обнаруживаются у половины пациентов с БГ. Клинические проявления ОКС при БГ представлены навязчивыми мыслями и поступками, персеверациями, ритуалами, упрямством, причем тяжесть клинических проявлений усугубляется имеющимися когнитивными расстройствами.

К первичным психозам при БГ относят разнообразные бредовые идеи (бред ревности, наличия паразитарного заболевания и др.), паранойю, сверхценные идеи и галлюцинации, которые встречаются у 11–14% всех больных [45]. Их нередко трактуют как «шизофреноподобный синдром», однако у пациентов с БГ психозы происходят на фоне прогрессирующих когнитивных расстройств и утраты ядра личности. Больные БГ с психозами нередко становятся пациентами психиатрических стационаров.

Наиболее характерным психопатологическим проявлением БГ, наблюдающимся на определенной стадии заболевания у всех пациентов с БГ, является синдром нарушения исполнительных функций, относящийся ко второй группе синдромов [4, 45]. Исполнительные функции лобной коры обеспечивают самосознание, планирование, самоконтроль, самооценку и действуют на моторном, когнитивном, вербальном и эмоциональном уровнях. При БГ клиническим выражением данного синдрома являются характерные для БГ безынициативность, апатия, аспонтанность, расторможенность,

снижение навыков самообслуживания, эмоциональная уплощенность, персеверации, а также раздражительность, гневливость, агрессивность, которые могут быть также проявлением аффективных расстройств. Апатия очень характерна для БГ, этот симптом нередко парадоксально сочетается с расторможенностью. Повышенная раздражительность и разнообразные моторные и вербальные персеверации являются другими распространенными проявлениями синдрома нарушения исполнительных функций.

Третья группа психопатологических расстройств включает ряд неспецифических синдромов: сексуальные расстройства, делирий, безволие, инсомнии [45]. Нарушения сексуального поведения чаще выражаются в виде гипосексуальности и аноргазмии, однако возможна и гиперсексуальность. Делирий наблюдается обычно как осложнение интеркуррентной соматической патологии, развивающейся на фоне течения БГ (кахексия, инфекции с высокой лихорадкой, нейротравмы на фоне падений). Безволие (деморализация) является ответной реакцией пациента, страдающего тяжелым, некурабельным заболеванием, получившего инвалидность и вынужденного сменить образ жизни (прекратить трудовую деятельность, отказаться от привычных хобби и др.). Безволие, как и депрессия, может быть провоцирующим фактором в отношении суицидов. Расстройства сна (инсомнии) обычно проявляются в виде трудностей засыпания, поверхностного сна, ранних пробуждений, инверсии сна (сонливость днем, бессонница ночью).

При так называемой психической форме БГ выраженность психопатологических расстройств достигает такой степени, что они начинают резко превалировать над моторными расстройствами. Доминирование когнитивных и психических расстройств может развиваться на любой стадии заболевания. Наиболее выражены психические нарушения при ювенильной акинетико-ригидной форме БГ [38].

Классическая гиперкинетическая форма БГ отличается наиболее типичной клинической картиной. Средний возраст манифестации симптомов заболевания — 4–6-е десятилетия жизни [4, 7]. На ранних стадиях развития имеют место неусидчивость, гиперактивность пациента, аффективные расстройства (депрессия, эмоциональная лабильность). Появляются едва заметные гиперкинезы, которые постепенно захватывают все новые мышечные группы и регионы тела, изменяется походка по типу «танцующей», присоединяются мышечная дистония, атетоз. Наблюдается замедление саккад, появляются дизартрия и дисфагия. Развиваются когнитивные расстройства по типу субкортикальной деменции, присоединяются психопатологические нарушения, описанные выше. Следует отметить, что пациенты могут сравнительно долго сохранять профессиональные навыки и профессиональную память. По мере прогрессирования заболевания появляются постуральные и координаторные рас-

стройства, в дальнейшем гиперкинетический синдром уменьшается и прогрессируют гипокинезия и мышечная ригидность (поздняя акинетико-ригидная форма). На поздних стадиях заболевания пациенты требуют постоянного постороннего ухода и наблюдения, смерть обычно наступает при явлениях кахексии, обездвиженности вследствие мышечной ригидности, присоединения аспирационной пневмонии, сердечной недостаточности, интеркуррентных инфекций. В среднем временной промежуток от дебюта моторной симптоматики до смерти составляет 15–20 лет.

Ювенильная форма БГ с дебютом до 20 лет обычно развивается при существенной экспансии CAG-повторов выше 60, но может наблюдаться и при меньших степенях экспансии [4]. При акинетико-ригидной форме (варианте Вестфала) у пробанда, как отмечалось выше, обычно наблюдается многократная передача мутантного гена по мужской линии в предыдущих поколениях. Это наиболее злокачественная и быстро текущая форма заболевания с ранним развитием акинетико-ригидного синдрома, дистонии, практически полным отсутствием гиперкинезов, развитием грубой деменции и психических расстройств. У половины пациентов с ювенильной БГ могут наблюдаться миоклонии, эпилептические приступы, пирамидный синдром со спастичностью, отчетливая мозжечковая симптоматика [4]. Подобные пациенты обычно погибают спустя 8–15 лет от дебюта симптомов заболевания. При числе CAG-повторов менее 60 ювенильные формы нередко сопровождаются гиперкинезами и отличаются более доброкачественным течением.

Дебют БГ после 60 лет связан с незначительной экспансией CAG-повторов. В настоящее время неправомерно употребление термина «сенильная хорей», обычно после проведения ДНК-диагностики выявляются случаи позднего дебюта БГ с мутациями *de novo*, при этом нередко количество CAG-повторов находится в пределах зоны «неполной пенетрантности» (36–39 копий). Поздний дебют БГ сопровождается, как правило, более мягким течением. Однако клиническая картина БГ может осложняться сопутствующими данной возрастной группе коморбидными заболеваниями: сосудистой патологией, сахарным диабетом и др.

Экстраневральные проявления БГ в настоящее время изучены недостаточно. Снижение массы тела практически у всех пациентов обусловлено нарушением выработки «гормона насыщения» — грелина в желудке и другими катаболическими процессами и прогрессирует, коррелируя с количеством CAG-повторов [48]. На поздних стадиях неизбежно развитие кахексии. Нарушения работы сердечной мышцы приводят к развитию сердечной недостаточности. Считается, что ее причиной являются вегетативные расстройства [4]. Учитывая, что наибольшая экстрацеребральная экспрессия гена *HTT* наблюдается в яичках, у больных мужчин может снижаться уровень тестостерона в крови без потери фертильности [4]. Имеются сообщения о прогрес-

сирующем остеопорозе при БГ, темп прогрессии которого зависит от числа CAG-повторов [49]. Вегетативные расстройства, помимо кардиальных проявлений, характеризуются гипергидрозом, нередко постоянной субфебрильной гипертермией, ухудшением переносимости температурных колебаний окружающей среды, расстройствами тазовых функций [4].

Течение БГ классифицируется по периодам развития заболевания. Выделяют асимптомный и симптомный периоды [4]. При этом в асимптомном периоде выделяют пресимптомный (за 10–15 лет до дебюта БГ) и продромальный период, при котором появляются минимальные моторные, когнитивные и психические изменения, которые сложно классифицировать как дебют манифестной формы заболевания (пациент находится «на грани дебюта заболевания»). Симптомный период характеризуется расстройствами, которые однозначно классифицируются как клинические проявления БГ. В настоящее время для балльной оценки клинических симптомов БГ применяется многокомпонентная шкала UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale) [50]. Определение дебюта заболевания по степени выраженности двигательных расстройств проводится по уровню «диагностической уверенности» моторного раздела шкалы UHDRS. Однако, учитывая тот факт, что легкие когнитивные и личностные расстройства могут наблюдаться у носителей мутантного гена БГ задолго до дебюта моторных проявлений заболевания, необходимо комплексно и многосторонне учитывать все микросимптомы для верификации носителя мутации как пациента с манифестной формой БГ.

Как было отмечено выше, имеется очевидная корреляция между возрастом клинической манифестации БГ (в виде моторных нарушений) и количеством CAG-повторов в мутантном гене *HTT*. Неоднократно предпринимались попытки разработки математических формул для предсказания возраста дебюта БГ в зависимости от количества CAG-повторов. Однако все эти формулы не отличаются большой точностью и не применяются в практической деятельности специалистов, работающих с семьями,отягощенными БГ, вследствие большого разброса показателей, особенно при небольших степенях экспансии CAG-повторов и возникающих этических проблем.

Ограниченное применение в клинических исследованиях имеет расчет показателя так называемого «балла отягощенности заболеванием». J.B. Jr. Penney и соавт. [51] определяют его как прогностический индекс CAP (CAG Age Product), он рассчитывается по формуле:

$$\text{возраст} \times (\text{CAG}_n - L),$$

где  $L$  — константа, равная 35,5, что составляет наименьшее число повторов CAG, при которых определяются морфологические изменения в головном мозге, характерные для БГ. Данный показатель использовался в ряде клинических исследований в качестве критерия включения в триалы асимптомных носителей

мутантного гена *HTT*, а также определения носителей мутации, которые находятся «на грани заболевания». Существует ряд модификаций данного прогностического индекса [4].

Регистрация развития манифестной формы БГ у носителей мутантного гена *HTT*, мониторинг клинического течения БГ и его прогрессирования возможны с помощью разнообразных биомаркеров [4]. Разработка информативных биомаркеров при БГ крайне актуальна в свете необходимости получения информации об эффективности методов этиопатогенетического лечения в процессе проведения клинических исследований. Экспансия CAG-повторов при БГ является важнейшим первичным генетическим биомаркером заболевания, т.к. только эта динамическая мутация ассоциирована с фенотипом заболевания. Клинические биомаркеры основаны на клинических рейтинговых шкалах, в первую очередь на UHDRS и ее субшкалах, а также на нейропсихологических тестах. Ценность нейропсихологического тестирования объясняется установленным фактом, что задолго до манифестации моторных симптомов могут быть выявлены значимые минимальные отклонения от нормы в когнитивной и личностной сферах — снижение объема оперативной памяти, нарушение концентрации внимания, изменение профиля личности с повышением уровней реактивной и личностной тревожности [43].

Большой спектр разнообразной информации о патогенезе и течении заболевания предоставляют нейровизуализационные биомаркеры, которые сейчас интенсивно разрабатываются и проходят валидацию. В частности, использование воксельной МРТ-морфометрии позволило установить уменьшение объема серого вещества в скорлупе и островковой доле у пресимптомных носителей мутантного гена *HTT*, отследить дальнейшее нарастание нейродегенеративного процесса с распространением на хвостатое ядро, кору головного мозга при манифестации заболевания, выявить прямую корреляцию между длиной мутантного аллеля и выраженностью атрофических изменений хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон [52, 53]. Продemonстрировано, что значимым МРТ-признаком прогрессирования нейродегенерации при БГ является нарастание атрофии белого вещества больших полушарий, получен ряд других важных клинических корреляций. Использование методов функциональной МРТ (фМРТ) с изучением активности головного мозга в покое позволило выявить отличный от здоровых, без мутации в гене *HTT*, лиц паттерн спонтанной активности сети пассивного режима работы головного мозга у асимптомных носителей гена *HTT* и манифестных пациентов [54]. При нагрузочной фМРТ выявлены нейровизуализационные корреляты нарушений зрительно-пространственных функций, контроля двигательных актов, поведения, памяти, анализа и синтеза получаемой мозгом комплексной информации [55]. Данные ПЭТ и однофотонной эмиссионной томографии при исследовании индивидуумов, находящихся на пресимптомной стадии

заболевания, и манифестных больных позволили определить прогрессирующее снижение связывания радиофармпрепаратов с дофаминовыми рецепторами ЦНС, которое коррелировало с нарушением моторных и когнитивных функций, а также снижение метаболизма глюкозы в мозге [56], микроглиальную активацию [57]. Перспективным биомаркером БГ представляется исследование метаболизма фосфодиэстеразы типа 10A (ФДЭ10A), которая экспрессируется в норме в средних шипиковых нейронах стриатума. Новейшие данные свидетельствуют о том, что нарушение экспрессии ФДЭ10A является наиболее ранним нейровизуализационным маркером, который может быть обнаружен более чем за 40 лет до наступления возраста предполагаемого дебюта БГ [58].

Весьма ценную информацию предоставляют разнообразные нейрофизиологические биомаркеры. Так, электрофизиологическое изучение окуломоторной функции (видеонистагмография и электроокулография) позволяет максимально рано регистрировать нарушения инициации и скорости саккадирующих движений глазных яблок, которое может появляться на самых ранних стадиях развития манифестной формы БГ. Важные результаты по оценке биоэлектрической активности мозга у носителей мутации в гене *HTT* были получены при проведении количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Известным типом изменений количественной ЭЭГ при симптомной БГ является снижение спектральной мощности  $\alpha$ -ритма и повышение относительной спектральной мощности  $\beta$ - и  $\delta$ -активности. Специалистами ФГБНУ «Научный центр неврологии» показано, что характерным критерием симптомной и асимптомной БГ является сниженная спектральная мощность ЭЭГ на границе  $\alpha$ - и  $\theta$ -диапазонов (7–8 Гц), а также в низкочастотном  $\alpha$ -диапазоне (8–9 Гц) [59]. Характерно, что у носителей мутаций в гене *HTT* эти изменения на ЭЭГ коррелируют с числом копий тринуклеотидных CAG-повторов, а также с баллом индекса отягощенности заболеванием. Еще одним электрофизиологическим маркером БГ, в том числе на пресимптомной стадии, является снижение амплитуды и латентности пика P300 при исследовании когнитивных вызванных потенциалов мозга [43]. Эти данные позволяют рекомендовать данный метод в качестве информативного нейрофизиологического биомаркера БГ на всех стадиях заболевания, а также для мониторинга результатов лечения.

В настоящее время идет интенсивный поиск и разработка надежных биохимических маркеров БГ, которые бы позволяли оценить стадийность течения заболевания и эффективность проводимой терапии. Наиболее валидные данные получены для легкого белка нейروفилламентов (NFL) [60, 61]. Выявлено статистически достоверное повышение уровня NFL в плазме крови у носителей мутантного гена *HTT*, зависящее от стадии заболевания, которое коррелировало со снижением когнитивных функций и МРТ-оценкой тяжести атрофии мозга. У носителей мутации на пресимптомной

стадии выявлена корреляция между содержанием NFL в плазме крови и вероятностью манифестации клиники БГ в ближайшие 3 года. В последние годы стало возможным прямое определение уровня мутантного гентингтина в цереброспинальной жидкости, что позволило выявить его повышение на симптомной и пресимптомной стадиях и корреляцию со степенью выраженности двигательных и когнитивных нарушений [61]. В настоящее время разрабатываются методы определения мутантного гентингтина в других биологических жидкостях (например, в слюне), а также совершенствование самой методики детекции [4]. Удешевление и валидация данного метода позволит ввести в практику надежный биохимический биомаркер, позволяющий объективизировать течение БГ и болезнь-модифицирующее влияние новейших методов лечения.

### Диагноз и дифференциальный диагноз

Клиническая картина различных форм БГ хорошо известна и подробно описана в литературе. Сочетание характерной клиники, прогрессирующий характер заболевания, аутосомно-доминантный тип наследования позволяют предположить наличие у конкретного пациента БГ с высокой степенью вероятности. Сложности возникают при стертой клинической картине заболевания, обычно на начальных стадиях патологического процесса, отсутствии информации о кровных родственниках пациента. «Золотым стандартом» диагностики, верифицирующим диагноз, является диагностическое ДНК-тестирование с обязательным определением количества CAG-повторов на обоих аллелях гена *HTT* [4]. Молекулярным подтверждением диагноза является обнаружение экспансии тринуклеотидных CAG-повторов от 36 копий и выше. На сегодняшний день наиболее распространенным методом оценки количества CAG-повторов при БГ является фрагментный анализ. Принципиально важно максимально точное определение числа CAG-повторов, т.к. от этого во многом зависит прогноз дебюта и течения заболевания. Особенно большое значение это имеет при проведении предиктивной (предсказательной) ДНК-диагностики у лиц из группы риска. Например, 38–39 CAG-повторов — зона «неполной пенетрантности» мутантного гена либо более поздний дебют заболевания с мягким течением, а 40 CAG-повторов — обычно дебют в среднем возрасте классической прогрессирующей формы БГ. Для точного определения длины тринуклеотидного тракта должны учитываться полиморфизмы его нуклеотидного окружения. В частности, к области CAG-повторов примыкает полиморфный полипролиновый тракт (CCGn), число копий повторов CCG в котором колеблется от 4 до 12, составляя мажорное количество 7, обычное для европейской популяции (около 95% всех хромосом) [8]. Данный полиморфизм должен учитываться при ДНК-диагностике, т.к. в редких случаях отклонения количества CCG-повторов от мажорного количества возможно неверное определение длины CAG-тракта.

В детском возрасте наиболее частой причиной хореиформного синдрома остается ревматическая хорея Сиденгама [4]. Имеется также большое количество наследственных заболеваний, сопровождающихся хореей, с дебютом в детском возрасте [4]. При отсутствии в семейном анамнезе аутосомно-доминантного характера наследования заболевания преимущественно по мужской линии с эффектом антиципации нет оснований говорить о ювенильной форме БГ, сопровождающейся развитием акинетико-ригидного синдрома с грубыми когнитивными и психическими расстройствами. Прогрессирующая наследственная нейродегенерация с дебютом у взрослых преимущественно в среднем возрасте с превалированием в клинической картине хорей, когнитивных и психических нарушений в 99% случаев соответствует диагнозу БГ. Лишь в 1% случаев хорея имеет «негентингтоновский» характер [62].

При проведении дифференциальной диагностики необходимо иметь в виду, что чаще всего другой генез наследственной хорей обусловлен заболеваниями, вызванными мутациями в гене *C9orf72*, далее следуют спиноцеребеллярная атаксия типа 17, которую называют также гентингтоноподобным синдромом 4-го типа, гентингтоноподобный синдром 2-го типа, хорея-акантоцитоз, атаксия Фридрейха, которая тоже может сопровождаться хореей, наследственные прионные энцефалопатии, обусловленные мутациями в гене прионного белка *PRNP*, спиноцеребеллярная атаксия типа 8 [63]. Другие причины наследственного гентингтоноподобного синдрома встречаются гораздо реже. Наследственные заболевания, при которых прогрессирующая хорея является одним из ведущих симптомов, относят к различным формам первичной хорей.

Спорадические синдромы с проявлениями хореиформного синдрома относят к случаям вторичной хорей. В эту группу входят:

- постинфекционные синдромы (наиболее яркий пример — ревматическая хорея Сиденгама);
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и др.);
- паранеопластические синдромы;
- лекарственная и токсическая хорея (наиболее частая форма вторичной хорей, пример — хорея при приеме леводопы, психостимуляторов и др.);
- хорея сосудистого (постинсультная) генеза;
- хорея травматического генеза (хорея после черепно-мозговой травмы);
- метаболическая хорея (хореиформный синдром на фоне осложненного сахарного диабета, осмотических нарушений, беременности);
- функциональная хорея (при конверсионных расстройствах) [4, 64].

Дифференциальная диагностика хореиформных синдромов сложна и далеко не всегда позволяет однозначно идентифицировать нозологическую форму заболевания. При наличии хорей у детей необходимо дифференцировать большое количество наследствен-

ных синдромов. У пациентов пожилого и старческого возраста спорадические случаи хореоформного синдрома всегда вызывают диагностические трудности. Если диагноз БГ отвергнут, у пожилых пациентов необходимо исключать, в первую очередь, сосудистые и метаболические нарушения, паранеопластические синдромы. В ряде случаев причину хореоформного синдрома у данной категории пациентов установить не удастся.

### Профилактика и лечение

В настоящее время эффективная доказательная болезнь-модифицирующая терапия БГ не разработана, заболевание остается во многом incurable. В этих условиях важнейшее значение имеет решение задач первичной и вторичной профилактики БГ, позволяющей предотвратить появление новых случаев заболевания в отягощенных семьях и уменьшить так называемый «генетический груз» в популяции [4].

Первичная профилактика подразумевает предупреждение зачатия ребенка с патологическим фенотипом, поэтому основными мероприятиями в данном случае являются различные методы планирования семьи и деторождения.

Вторичная профилактика включает в себя методы пренатальной диагностики. В связи с этим актуально проведение МГК семей, отягощенных БГ. В процессе МГК выявляются здоровые члены семьи, составляющие «группу риска» с 50% вероятностью унаследовать мутантный ген заболевания, — дети пациента с БГ, а также его братья и сестры. Им предлагается проведение процедуры ранней доклинической предиктивной (прогностической, предсказательной) ДНК-диагностики на добровольной основе. Обсуждаются вопросы планирования семьи в случае симптомного или пресимптомного носительства мутантного гена одним из супругов. Одним из методов первичной профилактики, получившим в настоящее время распространение, является преимплантационная генетическая диагностика, позволяющая достигнуть рождения заведомо генетически здорового ребенка. Вторичная профилактика БГ в отягощенных семьях позволяет определить генотип плода на ранних или более поздних сроках беременности с помощью хорионбиопсии, плацентобиопсии или амниоцентеза с последующей ДНК-диагностикой. По результатам пренатальной ДНК-диагностики супругами принимается решение о сохранении или прерывании беременности.

Возможность определения генотипа у клинически здоровых консультируемых лиц из «группы риска» по развитию БГ дает возможность определить прогноз наступления БГ задолго до ожидаемого дебюта заболевания. Наряду с достоверным определением риска развития БГ у конкретного индивидуума появляется большое количество проблем этического и правового характера [4, 65]. В настоящее время разработаны биоэтические принципы проведения МГК и предиктивного тестирования при БГ, важнейшими из которых явля-

ются информированность, добровольность, автономия личности, справедливость и конфиденциальность. Не допускается предиктивное тестирование несовершеннолетних детей по просьбе родителей. Во главу угла ставится принцип «не навреди» — при выявлении у тестируемого лица из группы риска по БГ повышенной вероятности аффективных реакций и суицидальных мыслей в ответ на возможность получения «плохого» результата ДНК-диагностики просьба о проведении тестирования отклоняется. Обязателен дальнейший клинический и психологический мониторинг тестируемых лиц. Представленные биоэтические принципы проведения МГК при БГ носят универсальный характер и применимы в практике МГК при других incurable наследственных заболеваниях. Сотрудники отделения дегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» приобрели многолетний опыт применения подобных принципов при проведении профилактической работы с семьями, отягощенными БГ [4, 65].

Симптоматическая терапия направлена на смягчение моторных проявлений, коррекцию когнитивных и психических нарушений, улучшение качества жизни пациентов [4]. Практически все группы лекарственных средств для коррекции клинических проявлений БГ применяются off-label и подбираются индивидуально. Превентивная терапия асимптомных носителей мутантного гена БГ, препятствующая манифестации фенотипа заболевания в соответствующем возрасте, также отсутствует. Общими рекомендациями подобным индивидуумам из группы риска являются соблюдение оптимального режима труда и отдыха, здорового образа жизни, включая рациональное питание и физическую активность, что в ряде случаев позволяет отсрочить развитие симптомного заболевания.

При подборе препаратов для коррекции симптомов у конкретного пациента с БГ необходимо, в первую очередь, учитывать наиболее выраженные, инвалидизирующие клинические проявления. Например, если хореические гиперкинезы выражены умеренно и не приводят к ухудшению качества жизни пациентов, а преобладают аффективные расстройства, то необходимо подбирать схему лечения для коррекции последних. Учитывая широкий спектр побочных эффектов препаратов, применяемых для симптоматического лечения БГ, всегда необходимо соизмерять потенциальную пользу и возможные риски назначения конкретного лекарственного средства.

Медикаментозная коррекция моторных нарушений, в первую очередь, заключается в уменьшении выраженности хореических гиперкинезов. Практически единственным препаратом, применяемым on-label, является тетрабеназин [66]. Препарат является селективным ингибитором везикулярного переносчика моноаминов 2-го типа на пресинаптическом уровне в терминалях дофаминергических нейронов головного мозга. Эффективность препарата для коррекции хореи у паци-

ентов с БГ подтверждена рядом многоцентровых плацебоконтролируемых исследований. Суточная доза препарата подбирается индивидуально путем титрования, начиная с дозы 12,5 мг, обычная суточная доза составляет 50–75 мг. Необходимо иметь в виду побочные эффекты препарата, в первую очередь — индукцию у ряда пациентов депрессии, суицидальных мыслей и действий, апатии, нарушение сна, удлинение интервала QTc на электрокардиограмме, возникновение паркинсонизма, который, однако, наблюдается существенно реже, чем при применении нейролептиков, риск развития поздних дискинезий при этом минимален. Депрессивный синдром легкой степени выраженности до начала или в процессе проведения лечения тетрабеназином может корректироваться назначением антидепрессантов. Тетрабеназин противопоказан при прогрессировании БГ с переходом в позднюю акинетико-ригидную стадию. В США зарегистрирован дейтерированный аналог тетрабеназина — деутетрабеназин, который лучше переносится и требует назначения меньших доз [68]. Тетрабеназин также оказывает определенный положительный эффект на проявления дистонии у пациентов с БГ, особенно при упорных гиперкинезах оролингвомандибулярной мускулатуры.

При отсутствии возможности применения тетрабеназина для коррекции выраженной хореи могут быть назначены препараты из группы нейролептиков, хотя надежная доказательная база их эффективности при БГ отсутствует. По результатам отдельных наблюдательных и сравнительных исследований могут быть эффективны атипичные нейролептики оланзапин и арипипразол [68–70]. Оланзапин в ряде случаев оказывает метаболический эффект с набором массы тела пациентами, улучшает ночной сон, что может быть полезно при БГ, для которой свойственна прогрессирующая потеря веса и инсомнии. Эффективность рисперидона, zipрасидона, клозапина, кветиапина, сульпирида, тиаприда находится под сомнением. Последний препарат по результатам одного из плацебоконтролируемых клинических исследований был эффективен в отношении хореи в токсической дозе 3 г/сут [71], плохо переносимой пациентами. При выраженных гиперкинезах, особенно на фоне психопатологических нарушений, не потеряло своей актуальности назначение галоперидола, как и других нейролептиков первого поколения: хлорпротиксена, перициазина, торидазина и др. Эффект галоперидола в отношении хореических гиперкинезов основан на многолетнем клиническом опыте специалистов, ведущих пациентов с БГ. При назначении типичных нейролептиков необходимо остерегаться развития у пациентов паркинсонизма и tardивных (поздних) дискинезий. Значительно реже эти осложнения встречаются при применении современных атипичных нейролептиков, которым следует отдавать предпочтение. Необходимо отметить, что при БГ нередко бывает сложно установить генез этих симптомов, которые могут возникать вследствие прогрессирования самого заболевания.

Для коррекции хореи при БГ, особенно в сочетании с повышенной тревожностью, дистоническими проявлениями, может быть полезным назначение бензодиазепинового анксиолитика клоназепама до 6 мг/сут [46, 72]. Другие бензодиазепиновые препараты нежелательны, особенно при депрессии и суицидальных мыслях. При сочетании моторных нарушений и наличии раздражительности, негативизма и других проявлений дистимии, присущих БГ, возможно применение антиконвульсантов — препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама [4, 72]. Предпринимались также попытки применения амантадина для коррекции хореи, однако надежных данных об эффективности препарата не получено, хотя ряд пациентов отмечал у себя субъективное улучшение общего состояния и настроения, что, возможно, связано с антиглутаматергическим действием препарата [73].

При БГ необходимо также проводить коррекцию выраженных дистонических проявлений. Выше в данном контексте уже упоминалось применение тетрабеназина и клоназепама. При инвалидизирующих фокальных дистониях средством выбора являются инъекции ботулотоксина, а также применение антиспастических препаратов (баклофена) [4]. Большой проблемой является коррекция моторных нарушений у пациентов с ювенильной акинетико-ригидной формой и поздней ригидной формой БГ. Для нивелирования акинетико-ригидного синдрома в таких случаях целесообразно назначение леводопы и препаратов амантадина. Агонисты дофаминовых рецепторов в данной ситуации противопоказаны, т.к. их применение сопряжено с высоким риском развития побочных явлений [68]. При необходимости коррекции психических расстройств у пациентов с акинезией и ригидностью необходимо ответственно подойти к назначению нейролептиков, которые, как правило, усиливают проявления паркинсонического синдрома.

При ведении пациентов с БГ необходимо уделять внимание коррекции расстройств произвольных движений. С целью профилактики потери равновесия и падений эффективно проведение лечебной физкультуры, направленной на тренировку поддержания вертикального положения тела. Имеет большое значение также адаптация окружающей обстановки дома, чтобы пациент мог уверенно и удобно передвигаться. При неуверенной ходьбе и необходимости перемещения пациента на достаточное расстояние целесообразно использовать кресло-коляску.

Коррекция дизартрии возможна с помощью систематических логопедических занятий, которые особенно эффективны на ранней стадии БГ. На поздних стадиях, когда артикуляция существенно нарушена, для коммуникации с пациентом целесообразно использовать вспомогательные приемы и приспособления (специальные таблицы, электронные планшеты, аудиосообщения).

При развитии дисфагии важно «докармливать» пациента, оказывать помощь при поперхивании пищей, вовремя налаживать питание через зонд и гастросто-

му. В настоящее время применяются разнообразные приспособления для полноценного самостоятельного употребления пищи пациентом при наличии моторных нарушений.

Коррекция когнитивных расстройств при БГ проблематична, т.к. не получено убедительных данных об эффективности применяемых в таких случаях антихолинэстеразных препаратов (галантамина, ривастигмина) и антагониста NMDA-рецепторов мемантина, комбинация которых нередко назначается пациентам с корковыми деменциями «альцгеймеровского типа» [4]. В любом случае решение о назначении подобных препаратов принимается индивидуально с учетом возможных побочных эффектов лечения и превалирования в клинической картине тех или иных симптомов.

Одним из важнейших аспектов симптоматической терапии БГ является коррекция аффективных и психических расстройств. Доказательная база применения препаратов различных фармакологических групп до сих пор отсутствует, все назначения выполняются индивидуально с учетом имеющихся экспертных суждений и на основании врачебного опыта. Крайне желательно взаимодействие специалистов-неврологов и психиатров. Большая часть имеющихся описаний посвящена лечению аффективных расстройств при БГ, в первую очередь депрессии, резко ухудшающей качество жизни пациентов, способствующей появлению суицидальных мыслей и действий. Имеются данные об эффективности ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрама, флуоксетина), препарата с «двойным действием» венлафаксина, тетрациклических антидепрессантов миртазапина и миансерина (последний эффективен при нарушениях сна) [4]. Следует избегать назначения амитриптилина, т.к. данный препарат обладает холиноблокирующим действием и может ухудшать когнитивные функции, которые всегда нарушаются при БГ. При появлении суицидальных мыслей, помимо антидепрессантов, может быть эффективно применение солей лития, хотя нередко имеет место плохая переносимость данных лекарственных средств [45]. При коррекции депрессии могут быть полезны атипичные нейролептики, а также электросудорожная терапия [4]. Фармакотерапия мании и биполярных расстройств включает назначение препаратов вальпроевой кислоты и нейролептиков — «корректоров поведения» (тиоридазин, перициазин) [40, 45].

Сложную проблему представляет коррекция апатии. Попытки применения психостимуляторов (амоксетина) не увенчались успехом. Помимо неизбежного присоединения вследствие прогрессирования заболевания апатия может также возникать и усиливаться вследствие применения нейролептиков и тетрабеназина, поэтому необходим постоянный мониторинг состояния пациентов и при необходимости — снижение суточных доз препаратов. Для коррекции апатии полезно применение психотерапии, вовлечение больных в специальные дневные реабилитационные программы [40].

Лечение проявлений ОКС при БГ включает применение антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина и препаратов с «двойным действием», антиконвульсантов-нормотимиков (в первую очередь, вальпроатов), когнитивно-поведенческую терапию, дневные программы и помощь членов семьи с целью вытеснения навязчивых мыслей и поступков [4, 40]. Нормотимики и нейролептики, особенно «корректоры поведения», показаны при наличии повышенной раздражительности и проявлениях агрессивности, также показана психотерапия. При наличии галлюцинаций, бреда необходима квалифицированная психиатрическая помощь, нередко стационарная с применением всего спектра антипсихотических препаратов с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, причем ведущую роль играют типичные и атипичные нейролептики. Для коррекции инсомнии при БГ в легких случаях может применяться мелатонин, при выраженных расстройствах — как антидепрессанты (уже упомянутые выше миртазапин и миансерин), так и гипнотики зопиклон и золпидем [4].

В литературе имеются описания успешного применения глубокой стимуляции головного мозга с целью коррекции фармакорезистентной хореи при БГ [74]. В настоящее время необходима дальнейшая систематизация имеющегося международного опыта применения глубокой стимуляции головного мозга для коррекции как хореи, так и дистонии, т.к. потенциал данного метода при БГ пока неясен.

Помимо лекарственной терапии при БГ огромное значение уделяется реабилитационным мероприятиям, вопросам питания, физической активности пациентов с БГ.

Учитывая склонность пациентов к прогрессирующему похуданию вследствие метаболических нарушений, трудностей с проглатыванием пищи, особое внимание следует уделять достаточному калоражу и разнообразию дневного рациона, мониторингу массы тела. Для улучшения качества жизни пациентов применяются разнообразные методы физической терапии и реабилитации, дневные программы. Большую помощь в обеспечении данных мероприятий оказывают пациентские организации и сообщества, также здесь крайне важна роль членов семьи больного.

Принципы ведения больных, страдающих БГ, на поздних и терминальных стадиях не отличаются от таковых при ведении инкурабельных пациентов, страдающих другими заболеваниями. Необходимо, в первую очередь, проводить терапию соматических осложнений, обеспечивать уход за кожей, полостью рта, профилактику тромбоэмболии, застойной пневмонии, лечение интеркуррентных инфекций, осуществлять питание через зонд или гастростому, в ряде случаев — парентеральное питание. Лучшим выбором является осуществление подобных мероприятий в специализированных учреждениях.

БГ является одним из заболеваний, для которого в разработке находится большое количество экспериментальных терапевтических методов и подходов. Этому способствовали успехи в многолетнем изучении молекулярной нейробиологии заболевания. В настоящее время в мире проводится несколько десятков клинических исследований препаратов и немедикаментозных методов терапии как для симптоматической, так и для этиопатогенетической болезни-модифицирующей терапии БГ. В числе новейших средств лечения двигательных расстройств следует назвать препарат придопидин, относящийся к новому классу лекарственных веществ — дофаминовым стабилизаторам [75], а также упоминавшийся выше деутетрабеназин, валбеназин, также относящийся к ингибиторам везикулярного переносчика моноаминов-2 [76]. Проводится исследование эффективности в отношении двигательных расстройств новейших методов глубокой стимуляции головного мозга, а также специальных комплексов упражнений. Исследуется эффективность новых методов коррекции когнитивных и поведенческих расстройств на основе компьютеризированных программ и когнитивно-поведенческой терапии.

Активно разрабатываются новейшие болезнь-модифицирующие подходы к лечению БГ, способные замедлить прогрессирование заболевания и скорректировать патологический фенотип. Изучается возможность влияния на синтез гентингина путем блокирования транскрипции гена *HTT*. При этом особое внимание уделяется селективной аллель-специфической блокаде транскрипции мутантного аллеля гена *HTT* с целью сохранения синтеза нормального гентингина [77]. Ведутся работы по клеточной терапии БГ с помощью нейротрансплантации, при этом весьма перспективны исследования по репрограммированию фибробластов с целью получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, способных дифференцироваться в нейроны [78, 79]. Изучаются возможности аллельспецифичной элиминации мутации гена *HTT* с помощью системы для редактирования генома CRISPR—Cas9 [80]. Исследуются пути воздействия на механизмы активации микроглии и глиальный иммунный ответ, а также торможения гибели нейронов при развитии БГ [4]. Наиболее важные практические результаты получены при разработке методов подавления экспрессии гена *HTT* путем применения антисмысловых олигонуклеотидов, способствующих интрануклеарной деградации мРНК гена.

В настоящее время проводится III фаза триала GENERATION HD1 — международного мультицентрового рандомизированного плацебоконтролируемого клинического испытания эффективности препарата RG6042, разработанного компанией «Ionis Pharmaceuticals» (США), у больных с симптомной БГ, в котором принимают участие и российские центры [81]. Препарат представляет собой 20-нуклеотидный антисмысловый олигонуклеотид, вводимый интратекально (эндолюмбально)

в виде раствора, который прерывает процесс синтеза гентингина с обоих аллелей гена *HTT*, способствуя резкому снижению уровня экспрессии гена в нейронах и глиальных клетках головного мозга. Предварительные результаты применения данного препарата, ранее имевшего название IONIS-HTTRx, в I и II фазах исследования продемонстрировали хороший профиль безопасности и отчетливое дозозависимое снижение уровня мутантного гентингина [82]. Данный подход является весьма многообещающим, исследователи всего мира, как и семьи,отягощенные БГ, с нетерпением ждут окончания результатов клинического исследования. Недавно появилась информация, что препарат получил название «Томинарсен» [83]. Возможно, в ближайшие годы БГ станет одним из первых тяжелых нейродегенеративных заболеваний, ставших курабельным благодаря внедрению эффективного патогенетического лечения.

### Заключение

БГ является на сегодняшний день приговором для тысяч семей во всем мире. Крупнейшие достижения молекулярной генетики и нейробиологии позволили установить причину и во многом понять механизмы развития патологического процесса, широко внедрить методы диагностики и профилактики. Исследователи во всем мире, включая Россию, активно работают над решением главной задачи — разработки болезнь-модифицирующей терапии, способной замедлить и, в идеале, остановить прогрессирование тяжелого инвалидизирующего заболевания, а также предупредить его манифестацию у асимптомных носителей мутантного гена. Исследования генетики и патогенеза БГ позволили понять многие закономерности развития нейродегенеративного процесса в целом, ускорили становление трансляционной медицины. Подобные успехи были бы невозможны без успешного международного сотрудничества специалистов в области нейронаук и смежных специальностей.

Необходимо отметить еще один важный аспект, способствовавший современным успехам в изучении БГ, — мощное пациентское движение. Вклад пациентских организаций в решение вопросов, затрагивающих интересы сообщества семей,отягощенных БГ, сложно переоценить. Международные пациентские организации, помимо осуществления психологической и социальной поддержки отягощенных семей, способствовали экспоненциальному росту числа, объема и качества научных исследований по проблеме БГ, активно участвовали в разработке этических принципов проведения ДНК-диагностики, рекрутинге пациентов и лиц из «группы риска» для клинических исследований. Не будет преувеличением сказать, что зарождение и развитие пациентского движения при БГ оказало содействие появлению многочисленных пациентских организаций, объединяющих семьи, страдающие и другими редкими некурабельными заболеваниями. Отрадно, что российская пациентская организация уже много лет является полноправным

активным участником международного пациентского движения. С такой поддержкой специалисты, работающие над решением проблемы БГ, быстрее найдут ответы на сложные вопросы, что позволит поставить БГ под полный контроль и прервать его распространение в популяциях во всем мире.

## ЛИТЕРАТУРА

- Huntington G. On Chorea. *Med. Surg. Rep.* 1872; 26: 317-21.
- Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally P.M., Naylor S.L., Anderson M.A., Tanzi R.E., et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983; 306(5940): 234-38. DOI: <http://doi.org/10.1038/306234a0>
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72(6): 971-83. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-e](http://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-e)
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. *Болезнь Гентингтона*. М.: Атмосфера; 2018.
- Baig S.S., Strong M., Quarrell O.W.J. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2016; 6(4): 331-43. DOI: <http://doi.org/10.2217/nmt-2016-0008>
- Селиверстов Ю.А., Драницына М.А., Кравченко М.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Эпидемиология болезни Гентингтона в Российской Федерации. В кн.: Иллариошкина С.Н., Левина О.С., ред. *Болезнь Паркинсона и расстройств движений: Руководство для врачей. По материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)*. М.; 2017: 244-6.
- Folstein S.E. *Huntington's disease: a disorder of families*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1989.
- Agostinho L.A., dos Santos S.R., Alvarenga R.M.P., Paiva C.L.A. A systematic review of the intergenerational aspects and the diverse genetic profiles of Huntington's disease. *Genet. Mol. Res.* 2013; 12(2): 1974-81. DOI: <http://doi.org/10.4238/2013.June.13.6>
- Иллариошкин С.Н. Заболевания, обусловленные экспансией tandemных микросателлитных повторов. В кн.: Гинтера Е.К., Пузырева В.П., ред. *Наследственные болезни: национальное руководство*. М.: Гэотар-Медиа; 2016: 259-90.
- OMIM Entry. HUNTINGTIN; HTT. Available at: <http://www.omim.org/entry/613004>
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов. *Генетика*. 1995; 31(11): 1478-89.
- Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F., Hayden M.R., Kay C., Leavitt B.R., et al. Huntington disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15005. DOI: <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>
- Klintschar M., Dauber E.M., Ricci U., Cerri N., Immel U.D., Kleiber M., et al. Haplotype studies support slippage as the mechanism of germline mutations in short tandem repeats. *Electrophoresis*. 2004; 25(20): 3344-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/elps.200406069>
- Xu Z., Tito A., Rui Y.N., Zhang S. Studying polyglutamine diseases in *Drosophila*. *Exp. Neurol.* 2015; 274(Pt. A): 25-41. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.08.002>
- Иллариошкин С.Н. *Конформационные болезни мозга*. М.: Янус-К; 2003.
- Myers R.H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx*. 2004; 1(2): 255-62. DOI: <http://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.255>
- Panegyres P.K., Shu C.C., Chen H.Y., Paulsen J.S. Factors influencing the clinical expression of intermediate CAG repeat length mutations of the Huntington's disease gene. *J. Neurol.* 2015; 262(2): 277-84. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00415-014-7559-5>
- Milunsky J.M., Maher T.A., Loose B.A., Darras B.T., Ito M. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. *Clin. Genet.* 2003; 64(1): 70-3. DOI: <http://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00108.x>
- Semaka A., Kay C., Doty C., Collins J.A., Bijlsma E.K., Richards F., et al. CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *J. Med. Genet.* 2013; 50(10): 696-703. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101796>
- Nahhas F., Garbern J., Feely S., Feldman G.L. An intergenerational contraction of a fully penetrant Huntington disease allele to a reduced penetrance allele: interpretation of results and significance for risk assessment and genetic counseling. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A(4): 732-6. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32720>
- Duyao M., Ambrose C., Myers R., Novelletto A., Persichetti F., Frontali M., et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat. Genet.* 1993; 4(4): 387-92. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng0893-387>
- Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O., Markova E.D., Nikolskaya N.N., Tanaka H., et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1994; 36(4): 630-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410360412>
- Ponzi A., Barton S.J., Bunner K.D., Rangel Barajas C., Zhang E.S., Miller B.R., et al. Striatal network modeling in Huntington's Disease. *PLoS Comput. Biol.* 2020; 16(4): e1007648. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007648>
- Tabrizi S.J., Seahill R.I., Owen G., Durr A., Leavitt B.R., Roos R.A., et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013; 12(7): 637-49. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70088-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7)
- Risacher S.L., Saykin A.J. Neuroimaging biomarkers in neurodegenerative diseases and dementia. *Semin. Neurol.* 2013; 33(4): 386-416. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1359312>
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Вигонт В.А., Селиверстов Ю.А., Казначеева Е.В. Молекулярный патогенез болезни Гентингтона. *Биохимия*. 2018; 83(9): 1299-310. DOI: <http://doi.org/10.1134/S032097251809004X>
- Tabrizi S.J., Ghosh R., Leavitt B.R. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron*. 2019; 102(4): 899. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.001>
- La Rosa P., Petrillo S., Bertini E.S., Piemonte F. Oxidative stress in DNA repeat expansion disorders: a focus on NRF2 signaling involvement. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 702. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom10050702>
- Palpagama T.H., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Kwakowsky A. The role of microglia and astrocytes in Huntington's disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 12: 258. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00258>
- Pavese N., Gerhard A., Tai Y.F., Ho A.K., Turkheimer F., Barker R.A., et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: a clinical and PET study. *Neurology*. 2006; 66(11): 1638-43. DOI: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000222734.56412.17>
- Crotti A., Glass C.K. The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease. *Trends Immunol.* 2015; 36(6): 364-73. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.it.2015.04.007>
- Stanga S., Caretto A., Boido M., Vercelli A. Mitochondrial dysfunctions: a red thread across neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): E3719. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21103719>
- Zhang Q., Lei Y.H., Zhou J.P., Hou Y.Y., Wan Z., Wang H.L., et al. Role of PGC-1 $\alpha$  in mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Neurochem. Res.* 2019; 44(9): 2031-43. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11064-019-02858-6>
- Hickey M.A., Chesselet M.F. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003; 27(2): 255-65. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00021-6](http://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00021-6)
- Areal L.B., Pereira L.P., Ribeiro F.M., Olmo I.G., Muniz M.R., do Carmo Rodrigues M., et al. Role of dynein axonemal heavy chain 6 gene expression as a possible biomarker for Huntington's disease: a translational study. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 63(3-4): 342-48. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12031-017-0984-z>
- Metzger S., Rong J., Nguyen H.P., Cape A., Tomiuk J., Soehn A.S., et al. Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17(8): 1137-46. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddn003>
- Couly S., Paucard A., Bonneaud N., Maurice T., Benigno L., Jourdan C., et al. Improvement of BDNF signalling by P42 peptide in Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27(17): 3012-28. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddy207>
- Quarrell O.W., Nance M.A., Nopoulos P., Paulsen J.S., Smith J.A., Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2013; 3(3). DOI: <http://doi.org/10.2217/nmt.13.18>
- Peltsch A., Hoffman A., Armstrong I., Pari G., Munoz D.P. Saccadic impairments in Huntington's disease. *Exp. Brain Res.* 2008; 186(3): 457-69. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00221-007-1248-x>
- Ключников С.А., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Психические нарушения при болезни Ген-

- тингтона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4(2S): 46-51. DOI: <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2508>
41. Goh A.M., Wibawa P., Loi S.M., Walterfang M., Velakoulis D., Looi J.C. Huntington's disease: neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease. *Australas Psychiatry*. 2018; 26(4): 366-75. DOI: <http://doi.org/10.1177/1039856218791036>
42. Brandt J., Folstein S.E., Folstein M.F. Differential cognitive impairment in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Ann. Neurol*. 1988; 23(6): 555-61. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410230605>
43. Ключников С.А. *Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления)*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
44. Paulsen J.S., Miller A.C., Hayes T., Shaw E. Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. *Handb. Clin. Neurol*. 2017; 144: 69-91. DOI: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00006-7>
45. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2007; 9(2): 191-7.
46. Zarotti N., Simpson J., Fletcher I., Squitieri F., Migliore S. Exploring emotion regulation and emotion recognition in people with presymptomatic Huntington's disease: The role of emotional awareness. *Neuropsychologia*. 2018; 112: 1-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.030>
47. Oosterloo M., Craufurd D., Nijsten H., van Duijn E. Obsessive-compulsive and perseverative behaviors in Huntington's disease. *J. Huntingtons Dis*. 2019; 8(1): 1-7. DOI: <http://doi.org/10.3233/JHD-180335>
48. Aziz N.A., Pijl H., Frölich M., Schröder-van der Elst J.P., van der Bent C., Roelfsema F., et al. Growth hormone and ghrelin secretion are associated with clinical severity in Huntington's disease. *Eur. J. Neurol*. 2010; 17(2): 280-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02798.x>
49. van der Burg J.M., Björkqvist M., Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2009; 8(8): 765-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70178-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70178-4)
50. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov. Disord*. 1996; 11(2): 136-42. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.870110204>
51. Penney J.B. Jr., Vonsattel J.P., MacDonald M.E., Gusella J.F., Myers R.H. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann. Neurol*. 1997; 41(5): 689-92. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410410521>
52. Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(4): 16-9.
53. Юдина Е.Н. *Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2014.
54. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(4): 39-44.
55. Селиверстов Ю.А. *Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2015.
56. La Spada A.R., Weydt P., Pineda V.V. Huntington's disease pathogenesis: mechanisms and pathways. In: Lo D.C., Hughes R.E., eds. *Neurobiology of Huntington's disease: applications to drug discovery*. Chapter 2. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
57. Banati R.B. Visualising microglial activation in vivo. *Glia*. 2002; 40(2): 206-17. DOI: <http://doi.org/10.1002/glia.10144>
58. Wilson H., De Micco R., Niccolini F., Politis M. Molecular imaging markers to track Huntington's disease pathology. *Front. Neurol*. 2017; 8: 11. DOI: <http://doi.org/10.1002/glia.10144>
59. Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychyeva N., Malina D., Scheglova N., Fokin V., et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J. Neurol. Sci*. 2014; 344(1-2): 114-20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.035>
60. Constantinescu R., Romer M., Oakes D., Rosengren L., Kiebertz K. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2009; 15(3): 245-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2008.05.012>
61. Byrne L.M., Rodrigues F.B., Johnson E.B., Wijeratne P.A., De Vita E., Alexander D.C., et al. Evaluation of mutant huntingtin and neurofilament proteins as potential markers in Huntington's disease. *Sci. Transl. Med*. 2018; 10(458): eaat7108. DOI: <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7108>
62. Wild E.J., Tabrizi S.J. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr. Opin. Neurol*. 2007; 20(6): 681-7. DOI: <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f12074>
63. Schneider S.A., Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2016; 3(4): 342-54. DOI: <http://doi.org/10.1002/mdc3.12312>
64. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Дифференциальная диагностика хореи. *Нервные болезни*. 2015; (1): 6-15.
65. Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Бодарева Э.А. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере хореи Гентингтона. *Российский медицинский журнал*. 2000; (2): 32-6.
66. Poon L.H., Kang G.A., Lee A.J. Role of tetrabenazine for Huntington's disease-associated chorea. *Ann. Pharmacother*. 2010; 44(6): 1080-9. DOI: <http://doi.org/10.1345/aph.1M582>
67. Dean M., Sung V.W. Review of deutetabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des. Devel. Ther*. 2018; 12: 313-9. DOI: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S138828>
68. Wyant K.J., Ridder A.J., Dayalu P. Huntington's disease-update on treatments. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2017; 17(4): 33. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0739-9>
69. Brusa L., Orlacchio A., Moschella V., Iani C., Bernardi G., Mercuri N.B. Treatment of the symptoms of Huntington's disease: preliminary results comparing aripiprazole and tetrabenazine. *Mov. Disord*. 2009; 24(1): 126-9. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.22376>
70. Seliverstov Y., Borzov A., Niyazov R., Belyaev M., Illarioshkin S. Tetrabenazine and olanzapine in management of Huntington disease: comparative retrospective analysis of data from the worldwide observational study Enroll-HD (P2.008). *Neurology*. 2017; 88(16 Suppl.).
71. Deroover J., Baro F., Bourguignon R.P., Smets P. Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr. Med. Res. Opin*. 1984; 9(5): 329-38. DOI: <http://doi.org/10.1185/03007998409109601>
72. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Современные подходы к медикаментозной коррекции хореи при болезни Гентингтона. *Нервные болезни*. 2014; (3): 24-8.
73. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А. Амантадин при болезни Гентингтона: pros and cons. *Нервные болезни*. 2019; (2): 25-30. DOI: <http://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12101>
74. Zittel S., Tadic V., Moll C.K.E., Bäumer T., Fellbrich A., Gulberti A., et al. Prospective evaluation of Globus pallidus internus deep brain stimulation in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2018; 51: 96-100. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2018.02.030>
75. Jabłońska M., Grzelakowska K., Wiśniewski B., Mazur E., Leis K., Gałazka P. Pridopidine in the treatment of Huntington's disease. *Rev. Neurosci*. 2020; 31(4): 441-51. DOI: <http://doi.org/10.1515/rev-neuro-2019-0085>
76. Koch J., Shi W.X., Dashtipour K. VMAT2 inhibitors for the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Pharmacol. Ther*. 2020; 212: 107580. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107580>
77. Zeitler B., Froelich S., Marlen K., Shivak D.A., Yu Q., Li D., et al. Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease. *Nat. Med*. 2019; 25(7): 1131-42. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41591-019-0478-3>
78. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина Е.М., Богомазова А.Н., Честков И.В., Киселев С.Л. и др. Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; (4): 30-5.
79. Nekrasov E.D., Vigont V.A., Klyushnikov S.A., Lebedeva O.S., Vassina E.M., Bogomazova A.N., et al. Manifestation of Huntington's disease pathology in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Mol. Neurodegener*. 2016; 11: 27. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13024-016-0092-5>
80. Wu J., Tang Y., Zhang C.L. Targeting N-terminal Huntingtin with a dual-sgRNA strategy by CRISPR/Cas9. *Biomed. Res. Int*. 2019; 2019: 1039623. DOI: <http://doi.org/10.1155/2019/1039623>
81. Marxreiter F., Stemick J., Kohl Z. Huntington lowering strategies. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(6): 2146. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21062146>

82. Tabrizi S.J., Leavitt B.R., Landwehrmeyer G.B., Wild E.J., Saft C., Barker R.A., et al. Targeting Huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(24): 2307-16. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1900907>
83. Ionis Pharmaceuticals, Inc. Tominersen. Available at: <http://www.ionispharma.com/medicines/ionis-htt/>

## REFERENCES

1. Huntington G. On Chorea. *Med. Surg. Rep.* 1872; 26: 317-21.
2. Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally P.M., Naylor S.L., Anderson M.A., Tanzi R.E., et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature.* 1983; 306(5940): 234-38. DOI: <http://doi.org/10.1038/306234a0>
3. Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993; 72(6): 971-83. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-e](http://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-e)
4. Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A. *Huntington's Disease [Bolezni' Gentingtona]*. Moscow: Atmosfera; 2018. (in Russian)
5. Baig S.S., Strong M., Quarrell O.W.J. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2016; 6(4): 331-43. DOI: <http://doi.org/10.2217/nmt-2016-0008>
6. Seliverstov Yu.A., Dranitsyna M.A., Kravchenko M.A., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Epidemiology of Huntington's disease in Russian Federation. In: Illarioshkina S.N., Levina O.S., eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Physician's Guide. Based on the Materials of the IV National Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders (with International Participation) [Bolezni' Parkinsona i rasstroystva dvizhenii: Rukovodstvo dlya vrachev. Po materialam IV Natsional'nogo kongressa po bolezni' Parkinsona i rasstroystvam dvizhenii (s mezhdunarodnym uchastiem)]*. Moscow; 2017: 244-6. (in Russian)
7. Folstein S.E. *Huntington's disease: a disorder of families*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1989.
8. Agostinho L.A., dos Santos S.R., Alvarenga R.M.P., Paiva C.L.A. A systematic review of the intergenerational aspects and the diverse genetic profiles of Huntington's disease. *Genet. Mol. Res.* 2013; 12(2): 1974-81. DOI: <http://doi.org/10.4238/2013.June.13.6>
9. Illarioshkin S.N. Diseases caused by the expansion of tandem microsatellite repeats. In: Gintera E.K., Puzyreva V.P., eds. *Hereditary Diseases: National Guide [Nasledstvennye bolezni: natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: Geotar-Media; 2016: 259-90. (in Russian)
10. OMIM Entry. HUNTINGTIN; HTT. Available at: <http://www.omim.org/entry/613004>
11. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. Novel Mutational Mechanism in Man: Expansion of Trinucleotide Repeats. *Genetika.* 1995; 31(11): 1478-89. (in Russian)
12. Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F., Hayden M.R., Kay C., Leavitt B.R., et al. Huntington disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15005. DOI: <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>
13. Klitschar M., Dauber E.M., Ricci U., Cerri N., Immel U.D., Kleiber M., et al. Haplotype studies support slippage as the mechanism of germline mutations in short tandem repeats. *Electrophoresis.* 2004; 25(20): 3344-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/elps.200406069>
14. Xu Z., Tito A., Rui Y.N., Zhang S. Studying polyglutamine diseases in *Drosophila*. *Exp. Neurol.* 2015; 274(Pt. A): 25-41. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.08.002>
15. Illarioshkin S.N. *Conformational Brain Diseases [Konformatsionnye bolezni mozga]*. Moscow: Yanus-K; 2003. (in Russian)
16. Myers R.H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx.* 2004; 1(2): 255-62. DOI: <http://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.255>
17. Panegyres P.K., Shu C.C., Chen H.Y., Paulsen J.S. Factors influencing the clinical expression of intermediate CAG repeat length mutations of the Huntington's disease gene. *J. Neurol.* 2015; 262(2): 277-84. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00415-014-7559-5>
18. Milunsky J.M., Maher T.A., Loose B.A., Darras B.T., Ito M. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. *Clin. Genet.* 2003; 64(1): 70-3. DOI: <http://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00108.x>
19. Semaka A., Kay C., Doty C., Collins J.A., Bijlsma E.K., Richards F., et al. CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *J. Med. Genet.* 2013; 50(10): 696-703. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101796>
20. Nahhas F., Garbern J., Feely S., Feldman G.L. An intergenerational contraction of a fully penetrant Huntington disease allele to a reduced penetrance allele: interpretation of results and significance for risk assessment and genetic counseling. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A(4): 732-6. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32720>
21. Duyao M., Ambrose C., Myers R., Novelletto A., Persichetti F., Frontali M., et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat. Genet.* 1993; 4(4): 387-92. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng0893-387>
22. Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O., Markova E.D., Nikolskaya N.N., Tanaka H., et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1994; 36(4): 630-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410360412>
23. Ponzi A., Barton S.J., Bunner K.D., Rangel Barajas C., Zhang E.S., Miller B.R., et al. Striatal network modeling in Huntington's Disease. *PLoS Comput. Biol.* 2020; 16(4): e1007648. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007648>
24. Tabrizi S.J., Scahill R.I., Owen G., Durr A., Leavitt B.R., Roos R.A., et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013; 12(7): 637-49. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70088-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7)
25. Risacher S.L., Saykin A.J. Neuroimaging biomarkers in neurodegenerative diseases and dementia. *Semin. Neurol.* 2013; 33(4): 386-416. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1359312>
26. Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Vigont V.A., Seliverstov Yu.A., Kaznacheeva E.V. Molecular pathogenesis in Huntington's disease. *Biokhimiya.* 2018; 83(9): 1299-310. DOI: <http://doi.org/10.1134/S0302097251809004X> (in Russian)
27. Tabrizi S.J., Ghosh R., Leavitt B.R. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron.* 2019; 102(4): 899. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.001>
28. La Rosa P., Petrillo S., Bertini E.S., Piemonte F. Oxidative stress in DNA repeat expansion disorders: a focus on NRF2 signaling involvement. *Biomolecules.* 2020; 10(5): 702. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom10050702>
29. Palpagama T.H., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Kwakowsky A. The role of microglia and astrocytes in Huntington's disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 12: 258. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00258>
30. Pavese N., Gerhard A., Tai Y.F., Ho A.K., Turkheimer F., Barker R.A., et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: a clinical and PET study. *Neurology.* 2006; 66(11): 1638-43. DOI: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000222734.56412.17>
31. Crotti A., Glass C.K. The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease. *Trends Immunol.* 2015; 36(6): 364-73. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.it.2015.04.007>
32. Stanga S., Caretto A., Boido M., Vercelli A. Mitochondrial dysfunctions: a red thread across neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): E3719. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21103719>
33. Zhang Q., Lei Y.H., Zhou J.P., Hou Y.Y., Wan Z., Wang H.L., et al. Role of PGC-1 $\alpha$  in mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Neurochem. Res.* 2019; 44(9): 2031-43. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11064-019-02858-6>
34. Hickey M.A., Chesselet M.F. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003; 27(2): 255-65. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00021-6](http://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00021-6)
35. Areal L.B., Pereira L.P., Ribeiro F.M., Olmo I.G., Muniz M.R., do Carmo Rodrigues M., et al. Role of dynein axonemal heavy chain 6 gene expression as a possible biomarker for Huntington's disease: a translational study. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 63(3-4): 342-48. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12031-017-0984-z>
36. Metzger S., Rong J., Nguyen H.P., Cape A., Tomiuk J., Soehn A.S., et al. Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17(8): 1137-46. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddn003>
37. Couly S., Paucard A., Bonneaud N., Maurice T., Benigno L., Jourdan C., et al. Improvement of BDNF signalling by P42 peptide in Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27(17): 3012-28. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddy207>
38. Quarrell O.W., Nance M.A., Nopoulos P., Paulsen J.S., Smith J.A., Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2013; 3(3). DOI: <http://doi.org/10.2217/nmt.13.18>
39. Peltch A., Hoffman A., Armstrong I., Pari G., Munoz D.P. Saccadic impairments in Huntington's disease. *Exp. Brain Res.* 2008; 186(3): 457-69. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00221-007-1248-x>
40. Klyushnikov S.A., Yudina E.N., Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Mental disorders in Huntington's disease. *Nevrologiya,*

- neypsikhiatriya, psikhosomatika. 2012; 4(2S): 46-51. DOI: <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2508> (in Russian)
41. Goh A.M., Wibawa P., Loi S.M., Walterfang M., Velakoulis D., Looi J.C. Huntington's disease: neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease. *Australas Psychiatry*. 2018; 26(4): 366-75. DOI: <http://doi.org/10.1177/1039856218791036>
42. Brandt J., Folstein S.E., Folstein M.F. Differential cognitive impairment in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Ann. Neurol*. 1988; 23(6): 555-61. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410230605>
43. Klyushnikov S.A. *Diagnosis of Huntington's chorea at the preclinical stage and in atypical variants of the disease (clinical and molecular genetic comparisons)*: Diss. Moscow; 1998. (in Russian)
44. Paulsen J.S., Miller A.C., Hayes T., Shaw E. Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. *Handb. Clin. Neurol*. 2017; 144: 69-91. DOI: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00006-7>
45. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2007; 9(2): 191-7.
46. Zarotti N., Simpson J., Fletcher I., Squitieri F., Migliore S. Exploring emotion regulation and emotion recognition in people with pre-symptomatic Huntington's disease: The role of emotional awareness. *Neuropsychologia*. 2018; 112: 1-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.030>
47. Oosterloo M., Craufurd D., Nijsten H., van Duijn E. Obsessive-compulsive and perseverative behaviors in Huntington's disease. *J. Huntingtons Dis*. 2019; 8(1): 1-7. DOI: <http://doi.org/10.3233/JHD-180335>
48. Aziz N.A., Pijl H., Frölich M., Schröder-van der Elst J.P., van der Bent C., Roelfsema F., et al. Growth hormone and ghrelin secretion are associated with clinical severity in Huntington's disease. *Eur. J. Neurol*. 2010; 17(2): 280-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02798.x>
49. van der Burg J.M., Björkqvist M., Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol*. 2009; 8(8): 765-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70178-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70178-4)
50. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov. Disord*. 1996; 11(2): 136-42. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.870110204>
51. Penney J.B. Jr., Vonsattel J.P., MacDonald M.E., Gusella J.F., Myers R.H. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann. Neurol*. 1997; 41(5): 689-92. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410410521>
52. Yudina E.N., Konovalov R.N., Abramychyeva N.Yu., Klyushnikov S.A., Illarionovskiy S.N. Experience of using MRI morphometry in Huntington's disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2013; 7(4): 16-9. (in Russian)
53. Yudina E.N. *Morphofunctional brain changes in Huntington's disease*: Diss. Moscow; 2014. (in Russian)
54. Seliverstova E.V., Seliverstov Yu.A., Konovalov R.N., Illarionovskiy S.N. Resting-state fMRI: new possibilities for studying physiology and pathology of the brain. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2013; 7(4): 39-44. (in Russian)
55. Seliverstov Yu.A. *Clinical and neuroimaging analysis of functional changes in the brain in Huntington's disease*: Diss. Moscow; 2015. (in Russian)
56. La Spada A.R., Weydt P., Pineda V.V. Huntington's disease pathogenesis: mechanisms and pathways. In: Lo D.C., Hughes R.E., eds. *Neurobiology of Huntington's disease: applications to drug discovery*. Chapter 2. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
57. Banati R.B. Visualising microglial activation in vivo. *Glia*. 2002; 40(2): 206-17. DOI: <http://doi.org/10.1002/glia.10144>
58. Wilson H., De Micco R., Niccolini F., Politis M. Molecular imaging markers to track Huntington's disease pathology. *Front. Neurol*. 2017; 8: 11. DOI: <http://doi.org/10.1002/glia.10144>
59. Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychyeva N., Malina D., Scheglova N., Fokin V., et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J. Neurol. Sci*. 2014; 344(1-2): 114-20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.035>
60. Constantinescu R., Romer M., Oakes D., Rosengren L., Kiebertz K. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2009; 15(3): 245-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.012>
61. Byrne L.M., Rodrigues F.B., Johnson E.B., Wijeratne P.A., De Vita E., Alexander D.C., et al. Evaluation of mutant huntingtin and neurofilament proteins as potential markers in Huntington's disease. *Sci. Transl. Med*. 2018; 10(458): eaat7108. DOI: <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7108>
62. Wild E.J., Tabrizi S.J. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr. Opin. Neurol*. 2007; 20(6): 681-7. DOI: <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f12074>
63. Schneider S.A., Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2016; 3(4): 342-54. DOI: <http://doi.org/10.1002/mdc3.12312>
64. Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A. Differential diagnosis of chorea. *Nervnye bolezni*. 2015; (1): 6-15. (in Russian)
65. Klyushnikov S.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Nikol'skaya N.N., Illarionovskiy S.N., Markova E.D., Bodareva E.A. Ethical issues of genetic counseling using Huntington's chorea. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2000; (2): 32-6. (in Russian)
66. Poon L.H., Kang G.A., Lee A.J. Role of tetrabenazine for Huntington's disease-associated chorea. *Ann. Pharmacother*. 2010; 44(6): 1080-9. DOI: <http://doi.org/10.1345/aph.1M582>
67. Dean M., Sung V.W. Review of deutetabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des. Devel. Ther*. 2018; 12: 313-9. DOI: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S138828>
68. Wyant K.J., Ridder A.J., Dayalu P. Huntington's disease-update on treatments. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2017; 17(4): 33. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0739-9>
69. Brusa L., Orlacchio A., Moschella V., Iani C., Bernardi G., Mercuri N.B. Treatment of the symptoms of Huntington's disease: preliminary results comparing aripiprazole and tetrabenazine. *Mov. Disord*. 2009; 24(1): 126-9. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.22376>
70. Seliverstov Y., Borzov A., Niyazov R., Belyaev M., Illarionovskiy S. Tetrabenazine and olanzapine in management of Huntington disease: comparative retrospective analysis of data from the worldwide observational study Enroll-HD (P2.008). *Neurology*. 2017; 88(16 Suppl.).
71. Deroover J., Baro F., Bourguignon R.P., Smets P. Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr. Med. Res. Opin*. 1984; 9(5): 329-38. DOI: <http://doi.org/10.1185/03007998409109601>
72. Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A. Modern approaches to medical correction of chorea in Huntington's disease. *Nervnye bolezni*. 2014; (3): 24-8. (in Russian)
73. Klyushnikov S.A., Illarionovskiy S.N., Seliverstov Yu.A. Amantadine in Huntington's disease: pros and cons. *Nervnye bolezni*. 2019; (2): 25-30. DOI: <http://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12101> (in Russian)
74. Zittel S., Tadic V., Moll C.K.E., Bäumer T., Fellbrich A., Gulberti A., et al. Prospective evaluation of Globus pallidus internus deep brain stimulation in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2018; 51: 96-100. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.030>
75. Jabłońska M., Grzelakowska K., Wiśniewski B., Mazur E., Leis K., Gałazka P. Pridopidine in the treatment of Huntington's disease. *Rev. Neurosci*. 2020; 31(4): 441-51. DOI: <http://doi.org/10.1515/rev-neuro-2019-0085>
76. Koch J., Shi W.X., Dashtipour K. VMAT2 inhibitors for the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Pharmacol. Ther*. 2020; 212: 107580. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107580>
77. Zeitler B., Froelich S., Marlen K., Shivak D.A., Yu Q., Li D., et al. Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease. *Nat. Med*. 2019; 25(7): 1131-42. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41591-019-0478-3>
78. Nekrasov E.D., Lebedeva O.S., Vasina E.M., Bogomazova A.N., Chestkov I.V., Kiselev S.L., et al. A platform for studies of Huntington's disease on the basis of induced pluripotent stem cells. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2012; (4): 30-5. (in Russian)
79. Nekrasov E.D., Vigont V.A., Klyushnikov S.A., Lebedeva O.S., Vassina E.M., Bogomazova A.N., et al. Manifestation of Huntington's disease pathology in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Mol. Neurodegener*. 2016; 11: 27. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13024-016-0092-5>
80. Wu J., Tang Y., Zhang C.L. Targeting N-terminal Huntingtin with a dual-sgRNA strategy by CRISPR/Cas9. *Biomed. Res. Int*. 2019; 2019: 1039623. DOI: <http://doi.org/10.1155/2019/1039623>
81. Marxreiter F., Stemick J., Kohl Z. Huntingtin lowering strategies. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(6): 2146. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21062146>
82. Tabrizi S.J., Leavitt B.R., Landwehrmeyer G.B., Wild E.J., Saft C., Barker R.A., et al. Targeting Huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N. Engl. J. Med*. 2019; 380(24): 2307-16. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1900907>
83. Ionis Pharmaceuticals, Inc. Tominersen. Available at: <http://www.ionispharma.com/medicines/ionis-htt/>