

# ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА КАК ОСНОВА ВЫДЕЛЕНИЯ ПОДТИПОВ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

УДК 615.035.1

DOI: 10.17816/RCF16154-59

© **З.М. Муружева<sup>1</sup>, М.Н. Карпенко<sup>1, 2, 3</sup>, В.М. Клименко<sup>1</sup>**<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург;<sup>3</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург

Для цитирования: Муружева З.М., Карпенко М.Н., Клименко В.М. Гетерогенность фармакологического ответа как основа выделения подтипов эссенциального тремора // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 54–59. doi: 10.17816/RCF16154-59

Поступила в редакцию 31.01.2018

Принята к печати 15.03.2018

◆ **Резюме. Введение.** Эссенциальный тремор (ЭТ) — наиболее распространенное экстрапирамидное расстройство, преимущественно характеризующееся постурально-кинетическим тремором рук и других частей тела. Прогрессирование заболевания нарушает социальную активность, снижает самооценку, а иногда и приводит к инвалидизации пациента. **Цель работы.** Поскольку подбор эффективной медикаментозной терапии ЭТ в большинстве случаев проводится эмпирически, занимает длительное время, вызывая дополнительные негативные психоэмоциональные последствия, недоверие к лечащему врачу и отказ от лечения, для повышения эффективности терапии нами предложен подход к выделению подтипов ЭТ на основе гетерогенности фармакологического ответа. **Результаты.** В работе обобщены данные литературы, на основе которых возможно по нейроанатомическим, электрофизиологическим и био-

химическим показателям выделить подтипы ЭТ с детерминированным фармакологическим ответом. Показано, что перед назначением фармакотерапии пациентам с ЭТ необходимо проводить поверхностную электромиографию для выявления типа паттерна сокращений мышц-антагонистов. Кроме этого, целесообразно определение содержания глутамата и гамма-аминомасляной кислоты в периферической крови. **Заключение.** Гетерогенность фармакологического ответа среди пациентов с ЭТ обуславливает необходимость более тонкой классификации внутри синдрома по нейроанатомическим, электрофизиологическим и биохимическим показателям. Предлагаемый в обзоре подход позволит повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни пациентов с ЭТ.

◆ **Ключевые слова:** эссенциальный тремор; нейродегенерация; бета-адреноблокаторы; ГАМК.

## THE HETEROGENEITY OF DRUG RESPONSE AS THE BASIS OF IDENTIFICATION OF ESSENTIAL TREMOR SUBTYPES

© **Z.M. Muruzheva<sup>1</sup>, M.N. Karpenko<sup>1, 2, 3</sup>, V.M. Klimenko<sup>1</sup>**<sup>1</sup> State Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;<sup>2</sup> ITMO University, St. Petersburg, Russia;<sup>3</sup> Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

For citation: Muruzheva ZM, Karpenko MN, Klimenko VM. The heterogeneity of drug response as the basis of identification of essential tremor subtypes. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):54-59. doi: 10.17816/RCF16154-59

Received: 31.01.2018

Accepted: 15.03.2018

◆ **Abstract. Introduction.** Essential tremor (ET) is one of the most common movement disorders. It is mainly characterized by postural and kinetic tremor, affecting arms and other body parts. Progression of ET violates social activity, lowers self-esteem, and occasionally leads to the patient's disability. Selection of an effective drug therapy for ET is mostly carried out empirically and takes long time, which causes additional negative psycho-emotional effects, distrust of the doctor and abandonment of the treatment. Present

study is aimed at the implementing a novel approach to the segregation of ET subtypes based on the heterogeneity of the pharmacological response. **Results.** Neuroanatomical, electrophysiological and biochemical data published to date are outlined in the current paper, to designate parameters for identification of ET subtypes with deterministic pharmacological response. Before prescribing pharmacotherapy for patients with ET, it is necessary to perform a surface electromyography to identify the pattern type of antagonist muscles

contractions. In addition, the concentration of glutamate and gamma-aminobutyric acid in peripheral blood should be determined. **Conclusion.** The heterogeneity of pharmacological response among patients with ET necessitates a more subtle classification within the syndrome by neuro-anatomical, electrophysiological and biochemical indicators.

The approach proposed in the review will increase the effectiveness of therapy and improve the lifequality of patients with ET.

◆ **Keywords:** essential tremor; neurodegeneration;  $\beta$ -adrenergic receptor antagonists; GABA.

## ВВЕДЕНИЕ

Среди всех неврологических заболеваний, сопровождающихся расстройством движения, одно из ведущих мест занимает эссенциальный тремор (ЭТ) — прогрессирующее заболевание ЦНС, проявляющееся постурально-кинетическим тремором рук и других частей тела, а в ряде случаев сопровождающееся другими моторными и немоторными проявлениями. Распространенность ЭТ составляет около 4,0 % среди лиц в возрасте 40 лет и увеличивается с возрастом, достигая 21,7 % в возрасте 95 лет и старше [21]. По этиологии выделяют генетическую и спорадическую формы ЭТ. Более половины случаев болезни относится к семейному типу с аутосомно-доминантным типом наследования. Специфические гены, отвечающие за развитие данной патологии, пока не идентифицированы, но уже найдены локусы (на хромосомах 3q13, 2p22 и 6p23), ассоциированные с повышенной вероятностью развития заболевания [11, 17–19]. Пенетрантность ЭТ достаточно высокая — первые признаки заболевания у 89 % пациентов из группы риска проявляются до 65 лет [19, 27]. Причины возникновения спорадической формы остаются до конца не выясненными, однако в ряде исследований установлено, что определенные нейротоксины (например, гармалин, свинец, этанол) индуцируют и/или интенсифицируют развитие заболевания [25, 27].

Возраст дебюта ЭТ имеет бимодальное распределение — первый пик приходится на 20–40 лет, а второй — на 65 лет [7].

Клиническая картина ЭТ представлена преимущественно постурально-кинетическим тремором рук (в 94 % случаев), как правило, симметричным, с частотой в диапазоне 4–12 Гц. Иногда тремор рук возникает в сочетании с тремором головы (33 %), тремором голоса (16 %), нижней челюсти (8 %), ног (12 %), туловища (3 %) [1, 14]. По мере прогрессирования заболевания присоединяются другие двигательные симптомы: интенционный тремор, тремор покоя, нарушения походки, нистагм [6, 7, 15, 22, 26]. У ряда больных с ЭТ наблюдаются немоторные проявления — когнитивные нарушения, личностные изменения, депрессия, обонятельные дисфункции, нарушения слуха [22, 30, 31].

Диагностика ЭТ преимущественно основывается на анамнестических данных и клинической картине заболевания. Соответственно, ЭТ на досимптомной стадии болезни диагностируется редко. Дифферен-

циальную диагностику ЭТ проводят в первую очередь с паркинсоническим тремором, а также с другими заболеваниями, сопровождающимися тремором (дистония, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма, болезнь Вильсона – Коновалова, психогении, опухоли мозжечка, тремор Холмса и др.) [1, 8].

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

Современное лечение тремора является исключительно симптоматическим, направленным на коррекцию дрожания. Все препараты, применяемые для лечения ЭТ, можно разделить на две группы: препараты, действующие на бета-адренорецепторы, и препараты, модулирующие ГАМК-ергическую передачу. Первая группа препаратов снижает выраженность тремора почти в 70 % случаев, однако остальные 30 % пациентов на бета-адреноблокаторы не реагируют. Вторая же группа препаратов имеет более низкую эффективность, однако пациенты, которые не реагируют на прием бета-адреноблокаторов, зачастую положительно реагируют на применение препаратов, модулирующих ГАМК-ергическую передачу, в частности на ГАМК-миметики [13, 23, 31].

Среди препаратов первой группы наиболее эффективен пропранолол — неселективный бета-адреноблокатор [29]. Механизм его действия в отношении ЭТ до сих пор не выяснен, предположительно объясняется блокирующим действием на периферические бета-2-рецепторы мышечных веретен [16]. Атриовентрикулярная блокада, феномен Рейно, сахарный диабет, склонность к бронхоспазмам, артериальная гипотензия и др. являются противопоказанием к назначению пропранолола. При назначении пропранолола лечение начинают с минимальной дозировки и постепенно повышают ее до оптимальной, которая сильно варьирует у разных пациентов: некоторым достаточно 40–80 мг в сутки, другим требуется 240–320 мг в сутки, а в некоторых случаях терапевтический эффект отсутствует даже при дальнейшем повышении суточной дозы [16, 29]. Другие бета-адреноблокаторы, как неселективные (надалол, соталол и др.), так и селективные (метопролол, атенолол и др.), менее эффективны в отношении ЭТ [8, 23].

Вторая группа препаратов представлена транквилизаторами бензодиазипинового ряда и антиконвульсантами.

Бензодиазипины потенцируют ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, взаимодействуют со специфическими рецепторами, расположенными в постсинаптическом ГАМК<sub>A</sub>-рецепторном комплексе лимбической системы мозга, гипоталамусе, ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга [13]. Действие их основано на повышении чувствительности ГАМК-рецепторов к медиатору, что обуславливает увеличение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора. В результате происходит усиление тормозного влияния ГАМК и ингибирование межнейронной передачи в соответствующих отделах ЦНС [16]. Известно, что любой тип тремора характеризуется снижением порога к эмоциональным стимулам, тревоге, повышению внимания и т. п. Снижая тревогу, эмоциональное напряжение или просто уровень бодрствования, бензодиазипины (например, клоназепам) способствуют уменьшению дрожания. Клоназепам считается наиболее эффективным средством для коррекции тремора головы [23]. Назначают его в начальной суточной дозировке 0,5 мг с последующим постепенным повышением до 6 мг в сутки.

Среди антиконвульсантов наиболее эффективными в лечении ЭТ являются примидон, топирамат и габапентин.

Примидон метаболизируется в организме до фенобарбитала и фенилэтилмаланамида, обладающих противоэпилептической активностью. Механизм антитреморного действия примидона остается до конца не выясненным [13, 16]. Препарат обладает достаточно высокой эффективностью при ЭТ, однако ему, более чем другим препаратам, свойственны побочные эффекты (сонливость, головокружение, головная боль, апатия, беспокойство, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, лимфоцитоз, аллергические реакции) [23, 29]. При ЭТ оптимальная суточная доза примидона составляет 250–750 мг.

Топирамат — антиконвульсант, относящийся к классу сульфатзамещенных моносахаридов. Он блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона; повышает активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов; препятствует активации каинат/АМПК ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату [2, 9, 16, 23]. Среди побочных эффектов топирамата отмечаются потеря веса, парестезии, трудности концентрации и нарушение памяти, а также повышенный риск образования камней в почках [13]. Топирамат назначают в начальной дозировке 25 мг в сутки с последующим плавным повышением до оптимальной дозы. В среднем суточная доза составляет 50 мг.

Габапентин — противосудорожное средство, имеющее структурное сходство с ГАМК, однако ме-

ханизм его действия не связан с прямым воздействием на ГАМК-рецепторы. Габапентин взаимодействует с  $\alpha 2\delta$ -субъединицами потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и тормозит вход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку, тем самым снижая выброс глутамата из пресинаптических центральных терминалей. Кроме этого, препарат модулирует активность НМДА-рецепторов и снижает активность  $\text{Na}^{+}$ -каналов [16]. Габапентин применяется перорально, в начальной дозе 300 мг 3 раза в сутки. Оптимальная доза определяется эффективностью и переносимостью, максимальная суточная доза составляет 3600 мг. Основные побочные эффекты габапентина: сонливость, головокружение, атаксия, утомляемость.

У всех вышеперечисленных препаратов помимо выраженных побочных эффектов имеется существенный недостаток — подбор эффективной терапии осуществляется методом проб и ошибок, что вызывает негативные психоэмоциональные последствия, недоверие к лечащему врачу и приводит к отказу от лечения. Поэтому поиск оптимальных прогностических критериев эффективности терапии ЭТ является важнейшей медико-социальной задачей. Существует предположение, что неоднородность фармакологического ответа при ЭТ служит следствием гетерогенности самого заболевания. Ниже приведены некоторые доводы в пользу этой гипотезы.

## ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР КАК ГЕТЕРОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Первые сообщения о том, что ЭТ представляет собой неоднородное заболевание, появились в 1980-х гг. После создания Центрального банка умерших с ЭТ в 2003 г. в Колумбийском университете (Нью-Йорк, США) началось детальное изучение патоморфологии ЭТ. Оказалось, что микроструктурные трансформации наблюдаются во всех случаях, они достаточно гетерогенные, однако их отличают два типа изменений: церебеллярный тип дегенерации и наличие телец Леви в стволе мозга [1, 25, 26]. Примерно у 75 % выявляют церебеллярный тип дегенерации, манифестирующий нейрональным снижением численности клеток Пуркинье, изменениями в виде так называемых «торпед» — вздутых на аксонах или дендритах клеток Пуркинье, а также разросшимися корзинчатыми клетками — тормозными интернейронами. Вторая группа изменений — наличие телец Леви в стволе мозга, преимущественно обнаруживающихся в области голубого пятна. Голубое пятно, как известно, содержит норадренергические клетки и имеет эфферентные связи с клетками Пуркинье, поэтому может вовлекаться в генерацию тремора посредством модуляции их ответа по восходящим афферентным волокнам [20, 36].

Помимо патоморфологических изменений, выявляемых посмертно у пациентов с ЭТ, имеют место гетерогенные изменения, обнаруживаемые и при-

жизненно. Например, нейроанатомическая неоднородность прослеживается при проведении прижизненной нейровизуализации, более того, имеет место четкая взаимосвязь между этими изменениями и реакцией пациентов на применение пропранолола. На 32 больных с ЭТ (группа 1 — 18 человек, реагирующих на пропранолол, и группа 2 — 14 человек, которые не реагировали на пропранолол) было показано, что пациенты второй группы имели более выраженную атрофию коры левой орбитофронтальной и правой височной областей. Однако у пациентов, реагирующих на пропранолол, выявлено более выраженное истончение коры в лобных областях, мозолистом теле и белом веществе правой теменной области [10].

A. Quattrone et al. (2008) провели исследование с использованием нейровизуализации, в котором участвовало 50 пациентов с ЭТ, из них 30 пациентов с тремором рук и 20 пациентов с тремором головы и рук. У всех пациентов обнаружена атрофия червя и коры мозжечка, коры больших полушарий фронтальной, правой теменной и височных областей. Однако у пациентов с тремором головы и рук атрофия коры больших полушарий была более выражена [28]. Описанные выше данные были подтверждены в работе B.S. Vagerally et al. [3]. Таким образом, нейроанатомические особенности пациентов с ЭТ могут являться прогностическими критериями эффективности терапии, однако высокая стоимость методов нейровизуализации и их ограниченная доступность не позволяют использовать такой подход для скрининга.

Помимо нейроанатомической неоднородности, существуют электрофизиологические свидетельства гетерогенности ЭТ. В частности, при проведении электромиографии (ЭМГ) еще в 1987 г. G. Deuschl et al. смогли разделить группу из 45 пациентов, страдающих ЭТ, на две подгруппы, различающиеся паттерном сокращений в мышцах-антагонистах. В первой подгруппе зафиксирован синхронный паттерн в мышцах-антагонистах, а во второй подгруппе — альтернирующий паттерн. Кроме различий в электромиографических данных исследовался терапевтический эффект различных препаратов, в частности, двух основных препаратов, применяемых при ЭТ — пропранолола и примидона. Пациенты первой подгруппы положительно реагировали на пропранолол, а во второй подгруппе прием пропранолола положительных результатов не дал. Однако у пациентов второй подгруппы наблюдались заметные улучшения после приема примидона [12].

M.C. Akbostanci et al. (2000) провели исследование на большой группе пациентов с ЭТ, у которых регистрировали поверхностную ЭМГ мышц — антагонистов предплечья с целью обнаружения гетерогенности данной формы патологии. Им удалось выделить три группы пациентов: у первой — выявлен синхронный паттерн сокращений мышц-антагонистов, у второй — альтернирующий паттерн

сокращений мышц-антагонистов, а третья группа состояла из пациентов, чьи записи ЭМГ не соответствовали показателям двух других групп [3].

Таким образом, перед назначением фармакотерапии пациентам с ЭТ целесообразно проводить поверхностную ЭМГ с целью выявления типа паттерна сокращений мышц-антагонистов.

Несмотря на длительное изучение заболевания, биохимические изменения при ЭТ остаются малоисследованными. Самой показательной из немногочисленных исследований в данной области является работа J. Mally et al. (1996), в которой было изучено изменение концентрации аминокислот в сыворотке крови и спинномозговой жидкости пациентов с ЭТ. В исследовании участвовало 20 пациентов и 10 здоровых волонтеров. Оказалось, что в сыворотке крови пациентов содержание аспарагина, глутамина, глицина, треонина, лейцина и изолейцина было снижено в 2–5 раз по сравнению с контролем, а уровень глутамата и аспартата, напротив, повышен в 3 раза. В спинномозговой жидкости наблюдались аналогичные изменения, а также снижение уровня ГАМК. Однако по всем определяемым показателям наблюдался значительный размах данных, что не было характерно для контрольной группы [26]. Выявленный факт может свидетельствовать в пользу гетерогенности группы пациентов с ЭТ и, как следствие, гетерогенности фармакологического ответа. Например, повышенный уровень глутамата на фоне сниженного содержания ГАМК в ликворе может указывать на необходимость применения препаратов, модулирующих ГАМК-ергическую передачу. Следовательно, целесообразно проведение дальнейших исследований содержания аминокислот в ликворе и в особенности в периферической крови пациентов с ЭТ для разработки относительно недорогих и широкодоступных тест-систем определения подтипа ЭТ с целью повышения эффективности фармакотерапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерогенность фармакологического ответа среди пациентов с ЭТ обуславливает необходимость более тонкой классификации внутри синдрома по нейроанатомическим, электрофизиологическим и биохимическим показателям. Предлагаемый в обзоре подход позволит повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни пациентов с ЭТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Залялова З.А. Что мы знаем о треморе? // Врач. — 2011. — № 14. — С. 7–11. [Zalyalova ZA. What do we know about tremor? *Vrach*. 2011;(14):7-11. (In Russ.)]
2. Максимов В.И. Мировой опыт применения топирамата // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 4. — С. 81–85. [Maksimov VI. World experience

- with topiramate application. *International neurological journal*. 2011;(4):28-39. (In Russ.)]
3. Akbostanci MC, Ulkatan S, Yigit A, et al. Difference of Disability Between Electrophysiologic Subgroups of Essential Tremor. *Can J Neurol Sci*. 2016;27(01):60-64. doi: 10.1017/s0317167100051994.
4. Axelrad JE, Louis ED, Honig LS, et al. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study. *Arch Neurol*. 2008;65(1):101-107. doi: 10.1001/archneurol.2007.8.
5. Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, et al. Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. *J Neuroimaging*. 2012;22(3):275-278. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00598.x.
6. Benito-Leon J, Labiano-Fontcuberta A. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Clinical Evidence. *Cerebellum*. 2016;15(3):253-262. doi: 10.1007/s12311-015-0741-1.
7. Boutin E, Vaugoyeau M, Eusebio A, et al. News and controversies regarding essential tremor. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(5):415-425. doi: 10.1016/j.neurol.2015.02.007.
8. Botzel K, Tronnier V, Gasser T. The differential diagnosis and treatment of tremor. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(13):225-235; quiz 236. doi: 10.3238/arztebl.2014.0225.
9. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, et al. Topiramate for essential tremor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD009683. doi: 10.1002/14651858.CD009683.pub2.
10. Chung SJ, Kwon H, Lee DK, et al. Neuroanatomical heterogeneity of essential tremor according to propranolol response. *PLoS One*. 2013;8(12):e84054. doi: 10.1371/journal.pone.0084054.
11. Clark LN, Louis ED. Challenges in essential tremor genetics. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(6-7):466-474. doi: 10.1016/j.neurol.2015.02.015.
12. Deuschl G, Lucking CH, Schenck E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(11):1435-1441. doi: 10.1136/jnnp.50.11.1435.
13. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):148-161. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70322-7.
14. Elble RJ. Tremor: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurol Clin*. 2009;27(3):679-695, v-vi. doi: 10.1016/j.ncl.2009.04.003.
15. Filip P, Lungu OV, Manto MU, Bares M. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Physiological Evidence. *Cerebellum*. 2016;15(6):774-780. doi: 10.1007/s12311-015-0740-2.
16. Hedera P, Cibulcik F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:43-55. doi: 10.4137/JCNSD.S6561.
17. Higgins JJ, Jankovic J, Lombardi RQ, et al. Haplotype analysis of the ETM2 locus in familial essential tremor. *Neurogenetics*. 2003;4(4):185-189. doi: 10.1007/s10048-003-0151-2.
18. Hopfner F, Helmich RC. The etiology of essential tremor: Genes versus environment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46 Suppl 1:S92-S96. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.014.
19. Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Garcia-Martin E, et al. Update on genetics of essential tremor. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(6):359-371. doi: 10.1111/ane.12148.
20. Lin CY, Louis ED, Faust PL, et al. Abnormal climbing fibre-Purkinje cell synaptic connections in the essential tremor cerebellum. *Brain*. 2014;137(Pt 12):3149-3159. doi: 10.1093/brain/awu281.
21. Louis ED. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*. 2008;31(3):139-149. doi: 10.1159/000151523.
22. Louis ED. Factor analysis of motor and nonmotor signs in essential tremor: are these signs all part of the same underlying pathogenic process? *Neuroepidemiology*. 2009;33(1):41-46. doi: 10.1159/000211952.
23. Louis ED. Treatment of Essential Tremor: Are there Issues We are Overlooking? *Front Neurol*. 2011;2:91. doi: 10.3389/fneur.2011.00091.
24. Louis ED, Mazzoni P, Ma KJ, et al. Essential tremor with ubiquitinated intranuclear inclusions and cerebellar degeneration. *Clin Neuropathol*. 2012;31(3):119-126. doi: 10.5414/NP300414.
25. Louis ED. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology*. 2014;42(2):81-89. doi: 10.1159/000356351.
26. Louis ED. Essential tremor: from bedside to bench and back to bedside. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(4):461-467. doi: 10.1097/WCO.0000000000000115.
27. Louis ED, Clark LN, Ottman R. Familial versus Sporadic Essential Tremor: What Patterns Can One Decipher in Age of Onset? *Neuroepidemiology*. 2015;44(3):166-172. doi: 10.1159/000381807.
28. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, et al. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(9):1692-1697. doi: 10.3174/ajnr.A1190.
29. Rajput AH, Rajput A. Medical treatment of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2014;6:29-39. doi: 10.4137/JCNSD.S13570.
30. Rao AK, Uddin J, Gillman A, Louis ED. Cognitive motor interference during dual-task gait in essential tremor. *Gait Posture*. 2013;38(3):403-409. doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.01.006.
31. Sengul Y, Sengul HS, Yucekaya SK, et al. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(3):281-287. doi: 10.1007/s13760-014-0396-6.
32. Sharifi S, Nederveen AJ, Booij J, van Rootselaar AF. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review. *Neuroimage Clin*. 2014;5:217-231. doi: 10.1016/j.nicl.2014.05.003.

33. Shaw KD, Johnston AS, Rush-Evans S, et al. Nursing Management of the Patient Undergoing Focused Ultrasound: A New Treatment Option for Essential Tremor. *J Neurosci Nurs*. 2017;49(5):307-310. doi: 10.1097/JNN.0000000000000301.
34. Shill HA, Adler CH, Beach TG, et al. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2012;27(1):113-117. doi: 10.1002/mds.24004.
35. Shill HA, Adler CH, Beach TG. Pathology in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S135-137. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70042-6.
36. Yu M, Ma K, Faust PL, et al. Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor. *Eur J Neurol*. 2012;19(4):625-630. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03598.x.

## ♦ Информация об авторах

**Замира Магомедовна Муружева** — аспирант Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru.

**Марина Николаевна Карпенко** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры биофизики Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург; сотрудник Международной лаборатории метаболизма микроэлементов Университета ИТМО, Санкт-Петербург. E-mail: mnkarpenko@mail.ru.

**Виктор Матвеевич Клименко** — д-р мед. наук, профессор, заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: klimenko\_victor@mail.ru.

## ♦ Information about the authors

**Zamira M. Muruzheva** — PhD student of the Pavlov Department of Physiology State Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru.

**Marina N. Karpenko** — PhD, Senior Researcher, Pavlov Department of Physiology, State Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia; Assistant Professor Department of Biophysics, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia; staff member Laboratory of Trace Elements Metabolism, ITMO University, St. Petersburg, Russia. E-mail: mnkarpenko@mail.ru.

**Victor M. Klimenko** — Dr Sci. (Physiology), Professor, and Head, Pavlov Department of Physiology, State Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: klimenko\_victor@mail.ru.