

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХАДЗИЕВА
ХАДИ ИЗМАИЛОВНА

КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМ ПАРКИНСОНИЗМОМ

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Черникова Ирина Владимировна

Ростов-на-Дону

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	4
ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 Общие сведения о синдроме паркинсонизма и о болезни Паркинсона . .	12
1.2 Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона.	16
1.3 Этиопатогенез болезни Паркинсона.	21
1.4 Гетерогенность болезни Паркинсона.	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	41
2.1 Общая характеристика обследованных больных.	41
2.2 Клиническая характеристика обследованных больных.	42
2.3 Клинические методы исследования.	46
2.4 Лабораторные методы исследования	48
2.4.1 Получение биологического материала.	48
2.4.2 Определение содержания продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарби- битуровой кислотой.	49
2.4.3 Определение содержания стабильных метаболитов оксида азота нитритов/нитратов	50
2.4.4 Определение активности супероксиддисмута-зы/супероксиду-страня- ющей активности.	51
2.4.5. Определение активности каталазы/скорости утилизации гидропер- оксидазы ($V_{H_2O_2}$)	52
2.4.6 Определение активности глутатионредуктазы	53
2.4.7 Определение активности глутатион-S-трансферазы	55
2.4.8 Определение активности глутатионредуктазы.	56
2.4.9 Определение содержания восстановительного глутатиона.	57
2.4.10 Определение оксидазной активности церулоплазмина	58
2.4.11 Определение суммарной пероксидазной активности	58

2.4.12	Определение пероксидазной активности миелопероксидазы.	59
2.4.13	Определение активности НАДФН-оксидазы	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.		65
3.1	Анализ сопряженности неврологических проявлений у пациентов с различными формами паркинсонизма.	65
3.2	Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией.	81
3.3	Особенности параметров редокс-баланса при болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии и кортикобазальной дегенерации.	86
3.4	Клинико-биохимические корреляции у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией...	97
3.5	Оценка взаимосвязи кластеров с показателями окислительного стресса методом дискриминатного и дисперсионного анализов.....	102
3.6	Определение клинико-биохимического подтипа болезни Паркинсона.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.		108
ВЫВОДЫ		125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.		126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.		127
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ		128
ПРИЛОЖЕНИЕ		161

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК-активные формы кислорода

АФА-активные формы азота

БА-болезнь Альцгеймера

БП-болезнь Паркинсона

ГПО (GPx))–глутатионпероксидаза

ГР (GR)-глутатионредуктаза

ГСТ(GST)-глутатион-S-трансфераза

КБД - кортикобазальная дегенерация

МДА (MDA) –малоновый диальдегид

МРТР-1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин

МСА-мультисистемная атрофия

ОС-окислительный стресс

ПОЛ-перекисное окисление липидов

ПЭТ-позитронно-эмиссионная томография

СОД (SOD)-супероксиддисмутаза

СУА –супероксид-устраняющая способность

GSH-восстановленный глутатион

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона является многофакторным заболеванием, и за главную роль в патогенезе конкурируют как экзогенные, так и эндогенные факторы [Иллариошкин С.Н., 2017; Isaacson SH., 2019]. Основной патоморфологической характеристикой БП считается образование в ЦНС цитоплазматических включений нерастворимой формы альфа-синуклеина-телец Леви с дальнейшим развитием дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции [Литвиненко И.В., А.Г. Труфанов, 2016; Trist B.G., 2019]. Предполагается, что одним из ведущих инициаторов дегенерации дофаминергических нейронов являются процессы окислительного стресса и развивающаяся митохондриальная дисфункция [Lazzari et al., 2018; Sulzer et al., 2013; Andersen et al., 2004]. Это подтверждается исследованием патоморфологических образцов тканей черной субстанции пациентов с болезнью Паркинсона, в которых выявлен повышенный уровень окисленных белков, липидов и ДНК [Литвиненко И.В., 2017; Guo et al., 2018]. Причины высокой восприимчивости черной субстанции к окислительному стрессу еще не полностью выяснены.

На сегодняшний день в научном сообществе продолжает быть актуальной концепция Н.Враак. Согласно гипотезе немецкого ученого, при БП синуклеиновая паталогия следует шестиступенчатой каудально-ростральной схеме распространения, проявляясь гипосмией, ортостатической гипотензией и запорами – на первой и второй стадии; классическими двигательными нарушениями – на третьей и четвертой стадии; нарушением сна, памяти и аффективными расстройствами – на пятой и шестой стадии [Del Tredici K., Braak H., 2020; Braak H. et al., 2003]. Таким образом, для БП характерно нарушение функции не только дофаминергической, но и холинергической, норадренергической и серотонинергической медиаторных систем [Иллариошкин С.Н., 2017]. За этими публикациями последовали обширные клинические и экспериментальные данные, свиде-

тельствующие о различных нарушениях обоняния, дисфункции желудочно-кишечного тракта, синуклеинопатии в периферическом отделе вегетативной нервной системы у пациентов с БП.

Однако не у всех пациентов развитие БП укладывается в систему, предложенную Braak. У некоторых пациентов на ранних стадиях заболевания наблюдается нарушение внимания, дизрегуляторные и зрительно-пространственные нарушения. Также встречаются пациенты с одновременным развитием аффективных и двигательных нарушений.

В этой связи, можно полагать, что система стадирования развития БП по Braak описывает только конкретную подгруппу пациентов с ранним началом и длительной продолжительностью заболевания. Не все пациенты соответствуют стереотипному паттерну распространения телец Леви: около 39% из общего числа пациентов с БП [Левин О.С., 2017].

Идентификация подтипов БП получила одну из самых приоритетных рекомендаций в клинических исследованиях БП, поскольку это может помочь понять механизмы основного заболевания, предсказать течение болезни и облегчить разработку более эффективных индивидуализированных терапевтических стратегий [Левин О.С., 2020; Sieber В., 2014; Armstrong, M.J, 2020].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время установлено, что полиморфизм БП как клинического синдрома зависит от особенностей поражения ЦНС. Выделяют три основных пути распространения телец Леви в упомянутом патологическом процессе: стволовой, в клинической картине которого доминирует нарушения сна или вегетативная дисфункция; лимбический – с преобладанием аносмии, депрессии, тревоги, боли или утомляемости; корковый или «диффузно-злокачественный тип» с когнитивными нарушениями и апатией на первом плане [Васенина Е.Е., Левин О.С., 2020; Raja K., 2020].

Такое подразделение объясняет мнение ученых о БП как о более благоприятном нейродегенеративном заболевании, и в то же время, на примере коркового типа (диффузная злокачественная форма), что могут быть пациенты и с более агрессивным течением. В связи с этим возникла необходимость в определении не только клинических, но и мультимодальных биомаркеров, позволяющих идентифицировать неоторный подтип БП [Васенина Е.Е., 2020; Иллариошкин С.Н., 2019; Тимофеева А.А., 2017; Fereshtehnejad S.M., 2015; Arabambi B., 2019].

Известно, что БП протекает на фоне окислительного стресса и во многих работах показано повышение уровня следующих параметров редокс-баланса: 8-ОН-дезоксигуанозина, малонового диальдегида и гидропероксид липида [Федорова Т.Н., 2017; Graciun E.C., 2016; Naduthota R.M., 2017; Tapias V., 2019]. Также имеются исследования антиоксидантной системы, по результатам которых выявлены статически значимые изменения активности СОД, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатиона и каталазы [Kaup R., 2019]. Однако при обзоре литературы мы не встретили работ, где проведены сопоставления параметров редокс-баланса с клиническими проявлениями. В этой связи особый интерес представляет идентификация подтипов БП согласно особенностям редокс-баланса, поскольку это может помочь в понимании механизмов основного заболевания, предсказать течение и облегчить разработку при выборе антиоксидантной терапии.

Все вышеизложенное позволило нам определить цель и задачи диссертационной работы.

Цель исследования

Совершенствование тактики ведения пациентов с болезнью Паркинсона и мультисистемными дегенерациями с использованием комплекса клинико-биохимических критериев и разработка стратифицированного подхода при выборе антиоксидантной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить сопряженность клинических проявлений с нозологической формой паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией
2. Выявить особенности изменений параметров редокс-баланса у пациентов с паркинсонизмом в зависимости от нозологической формы
3. Сопоставить показатели окислительного стресса с особенностями клинических проявлений у пациентов с синдромом паркинсонизма
4. Выявить клинико-биохимические подтипы болезни Паркинсона с учетом амнестических, клинических и биохимических данных (показатели окислительного стресса)

Научная новизна исследования

Проанализирована сопряженность клинических проявлений с нозологической формой паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией. Установлена статистически значимая взаимосвязь между развитием моторных и немоторных проявлений у пациентов с паркинсонизмом.

На основании кластерного анализа по показателям редокс-баланса у пациентов с синдромом паркинсонизма показана корреляция клинических проявлений с изменениями параметров окислительного стресса. Разработан алгоритм, который позволяет определить подтип БП и страфицированный подход к лечению.

Теоретическая и практическая значимость

У пациентов с паркинсонизмом дана оценка значимости моторных и немоторных проявлений в зависимости от нозологической формы.

Определен характер нарушений редокс-баланса у пациентов при болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии и кортикобазальной дегенерации.

Показана статистически значимая взаимосвязь между изменениями параметров окислительного стресса с клиническими проявлениями у пациентов с паркинсонизмом.

Выделенные клиничко-биохимические подтипы болезни Паркинсона позволяют на фоне существующих возможностей максимально индивидуализировать стандарты терапии.

Методология и методы исследования

Объектом исследования были пациенты с нейродегенеративным паркинсонизмом. Всего в исследование были включены 111 пациентов и 18 субъектов контрольной группы. В группу пациентов входили больные с БП (n=72), кортикобазальной дегенерацией (КБД) (n=9), мультисистемной атрофией (МСА) (n=30). Проведен сбор анамнеза пациентов, неврологический осмотр, детальный анализ клинической картины, МРТ головного мозга. Изучено состояние системы прооксиданты-антиоксиданты в плазме крови, эритроцитах и лимфоцитах. Результаты лабораторных данных сопоставлялись с клиническими характеристиками. Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины, клиничко-диагностических методов исследования и обработки научных данных; включает в себя ретроспективное и проспективное когортное наблюдение по типу «случай-контроль» в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4.

Положения, выносимые на защиту

1. При ведении пациента с синдромом паркинсонизма в рамках нейродегенеративных заболеваний обязателен учет типичных и атипичных клинических симптомов, характер немоторных проявлений, поиск типичных патогномоничных изменений по данным нейровизуализации, так как такой комплексный подход позволяет повысить точность определения нозологической формы и профилировать развитие осложнений.

2. Болезнь Паркинсона и мультисистемные дегенерации протекают на фоне хронического окислительного стресса. Однако интенсивность генерации активных форм кислорода и мобилизация антиоксидантной защиты не зависят от нозологической формы или типа протеинопатии, а больше коррелируют со степенью вовлеченности структур головного мозга в патологический процесс, о чем можно судить по спектру клинических проявлений.

3. Болезнь Паркинсона - клинически и биохимически гетерогенное заболевание. Изменения параметров редокс-баланса коррелируют с клиническими фенотипами у пациентов с болезнью Паркинсона.

4. На основании выявленных корреляций показателей редокс-баланса с клиническими проявлениями разработан диагностический алгоритм, позволяющий определить клинико-биохимический подтип болезни Паркинсона и сфокусированный подход к лечению, на фоне существующих возможностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой целей и задач, использованием в работе лабораторных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, из них 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе данных.

Личный вклад автора в получении результатов

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Отобраны больные, проведены сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка по клиническим шкалам. Автором лично проанализированы основные отечественные и зарубежные источники литературы. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, содержащего 301 источник, из них 44 отечественных и 281 зарубежных. Работа иллюстрирована 10 рисунками и содержит 18 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения о синдроме паркинсонизма и болезни Паркинсона

В настоящее время условно выделяют три основные группы заболеваний, проявляющихся синдромом паркинсонизма:

1. первичный паркинсонизм: болезнь Паркинсона (БП), юношеский паркинсонизм

2. вторичный паркинсонизм (симптоматический): лекарственный; сосудистый; при нормотензивной гидроцефалии; посттравматический; токсический; паранеопластический и паркинсонизм при опухолях мозга; постэнцефалитический паркинсонизм; дисметаболический; постгипоксический

3. паркинсонизм при мультисистемных дегенерациях центральной нервной системы («паркинсонизм-плюс»), которые условно делят на:

- преимущественно спорадические формы: мультисистемная атрофия (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), болезнь диффузных телец Леви (ДТЛ); кортикобазальная дегенерация (КБД); комплекс паркинсонизм-деменция- БАС; болезнь Альцгеймера (которая развивается после 65 лет)

- преимущественно наследственные формы: болезнь Гентингтона; гепатолентикулярная дегенерация; семейная кальцификация базальных ганглиев; акантоцитоз.

Из вышеперечисленных заболеваний на долю БП приходится до 80% случаев паркинсонизма, на долю спорадических форм мультисистемных дегенераций – 10% случаев паркинсонизма [Левин О.С., 2019].

Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание с устойчивой динамикой прогрессирования [Vjorkiund A., 2017].

Распространенность БП варьирует в зависимости от возраста: от 1-2% среди лиц 55-60 лет, до 3,5-4% среди лиц 80-85 лет [Раздорская В.В., 2016; Левин О.С., 2018; Голубев В.Л., 1999; Tysnes O.V., 2018]. Ожидается, что к 2030 году частота

БП увеличится более чем на 30% [Zucca F.A., 2017; Poewe W., Allyson Jones C., 2017; Chen R.C., 2001].

Болезнь Паркинсона встречается в мире во всех этнических группах, затрагивает оба пола одинаково или с небольшим преобладанием среди мужчин [Twelves D., 2003; Pankratz N., 2006].

Основу клинической картины БП составляют двигательные нарушения в виде брадикинезии, тремора покоя, мышечной ригидности и постуральной неустойчивости. Причем, брадикинезия является облигатным признаком, который может сочетаться с любым из вышеперечисленных симптомов. В настоящее время диагноз БП выставляется на основании критериев Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [Федорова Н.С., 2017]. Специфичность этих критериев составляет 98%, а чувствительность – 90%. Сначала 2000-х годов, когда в понимании этиопатогенеза БП произошли значительные изменения, большее внимание стало уделяться немоторным проявлениям, и сейчас БП это более широкое понятие, включающее в себя сложную комбинацию двигательных и недвигательных симптомов [Титова Н.В., 2017].

В 2015г. экспертами из Международного общества по изучению расстройств движений были разработаны 4 группы критериев (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015) [Левин О.С., Иллариошин С.Н., Артемьев Д.В., 2017]

I. Критерии диагностики паркинсонизма:

-Брадикинезия в сочетании как минимум с одним из двух признаков: тремор покоя и ригидность.

II. Поддерживающие критерии:

- явный и выраженный ответ на дофаминергическую терапию;
- дискинезии пика дозы;
- тремор покоя в конечности;
- гипосмия, подтвержденная тестом Пенсильванского университета (UPSIT), и/или симпатическая денервация миокарда, подтвержденная скитиграфией миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (MIBG).

III. Абсолютные исключаяющие критерии:

- мозжечковые знаки;
- парез взора вниз или замедление вертикальных саккад;
- поведенческий вариант лобно-височной деменции или первичная прогрессирующая афазия в первые 5 лет заболевания;
- «паркинсонизм нижней половины тела» более 3 лет;
- лечение нейролептиками достаточной продолжительностью и в дозе, способной вызвать лекарственный паркинсонизм;
- отсутствие явного ответа на терапию L-допой в высоких дозах (≥ 600 мг/сутки);
- выпадение высших видов чувствительности (графестезия; стереогноз), апраксия или прогрессирующая афазия;
- сохранность пресинаптических дофаминергических структур по данным однофотонной эмиссионной (ОФЭКТ) или позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии;
- наличие другого заболевания, способного вызвать синдром паркинсонизма.

IV. «Красные флажки»:

- быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет заболевания;
- отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет или больше в случае, если это не обусловлено адекватно подобранной терапией;
- тяжелые бульбарные расстройства в первые 5 лет заболевания;
- инспираторные дыхательные расстройства: дневной или ночной стридор;
- тяжелая вегетативная недостаточность в первые 5 лет заболевания, в том числе:
 - выраженная ортостатическая гипотензия – снижение систолического АД на 30 мм. рт. ст. или диастолического АД на 15 мм. рт.ст. в течение 3 мин после перехода из горизонтального положения в вертикальное;

- задержка или недержание мочи в первые 5 лет заболевания (у мужчин задержка мочи может быть также обусловлена наличием гиперплазии простаты и ассоциирована с эректильной дисфункцией);
- частые падения (более 1 раза в год), вызванные нарушением равновесия, в первые три года заболевания;
- асимметричный антероколликс либо контрактуры верхних или нижних конечностей в первые 10 лет заболевания;
- отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет заболевания, включая нарушение сна, вегетативную дисфункцию, гипосмию, нейропсихиатрические расстройства (депрессия, тревога, галлюцинации);
- необъяснимые пирамидные знаки;
- симметричность симптомов паркинсонизма.

Как видно из первой группы критериев, при диагностике синдрома паркинсонизма в рамках БП исключена постуральная неустойчивость (ПН), так как при БП она проявляется на поздней стадии заболевания.

Согласно вышеперечисленным критериям, возможны два уровня в диагностике БП: клинически достоверная БП (когда у пациента выявлено два и более поддерживающих критерия и отсутствуют «красные флажки») или клинически вероятная БП (когда у пациента выявлено два или более поддерживающих критерия и один или два «красных флажка») [Левин О.С., Иллариошкин С.Н., Артемьев Д.В., 2017]. При выявлении трех и больше «красных флажков» диагноз БП не правомочен.

Транскраниальная сонография – это прижизненный метод диагностики БП. Его эффективность подвергается сомнению в некоторых статьях. Во-первых, потому что у 15% здоровых людей, у которых не обнаружено телец Леви при патоморфологии, при жизни была выявлена гиперэхогенность черной субстанции. Также, у пациентов, у которых не обнаружена гиперэхогенность черной субстанции при патоморфологическом обследовании, были выявлены тельца Леви. Тем не менее, диагностическая ценность ТКС составляет 80 %.

Достоверно диагностировать ранние стадии болезни Паркинсона позволяют только методы функциональной нейровизуализации – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которые не получили широкого внедрения в клиническую практику по экономическим и техническим проблемам. Чаще всего, оба метода используются в научно-исследовательских целях и для доказательства эффективности действия фармакологических препаратов.

1.2 Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона

В предыдущей главе показано, что синдром паркинсонизма может встречаться в рамках различных нозологий и быть осложнением многих заболеваний. Поэтому, чтобы установить диагноз БП у пациентов с синдромом паркинсонизма необходимо исключить все возможные другие причины, особенно потенциально курабельные.

Из группы симптоматического паркинсонизма первое место занимает лекарственный нейролептический паркинсонизм. На фоне лечения такими препаратами, как галоперидол, трифтазин, фторфеназин синдром паркинсонизма развивается чаще всего. Проявляются признаки паркинсонизма через несколько дней или недель от начала терапии нейролептическими препаратами, как правило, с вовлечением обеих верхних конечностей. Самым частым проявлением синдрома паркинсонизма является гипокинезия, тогда как тремор покоя, постуральные нарушения и ригидность встречаются относительно редко. Патогномичным признаком считают своеобразный тремор периоральной области по типу «жующих движений» у кролика («симптом кролика»). Этот вид паркинсонизма не имеет каких-то специфических опознавательных нейровизуализационных знаков, но легко диагностируется при тщательном сборе анамнеза.

На втором месте по встречаемости в группе симптоматического паркинсонизма находится сосудистый. Его частота очень невелика, встречаемость составляет около 0,5-3% от общего числа больных синдромом паркинсонизма.

Особенностью сосудистого синдрома паркинсонизма является двустороннее начало, симметричность симптоматики, отсутствие тремора покоя, преобладание симптомов в нижних конечностях и аксиальной мускулатуре. Часто этот вид паркинсонизма называют «паркинсонизм нижней половины тела». По мнению многих авторов сосудистого паркинсонизма не существует, и он является проявлением лобной дисбазии. Однако у многих пациентов выявляется гипокинезия и ригидность в нижних конечностях. Как правило, акинетико-ригидный синдром в нижних конечностях сопровождается ранним развитием нарушения ходьбы в виде лобной дисбазии. У таких пациентов рано развиваются постуральные нарушения, что приводит к частым ранним падениям; ослабевают эффективность препаратов леводопы, применение которых оказывает небольшой эффект на короткий срок. Сосудистый паркинсонизм не является изолированным синдромом, так как развивается на фоне хронической ишемии головного мозга и/или на фоне перенесенного инсульта. Такие больные в клинической картине имеют псевдобульбарный синдром, часто пирамидный и/или мозжечковый. Для этих пациентов характерно раннее развитие деменции сосудистого типа или очаговые нарушения высших мозговых функций, лобные знаки в виде хватательного рефлекса, паратонии и/или лобная дисбазия. В 30% случаев сосудистый паркинсонизм развивается остро после инсульта в стратегически значимых зонах (черная субстанция, таламус, лобная кора), иногда сосудистый паркинсонизм может развиваться подостро. При подостром течении для этого вида паркинсонизма характерно прогрессирующее ступенчатое течение. Нейровизуализационными признаками сосудистого паркинсонизма являются: лакунарные инфаркты, подкорковые инфаркты в базальных ганглиях, иногда двусторонние инфаркты лобных долей, инфаркты таламуса, геморрагические очаги в базальных ганглиях или среднем мозге, или в таламусе. Однако нейровизуализационные данные должны сопоставляться с клиническими проявлениями.

Следующий вторичный паркинсонизм – синдром Хакима-Адамса. Паркинсонизм при нормотензивной гидроцефалии, который часто выявляется после перенесенного субарахноидального кровоизлияния, перенесенных

инфекционных заболеваний головного мозга и нейрохирургических вмешательств, в 30% случаев имеет идиопатический характер. Для этого вида паркинсонизма характерно развитие симметричного акинетико-ригидного синдрома (за счет сдавления подкорковых структур и связей), когнитивные расстройства, нарушение мочеиспускания вплоть до недержания мочи, апраксия ходьбы (лобная дисбазия). При нейровизуализации выявляется внутренняя сообщающаяся гидроцефалия. При проведении люмбальной пункции с извлечением 20-30 мл цереброспинальной жидкости на следующий день может наступить улучшение двигательных функций.

Посттравматический паркинсонизм, который чаще всего развивается после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), по мнению ряда авторов, может развиваться и на фоне частых повторяющихся легких ЧМТ. Синдром паркинсонизма никогда не бывает единственным проявлением, часто в клинической картине выявляются пирамидные знаки, мозжечковые нарушения, эпилептический синдром.

Токсический паркинсонизм развивается при отравлении марганцем, окисью углерода, цианидами, тяжелыми металлами. Чаще всего встречается «марганцевый паркинсонизм», который характерен для регионов с горнорудным производством, производством стали, лакокрасочных материалов, производством пестицидов, гербицидов, выявляется у электросварщиков (пары марганца), работников шахт, при длительном парентеральном питании, у больных с частым гемодиализом, при печеночной недостаточности, при дефиците железа (так как происходит абсорбция марганца в желудке). Марганец «оседает» в подкорковых структурах и вызывает необратимую гибель нейронов ЧС и бледного шара. Клинические проявления: помимо синдрома паркинсонизма, псевдобульбарный синдром с насильственным смехом, дисфонией, дизартрией и дисфагией; дистонический синдром; ранние расстройства ходьбы и грубые постуральные нарушения, очень характерно отсутствие угасания назопаль-педального рефлекса. Очень часто можно наблюдать появление дистонии стопы при ходьбе – в литературе ее иногда называют «походкой балерины». При нейровизуализации

на МРТ в Т-2 взвешенном режиме выявляется повышение интенсивности сигнала от бледного шара и черной субстанции с обеих сторон. Эти изменения, как правило, выявляются, если с момента обнаружения болезни прошло не более одного года.

В дебюте БП следует четко дифференцировать от эссенциального тремора (ЭТ), который встречается до 5 раз чаще. Для ЭТ характерно наличие постурально-кинетического тремора, который максимально выражен при вытянутой конечности или при движении в ней. При БП может встречаться постурально-кинетический тремор, однако он имеет свои особенности в виде наличия латентного периода при придании рукам вытянутого положения и обозначается как «возобновляющийся тремор» [Иллариошкин С.Н., 2012]. Для ЭТ характерно симметричное вовлечение конечностей в дебюте заболевания, хотя могут встречаться и случаи с асимметричным началом. Очень часто распространяется на голосовые связки и голову, когда для БП характерно вовлечение только подбородка. ЭТ считается более благоприятным заболеванием с длительным неинвалидирующим течением.

Мультисистемная атрофия, согласно современным классификациям, в зависимости от преобладания в клинической картине синдрома паркинсонизма или мозжечковой атаксии, подразделяется на стриатонигральную и оливопонтocerebellарную формы соответственно. Считается, что МСА развивается в узкий возрастной период: от 50 до 60 лет, причина не ясна. В отличие от БП характерно: выраженная и ранняя вегетативная дисфункция в виде ортостатической гипотензии, частых синкоп, отмечается фиксированный пульс с отсутствием компенсаторной тахикардии при падении АД, сексуальная дисфункция, недержание мочи, сухость слизистых и кожи, похолодание конечностей с развитием синдрома «обожженных конечностей», тяжелые запоры. Для этих пациентов очень характерно нарушение дыхания в виде стридора, частые «позные расстройства» в виде каптокормии. Синдром паркинсонизма симметричный акинетико-ригидный, однако, очень часто (в 60% случаев) может иметь асимметричный характер. Трудности при дифференциальной диагностике с

БП появляются в случаях, когда синдром паркинсонизма имеет асимметричное начало без явных вышеперечисленных атипичных симптомов. При МРТ головного мозга в T2 и Flair режиме выявляется снижение интенсивности сигнала от скорлупы, либо можно наблюдать атрофию мозжечка или моста. Однако эти характерные для МСА изменения на МРТ появляются лишь на 3 году заболевания. Возможный или вероятный диагноз МСА выставляется согласно критериям Gilman S. et al. от 2008 года.

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) характеризуется развитием симметричного акинетико-ригидного синдрома у пациентов в возрасте – 70-80 лет. Эти пациенты имеют характерный внешний вид в виде «вытаращенного взгляда» за счет ретракции век, с горделивой осанкой за счет выраженной аксиальной ригидности с формированием ретроколлеса. Парез вертикального взора вниз – патогномоничный признак ПНП, однако он выявляется на более поздних стадиях заболевания. У этих пациентов может наблюдаться выпадение произвольного взора, апраксия открывания глаз. Когнитивные нарушения по подкорково-лобному типу. Диагноз ПНП верифицируется согласно критериям ПНП NINDS-SPSP (Litvan L. et al. 1996г.). При МРТ головного мозга на 2-3 году заболевания можно наблюдать пролабирование вниз наружного контура верхней границы среднего мозга, которое в литературе обозначается как «симптом калибри».

Деменция с тельцами Леви ввиду клинических и морфологических сходств рассматриваются как очень близкие нозологические формы. Одним из наиболее ярких отличительных признаков считается появление когнитивных нарушений подкорково-коркового дефекта на фоне неярко выраженного синдрома паркинсонизма. Особенностью этих пациентов считают колебания когнитивных функций, внимания, психических функций. Паркинсонизм, как правило, симметричный, постуральная неустойчивость развивается рано, наблюдаются отсутствие эффекта от леводотерапии, тремора покоя, повышенная негативная чувствительность к нейролептическим препаратам. Для таких пациентов характерно развитие акинетического криза на фоне однократного приема. Зрительные галлюцинации

присоединяются довольно рано к основной клинической картине, но встречаются не всегда. На МРТ выявляется атрофия лобных и височных долей.

Кортико-базальная дегенерация (КБД) клинически проявляется асимметричным акинетико-ригидным синдромом у людей в возрасте около 55-60 лет. Синдром паркинсонизма обычно развивается в течение первых трех лет заболевания [Пономарев В.В., 2013]. У этой группы пациентов рано развиваются постуральные нарушения, дистония в дистальных отделах конечностей, кинетический или акционный миоклонус [Левин О.С., 2010]. Характерными симптомами считаются феномен «чужой руки», сочетающийся с анозогнозией, нарушениями высших психических функций в виде апраксии, астереогноза, графестезии, динамической афазии. Диагноз КБД выставляется согласно критериям диагностики КБД по W.Oertel and N.Quinn (Приложение). Для постановки диагноза КБД необходимо наличие трех признаков из группы «критерии включения». При МРТ головного мозга выявляется асимметричная атрофия лобных и теменных долей головного мозга.

1.3 Этиопатогенез болезни Паркинсона

Традиционно БП считается двигательным расстройством. Характерный для него синдром паркинсонизма обусловлен нигростиарной денервацией [Kalia L.V. , 2015; Savica R., 2013]. Установлено, что до появления первых признаков заболевания погибает около 66% нейронов [Chaudhuri K.R., 2008]. Потеря нейронов начинается и наиболее выражена в вентролатеральном отделе черной субстанции и скорлупе, что контрастирует с нормальным старением, при котором больше страдает дорсолатеральные отделы и хвостатое ядро [Haber S.N., 2014]. В связи с несоответствием между потерей дофамина стриатума (больше 80%) и степенью его потерь в черной субстанции (50-60%), предполагается, что процесс дегенерации развивается ретроградно: от стриатума к черной субстанции [Matlik K., 2017].

В этих же частях мозга, где отмечается наибольшая концентрация моноаминов (дофамин, норадреналин, серотонин), чаще всего встречаются тельца Леви [Mollenhauer B., 2010].

Существует 2 типа телец Леви: классические и корковые [Postuma R. V., 2015]. Классические тельца Леви встречаются в базальных ганглиях, представляют собой эозинофильные цитоплазматические включения, состоящие из плотного ядра, окруженного ореолом из радиально расходящихся фибрилл [Hwang O., 2013]. Корковые тельца Леви, скапливающиеся в миндалевидном теле и коре, имеют менее устойчивую форму и лишены ореола волокон [Buter T.C., 2008]. В черной субстанции и голубом пятне обнаружены также «бледные тельца» – внутриклеточные гранулярные включения, замещающие распадающийся меланин [Dickson D.W., 2018]. Есть предположения, что корковые тельца Леви и «бледные тельца» являются предшественниками классических [Lin W.L., 2004].

В состав данных включений входит около 20 известных антигенных компонентов, включая белки (альфа-синуклеин, убиквитин и ферменты его метаболизма, нейрофиламентные белки), жирные кислоты, сфингомиелин и полисахариды [Beyer K., 2009]. Считается, что альфа-синуклеин подвергается патологической агрегации и приводит к образованию телец Леви [Lees A.J., 2009]. Тельца Леви не являются специфическими для БП, так как они находятся в 10% мозга нормальных пожилых людей, а также у пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями [Markesbery W.R., 2009].

Механизмы нейродегенерации при БП находятся еще в процессе изучения [Jenner P., 2006]. К указанным механизмам относятся: окислительный стресс, митохондриальные нарушения, эксайтотоксичность, генетические факторы, воздействие факторов окружающей среды, старение [Иллариошкин С.Н., 2019; Jellinger K.A., 2011; Trancikova A., 2012; Hirsch E.C., 2013].

Эпидемиологические данные в мире свидетельствуют, что БП поражает 1% населения среди лиц старше 60 лет, и 4-5% населения среди лиц старше 85 лет, что подчеркивает влияние возраста на риск развития этого заболевания [Lau L.M.,

2006]. Конечно, имеются случаи заболеваемости БП у лиц моложе 60 лет, но, как правило, они связаны с мутациями в различных генах и имеют некоторые отличительные клинические и морфологические признаки [Dorsey E.R., 2007]. Если двигательные расстройства рассматривать как главное проявление БП, то они ассоциированы с потерей нейронов в черной субстанции, а точнее pars compacta черной субстанции [Driver J.A., 2008]. Именно эта область черной субстанции подвергается патологическим изменениям при нормальном старении. Исследование более 750 пожилых людей в возрасте 88 лет без признаков БП выявило 1/3 уменьшения числа нейронов черной субстанции от легкой до тяжелой степени, причем у 10% обнаружены еще и тельца Леви [Shulman J.M., 2014]. Как показали другие исследования, число нейронов в других областях головного мозга (гиппокампе, бледном шаре, гипоталамусе, базальном ядре Мейнерта) остаются относительно стабильными, за исключением неокортикальных нейронов, но и их потеря оценивается в $\approx 10\%$ в течение жизни [Reeve A., 2014]. Доказано, что с возрастом в клетках черной субстанции наблюдается усиленный метаболизм дофамина, что приводит к увеличению выработки активных форм кислорода; митохондриальная дисфункция, которая приводит к уменьшению образования АТФ; снижение процессов деградации и утилизации «отработанных» белков, что снижает нормальное функционирование клеток [Rudow G., 2008]. Таким образом, старение вызывает каскад процессов в черной субстанции, которые существенно ослабляют нейроны, делая их более уязвимыми, что приводит к быстрой гибели при воздействии даже не очень значительного «стрессорного» фактора. Как только потеря клеток достигает определенного уровня, развивается БП. Однако хотелось бы отметить, что с помощью ПЭТ-исследования было выявлено, что скорость дофаминергической дегенерации при БП в несколько раз выше, чем при нормальном старении [George J.L., 2009; Buchman A.S., 2012].

Выявление в 1996 году первых мутаций, ответственных за развитие БП, положило начало новым взглядам на этиопатогенез этой болезни [Polymeropoulos M.H., 1997; Zhang P.L., 2018]. На сегодняшний день считается, что генетические

факторы играют значительную роль в развитии БП, особенно в случаях, где заболевание проявляет себя до 50 лет [Inzelberg R., 2002]. Если БП имеет сильную генетическую детерминанту, то получается, что в парах монозиготных близнецов конкордантность должна быть выше, чем у дизиготных близнецов. Однако по результатам исследований оказалось, что разность конкордантности небольшая при развитии заболевания после 50 лет, в то время, как при развитии БП до 50 лет наблюдается полная согласованность у монозиготных близнецов [Valente E.M., 2004]. Тем не менее, проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением поглощения меченой [^{18}F] – флюороодопы в бледном шаре продемонстрировало большую разницу в скорости метаболизма дофамина между монозиготными и дизиготными близнецами, что подтверждает роль наследственности в этиологии БП [190]. Благодаря выявленным мутациям генов при семейных формах БП и общих генетических факторах риска развития идиопатических форм, генетическая теория заняла важное место в этиологии БП, несмотря на то, что не было идентифицировано ни одного гена, ответственного за развитие идиопатической формы заболевания [Chen R.C., 2001].

В популяции БП у 5% имеется наследственная моногенная форма заболевания, у 15% выявлен положительный семейный анамнез, а 80% имеют спорадическую форму [Thomas V., 2007]. Эта информация позволяет предположить, что БП развивается в результате комбинации генетических и средовых факторов [Lucking C.V., 2000].

На сегодняшний день известно более 28 хромосомных локусов, связанных с БП. В номенклатуре генетики БП хромосомные локусы называются PARK и нумеруются в порядке их идентификации. Мутации в генах PARK демонстрируют либо аутосомно-доминантное (SNCA, LRRK2, VPS32), либо аутосомно-рецессивное (PRKN, PINK1, DJ1) наследование. Значимость некоторых генов еще окончательно не подтверждена (PARK5, PARK11, PARK15, PARK18, PARK21, PARK 23), а остальные отнесены в категорию факторов риска (PARK3, PARK 10, PARK12, PARK16, PARK22).

Генетические формы, в целом, редки, но имеют большое значение в понимании этиопатогенеза идиопатической формы БП. Вследствие клинического, а во многих случаях и патогенетического сходства, генетические формы БП являются отличной моделью идиопатической БП и позволяют идентифицировать лиц из группы риска на самых ранних, даже премоторных стадиях заболевания [Jacobs H., 2001].

Идентификация мутации в гене SNCA, который кодирует белок альфа-синуклеин, подтвердил немаловажную роль нейрональных белков в механизмах нейродегенерации [Manning-Vog A.V., 2009]. Патологическая агрегация альфа-синуклеина является самым ранним этапом формирования телец Леви [Bertoncini S.W., 2005]. Они обнаруживаются при БП, деменции с тельцами Леви, МСА, которые объединяют под общим названием «синуклеинопатии». Показано, что точковые мутации в альфа-спиральной области белка провоцируют процессы мисфолдинга с дальнейшим формированием бета-складчатых структур, способных к «самосборке» в мультимолекулярные амилоидоподобные комплексы. Также показано, что гиперэкспрессия альфа-синуклеина, в результате двойного или тройного повторения гена, существенно повышает агрегационные свойства белка и также способствует формированию телец Леви [Uversky V. N., 2009; Lundvig D. 2005; Trojanowski J.Q.B., 2019]. С повышением «дозы» нормального альфа-синуклеина его агрегация в клетке усиливается, что сопровождается переходом от сравнительно благоприятного фенотипа БП к значительно более тяжелому фенотипу деменции с тельцами Леви [Deramecourt V., 2006; Chai Ch., 2013; Tagliafierro L., 2016; Jellinger K.A., 2018]. Braak et. al (2003) было показано в 2003 году, что прогрессивное накопление агрегатов альфа-синуклеина происходит параллельно с одновременным снижением двигательной активности [Braak H., 2003]. Также было предположено, что патологический процесс распространяется из одной области в другую по длинным немиелинизированным волокнам, проходя последовательно 6 стадий. Основываясь на шести стадиях БП, эта же группа ученых предложила две исходные точки для процесса заболевания, а именно обонятельную систему и кишечную систему [Mhyre T.R., 2012].

Действительно, при патоморфологическом исследовании можно увидеть, что эти области испытывают наибольшую нагрузку по содержанию телец Леви. Таким образом, родилась «теория двойного удара», согласно которой некий токсический или инфекционный агент вдыхается через нос и оседает на обонятельной луковице, либо воздействует на кишечную стенку после проглатывания [Hawkes С.Н., 2007; 2009]. Эта гипотеза согласуется с клиническими симптомами: гипосмия или запоры развиваются задолго до моторных проявлений у пациентов с БП [Reichmann Н., 2017].

Li и его коллеги в 2008 году сообщили, что эмбриональные нейроны, пересаженные в стриатум человека с БП, привели к патологическим изменениям, подобным тельцам Леви, предполагая, что патологический альфа-синуклеин может передаваться от больных нейронов к здоровым нейронам [Li J.Y., 2008]. Сопоставив свои наблюдения с теорией Braak, эта группа ученых предположила, что возможно это не инфекционный агент распространяется у пациентов с БП в ЦНС, а сам альфа-синуклеин распространяется между клетками по связанным нейрональным путям [Desplats P., 2009; Danzer К.М., 2011]. Такое поведение белков было названо «прионоподобным». Многочисленные исследования *in vitro* доказали, что культивируемые нейроны могут как секретировать альфа-синуклеин, так и выводить его из внеклеточного пространства [Lee S.J., 2008; Baе E.J., 2016]. Оказавшись внутри нового нейрона, «экзогенный» альфа-синуклеин может олигомеризоваться с эндогенным альфа-синуклеином и вызвать образование агрегатов [Hansen Ch., 2011; Rey N.L., 2016]. Более того внутримозговые, внутрибрюшные, внутримышечные инъекции олигомерного или фибриллярного альфа-синуклеина приводят к накоплению инъецируемого материала в головном мозге приматов или грызунов [Luk K.C., 2012; Masuda-Suzukake M., 2019;]. Из вышесказанного можно сделать вывод, что, во-первых, альфа-синуклеин, помимо своей нормальной конформации, может существовать в измененной, самораспространяющейся конформации. Во-вторых, оказавшись внутри здорового организма, измененные формы альфа-синуклеина способны размножаться и приводить к дегенерации нейронов. Эти свойства также

характерны и для прионов. Ученые, убежденные в инфекционной природе БП, объясняют свои неудачи в опытах тем, что для заражения «БП» необходима «высокая инфекционная нагрузка», и поэтому они встречаются редко в популяции. А длительный инкубационный период объясняет трудности их идентификации [Irwin D.J., 2013]. Отсутствие доказательств об инфекционной природе синуклеинопатий не исключают прионную теорию, так как не все формы из класса прионных заболеваний имеют инфекционную этиологию [Halliday G. M., 2011].

В организме еще существует протеасомная система убиквитина, которая расщепляет отдельные белки строго регулируемым образом и отвечает за разложение неправильно свернутых, поврежденных или «отработанных» клеточных белков. Считается, что при БП агрегированный альфа-синуклеин невозможно полностью лизировать процессом убиквитинизации, в силу несостоятельности ферментативной системы нервных клеток [Bridi J.C., 2018]. Причинами несостоятельности этих систем могут быть мутации гена (альфа-синуклеина, паркина), при спорадической форме – это недостаток митохондриального комплекса I и окислительный стресс, которые также способствуют изменению конформации белка.

Установлено, что в механизмах «протеолитического стресса» важную роль играет не только убиквитин-опосредованная деградация белков, но и лизосомная аутофагия [Cook C., 2012]. Нарушение этих механизмов, повышает чувствительность к апоптозу, ведет к формированию внутриклеточных включений. Альфа-синуклеин может транслоцироваться в лизосомы посредством белков-переносчиков (шаперонов), а мутантные молекулы альфа-синуклеина способны блокировать этот процесс [Lehtonen S., 2019]. Еще одним защитным механизмом является система молекулярных шаперонов-контролирующих процессы укладки клеточных белков, предотвращающие их агрегацию. Они обладают защитным действием в отношении протеасом с уменьшением цитотоксичности, вызванной окислительным стрессом. При нейродегенеративных заболеваниях наблюдается истощение шаперонов [Feleciario D.R., 2019].

Дисфункцию митохондрий [Park J.-S., 2018] рассматривают как возможную ступень в патогенезе развития БП. Эта теория получила наибольшее признание, так как митохондрии являются ключевой фигурой в ряде процессов, которые считаются неотъемлемой частью в патогенезе БП. Митохондрии выполняют важную роль в обеспечении клетки достаточным количеством энергии АТФ и метаболитами в ходе процесса окислительного фосфорилирования. Субстратами окислительного фосфорилирования служат продукты расщепления органических соединений (белки, жиры, углеводы). Клетки головного мозга используют только углеводы, которые расщепляются до глюкозы. Глюкоза окисляется в три этапа: гликолиз; окислительное декарбок-силирование и цикл Кребса; окислительное фосфорилирование. Результатом гликолиза в аэробных условиях является превращение одной молекулы глюкозы в две молекулы пировиноградной кислоты и образование двух восстановительных эквивалентов в виде кофермента НАД-Н. Пироват попадает в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), а НАД-Н окисляется кислородом в дыхательной цепи митохондрий в ходе окислительного фосфорилирования, результатом которых является синтез 34 молекул АТФ. Дыхательная цепь представляет собой систему транспорта электронов на кислород через пять белковых комплексов, которые обозначают как: комплексы I-V. Большую роль в патогенезе играет комплекс I. Комплекс I является основным шлюзом для входа электронов в дыхательную цепь. Он катализирует перенос водорода от НАД-Н на убихинон. Комплекс I состоит из 43 белковых субъединиц, из которых 36 кодируются ядерной ДНК, а остальные 7 – митохондриальной ДНК. МтДНК содержит 37 генов, 13 – кодируют белки, участвующие в продукции АТФ; 22 – тРНК, 2 – рРНК. Все белки являются субъединицами комплексов дыхательной цепи.

Имеются данные, что при БП наблюдается неправильная сборка комплекса I из-за дифференциального уменьшения субъединицы, а также увеличения окислительного повреждения субъединиц комплекса I и снижения скорости переноса электронов через комплекс I [Keeney P.M, 2006]. При посмертном исследовании головного мозга больных с БП, выявлено снижение активности

митохондриального комплекса I в черной субстанции (ЧС) на 35-40% по сравнению с возрастной нормой [Smigrodzki R., 2004; Parker W.D., 2008]. Также имеются исследования, где показано системное снижение комплекса I в тромбоцитах пациентов с БП [Reddy P.H., 2008]. И главный вопрос, который возникает, являются ли нарушения активности комплекса I основным дефектом, приводящим к развитию БП, или же это вторичные изменения, которые можно объяснить, как один из этапов патогенеза, или же последствиями фармакотерапии [Banerjee R., 2009].

После заявления о системном снижении комплекса I в тромбоцитах пациентов с БП, многие ученые стали выдвигать гипотезы, что, возможно, эти нарушения вызваны фармакотерапией, например, приемом нейролептиков, леводопы. После чего были опубликованы данные исследования Naas и его коллег, показавшие снижение комплекса I и других комплексов дыхательной цепи в тромбоцитах пациентов с БП, которые не получали фармакологического лечения [Naas R.H., 1995].

Имеются исследования, где показана низкая активность комплекса I в менее пораженных областях головного мозга, что позволяет говорить о нем как о раннем патогенетическом процессе [Shinde S., 2006]. Естественно, если говорить о дефиците комплекса I, то появляется большой интерес к пониманию его происхождения. Множество данных свидетельствуют, что достаточно воздействия факторов окружающей среды для подавления комплекса I и запуска процесса гибели нигростриарных нейронов [Chan C.S., 2007; Subramaniam R.S., 2013].

Считается, что близость мтхДНК к активным формам кислорода (АФК), генерируемых дыхательной цепью, делает мтхДНК уязвимой к мутациям, это связано с менее выраженной защитной ролью ДНК, чем в случае ядерной ДНК, хотя она и связана с белками [Shokolenko I., 2009]. Дисфункция в комплексе I может привести к дефектной системе, продуцирующей АФК, которая, в свою очередь, может влиять на мтхДНК. Экспрессия мтхДНК от пациентов с БП в «гибридных» клеточных линиях повторяет митохондриальный дефект, указывая

на роль мутаций мтхДНК [Leung A.W., 2008]. Ряд исследований связал определенные гаплогруппы с повышенным или пониженным риском развития БП в различных популяциях разной этнической принадлежности [Ruiz-Pesini E., 2004]. Также была выявлена точечная мутация мтхДНК в комплексе I, в семье с наследственным паркинсонизмом и мультисистемной дегенерацией, которая также демонстрирует связь между наследственной мутацией мтхДНК и паркинсонизмом [Pyle A., 2005]. Однако попытки идентифицировать явно патогенные наследственные мутации мтхДНК у пациентов с БП показали, что у большинства они отсутствуют [Halestrap A.P., 2009]. Хотя роль общих вариантов и редких патогенных точечных мутаций остается вероятной для некоторых пациентов с БП, эти данные привели к гипотезе о том, что соматические мутации мтхДНК могут способствовать дефекту комплекса I [Gu M., 1998; Swerdlow R.H., 1996; Dauer W., 2003].

Дополнительные доказательства о роли мтхДНК в патогенезе БП отражено в работах 2006 года, которые показали увеличенные делеции мтхДНК у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми людьми, а также наиболее высокий уровень делеций мтхДНК у пациентов с БП [Walt J.M., 2003; Ayala Antonio, 2014]. Эти данные о связи повышенных делеций мтхДНК с низким уровнем цитохромоксидазы, подтверждают гипотезу о том, что возрастное накопление мутаций соматической мтхДНК способствует старению человеческого мозга и играет важную роль в патогенезе БП [Tanaka M., 2002; Clark J., 2010].

Ключевым модулятором в патогенезе БП считается окислительный стресс [Singh A., 2019]. Окислительный стресс характеризуется гиперпродукцией активных форм кислорода и азота (АФК/АФА) на фоне недостаточности и нарушения сопряженности функционирования антиоксидантной системы. В организме АФК/АФА играют важную роль, участвуя в механизмах бактерицидности, неспецифического иммунитета, в синтезе биологически активных веществ, в процессах апоптоза, в обновлении и модификации клеточных мембран и т.д. Вместе с тем, они являются основой патогенеза многих патологических

состояний, активируя перекисное окисление липидов, повреждение белков, ДНК и РНК [Bosco D.A., 2006]. В физиологических условиях АФК/АФА образуются в небольшом количестве и при необходимости инактивируются антиоксидантной системой. При нарушении баланса между продукцией АФК/АФА и их элиминацией антиоксидантной системой, клетка вступает в состояние окислительного стресса, инициирующего повреждение клетки и развитие патологических состояний. ПОЛ □ является важнейшим механизмом окислительного стресса. В черной субстанции больных БП уровень перекисного окисления липидов повышен [Alam Z.I., 1997]. Это подтверждено исследованиями образцов тканей умерших, у которых в веществе черной субстанции вдвое повышен уровень карбонильных производных белков (маркер окисления белков), в десять раз – уровень гидроперекисей липидов (маркер окисления липидов) [Dias V., 2013]. Причины высокой восприимчивости черной субстанции к окислительному стрессу еще не выяснены. Главным предполагаемым фактором является внутренняя предрасположенность к генерации активных форм кислорода [Beal M.F., 2003]. Считается, что основной причиной ОС является генерация АФК, образующихся в результате метаболизма дофамина, митохондриальной дисфункции и нейровоспаления.

При нарушении метаболизма нейротрансмиттер дофамин может быть источником окислительного стресса (ОС). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что окисление дофамина, последующая модификация хинонов и окислительный стресс являются основными факторами, способствующими уязвимости дофаминергических нейронов [Halliwell B., 2009]. Как известно, метаболизм дофамина по ферментативному пути образует альдегид и перекись водорода, а по неферментативному (в результате аутоокисления в присутствии ионов железа) – реактивные хиноны/семихиноны. Показано, что «дофаминовый» хинон модифицирует ряд белков, таких как альфа-синуклеин, паркин, DJ-1 [Nakabeppu Y., 2007]. В исследованиях показано, что воздействие «дофаминового» хинона может способствовать превращению мономера альфа-синуклеина в цитотоксическую форму протофибрилл [Post M.R., 2018]. Такая

форма альфа-синуклеина плохо расщепляется, а также ингибирует нормальную деградацию других белков за счет опосредуемой шаперонами аутофагии [Martinez-Vicente M., 2008]. В свою очередь, мутированный альфа-синуклеин обладает способностью связываться и пронизывать мембрану везикул, вызывая утечку дофамина в цитозоль, что индуцирует процесс образования хинонов, тем самым замыкая порочный круг [Lotharius J., 2002]. Также показано, что «дофаминовые» хиноны способны приводить к нерастворимым формам паркина, инактивируя его функцию убиквитинлигазы E3; а также DJ-1, за счет окисления цистеина [Choi J.M., 2006]. Mosharov и соавторы (2009), культивировав нейроны среднего мозга мышей подтвердили, что цитозольный дофамин и его метаболиты являются наиболее нейротоксичными, и что фармакологическое или генетическое ингибирование цитозольного дофамина обеспечивает нейропротекцию [Mosharov E. V., 2009]. А в работе Xu и соавторов показано, что эндогенное ингибирование производства дофамина дезактивирует альфа-синуклеин-ассоциированный апоптоз. При этом токсичен не сам дофамин, а его метаболиты [Xu J., 2002].

В других исследованиях было выявлено, что «дофаминовые» хиноны инактивируют транспортер дофамина и тирозингидроксилазу [Berman S.B., 1999], вызывают митохондриальную дисфункцию [Lee C.S., 2002], а также протеасомное ингибирование [Zafar K.S., 2007; Bentea E., 2017]. Кроме того, дофаминовый хинон может истощать клеточный НАДФН, а далее полимеризоваться с образованием нейромеланина. В нескольких исследованиях было показано, что возрастное накопление нейромеланина ассоциировано со сверхэкспрессией и агрегацией альфа-синуклеина, что делает дофаминовые нейроны более уязвимыми [Xuan Q., 2011; Xu Sh., 2015]. Еще одно исследование выявило, что нейромеланин может усугублять нейродегенеративный процесс, вызывая нейровоспаление.

Еще одним источником окислительного стресса является митохондриальная дисфункция. Как уже говорилось выше, нейроны сильно зависят от аэробного дыхания и во время окислительного фосфорилирования, в качестве побочных продуктов, в митохондриях образуются перекись водорода и супероксидные

радикалы. Любая патологическая ситуация может вызвать резкое увеличение образования АФК и «вывести из строя» антиоксидантную систему. В моделях БП с внутрибрюшным введением ротенона или 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР), которые ингибирует дыхательный комплекс I, показано цитотоксическое воздействие на дофаминергические нейроны [Betarbet R., 2002]. А у пациентов с БП обнаружено высокое количество нейронов с дефицитом комплекса I по сравнению со здоровыми людьми [Parker W.D. Jr., 1989; Bender A., 2006]. А, как известно, повреждение комплекса I вызывает утечку электронов, что в свою очередь приводит к гиперпродукции АФК.

Доказательством митохондриальной дисфункции, связанной с ОС и повреждением дофаминергических нейронов, явились мутации в генах митохондриальных белков паркина, DJ-1 и PINK1. У пациентов с мутацией гена паркина наблюдается снижение комплекса I [Muftuoglu M., 2004]. У мышей, дефицитных по гену паркина, наблюдается снижение активности дыхательной цепи в полосатом теле, а также окислительное повреждение [Palacino J.J., 2004]. Мутации в PINK1 сопровождаются митохондриальной дисфункцией, включая избыточное образование свободных радикалов [Gandhi S., 2009]. Ряд исследователей считает, что в клетках мозга, полученных от пациентов с мутациями DJ-1, наблюдается aberrantная морфология митохондрий [Ircher I., 2010]. Дефицит DJ-1 приводит к окислительному стрессу и клеточной гибели [Martin L.J., 2006].

Потеря нейронов при БП сопровождается хроническим воспалением, которое контролируется, главным образом, микроглией. Активация микроглии в полосатом теле была выявлена у пациентов с семейными и спорадическими формами БП, а также у животных при моделировании БП с помощью МРТР. Микроглия, которая активируется в ответ на травму или токсическое воздействие, вырабатывает свободные радикалы, а именно оксид азота и супероксид, которые сами могут способствовать окислительному стрессу [Qian L., 2010]. Естественно, что при хроническом воспалении будут продуцироваться избыточное количество свободных радикалов, поддерживая, таким образом, порочный цикл нейродеге-

нерации. Считается, что из поврежденных дофаминергических нейронов высвобождаются: нейромеланин, альфа-синуклеин, активная форма матриксной металлопротеиназы, которые запускают активацию микроглии.

Добавление нейромеланина, извлеченного из головного мозга пациентов с БП в культуру микроглии, вызывает увеличение содержания оксида азота [Wilms H., 2003]. Внутрицеребральная инъекция нейромеланина вызвала сильную активацию микроглии и гибель дофаминергических нейронов в черной субстанции [Carballo-Carbajal I., 2019].

Добавление агрегированного человеческого альфа-синуклеина в культуру микроглии вызывает активацию микроглии и нейродегенерацию, причем цитотоксичность не возникает при отсутствии микроглии [Lee H.J., 2005]. В животных моделях, экспрессирующих альфа-синуклеин, развивается стойкое нейровоспаление и хроническая прогрессирующая нейродегенерация nigro-стриарного дофаминергического пути, когда процесс воспаления запускается низким уровнем липополисахаридов [Liu M., 2011].

Активная форма матриксной металлопротеиназы-3 увеличивается в ответ на ОС в дофаминергических нейронах, а активная форма матриксной металлопротеиназы вызывает активацию микроглии, которая, в свою очередь, генерирует активные формы кислорода и азота [Kim Y.S., 2005; Kim E.M., 2011]. Также матриксная металлопротеиназа-3, участвует в экспрессии воспалительных цитокинов в активированной микроглии, и наоборот, матриксная металлопротеиназа-3 активизируется свободными радикалами и цитокинами в этих клетках [Jian L.K., 2005; Kim Y.S., 2007]. Следовательно, это опять приводит к формированию порочного круга. Также матриксная металлопротеиназа-3 может вызывать разрушение ГЭБ и инфильтрацию нейтрофилов, что дополнительно способствует нейровоспалению [Gurney K.J., 2006].

Дополнительным свидетельством ключевой роли ОС в патогенезе БП являются работы, в которых показано значительное накопление железа в черной субстанции у пациентов с БП [Jellinger K., 1992]. Показано, что у пациентов с БП гранулы нейромеланина перегружены железом на 176%, более того, обнаружено

увеличение содержания трехвалентного железа на 225%, что явилось основанием полагать о значимой роли соотношения двухвалентного и трехвалентного железа в патогенезе БП [Zussa F.A., 2017]. Железо играет важную роль в процессах окислительного стресса, катализируя реакции Фентона, Хабера-Вейса, Осипова при производстве высокотоксичного гидроксильного радикала. Однако для гиперпродукции АФК и запуска (или же поддержания) окислительного стресса необходимо железо в свободном состоянии (Fe^{2+}), тогда как в норме большая часть железа – в составе ферритина. В своих исследованиях Sian-Hulsmenn и соавторы (2011) показали, что при БП концентрация свободного железа повышена [Wang J.-Y., 2016]. Также выявлено, что сверхэкспрессия ферритина уменьшает явления окислительного стресса [Medeiros M.S., 2016]. Имеются сведения, что в высвобождении железа из ферритина определенная роль принадлежит активным формам азота [Berg D., 2006]. Также представляется интересной работа, в которой показано, что в присутствии дофамина и перекиси водорода железо может катализировать синтез эндогенного нейротоксина 6-гидрокси-допамина [Dasuri K., 2013].

Таким образом, в развитии БП играют существенную роль как экзогенные, так и эндогенные факторы [Иллариошкин С.Н., 2017]. Практически все они влияют на конформационную стабильность белка альфа-синуклеина, который накапливается в нейронах ЧС в виде токсических нерастворимых агрегатов и является решающим фактором, который предопределяет гибель этих нейронов. Очень важную роль в этом процессе играет нарушение функции митохондрий и окислительный стресс, которые приводят к сверхактивации процессов апоптоза [Левин О.С., 2018].

1.4 Гетерогенность болезни Паркинсона

В 2002 году при участии Н.Враак было проведено исследование, которое опровергло представление о БП как об ограниченном дегенеративном процессе. Было установлено, что при БП синуклеиновая патология соответствует

шестиступенчатой каудально-ростральной схеме распространения. Так, прогрессирование патологических изменений происходит следующим образом: 1 стадия – поражается обонятельная луковица и/или дорсальное ядро блуждающего нерва; 2 стадия – ядра шва, голубое пятно, гигантоклеточное ретикулярное ядро; 3 стадия – черная субстанция, центральное ядро миндалина, ядро Мейнерта; 4 стадия – кора медиальных отделов височной доли; 5 стадия – ассоциативные зоны коры; 6 стадия – премоторная кора, первичные зоны коры. Braak полагает, что нервная система подвергается двойной атаке неизвестным нейротропным патогеном, который распространяется двумя путями: антероградно – через обонятельную луковицу или ретроградно – через кишечное сплетение и преганглионарные волокна блуждающего нерва [Braak H. et al., 2003].

По концепции Braak H. для БП характерна мультисистемность поражения, которая приводит к нарушению функции не только дофаминергической, но и холинергической, норадренергической и серотонинергической медиаторных систем [Иллариошкин С.Н., 2017]. Кроме того, вышеперечисленный медиаторный дисбаланс развивается согласно стадиям распространения телец Леви, проявляясь гипосмией, ортостатической гипотензией и запорами – на первой и второй стадии; классическими двигательными нарушениями – на третьей и четвертой стадии; нарушением сна, памяти и аффективными расстройствами – на пятой и шестой стадии.

За этими публикациями последовали обширные клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о различных нарушениях обоняния, дисфункции желудочно-кишечного тракта, синуклеинопатии в периферическом отделе вегетативной нервной системы у пациентов с БП. Изучение немоторных симптомов стало одним из ведущих направлений. На сегодняшний день известно, что немоторные проявления, выявляемые у каждого пациента, могут быть основным проявлением продромальной стадии БП, определять общую тяжесть заболевания и оказывать влияние на качество жизни, внося основной вклад в развитии инвалидизации пациентов.

Однако в ходе исследования выявлено, что немоторные признаки могут проявиться у некоторых пациентов вне зависимости от стадии, предложенной Braak. Так, на ранних стадиях заболевания у некоторых пациентов наблюдается нарушение внимания, дизрегуляторные и зрительно-пространственные нарушения [Muslimovic D., 2005; Elgh E., 2009;]. Примечательно, что эти когнитивные нарушения неоднородны. В результате пятилетнего наблюдения за когортой пациентов, выявлено, что дизрегуляторные нарушения чаще связаны с дофаминергической фронтостриарной недостаточностью и, как правило, не приводят к развитию деменции. А у пациентов со снижением семантической беглости речи (менее 20 слов за 90 секунд) и зрительно-пространственными нарушениями (в виде неспособности перерисовать два пересекающихся пятиугольника) деменция развивается в 88% случаев [Williams-Gray C.H., 2013].

Аффективные нарушения при БП тоже могут развиваться параллельно с моторными симптомами и являться предикторами деменции. Но и тут ученые выявили неоднородность, указав на существование разных подтипов психоза, связанных с разными нейротрансмиттерами (дофамин, серотонин, ацетилхолин) [Factor S.A., 2017]. Это могут быть психотические проявления в ответ на антипаркинсоническую терапию и их связывают с поражением дофаминергической системы. Возможны психотические нарушения, связанные с дегенерацией педункулопонтинного ядра, сопровождающиеся холинергическим дефицитом. Ну и наконец, галлюцинации, часто ассоциированные с депрессией, которые относят к серотонинергической системе. Соответственно, терапевтический подход к этим состояниям совершенно разный [Pagonabarraga J., 2005]. В своей практике мы часто видим, что у одних пациентов корректирование антипаркинсонической терапии приводит к полному регрессу галлюцинаций, у других они проходят только на фоне лечения ингибиторами холинэстеразы.

Вариативность БП активно обсуждалось еще с 1990-х годов. К тому времени, никем не оспаривался факт о более мягком протекании заболевания у пациентов с дебютом в молодом возрасте и о более быстром прогрессировании с тяжелыми когнитивными и постуральными нарушениями у пациентов при

манифестации в пожилом возрасте [Lewis S.J., 2005; Lawton M., 2018]. Давно выделяют две группы по моторному фенотипу: пациенты с акинетико-ригидной формой, у которых наблюдаются выраженные расстройства позы, постуральная неустойчивость, когнитивные нарушения и более быстрое прогрессирование (PIGD-форма), в то время как пациенты с преимущественно дрожательной формой имеют более благоприятное течение (тремор-доминантная форма) [Burn D.J., 2003; Tolosa E., 2009; Williams-Gray C. H., 2015]. В своих исследованиях Williams-Gray C.H. et. al тоже показали, что у пациентов с акинетико-ригидной формой БП в четыре раза чаще развивается деменция, и доказательством явились патоморфологические исследования, выявившие более высокое содержание корковых телец Леви и амилоидных бляшек в этой группе пациентов по сравнению с тремор-доминантной группой [Hurtig H.I., 2000].

Также, существует мнение, что осложнения, которые встречаются у пациентов пожилого возраста, необязательно связаны с БП, они могут быть проявлением сопутствующих проблем, которые наблюдаются у большинства людей этой возрастной группы [Kotagal V., 2016].

Фенотипическое разнообразие БП отчетливо проявляется при генетических исследованиях. Было показано, что БП, вызванная мутацией A30P SNCA, связана с более ранним началом и благоприятным течением, а при мутации A53T SNCA происходит более быстрое прогрессирование с ранними когнитивными нарушениями, ну, и наконец, мутация E46KSNCA □ с характерными грубыми двигательными нарушениями, деменцией и зрительными галлюцинациями [Oczkowska A., 2013]. В зависимости от экспрессии альфа-синуклеина выделяют отличия в клинической картине: трипликация SNCA ассоциирована с развитием деменции и тяжелых вегетативных расстройств, в то время как у пациентов с дупликацией SNCA наблюдается классическое течение БП. В то же время патоморфологическое исследование пациентов с трипликацией SNCA выявило большое количество корковых телец Леви с атрофией гиппокампа [Kim W.S., 2014].

В этой связи, можно полагать, что система стадирования развития БП по Braak описывает только конкретную подгруппу пациентов с ранним началом и длительной продолжительностью заболевания. Не все пациенты соответствуют стереотипному паттерну распространения телец Леви: около 39% из общего числа пациентов с БП [Левин О.С., 2017; Rietdijk C.D., 2017].

Группа ученых из Лондона предположила, что тельца Леви при БП могут распространяться тремя разными путями: стволовым, лимбическим и корковым путем. На основании того или иного пути распространения у пациента формируется один из 7 немоторных фенотипов: с доминированием когнитивных нарушений или апатии, который следует корковому пути распространения; с доминированием депрессии и тревоги или боли, или утомляемости – лимбическому пути; с доминированием нарушений сна или вегетативной дисфункции – стволовому пути [Sauerbier et al., 2016].

В 2017 году в журнале *Brain* опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования, которые, согласно кластерному анализу, выделили три подтипа БП. При распределении кластеров использовались демографические данные, результаты генетического исследования, оценивался общий балл по моторному дефициту, нейропсихологические и вегетативные нарушения. Всего были рассмотрены данные 421 пациента, из них 223 пациента были отнесены к подтипу с легкой формой, с преобладанием в клинической картине моторных симптомов, с отсутствием или легкими когнитивными нарушениями; 52 пациента – к подтипу с тяжелой «диффузной злокачественной» формой: с тяжелыми вегетативными, когнитивными и моторными нарушениями, с неблагоприятным прогнозом в плане прогрессирования заболевания; и 146 пациентов к подтипу с промежуточной формой. Пациенты с диффузным злокачественным подтипом имели более выраженный дофаминергический дефицит, выраженную корковую атрофию и профиль спинномозговой жидкости, более похожий на болезнь Альцгеймера [Fereshtehnejad S.M., Zeighami Y., Dagher A., Postuma R.B., 2017].

Обобщая вышеизложенный материал можно сказать, что изучение гетерогенности БП, с выделением факторов, на которые необходимо обращать

внимание, помогает в формировании индивидуального подхода к пациенту с моделированием отдельного «личного» фенотипа заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

Диссертационная работа выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной и рефлексотерапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России и на кафедре биохимии и микробиологии Академии биологии и биотехнологии им. Д.И.Ивановского ЮФУ.

Для реализации цели и задач исследования было обследовано 129 человек и сформированы две основные клинические группы.

Группа А – 111 пациентов с синдромом паркинсонизма, которые обратились в кабинет экстрапирамидных расстройств ОКДЦ и в центр неврологической клиники ФГБОУ ВО РостГМУ в период с 2013 по 2017гг. Соотношение мужчин и женщин 46/65, средний возраст $61,1 \pm 9,2$.

Критерии включения:

- согласие пациента на участие в исследовании;
- наличие синдрома паркинсонизма;
- наличие данных МРТ головного мозга (нормальные результаты).

Критерии исключения:

- заболевание в острой фазе течения;
- хроническое заболевание в стадии обострения;
- прием нейролептических препаратов.

Группа В (контрольная) – 18 клинически здоровых добровольцев. Соотношение мужчин и женщин 10/8, средний возраст $55,1 \pm 9,1$.

Критерии включения:

- согласие пациента на участие в исследовании;
- отсутствие синдрома паркинсонизма или других неврологических заболеваний.

Критерии исключения:

- заболевание в острой фазе течения;
- хроническое заболевание в стадии обострения;
- прием нейролептических препаратов.

У всех пациентов собирался анамнез заболевания с целью выявления факторов, приводящих к развитию симптоматического паркинсонизма (перенесенные нейроинфекции, сосудистые заболевания головного мозга, травмы, прием нейролептиков и учет других лекарственных препаратов, онкологические заболевания, дисметаболические нарушения). На основании общепринятых критериев, при наличии брадикинезии с ригидностью и/или тремором покоя, диагностировали синдром паркинсонизма. С целью исключения соматической патологии выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования. Нейровизуализационные исследования – МРТ головного мозга – с целью исключения вторичного (симптоматического) характера синдрома паркинсонизма. Пациенты, которые соответствовали критериям включения и прошедшие отбор, проходили процедуру забора крови на определение показателей редокс-баланса в плазме, мононуклеарной и эритроцитарной фракциях крови после подписания информированного согласия.

2.2 Клиническая характеристика обследованных больных

Все пациенты из первой группы (с синдромом паркинсонизма) были распределены по подгруппам в зависимости от нозологической формы паркинсонизма: БП, МСА, КБД с учетом общепринятых критериев.

Диагноз болезни Паркинсона (БП) выставлялся согласно критериям «Parkinson's Disease Society Brain Bank», изложенных в приложении 1. Диагноз мультисистемной атрофии (МСА) выставлялся на основании критериев, разработанных в 1999 г. S.Gilman и соавт., которые пересмотрены в 2008 году (приложении 2). Диагноз кортикобазальной дегенерации (КБД) выставлялся на

основании критериев диагностики КБД (по W.OertelandN.Quinn), изложенных в приложении 3.

После определения нозологической формы синдрома паркинсонизма были выделены 4 подгруппы пациентов (Таблица 1):

I подгруппа – 72 пациента с болезнью Паркинсона. При этом проводилась оценка стадии и формы заболевания (акинетико-ригидная, смешанная, дрожательная формы). Соотношение мужчин и женщин составляло 29/43, средний возраст $66,0 \pm 6,7$.

II подгруппа – 30 пациентов с мультисистемной атрофией. Соотношение мужчин и женщин 12/18, средний возраст $61,1 \pm 5,8$.

III подгруппа - 9 пациентов с кортикобазальной дегенерацией. Соотношение мужчин и женщин 3/6, средний возраст $57,0 \pm 4,3$.

IV подгруппа (контрольная) – 18 клинически здоровых добровольцев. Соотношение мужчин и женщин 10/8, средний возраст $55,1 \pm 9,1$.

Таблица 1 – характеристика группы: по полу, возрасту и нозологической форме заболевания (n=111)

Группа/нозологическая форма	количество больных	средний возраст, лет ($m \pm \sigma$)	соотношение по полу (м/ж)
I-болезнь Паркинсона	72	$66,0 \pm 6,7$	29/43
II-мультисистемная атрофия	30	$61,1 \pm 5,8$	12/18
III-кортикобазальная дегенерация	9	$57,0 \pm 4,3$	3/6
IV-контроль	18	$55,1 \pm 9,1$	10/8

Согласно первичной документации, основываясь только на клинических критериях нозологической формы и по данным МРТ головного мозга, правильный диагноз был выставлен у 58% пациентов (64 больных). У оставшихся 42% пациентов наблюдалось нетипичное течение болезни с отсутствием достаточных критериев диагностики.

В верификации диагноза у 17% (18 пациентов) помогло дополнительное исследование – транскраниальная сонография черной субстанции, которая выявила гиперэхогенность черной субстанции, величина площади которой превышала пороговую. Для правильной постановки диагноза в 25% случаев (29 больных) потребовалось проспективное наблюдение в течение 1,5-2,5 лет. Из них в 13 случаях верифицирована БП, в 4 случаях – КБД, в 12 случаях – МСА.

Основную выборку исследования составили пациенты с БП и МСА. Эти нозологические формы относятся к подгруппе синуклеинопатий по гистохимической классификации нейродегенеративных заболеваний и имеют преимущественно спорадический характер развития. Не включены в исследование пациенты с деменцией с тельцами Леви и прогрессирующим надъядерным параличом. Учитывая то, что до сих пор ведется дискуссия об объединении БП и деменции с тельцами Леви в единую нозологию, которую рассматривают как два фенотипических варианта одного нейродегенеративного заболевания, мы решили не включать их в свое исследование [Левин О.С., 2018; McKeith I.G, 2005]. Пациенты с ПНП не включены из-за отсутствия статистически значимых наблюдений.

В связи с общностью клинической картины для оценки тяжести паркинсонизма использовалась шкала Хен-Яра. По тяжести состояния пациенты из первой группы распределились следующим образом: 1 стадия у 22 пациентов (31%); 2 стадия – 29 пациентов (40%); 3 стадия – 21 пациент (29%). Распределение во второй группе следующим образом: 1 стадия – 3 пациента (10%); 2 стадия – у 18 пациентов (60%); 3 стадия – 9 пациентов (30%). А пациенты из группы 3 с КБД: 1 стадия – 4 пациента (44,4%); 2 стадия – 4 пациента (44,4%); 3 стадия – 1 пациент (11,2%).

Таблица 2 – распределение пациентов с синдромом паркинсонизма по тяжести по шкале Хен-Яра

Стадии по Хен-Яру	I-подгруппа (БП)	II –подгруппа (МСА)	III-подгруппа (КБД)
I	n=22 (31%)	n=3(10%)	n=4(44,4%)
II	n=29 (40%)	n=18(60%)	n=4(44,4%)
III	n=21(29%)	n=9 (30%)	n=1(11,2%)

В соответствии с клиническими данными у пациентов с БП были выделены следующие формы: акинетико-ригидная форма в 29,1% случаев (21 пациент); дрожательная форма в 31% случаев (22 пациента) и смешанная – в 39,9% случаев (29 пациентов). Распределение по формам заболевания среди пациентов с МСА представлено следующим образом: 21 пациент (70%) с акинетико-ригидной формой и 9 пациентов (30%) со смешанной формой. Среди пациентов с КБД у 7 пациентов (77,7%) выявлена акинетико-ригидная форма, а у 2 пациентов (22,3%) смешанная.

Таблица 3 – Распределение пациентов с синдромом паркинсонизма по форме заболевания

Форма заболевания	I-подгруппа (БП)	II –подгруппа (МСА)	III-подгруппа (КБД)
ригидная	n=21 (29,1%)	n=21(70%)	n=7(77,7%)
смешанная	n=29(39,9%)	n=9(30%)	n=2(22,3%)
дрожательная	n=22(31%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)

Методы исследования

У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на обследование. На каждого пациента составлялась индивидуальная карта.

2.3 Клинические методы исследования

- а) анкетирование;
- б) неврологический осмотр;
- в) оценка клинических признаков по следующим клиническим шкалам:

1. Шкала Хен-Яра (Hoehn, Yahr, 1967) для оценки тяжести заболевания без выделения промежуточных стадий;

2. Краткая шкала оценки психического статуса MMSE (M.F.Folstein и соавт., 1973) с выполнением предлагаемых инструкций.

Использовалась следующая интерпретация результатов:

28-30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24-27 баллов – умеренные когнитивные нарушения;

20-23 баллов – деменция легкой степени выраженности;

11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0-10 баллов – тяжелая деменция.

3. Тест Шульте использовался с целью определения устойчивости внимания и динамики. Испытуемому поочередно предлагалось пять таблиц, на которых в произвольном порядке были расположены числа от 1 до 25. Испытуемый отыскивал, показывал и называл числа в порядке их возрастания. С помощью данной таблицы оценивался:

а) темп зрительных расстройств (замедленный: равномерно или неравномерно);

б) время, затрачиваемое на выполнение: а) 45 секунд-1 минута расценивались как норма; б) более 1 минуты и выше рассматривалось как замедление темпа зрительных расстройств.

4. Тест рисования часов по T.Sunderland и соавт.(1989г.) – количественная оценка производилась по 10-балльной шкале;

5. Батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД, DuboisV.и соавт., 1999) – со следующей интерпретацией результатов: а) 16-18 баллов соответствовали

нормальной лобной функции; б) 12-15 баллов-умеренной лобной дисфункции; в) менее 12 баллов-выраженной лобной дисфункции;

6. Шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (методическая разработка, подготовленная на кафедре неврологии ГОУ ДПО РМАПО проф., д.м.н. Н.В.Федоровой и аспирантом кафедры А.Ю. Яблонской) (Приложение).

Согласно инструкции, степень выраженности вегетативных нарушений подразделяли следующим образом:

- а) 1-16 баллов – вегетативные нарушения легкой степени выраженности;
- б) 17-33 балла – вегетативные нарушения умеренной степени выраженности;
- в) 34-52 балла – выраженные вегетативные нарушения.

7. Шкала оценки тревоги Спилберга (C.D.Spilberger и соавт., 1961)- для оценки реактивной и личностной тревоги. Показатель РТ: <30 баллов-низкая; 31-45-средняя; >46 баллов-высокая. Показатель ЛТ: <30 баллов-низкая; 31-45-средняя; >46 баллов-высокая

8. Шкала депрессии Гамильтона (M.Hamilton и соавт., 1960) – критерии тяжести следующие: 14-17 баллов – легкая депрессия; 18-25 баллов – умеренная депрессия; более 25 баллов – тяжелая депрессия; внизу – после 1991).

9. Анкета дневной сонливости (EpworthSleepinessscale, M.W.Johns, 1991). Данный опросник позволяет уточнить особенности дневной сонливости в разных жизненных ситуациях. Критерии: 0-10 баллов-норма; 11-15 баллов – избыточная дневная сонливость; 16-24 балла – выраженная дневная сонливость.

10. Шкала оценки сна при болезни Паркинсона (PDSS-2, Trenkwalder-and Chaudhuri, 2010) – применяемая для характеристики и количественной оценки различных аспектов ночных проблем со сном при болезни Паркинсона. Шкала состоит из 15 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов. Общий счет по шкале варьирует от 0 до 60 баллов, при этом максимальный балл соответствует выраженным нарушениям сна. Пункты 1-3,8,14 соответствуют нарушенному сну; 4-6,12,13 – двигательным нарушениям в течение ночи; 7,9-11,15-динамика симптомов БП в течение ночи.

11. Опросник Postuma (The REMSleepBehaviorDisorderSingle-Question-Screen (RBD1Q) – для выявления нарушения поведения в ФБС, обладающий 94% чувствительности, 87% специфичности.

2.4 Лабораторные методы исследования

2.4.1 Получение биологического материала

Отбор крови (9 мл) проводили утром натощак путем пункции локтевой вены в пробирки с K_2 -ЭДТА в качестве антикоагулянта. Определение биохимических показателей проводили в плазме, мононуклеарной и эритроцитарной фракциях крови (Таблица 4).

Таблица 4 – Биохимические показатели, определенные у пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом и здоровых лиц

Показатели	Биоматериал	Плазма крови	Мононуклеарная фракция крови	Эритроциты крови
Малоновый диальдегид (МДА)		+		+
Нитриты/нитраты (NO_x^-)		+		
Супероксиддисмутаза/супероксидустан- яющая активность (СОД/СУА)		+	+	+
Каталаза/скорость утилизации гидропероксида (каталаза/ $V_{H_2O_2}$)		+	+	+
Глутатионпероксидаза (ГПО)		+	+	+
Глутатион-S-трансфераза (GST)			+	+
Глутатионредуктаза (ГР)			+	+
Восстановленный глутатион (GSH)				+
Церулоплазмин (ЦП)		+		
Миелопероксидаза (МПО)			+	
НАДФН-оксидаза			+	
Внеэритроцитарный гемоглобин		+		
Суммарная пероксидазная активность (СПА)		+		

Цельную кровь центрифугировали при 3000 об/мин 10 минут. Плазму крови отделяли от осадка эритроцитов и хранили при температуре + 4⁰С. Синовиальную жидкость также центрифугировали для осаждения клеточных элементов 10 минут при 3000 об/мин, для анализа использовали супернатант.

Выделение мононуклеарной фракции осуществляли из цельной крови в градиенте плотности фиколл-верографина, $\rho=1,077\text{г/см}^3$ [Boyum A., 1968]. Градиент фиколл-верографина состоял из 36% раствора верографина и 9% раствора фиколла, смешанных в соотношении 7:16. Цельную кровь наслаивали на градиент в центрифужных пробирках в соотношении 1:1, затем центрифугировали при 1500 об/мин в течение 40 мин. После центрифугирования полученное кольцо мононуклеарной фракции (лимфоциты, моноциты) собирали с помощью стеклянного шприца. Затем полученную фракцию дважды отмывали 2 мл изотонического раствора NaCl, забуференного трис-HCl буфером pH 7,4. Полученный после процедур отмывки осадок клеток ресуспендировали в 2 мл забуференного 0,01М трис-HCl буфером pH 7,4 раствора 0,15М NaCl. Для получения лизата клеток мембраны разрушали 1% раствором детергента Тритон X-100 в соотношении 10:1 (до конечной концентрации детергента в пробе 0,1%) при +4⁰С в течение 20 минут.

2.4.2 Определение содержания продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой

Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ определяли спектрофотометрически [Стальная И.Д, 1977]. Метод определения основан на том, что при нагревании в кислой среде продукты ПОЛ \square эндоперекиси \square разлагаются с образованием МДА, молекула которого взаимодействует с двумя молекулами 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с образованием окрашенного (розового) триметинового комплекса, имеющего характерный спектр поглощения с максимумом при $\lambda = 535$ нм. Метод не является высокоспецифичным, поскольку цветную реакцию с 2-ТБК дает не только МДА, но и другие карбонильные

соединения. Поэтому реакция с 2-ТБК отражает уровень ТБК-активных продуктов в целом, который в определенной мере характеризует интенсивность протекания процессов ПОЛ.

Для анализа к 0,2 мл плазмы крови или 1 мл 1% гемолизата добавляли 1 мл 30 % раствора ТХУ и 1 мл 0,75% раствора 2-ТБК в 0,1Н NaOH. Пробы помещали в кипящую водяную баню на 20 мин. После инкубации пробирки охлаждали и центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Супернатант отделяли от осадка и измеряли его оптическую плотность при длине волны 535 нм на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США).

Содержание ТБК-активных продуктов выражали в нМ/мг Hb в эритроцитах, нМ/мл плазмы крови и вычисляли по формуле (1):

$$C(\text{МДА}) = \frac{D * V_{\text{пр}} * 10^9}{\varepsilon * l * V_{\text{sub}} * C(\text{белка, Hb})} \quad (1)$$

где

D – экстинкция опытной пробы;

ε – молярный коэффициент экстинкции, $1,56 * 10^5 \text{ M}^{-1} / \text{л}^{-1} * \text{см}^{-1}$;

l – длина оптического пути, см;

$V_{\text{пр}}$ – объем пробы, л;

V_{sub} – объем вносимого биоматериала, мл;

$C(\text{белка, Hb})$ – концентрация белка/гемоглобина (г/л).

2.4.3 Определение содержания стабильных метаболитов оксида азота, нитритов/нитратов

Уровень NO оценивали, измеряя содержание стабильных метаболитов оксида азота, нитритов/нитратов (NOx) [Голиков П.П., 2004]. В основе метода лежит цветная реакция нитритов с реактивом Грисса. Для восстановления нитрата до нитрита использовали гранулированный кадмий.

К 0,4 мл плазмы крови добавляли 0,8 мл 0,5 М NaOH и 0,8 мл 10%-ного раствора сульфата цинка. Содержимое пробирок перемешивали в течение 30 с и

центрифугировали 30 мин при 7000 об/мин. 1,5 мл прозрачного супернатанта отбирали, переносили в пробирки, содержащие аликвотное количество гранул металлического кадмия и оставляли на 20 часов при комнатной температуре. Затем гранулы кадмия извлекали, приливали в пробирки по 1,5 мл 12% реактива Грисса в 10% CH_3COOH и оставляли на 15 минут при комнатной температуре для развития окраски. Развившуюся окраску фотометрировали при 546 нм в кюветах с длиной оптического пути 1 см против дистиллированной воды.

Измерение оптической плотности раствора проводили на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США) при длине волны 546 нм. Содержание NO_x рассчитывали по калибровочному графику, построенному с помощью стандартного раствора нитрита натрия и выражали в мкмоль/л.

2.4.4 Определение активности супероксиддисмутазы/ супероксидустранивающей активности (СОД/СУА)

Для определения активности СОД/СУА применяли спектрофотометрический метод ингибирования супероксиддисмутазой аутоокисления адреналина в адренохром в условиях генерации супероксидного анион-радикала в щелочных условиях (Сирота Т. В., 1999).

Аутоокисление адреналина в адренохром в щелочной среде инициируется супероксидными радикалами и сопровождается восстановлением нитротетразолиевого синего (НТС) до бисформаза, окрашивающего реакцию смесь в темно-фиолетовый цвет. Супероксиддисмутаза, перехватывая супероксидные радикалы, ингибирует образование адренохрома и, как следствие, восстановление НТС.

К 3,5 мл 50мМ Na-карбонатного буфера рН 10,2 добавляли по 100 мкл лизата мононуклеарных клеток, плазмы крови или 200 мкл гемолизата (1%), 0,15 мл раствора НТС, приготовленного *ex tempore* из расчета 1 мг НТС на 2 мл дистиллированной воды. Реакцию запускали добавлением 20 мкл 0,1% раствора адреналина, тщательно перемешивали каждую пробу и инкубировали на водяной

бане при + 37°C в течение 5 минут. В контрольные пробы вместо биосубстрата вносили соответствующее количество 50мМ Na-карбонатного буфера pH 10,2. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл 3% раствора HCl. По окончании времени инкубации оптическую плотность измеряли при длине волны 540 нм с использованием спектрофотометра DU-800 фирмы Beckman Coulter (США).

За условную единицу активности фермента принимали 50% ингибирование скорости восстановления НТС. Активность СОД/СУА выражали в усл.ед./мин*мг белка/Нв/мл плазмы и вычисляли по формуле (2):

$$A = \frac{T\%}{50\% * V_{sub} * t * C(\text{белка, Нв})} \quad (2)$$

$$T\% = \frac{E_k - E_o}{E_k} * 100\%$$

где

T % – процент ингибирования реакции восстановления НТС;

E_k – оптическая плотность контрольной пробы;

E_o – оптическая плотность опытной пробы;

V_{sub} – объем вносимого биоматериала, мл;

t – время инкубации, мин;

$C(\text{белка, Нв})$ - концентрация белка или гемоглобина (г/л).

2.4.5 Определение активности каталазы/скорости утилизации гидропероксида ($V_{H_2O_2}$)

Активность каталазы определяли по расходу субстрата (H_2O_2), способного образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс желтого цвета (Королюк М.А, 1988).

К 2 мл 0,03% перекиси водорода приливали 50 мкл плазмы крови, 100 мкл лизата мононуклеарных клеток или 20 мкл гемолизата (1%), тщательно перемешивали и инкубировали на водяной бане 7 минут при 37°C. Параллельно

для каждой опытной пробы делали контрольную, куда сразу же вносили 2 мл 0,03% перекиси водорода, 1 мл 4% молибдата аммония и соответствующий объем биологического материала. Реакцию в опытных пробах останавливали добавлением 1 мл 4% молибдата аммония. Интенсивность окраски контрольных и опытных проб измеряли при длине волны 410 нм на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США). Об активности каталазы судили по степени уменьшения оптической плотности в опытных пробах по сравнению с контрольными. Активность каталазы в лизате мононуклеарных клеток и эритроцитах, а также скорость утилизации гидропероксида в плазме крови выражали в нМ Н₂О₂/мин*мг белка/Нб. Скорость утилизации гидропероксида в плазме крови выражали в нМ/мл.

Удельную активность фермента рассчитывали по формуле (3):

$$A = \frac{\Delta D * 10^3}{\varepsilon * t * l * V_{sub} * C(\text{белка, Hb})}, \quad (3)$$

где

ΔD – разница экстинкций контрольной и опытной пробы;

ε – молярный коэффициент экстинкции, 22 200М⁻¹/л⁻¹*см⁻¹;

l – длина оптического пути, см;

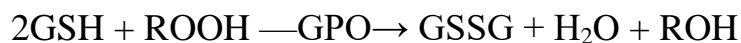
t – время инкубации, мин;

V_{sub} – объем вносимого биоматериала, мл;

$C(\text{белка, Hb})$ – концентрация белка или гемоглобина (г/л).

2.4.6 Определение активности глутатионпероксидазы

Активность глутатионпероксидазы определяли по скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидроперикиси трет-бутила (Моин В.М., 1986).



К 100 мкл биосубстрата (10%-ного гемолизата эритроцитов, суспензии лимфоцитов, плазмы) приливали 830 мкл 4,8 мМ раствора восстановленного глутатиона в 0,1 М трис-НСl буфере рН 8,5, содержащий 6 мМ ЭДТА и 12 мМ NaN₃, и 70 мкл гидроперекиси третбутила. Пробы инкубировали 5 мин в водяной бане при +37 °С. Затем во все пробирки вносили 400 мкл 30%-ной ТХУ. Контрольные пробы изначально не содержали биосубстрат, его добавляли после внесения ТХУ. Все пробы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Отбирали 50 мкл супернатанта и приливали к нему 2,5 мл 0,1М трис-НСl буфера рН 8,5, содержащим 6 мМ ЭДТА и 12мМ NaN₃, и 25 мкл 10 мМ ДТНБК. Пробы оставляли на 10 мин при комнатной температуре для развития окраски. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США) при длине волны 412 нм. Активность глутатионпероксидазы рассчитывали по формуле (4):

$$A = \frac{\Delta E \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot C}{\epsilon_0 \cdot V_{sub1} \cdot V_{sub2} \cdot l \cdot t}, \quad (4)$$

где

ΔE – разница экстинкций контрольной и опытной пробы;

V_1 и V_2 – объемы проб до и после центрифугирования;

ϵ_0 – коэффициент молярной экстинкции, 11400 М⁻¹/л⁻¹*см⁻¹;

V_{sub1} и V_{sub2} – объемы вносимого биосубстрата до центрифугирования и супернатанта после центрифугирования;

l – длина оптического пути;

t – время инкубации;

C - концентрация общего белка (или гемоглобина).

Активность ГПО выражали в МЕ/г белка, МЕ/г Нв, МЕ/мл плазмы

2.4.7 Определение активности глутатион-S-трансферазы

Определение активности глутатион-S-трансферазы основано на оценке скорости реакции ферментативного образования GS-2,4-динитробензола в реакции восстановленного глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом (ХДНБ) (Nabig W.H., 1974).

К 100 мкл биосубстрата (2%-ного гемолизата эритроцитов или суспензии лимфоцитов) добавляли 2,5 мл 0,2 М К-фосфатного буфера pH 6,5, 100 мкл 10 мМ раствора восстановленного глутатиона, приготовленного на 0,2 М К-фосфатном буфере pH 6,5, и 100 мкл 15 мМ раствора ХДНБ на 96%-ном этаноле. В контрольной пробе отсутствие биоматериала компенсировали равным объемом буфера. Измеряли оптическую плотность при длине волны 340 нм. Затем инкубировали на водяной бане 5 минут при +37°C. Снова фотометрировали пробы при той же длине волны. Рассчитывали активность GST по формуле (5):

$$A = \frac{E_{оп1} - E_{оп2}}{E_{к1} - E_{к2}} \cdot \frac{V_{пр}}{V_{sub}} \cdot C, \quad (5)$$

где

$E_{оп1}$ и $E_{оп2}$ – оптическая плотность опытной пробы до и после инкубации;

$E_{к1}$ и $E_{к2}$ – оптическая плотность контрольной пробы до и после инкубации;

$V_{пр}$ – объем пробы;

ϵ_0 – коэффициент молярной экстинции, $9100 \text{ M}^{-1}/\text{л}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$;

l – длина оптического пути;

t – время инкубации;

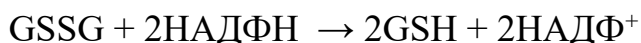
V_{sub} – объем вносимого биосубстрата;

C – концентрация общего белка или гемоглобина.

Активность фермента выражали в ME/г Hb или ME/г белка.

2.4.8 Определение активности глутатионредуктазы

Активность глутатионредуктазы определяли спектрофотометрическим методом (Юсупова Л.Б., 1989). В данном методе активность фермента измеряется по скорости окисления НАДФН.



К 100 мкл 2%-ного гемолизата эритроцитов или суспензии лимфоцитов приливали 2,25 мл реакционной смеси, содержащей 8мМ ЭДТА, 0,1 М КСl и 0,2 М Na,K-фосфатный буфер в соотношении 1:6:2, добавляли 100 мкл 8 мМ GSSG и 100 мкл 2 мМ НАДФН. В контрольные пробирки вместо 100 мкл GSSG вносили 100 мкл дистиллированной H₂O. Пробы инкубируют 10 мин на водяной бане при +37°C. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США) при длине волны 340 нм. Активность глутатионредуктазы рассчитывали по формуле (6):

$$A = \frac{\Delta E \cdot V_{\text{пр}} \cdot C}{\epsilon \cdot V_{\text{sub}} \cdot l \cdot t}, \quad (6)$$

где

ΔE – разница экстинций опытной и контрольной пробы;

$V_{\text{пр}}$ – объем пробы;

ϵ_0 – коэффициент молярной экстинкции НАДФН, 6220 М⁻¹/л⁻¹*см⁻¹;

V_{sub} – объем вносимого субстрата;

l – длина оптического пути;

t – время инкубации;

C – концентрация гемоглобина.

Активность глутатионредуктазы выражали в МЕ/г Нб.

2.4.9 Определение содержания восстановленного глутатиона

В основе метода лежит цветная реакция восстановленного глутатиона (GSH) с 5,5-дителиобис (2-нитробензойной) кислотой (ДТНБК, реагент Элмана) с образованием соединения, которое обладает максимумом поглощения при 412 нм (Ellman Q.L., 1959).

В пробирках к 1 мл 1% гемолизата добавляли 0,3 мл 30% раствора ТХУ. Центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. Затем 500 мкл супернатанта переносили в пробирки, содержащие 1,75 мл 0,3М трис-НСl буфера рН 8,8, и добавляли 25 мкл 10мМ реактива Элмана на метаноле, приготовленного *ex tempore*. Холостые пробы содержали 2,25 мл 0,3М трис-НСl буфера рН 8,8 и 25 мкл 10мМ реактива Элмана. Оставляли на 10 минут при комнатной температуре для развития окраски и фотометрировали при $\lambda=412$ нм с помощью спектрофотометра DU 800 Beckman Coulter (США).

Содержание глутатиона выражали в М/г Hb и рассчитывали по формуле (7):

$$C = \frac{\Delta D * V1 * V2 * 10^6}{\varepsilon * V_{sub1} * V_{sub2} * l * C(\text{белка, Hb})} \quad (7)$$

где

ΔD – разница экстинкций контрольной и опытной пробы;

ε – молярный коэффициент экстинкции, $11\,400\text{M}^{-1}/\text{л}^{-1} * \text{см}^{-1}$;

l – длина оптического пути, см;

$V1$ и $V2$ – объемы проб до и после центрифугирования, мл;

V_{sub1} и V_{sub2} – объемы вносимого биоматериала до и после центрифугирования, мл;

$C(\text{Hb})$ – концентрация Hb (г/л).

2.4.10 Определение оксидазной активности церулоплазмينا (ЦП)

Метод определения основан на окислении субстрата пара-фенилендиамина (р-ФДА) церулоплазмином с образованием окрашенных продуктов. По интенсивности развивавшейся окраски судили об оксидазной активности ЦП (Камышников В.С., 2003).

В опытные и контрольные пробирки добавляли 0,5 мл плазмы, 4 мл 0,4 М ацетатного буфера, рН 5,5 и 0,5 мл 0,5%-ного раствора р-ФДА. Кроме того, в контрольные пробирки приливали 1 мл 3%-ного NaF. Пробы инкубировали 1 ч при +37°C. Реакцию в опытных пробирках останавливали внесением 1 мл 3%-ного NaF. Затем пробы инкубировали 30 мин при +4°C в холодильной камере. Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США) при длине волны 540 нм. Расчет оксидазной активности ЦП проводили по формуле (8):

$$A_{540} - E_{оп} = 5,7925 \cdot E_{к}, \quad (8)$$

где

$E_{оп}$ – оптическая плотность опытной пробы;

$E_{к}$ – оптическая плотность контрольной пробы.

5,7925 – коэффициент пересчета с учетом молярного коэффициента экстинкции окисленного р-ФДА при толщине оптического слоя 1 см.

Оксидазную активность ЦП выражали в мкмоль/л.

2.4.11 Определение суммарной пероксидазной активности

Суммарную пероксидазную активность внеклеточных пероксидаз определяли колориметрически (Лукаш А.И., 1996). Принцип метода заключается в катализируемом пероксидазами окислении бензидина перекисью водорода с образованием интенсивно окрашенных продуктов.

Готовили рабочий ацетатный буфер. К 100 мл 7%-го ацетатного раствора добавляли 500 мг ЭДТА и 50 мг бензидина. Смесь интенсивно перемешивали 15-20 мин, фильтровали и вносили 1 мл 3%-ной перекиси водорода. К 4 мл рабочего буфера приливали 0,04 мл плазмы крови, перемешивали и инкубировали 20 мин при комнатной температуре. Интенсивность окрашивания раствора измеряли на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США) при длине волны 600 нм.

СПА рассчитывали по формуле (9):

$$СПА = \frac{E}{V_{sub}}, \quad (9)$$

где

E – экстинкция пробы;

V_{sub} – объем вносимого биосубстрата.

СПА выражали в единицах оптической плотности на 1 мл биоматериала (е.о.п./мл).

2.4.12 Определение пероксидазной активности миелопероксидазы

Определение активности миелопероксидазы (МПО) основано на спектрофотометрическом методе (Саидов М.З., 1991). Принцип метода заключается в способности МПО окислять орто-фенилендиамин в присутствии перекиси водорода с образованием окрашенных продуктов.

В опытные пробирки вносили 0,1 мл биосубстрата (лизата мононуклеарной фракции), в контрольные – 1 мл 1 Н H_2SO_4 . Затем в каждую пробирку добавляли 1 мл 0,04% орто-фенилендиамина и 0,1 мл 0,014% H_2O_2 . Пробы инкубировали 5 мин при +37 °С в термостате. В опытных пробирках реакцию останавливали добавлением 1 мл 1 Н H_2SO_4 . Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США) при длине волны 492 нм. Активность миелопероксидазы рассчитывали по формуле (10):

$$A_{\text{МПО}} = \frac{2(E_{\text{оп}} - E_{\text{к}})}{E_{\text{к}} \cdot C}, \quad (10)$$

где

$E_{\text{оп}}$ – экстинция опытной пробы;

$E_{\text{к}}$ – экстинция контрольной пробы;

C – концентрация общего белка.

Активность МПО выражали в условных единицах на мг белка в минуту (у.е./мин*мг).

2.4.13 Определение активности НАДФН-оксидазы

Активность НАДФН-оксидазы определяли в лизате моноклеарной фракции по восстановлению 2,6-дихлорфенилиндофенола (ДХФДФ) в присутствии НАДФН (Длужевская Т.С., 1989).

В опытную пробу приливали 2 мл 0,2 М Na-фосфатного буфера pH 7,2 и 0,2 мл 0,05 % раствора $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, после чего добавляли 0,1 мл 0,05% раствора 2,6-дихлорфенилиндофенола, а также 0,2 мл 0,05% раствора НАДФН. Реакцию запускали добавлением 0,1 мл клеточного лизата моноклеарной фракции, содержащего исследуемую НАДФН-оксидазу.

Контрольная проба представляет собой смесь реактивов имеющихся в опытной пробе без добавления субстрата (0,05% раствора НАДФН).

Интенсивность оптической плотности определяли при длине волны 600 нм на спектрофотометре Beckman DU-800 фирмы Beckman Coulter (США). Ферментативную активность выражают в мМЕ/г* мин за 2,5 минуты, формула (11):

$$A = \frac{(E_k - E_{оп})}{K \cdot L}, \quad (11)$$

где

E_k - экстинкция контрольной пробы;

$E_{оп}$ - экстинкция опытной пробы;

K - молярный коэффициент экстинкции, равный $21 \cdot 10^6 \text{ см}^{-1} \text{ М}^{-1}$;

L -толщина кюветы.

2.4.14 Определение концентрации общего белка

Концентрацию общего белка в плазме и лизате моноклеарной фракции определяли биуретовым методом с помощью тест-набора производства «ЭКО сервис». Метод основан на способности пептидных связей образовывать с Cu^{2+} окрашенный комплекс.

К 20 мкл биосубстрата добавляли 1 мл биуретового реактива и через 30 мин измеряли оптическую плотность на спектрофотометре Beckman Coulter (США) при длине волны 540 нм. Количество общего белка рассчитывали по калибровочному графику, построенному по альбумину, и выражали в мг/мл.

2.4.15 Определение содержания гемоглобина и внеэритроцитарного гемоглобина

Количество гемоглобина определяли колориметрически с помощью стандартного клинического набора реактивов Ольвекс Диагностиум (Россия). Принцип метода заключается в том, что под действием гексацианоферрита калия гемоглобин окисляется в метгемоглобин, который образует с ацетонциангидридом окрашенный цианметгемоглобин.

К 0,4 мл 1%-ного гемолизата эритроцитов или плазмы крови приливали 1,6 мл трансформирующего раствора, выдерживали 15 мин и определяли оптическую плотность на спектрофотометре DU 800 фирмы Beckman Coulter (США) при длине волны 540 нм против трансформирующего раствора. Количество

гемоглобина рассчитывали по калибровочной пробе и выражали в г/л.

2.5 Нейровизуализационные методы исследования (Магнитно-резонансная томография)

Магнитно-резонансная томография выполнялась в отделении магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии клиники РостГМУ. Аппарат «Philips Interna» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Все выявленные изменения были разделены на диффузные и очаговые. К диффузным изменениям отнесены: атрофия конвекситальных отделов головного мозга (> 2 долей) с двух сторон, расширение боковых желудочков, поражение белого вещества по типу лейкоареоза. К очаговым изменениям отнесены: избирательная атрофия в корковых отделах, атрофия скорлупы, моста, мозжечка.

2.6 Статистический анализ данных выполнен в Центре БИОСТАТИСТИКА под руководством кандидата технических наук

В.П. Леонова

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Крамера-фон-Мизеса и Андерсона-Дарлинга.

Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в т.ч. с критерием Краскела-Уолиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий Ван дер Вардена. Для всех количественных признаков в сравниваемых

группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего с расчётом доверительного интервала, а также коэффициента вариации. Deskриптивные статистики в тексте представлены как M , CI , V , где M – среднее, а CI – доверительный интервал, V – коэффициент вариации.

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. Помимо оценок критерия Пирсона Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия, вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент Фи, коэффициент контингенции и V-коэффициент Крамера. В случае наличия статистически значимых связей между парой качественных признаков проводился углублённый анализ.

Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной производилось путём сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Для интерпретации структуры уравнений использовались результаты анализа таблиц сопряжённости и результаты сравнения центральных мер для групп зависимого признака. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных признаков, использовался дискриминантный анализ с пошаговым алгоритмом включения или

исключения предикторов. Помимо вышеперечисленных статистических методов, был использован ROC-анализ, а также бутстреп-метод с генерацией 1млн. выборок методом Монте-Карло распределения частот в клетках таблицы сопряжённости, позволявший установить структуру выявленной взаимосвязи на уровне сочетаний отдельных градаций обоих признаков.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ сопряженности неврологических проявлений у пациентов с различными формами паркинсонизма

В результате проведенного клинического исследования, с оценкой динамики развития в рамках ретроспективного и проспективного наблюдения, все пациенты с синдромом паркинсонизма были подразделены на три подгруппы, в зависимости от нозологической формы :

I подгруппа – 72 пациента с болезнью Паркинсона. Соотношение мужчин и женщин 29/43, средний возраст – $66,0 \pm 6,7$.

II подгруппа – 30 пациентов с мультисистемной атрофией. Соотношение мужчин и женщин 12/18, средний возраст – $61,1 \pm 5,8$.

III подгруппа - 9 пациентов с кортикобазальной дегенерацией. Соотношение мужчин и женщин 3/6, средний возраст – $57,0 \pm 4,3$.

Основным клиническим проявлением у пациентов всех трех групп был синдром паркинсонизма. Однако, у 25% пациентов, в связи с отсутствием в дебюте заболевания критериев, позволяющих диагностировать нозологическую форму, потребовалось проспективное наблюдение. В связи с этим, на этом этапе мы решили изучить сопряженность особенностей дебюта заболевания, двигательных и недвигательных симптомов с нозологической формой паркинсонизма. С этой целью, для начала проводился анализ таблиц сопряженности между парами качественных признаков, который позволил установить интенсивность взаимосвязи неврологических симптомов с группами наблюдений, т.е. из всех неврологических симптомов выделялись те, которые имели достоверную статическую значимость при распределении в одну из трех подгрупп. Интенсивность взаимосвязи, выявленного неврологического симптома с тремя подгруппами определялась по коэффициенту V-Крамера (показатель интенсивности связи, который меняется от 0(нет связи) до 1 (функциональная связь) и $p < 0,05$).

В таблице 5 перечислены все клинические синдромы с указанием значения достигнутого уровня значимости « p » и V-Крамера.

Таблица 5 – Оценка статической значимости клинических синдромов у пациентов с БП, МСА и КБД

Название симптомов или синдромов	Значение достигнутого уровня значимости « p »	Величина V-критерия Крамера
1	2	3
наличие фокальной дистонии	<.0001	1.0000
наличие ахейрокинеза	<.0001	0.8691
наличие миоклонического тремора	<.0001	0.8614
Повышение мышечного тонуса по пластическому типу	<.0001	0.8139
наличие апраксии	<.0001	0.8122
частота мигания (за 1 минуту)	<.0001	0.6676
Форма заболевания	<.0001	0.6093
Вегетативные расстройства	<.0001	0.5902
чувствительность	<.0001	0.5774
наличие микробазии	<.0001	0.5472
наличие постурально-кинетического тремора	<.0001	0.5397
ЭПС-гипокинезия дистальная двусторонняя	<.0001	0.5329
мозжечковый синдром	<.0001	0.4947
Пирамидный синдром	<.0001	0.4921
наличие атаксии	<.0001	0.4921

1	2	3
наличие дизартрии атактической	<.0001	0.4921
наличие мозжечкового тремора	<.0001	0.4921
ЭПС-гипокинезия проксимальная двусторонняя	0.0003	0.4406
наличие нарушений сна (согласно шкале оценки ночного сна при БП)	0.0010	0.4098
наличие согбенной позы	0.0020	0.3902
наличие двустороннего тремора покоя	0.0024	0.3848
наличие брадилалии	0.005	0.3633
опросник Postuma	0.0056	0.3603
наличие постуральной неустойчивости	0.0080	0.3494
наличие синдрома пизанской башни	0.0116	0.3371
гипокинезия дистальная односторонняя	0.0118	0.3365
наличие постурально-кинетического возобновляющегося тремора	0.0150	0.3285
гипокинезия проксимальная односторонняя	0.0162	0.3258
наличие одностороннего тремора покоя	0.0196	0.3191
шкала Гамильтона	0.0030	0.2929
наличие дизартрии гипокинетической	0.0474	0.2860
Батарея лобных тестов	0.0297	0.2685
MMSE	0.0129	0.2682
наличие пареза взора вверх	0.1040	0.2520
шкалаЭпворта	0.0346	0.2490
Тест Шульце	0.1569	0.2318

Продолжение таблицы 5

1	2	3
наличие застываний	0.2757	0.1998
опросник Спилберга	0.2760	0.1944
наличие камптокормии	0.5279	0.1513

Как видно из таблицы 5, такие симптомы как нарушение ходьбы в виде застываний и парез взора вверх, оказались статистически незначимы при распределении симптомов по группам заболеваний (БП, МСА и КБД). Возможно, это связано с поздним присоединением застываний и редкой встречаемостью пареза взора вверх при рассматриваемых заболеваниях, в то время как для прогрессирующего надъядерного паралича парез взора является патогномическим симптомом.

Между тем, эти два симптома имели определенное значение при анализе сопряженности неврологических проявлений с изменениями нейропсихологического профиля.

Статически значимая связь выявлена между следующими признаками:

1) наличие застываний ($\langle r \rangle = 0,0009$, $\langle V\text{-Крамера} \rangle = 0,55$) и выраженными когнитивными нарушениями (по шкале MMSE от 24 и ниже);

Считается, что пациенты с застываниями теряют контроль над ходьбой за счет разобщения лобно-подкорковых связей и снижения плотности церебральных холинергических волокон, что объясняет корреляцию застываний с когнитивными нарушениями [Литвиненко И.В., 2014].

2) наличие вертикального пареза взора ($\langle r \rangle = < 0,0001$, $\langle V\text{-Крамера} \rangle = 0,5415$) и низкий балл по MMSE (24 и меньше);

Согласно данным литературы, у пациентов с БП выявлена связь между парезом взора вверх и корковым распределением синуклеинопатии при анализе аутопсийного материала, что согласуется с нашими данными [Martin W.R.W., 2017].

Далее нами оценивались статистически значимые признаки, выделенные в таблице 5, для каждой нозологической группы в отдельности с использованием критерия Пирсона χ^2 .

3.1.1 Анализ двигательных нарушений

Синдром паркинсонизма является основным проявлением всех форм нозологии. Однако все три заболевания имеют клинические особенности, позволяющие отличать их друг от друга.

Снижение частоты мигания (5-20 в минуту) – один из ранних признаков лицевой брадикинезии, который имеет высокую диагностическую значимость (высокий уровень χ^2) для БП (таблица 6). Однако, по данным литературы этот симптом не является патогномичным проявлением БП, он может встречаться при всех нозологических формах и его крайнее проявление с резким снижением частоты мигания до 5-10 раз можно наблюдать при ПНП.

Следующей особенностью двигательных расстройств было распределение гипокинезии по сегментам тела. Так, пациенты с БП (в 88,8% случаев) и КБД (в 100% случаев) чаще всего проходили стадию гемипаркинсонизма с вовлечением в процесс дистальных отделов конечностей на начальных стадиях, что менее характерно для других нейродегенераций. При МСА наблюдалось симметричное вовлечение конечностей (в 70% случаев) и преобладала проксимальная и туловищная гипокинезия, а у 9 пациентов (в 30% случаев) отмечалось одностороннее начало (Таблица 6).

Таблица 6 – диагностическая значимость моторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией

Неврологические симптомы			Характер связи («+» связь положительная; «-» связь отрицательная) и значение χ^2		
			БП	МСА	КБД
Частота мигания за 1 минуту (5-15 раз)			5.3943	0.0493	0.0002
Мышечный тонус (повышение по пластическому типу)			3.4354	0.1909	30.364
Гипокинезия	проксимальная	односторонняя	0.782	0.0045	1.6252
		двусторонняя	1.5716	1.5716	0.0652
	дистальная	односторонняя	0.93	0.0137	0.013
		двусторонняя	2.5491	0.4747	1.547(-)
Тремор	покоя		2.5952	1.1959	0.382(-)
	постурально-кинетический «возобновляющийся»		2.0583	0.0012	0.0053
	постурально-кинетический		0.0429	3.0562	22.021
	постурально-кинетический с интенционным компонентом		0.031(-)	22.291	0.0003
	миоклонический		0.071(-)	66.874	5.0028
Пирамидный синдром			0.7423	22.291	0.0003
Мозжечковый синдром			0.0313	22.291	0.0013
Фокальная дистония верхней конечности			0.0711	0.0039	91.093
Чувствительные нарушения			0.0711	0.0039	30.364

Тремор покоя хоть и может иметь место при МСА и КБД, но, все же, более характерен для БП. Среди пациентов с БП в 58,3% случаев был выявлен классический тремор покоя, а в 30,9% случаев наблюдался постуральный тремор. Постуральный тремор у 10 пациентов (13,8%) был начальным проявлением БП, а у 13 пациентов (18,1 %) имел особенности в виде наличия латентного периода при придании рукам вытянутого положения («возобновляющийся тремор»). В нашем исследовании «возобновляющийся тремор» вошел в статически значимый признак.

Для МСА и КБД характерны постурально-кинетический и миоклонический тремор. Согласно нашим данным, миоклонический тремор имеет самый высокий уровень $\chi^2=66,874$ при МСА и достоверно позволяет исключить БП. У пациентов с КБД миоклонический тремор был выявлен в 4 случаях из 9.

Мозжечковый, т.е. постурально-кинетический с интенционным компонентом, более характерный для оливопонтocerebellярной формы МСА, наблюдался у 8 пациентов, правда, выраженность его была минимальной, мало инвалидизирующей и выявлялся через 1,5-2,5 года наблюдения. Его наличие у пациента также достоверно исключает БП.

Фокальная дистония верхней конечности характерна для КБД и имеет самый высокий уровень χ^2 при определении групповой принадлежности (Таблица 6). В нашем исследовании выявлена у 7 пациентов с КБД.

3.1.2 Анализ нарушений ходьбы

Как известно, микробазия и ахейрокинез являются наиболее ранними проявлениями нарушения походки при БП, обусловлены гипокинезией и в нашем исследовании имеют статистически значимую взаимосвязь ($p < 0.0001$, V-Крамера=0,85) с 1 стадией по Хен-Яру.

Постуральная неустойчивость (ПН) характеризует начало 3 стадии по Хен-Яру для БП ($p < 0.0001$, V-Крамера=0,9), тогда как при МСА появляется относительно рано и быстро прогрессирует. Нарушения ходьбы с падениями на 2-3 году

заболевания при МСА обусловлены не только ПН, но и часто присоединяющейся мозжечковой атаксией. Статическая мозжечковая атаксия была выявлена у 8 пациентов с оливопонтocerebellарной формой МСА, никогда не встречалась при БП и не была зафиксирована у пациентов с КБД (Таблица 7).

Апраксия ходьбы более характерна для КБД. Так, из 9 наблюдений у двух пациентов (22,2% случаев) уже к концу первого года заболевания выявлена апраксия ходьбы. В течение двух лет было отмечено нарастание нарушений ходьбы с невозможностью самостоятельного передвижения без вспомогательных средств или помощи постороннего лица при выходе за пределы квартиры.

Таблица 7 – диагностическая значимость нарушений ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией

Неврологические симптомы	Характер связи («+» связь положительная; «-» связь отрицательная) и значение χ^2		
	БП	МСА	КБД
Микробазия	3.6292	1.939(-)	0.1549
ахейрокинез	3.6052	0.0028	0.1171
Постуральная неустойчивость	0.3217	3.7609	0.0665
Апраксия ходьбы	0.0313	0.0017	60.729
Атаксия при ходьбе	0.0077	22.291	0.0003

3.1.3 Расстройства позы

Типичная поза просителя встречалась преимущественно у пациентов с БП ($p= 0.0020$, V-Крамера =0.39), а также у 2 пациентов с КБД и 7 пациентов с МСА.

Камптокормия (КК), считавшаяся крайней степенью согбенной позы, в настоящее время, рассматривается как отдельная форма нарушения позы и развивается вследствие туловищной дистонии. В нашем исследовании КК статически значимо ($p \leq 0.004$, V-Крамера=0,34) коррелирует с III стадией по Хен-Яру и выявлена у 4 пациентов с БП и у 9 пациентов с МСА на ранних стадиях.

Таблица 8 – диагностическая значимость нарушений позы у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией

Неврологические симптомы	χ^2		
	БП	МСА	КБД
согбенная поза	2.0679	0.1117	0.011
симптом пизанской башни	0.0033	10.207	0.021
камптокормия	0.5369	0.2474	0.004

Также, у 3 пациентов с МСА наблюдался симптом пизанской башни, ставший статически значимым при определении групповой принадлежности по высокому уровню χ^2 (Таблица 8). В то же время, при БП выявлен единичный случай указанного симптома.

3.1.4 Нарушения речи

Нарушения речи у пациентов с БП на ранних стадиях заболевания проявлялись в виде отдельных признаков гипокинетической дизартрии. Чаще всего наблюдались брадилалия (у 46% пациентов) и диспросодия (у 73%

пациентов), которые коррелировали с I-II стадиями БП ($p=0.046$, V-Крамера=0,36)

Гипокинетическая дизартрия, которая проявлялась сочетанием гипофонии, диспросодии и/или брадилалии с нарушением артикуляции речи, имела самый высокий χ^2 у пациентов с БП и статически значимо коррелировала с III стадией по Хен-Яру ($p=<0.0001$, V-Крамера=0,55).

Таблица 9 – диагностическая значимость нарушений речи у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией

Неврологические симптомы	χ^2		
	БП	МСА	КБД
Диспросодия	12.002	0.402	0.261
Брадилалия	2.0352	0.5539(-)	0.0056
Дизартрия атактическая	0.002	22.291	0.001
Дизартрия гипокинетическая	1.1658	0.5021	0.1171

У пациентов с МСА в 7 случаях была выявлена атактическая дизартрия с высоким уровнем $\chi^2 = 22.9$ при определении групповой принадлежности (Таблица 9).

3.1.5 Анализ немоторных нарушений

Традиционное представление о БП, как о заболевании двигательной сферы, переосмыслено в сторону мультисистемного патологического процесса с широким комплексом моторных и немоторных симптомов [Rizek et al., 2016; Vial F., 2019]. При этом немоторные нарушения могут быть представлены вегетативными, нервно-психическими, сенсорными расстройствами, усталостью,

нарушениями сна и бодрствования и сопровождать двигательные расстройства либо предшествовать им.

3.1.5.1. Вегетативные нарушения

Вегетативные нарушения (ВН) могут встречаться при всех формах дегенераций, проявляющихся синдромом паркинсонизма, но наиболее часто нарушение вегетативных функций наблюдается при БП и МСА.

В нашем исследовании для оценки вегетативной дисфункции использовалась «шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона» (методическая разработка кафедры неврологии ГОУ ДПО РМАПО - проф., д.м.н. Н.В.Федоровой и аспирантом кафедры А.Ю. Яблонской, см. в приложении). Встречаемость вегетативных нарушений (ВН) представлена в таблице 10.

Таблица 10 – встречаемость вегетативных нарушений в основных группах наблюдений

Вегетативные нарушения	Группа			
	БП(%)	МСА(%)	КБД(%)	Контроль(%)
Норма	4,17	0	33,33	83,33
Легкой степени	63,89	10,9	66,67	16,67
Умеренной степени	29,17	56,4	0	0
Выраженной степени	2,78	32,7	0	0
всего	95,84	100	66,67	16,67

Наиболее часто у пациентов с БП отмечались вегетативные нарушения легкой степени и только в 2,78% достигали тяжелой степени выраженности. Самыми частыми вегетативными нарушениями у пациентов с БП были следующие: запоры и замедленное опорожнение кишечника (73%), никтурия

(63%), гипергидроз (71%), слюнотечение (77%). Гипосмия в нашем исследовании выявлена у 24% пациентов, а ортостатическая гипотензия – у 37%.

При МСА была зарегистрирована самая высокая встречаемость тяжелой вегетативной недостаточности (у 32,7% пациентов). У пациентов с МСА был зафиксирован весь спектр ВН, но наиболее часто наблюдались следующие ВН: ортостатическая гипотензия (52%), постпрандиальная гипотензия (46%), несистемное головокружение (43%), никтурия (71%),

При КБД наблюдались только легкие ВН за период наблюдения до 3 лет.

Таким образом, ВН встречались у всех пациентов с БП. Однако их выраженность коррелировала со стадией заболевания ($p < 0.0001$; V-Крамера=0,65). На 1 стадии заболевания наблюдались только легкие ВН, на 2 стадии-легкие и умеренные ВН, а на 3 стадии-умеренные и выраженные ВН.

Все пациенты с МСА имели ВН уже на ранних стадиях заболевания, отмечалось их быстрое прогрессирование в течение 2-3 лет.

Таблица 11 – диагностическая значимость вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией

Неврологические симптомы	χ^2			«р»	V-критерий Крамера
	БП	МСА	КБД		
Вегетативные нарушения	1.7522	37.856	0.1133	<.0001	0.5902

Таким образом, вегетативные проявления имелись у всех пациентов с синдромом паркинсонизма, но по уровню диагностической значимости, согласно критерию Пирсона χ^2 , отличались следующим образом: у пациентов с БП ВН занимают 10 место; в случаях МСА- 2 место; а при КБД диагностическая значимость ВН по χ^2 находится на 13 месте. При сравнительном анализе средней длительности заболевания и степени выраженности ВН у пациентов с синдромом

паркинсонизма выходит, что умеренные и тяжелые ВН достоверно раньше появляются у пациентов с МСА.

3.1.5.2 Тревога и депрессия

Статистически значимой в определении групповой принадлежности оказалась только депрессия ($p=0.0030$, V-Крамера=0,3). Встречаемость депрессии у пациентов с синдромом паркинсонизма отображена в таблице 12.

Таблица 12 - Встречаемость депрессии в основных наблюдаемых группах

Депрессия	Группа			
	БП(%)	МСА(%)	КБД(%)	Контроль(%)
норма	64,8	39	62,9	88
Легкой степени	21,3	24,7	3,8	12%
Средней степени	11,2	36,3	33,33	0
Тяжелой степени	2,7	0	0	0
всего	35,2	61	37,1	12

Согласно представленным данным, выраженность депрессии при синдроме «паркинсонизм–плюс» более значима, чем при БП. При БП чуть меньше половины пациентов страдают депрессией, однако только у 2,78% пациентов она достигает тяжелой степени выраженности, в то время при МСА и КБД превалирует депрессия средней степени тяжести.

При сопоставлении данных по шкале Гамильтона с формой паркинсонизма у пациентов с БП выявлены следующие статически значимые закономерности ($p<0.0001$, V-Крамера=0,37): у 53,8% пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания наблюдалась депрессия средней или тяжелой степени выраженности, у 37,5%-легкой степени выраженности, и лишь у 8%-депрессия отсутствовала. При дрожательной форме заболевания в 50% случаев наблюдалось

отсутствие депрессии, в 33%-депрессия достигала легкой степени выраженности и лишь у 16% пациентов регистрировалась депрессия средней степени.

Также выявлена взаимосвязь ($p < 0.0001$, V-Крамера=0,4) между депрессией, тревогой и стороной начала моторных симптомов. Так, у пациентов с дебютом моторных симптомов в правых конечностях наблюдалась депрессия в 23,5% случаев, а тревога-в 76%, в то время как у пациентов с началом двигательных нарушений в левых конечностях депрессия встречалась в 94% случаев, а тревога- в 4,8%.

В нашем исследовании выявлена взаимосвязь ($p = 0.0003$, V-Крамера=0,4) депрессии с болевым синдромом в области плеча и шеи, возникающим в дебюте БП. Пациенты, у которых на ранней стадии БП наблюдался болевой синдром, в 78,7% случаев страдали депрессией, в то время как среди пациентов без болевого синдрома депрессия наблюдалась лишь в 34,3% случаев. Наши результаты согласуются с данными литературы, согласно которым болевой синдром в области плеча обусловлен не только ригидностью и дефицитом дофамина, но объясняется и дисбалансом других моноаминов: норадреналина и серотонина [Jankovic J., 2018].

3.1.2.3 Когнитивный статус

Общее состояние когнитивных функций и различные когнитивные функции в отдельности оценивались по классическому методу А.Р.Лурия, по шкале MMSE, батарее тестов на лобную дисфункцию, в тесте рисования часов, в тесте Шульце. Диагноз деменции (большое нейрокогнитивное расстройство) выставлялся согласно критериям DSM V и всегда подтверждался консультацией психиатра. Распределение пациентов по степени выраженности когнитивных нарушений представлено в таблице 13.

Таблица 13 – распределение пациентов с синдромом паркинсонизма по степени выраженности когнитивных нарушений

Выраженность когнитивного дефицита	БП	МСА	КБД
отсутствуют	38,8% (n=28)	26,6% (n=8)	0%
легкие	29,11% (n=21)	30% (n=9)	33,3% (n=3)
умеренные	23,79% (n=17)	43,3% (n=13)	55,5% (n=5)
выраженные	8,3% (n=6)	0,1%	11,2% (n=1)
Итого	61,2 %	73,4%	100%

У значительного числа пациентов доминировала недостаточность регуляторного компонента на фоне нейродинамических нарушений. У пациентов с БП в 30% имелась нейродинамическая недостаточность в рамках легких когнитивных нарушений. Умеренные когнитивные нарушения были выявлены у 23,7% пациентов в виде дисфункции лобных долей с хорошей компенсацией при предъявлении подсказок или выстраивании алгоритма. Пациенты с деменцией (8,3% случаев) характеризовались нарушениями по подкорково-лобному типу и подкорково-корковому типу со зрительно-пространственными нарушениями.

При КБД выявлялись нарушения подкоркового-лобного характера и деменция подкорково-коркового характера, однако отличительной особенностью было наличие апраксии, либо нарушение глубокой или сложных видов чувствительности (астереогноз, графестезия). Практически у всех пациентов с КБД выявлялась кинестетическая апраксия и чуть реже кинетическая апраксия, которая сочеталась с апраксией ходьбы. В нашем исследовании было три пациента с легкой кинетической апраксией, с признаками левитации левой верхней конечности, без чувствительных нарушений. При выполнении МРТ головного мозга целенаправленно исключалась атрофия среднего мозга, с целью исключения ПНП.

При МСА (у 22 пациентов) когнитивные нарушения характеризовались развитием дизрегуляторных и нейродинамических изменений. Не было

зарегистрировано ни одного случая деменции, вероятнее всего в связи с малой продолжительностью заболевания на момент исследования нейропсихологического статуса. В этой подгруппе средняя продолжительность заболевания (2.00 ± 0.81).

У пациентов всех трех групп с баллами ниже 24 по шкале MMSE чаще выявлялись постуральная неустойчивость ($p < .0001$, V-Крамера=0,59), застывания при ходьбе ($p = 0.0009$, V-Крамера=0,55) и камптокормия ($p < .0001$, V-Крамера=0,49).

3.1.2.3 Нарушение сна

Одним из наиболее интересных и значимых считается расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (REM sleep behavior disorder, RBD), при котором нарушается механизм генерации мышечной атонии, что приводит к усилению двигательной активности в процессе сновидения. По данным литературы, пациенты, страдавшие нарушением поведения в фазу сна с БДГ, в 94% случаев после смерти имели признаки выраженной синуклеинопатии головного мозга [Barone D.A., 2018]. Поэтому этот феномен является важным прогностическим признаком развития синуклеинопатии (болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии и деменции с тельцами Леви). Полисомнографическое исследование имеет высокую диагностическую значимость в выявлении нарушений сна, но не входит в рутинное обследование из-за малой доступности и дороговизны исследования. Чаще для диагностики данного вида нарушения сна используют опросник Postuma, обладающий чувствительностью 93,8% и специфичностью 87,2% [Лященко Е.А., Полуэктов М.Г., Левин О.С., 2014].

По данным нашего исследования нарушения сна в фазу БДГ статистически значимо ($p = 0.005$, V-Крамера=0,36) характерны для БП ($\chi^2 = 1.14$) и МСА ($\chi^2 = 0.04$), в то время как для пациентов с КБД не характерны (отрицательная связь с высоким $\chi^2 = 0.99$).

Нарушения сна в фазу БДГ статистически значимо сочетались с умеренными ВН ($p=0.02$, V-Крамера=0,38); с дневной сонливостью ($p=0.008$, V-Крамера=0,36); с низким баллом (24 и ниже) по шкале MMSE ($p=0.0044$, V-Крамера=0,36) и лобной дисфункцией ($p=0.0007$, V-Крамера=0,36).

Дневная сонливость от легкой до тяжелой степени была выявлена у 56% пациентов трех групп. В нашем исследовании дневная сонливость коррелировала с постуральной неустойчивостью ($p<0.0001$, V-Крамера=0,5); застываниями ($p=0.0043$, V-Крамера=0,36); парезом взора вверх ($p<0.0001$, V-Крамера=0,5) и когнитивными нарушениями (лобной дисфункцией ($p<0.0001$, V-Крамера=0,5); баллами ниже 24 по шкале MMSE ($p<0.0001$, «V-Крамера»=0,63).

Выявленная сопряженность дневной сонливости со снижением когнитивного статуса пациента и с нарушениями ходьбы высшего уровня в нашем исследовании согласуется с данными литературы. Так, дневную сонливость связывают с нарушением в работе орексинергической системы, которая оказывает возбуждающее действие на многие нейроны, в том числе и на холинергические. Следовательно, нарушения в работе орексинергической системы могут приводить к холинергическому дефициту.

Проведенный анализ показывает, что двигательные и недвигательные нарушения варьируют у пациентов с БП и требуют систематизированного подхода, который облегчил бы диагностический процесс.

3.2 Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией

МРТ головного мозга было выполнено всем пациентам с синдромом паркинсонизма ($n=111$). Нейровизуализация выполнялась с целью исключения вторичного (симптоматического) характера синдрома паркинсонизма и с целью выявления характерных для мультисистемных дегенераций структурных изменений.

Таблица 14 – характеристика группы: по полу, возрасту, нозологической форме и продолжительности заболевания (n=111)

Группа / нозологическая форма	количество больных(n)	средний возраст, лет ($m \pm \sigma$)	соотношение по полу (м/ж)	продолжительность заболевания в годах ($m \pm \sigma$)
I-болезнь Паркинсона	72	66,0 \pm 6,7	29/43	5.92 \pm 4.2
II-мультисистемная атрофия	30	61,1 \pm 5,8	12/18	2.00 \pm 0.8
III-кортикобазальная дегенерация	9	57,0 \pm 4,3	3/6	1.66 \pm 0.5

При проведении МРТ головного мозга у пациентов с БП выявлено: отсутствие структурных изменений в 41 случае; диффузная атрофия корковых отделов головного мозга в 17 случаях; изменения дисциркуляторного характера (расширение периваскулярных пространств, лейкоареоз) у 14 пациентов. Не было выявлено корреляции между изменениями сосудистого характера по данным МРТ головного мозга и степенью выраженности синдрома паркинсонизма при БП. Однако, инфаркты, не выходящие за пределы водораздельных зон, по данным МРТ, часто сочетались с наличием ортостатической гипотензии.

Как видно из таблицы 12, средняя длительность заболевания у пациентов с МСА составляла 2.00 \pm 0.8. Из 30 человек с МСА у 19 выявлен стрионигральный тип, а у 11- оливопонтocerebellарная форма. Подтверждающими диагнозом стрионигральной формы МСА признаками считаются атрофия скорлупы с гиперинтенсивным МР-сигналом по наружному краю скорлупы при стрионигральном варианте МСА (Рисунок 1). Изменения подобного характера были выявлены у 8 пациентов.

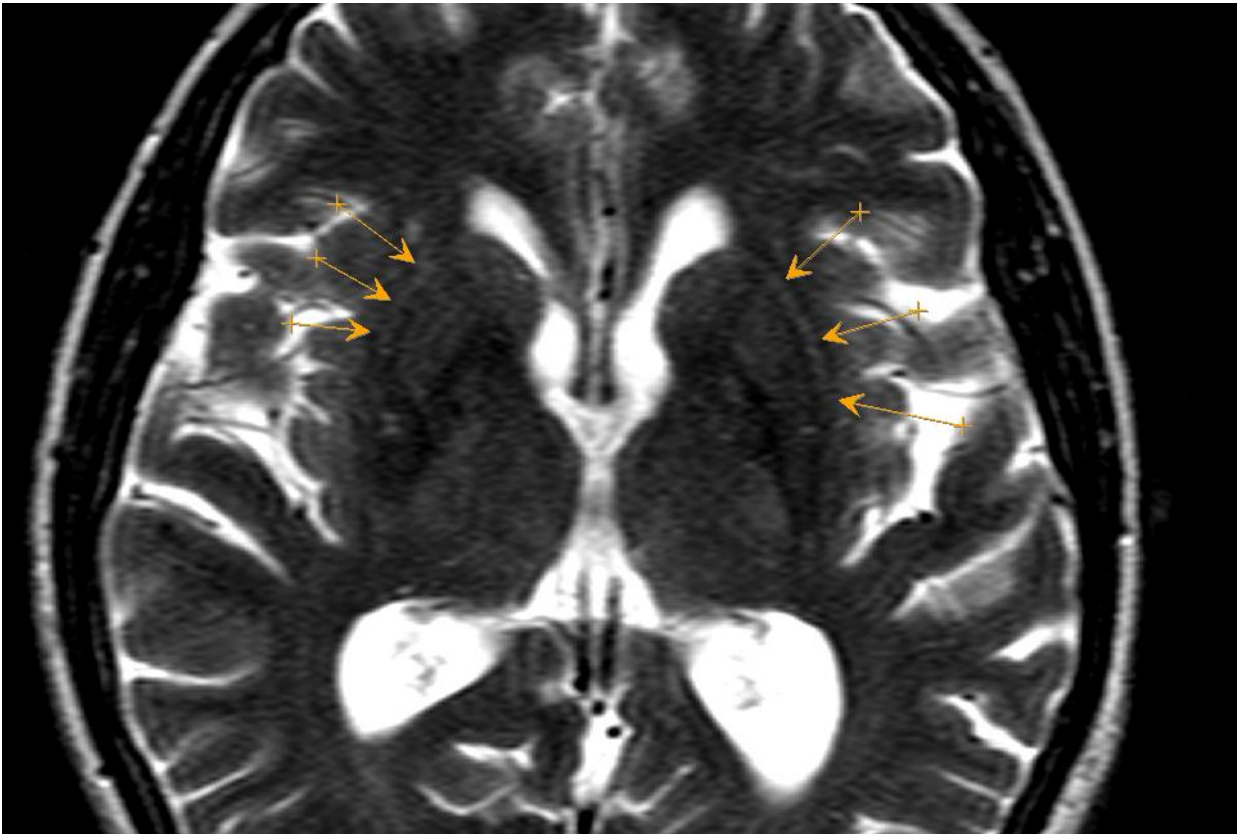


Рисунок 1 – Пациент Е-ко Е.В.(и/б №102112-2016). МРТ изменения при мультисистемной атрофии. Практически симметричное повышение МРС по наружному краю скорлупы в T2 режиме.

Весьма специфичным и редким нейровизуализационным маркером оливо-понтocerebellярного варианта МСА считается выявление атрофии моста по типу «пасхальной булочки» или симптома «креста» (Рисунок 2), эти изменения были выявлены у 5 пациентов.

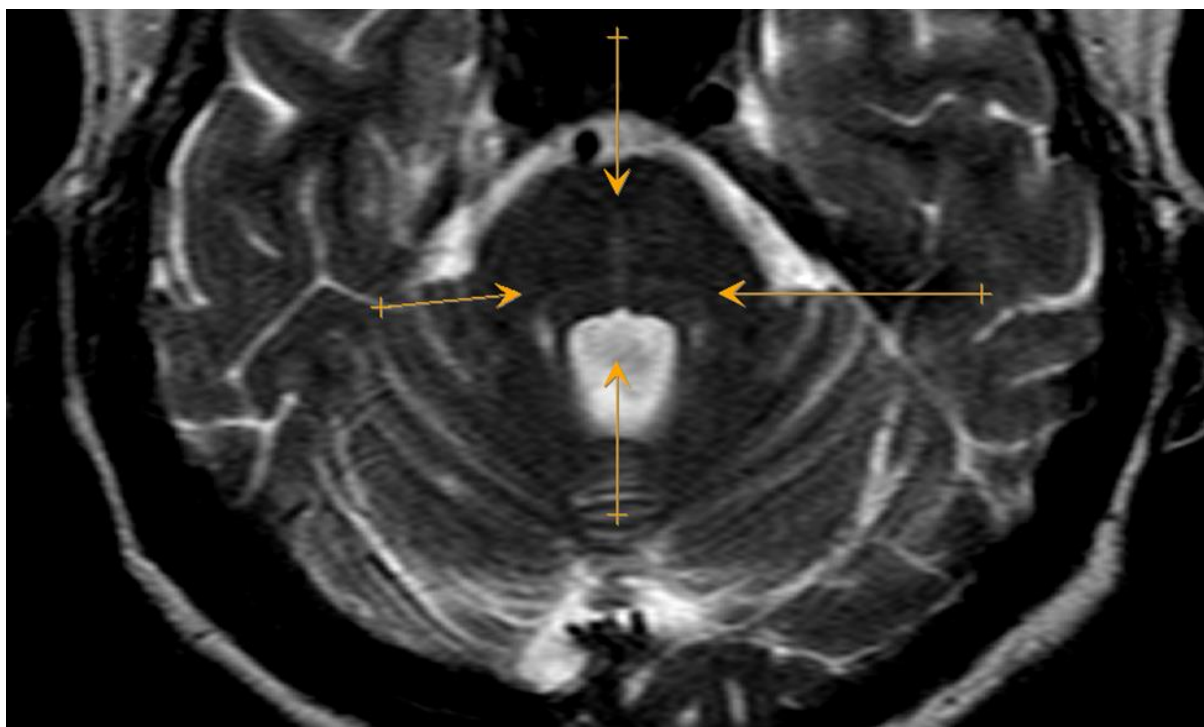


Рисунок 2 – Пациент Е-ко Е.В. (и/б №102112-2016). Повышение МР-сигнала в Т2 режиме в виде линейных участков – по ходу ядер шва в виде фигуры «креста».

Мозжечковая атрофия и/или повышение МР-сигнала в режиме Т2 от гемисфер мозжечка определялась у 4 пациентов с оливопонтocerebellарным типом МСА (Рисунки 3, 4), что считается весьма специфичным признаком в сочетании с клиническими проявлениями.

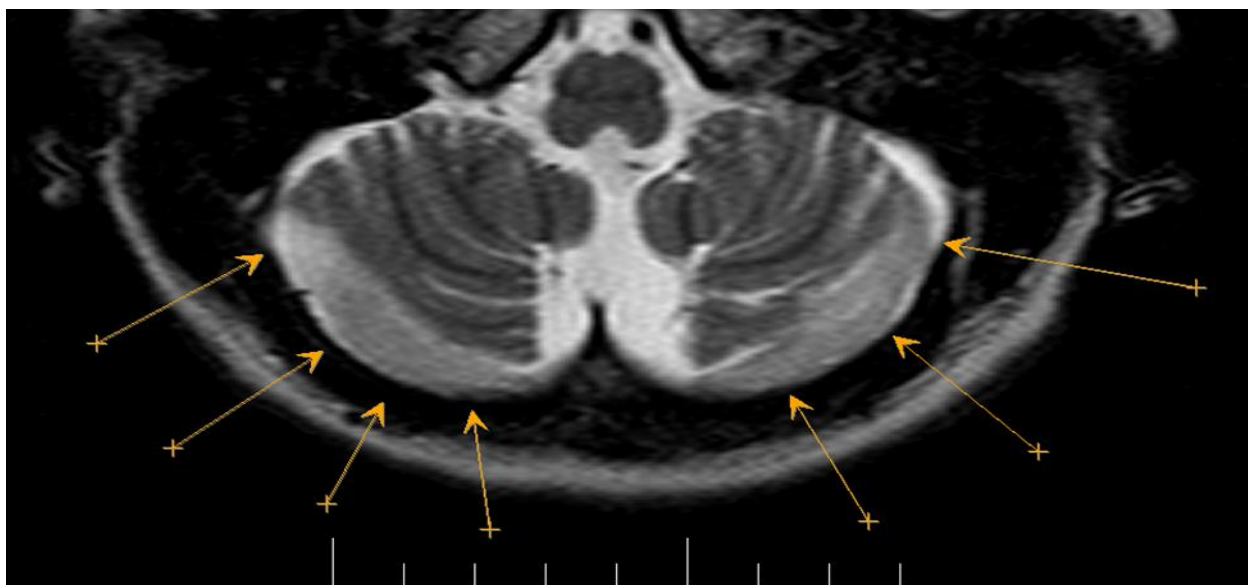


Рисунок 3 – Пациент С-ва Е.В. (и/б №098725-2017). Симметричные участки повышения МРС в заднемедиальных и заднелатеральных отделах гемисфер мозжечка в Т2 режиме.

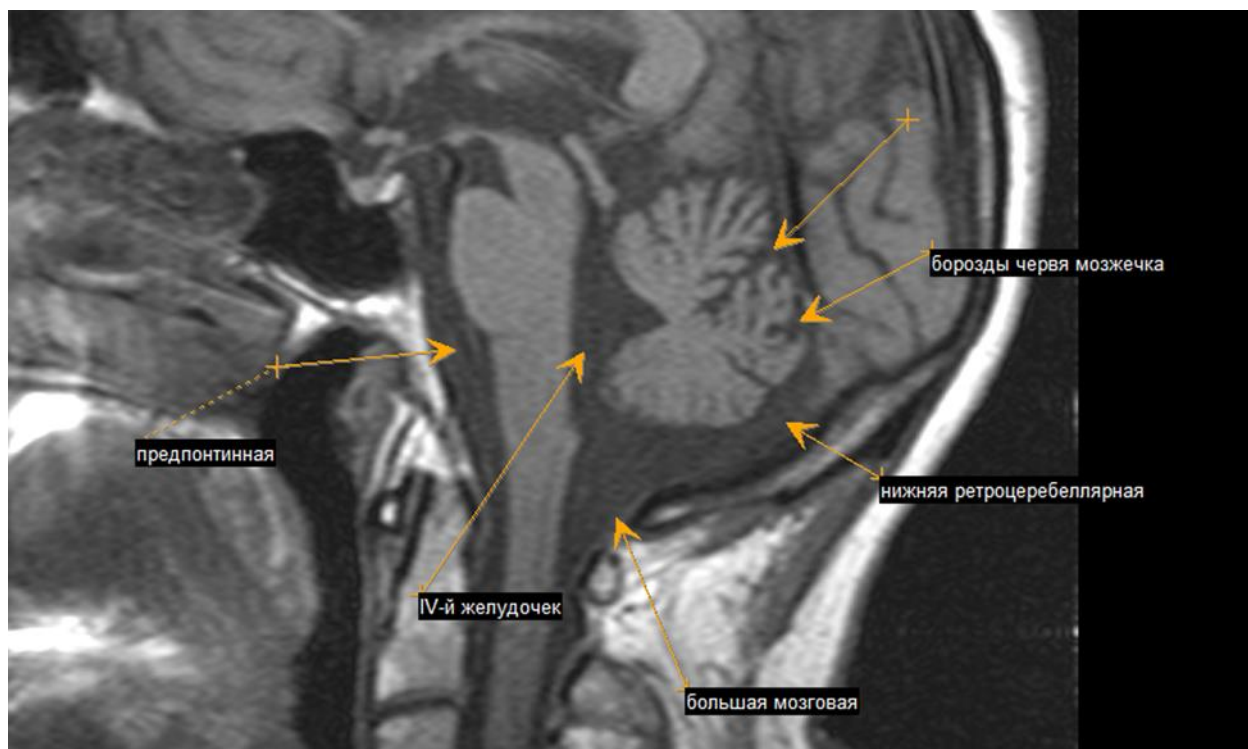


Рисунок 4 – в режиме T1-ВИ в сагиттальной плоскости отмечается: расширение цистерн ЗЧЯ (нижней ретроцеребеллярной, большой мозговой и предпонтинной цистерн, умеренное расширение полости IV-го желудочка, расширение борозд червя мозжечка) у пациентки П.

У остальных 13 пациентов с МСА выявлены неспецифичные изменения в виде диффузной атрофии корковых отделов головного мозга в 5 случаях и изменения дисциркуляторного характера (расширение периваскулярных пространств, лейкоареоз) у 8 пациентов. Такое распределение нейровизуализационных данных можно объяснить короткой продолжительностью заболевания. Действительно, при дальнейшем наблюдении за пациентами изменения на МРТ были выявлены уже 81% пациента.

На МРТ у пациентов с КБД выявлена диффузная церебральная атрофия у 6 пациентов, при этом только двое имели преимущественно асимметричную атрофию лобно-теменной области.

3.3 Особенности параметров редокс-баланса при болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии и кортикобазальной дегенерации

Третий этап исследования заключался в изучении параметров окислительного стресса у испытуемых 4 групп (1 группа - БП; 2 группа - МСА; 3 группа - КБД; 4 - контроль) с их дальнейшим сравнением. С этой целью был проведен попарный сравнительный анализ изучаемых параметров ОС. Проверка гипотез о равенстве групповых средних проводилась с помощью непараметрического критерия Ван дер Вардена и Краскера-Уолиса, в связи с ненормальным распределением признаков. Критическое значение уровня статической значимости 'р' при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Результаты сравнения средних значений изучаемых показателей представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика показателей редокс-баланса у пациентов в исследуемых группах

Результаты сравнения групповых средних количественных признаков для группирующего признака VAR60A = «4 группы пациентов»						
1	2	3	4	5	6	7
Название количественного признака	Групповые средние*				Уровни значимости «р»	
	БП	МСА	КБД	Здоровые	Критерий Краскела-Валлиса	Критерий Ван дер Вардена
Длительность заболевания	5.92±4.29	2.00±0.81	1.66±0.57	0.00	<.0001	<.0001
МДА, нмоль/мг Нб, эритроциты	1.07±0.40	1.04±0.26	1.19±0.19	1.02±0.26	0.8035	0.7976
МДА, нмоль/мл', плазма Δ%	8.24±3.41 +88	8.94±2.08 +104	9.27±1.86 +112	4.38±0.39	<.0001	<.0001

1	2	3	4	5	6	7
NOx, мкмоль/мл', Плазма	4.05±2.08	4.09±0.7 5	7.71±2 3.1	7.74±10.3 6	0.2623	0.1540
СУА, у.е./ мин * мл, плазма Δ%	2.96±0.63 +164	3.25±0.5 5 +190	2.29±0 .4 +104	1.12±0.38	<.0001	<.0001
СОД, у.е/мин * мгНб, эритроциты Δ%	0.25±0.12 -87	0.15±0.1 1 -93	0.26±0 .26 -87	2.00±0.92	<.0001	<.0001
ОД, у.е./мин*мг белка, Лимфоциты Δ%	14,22±8.44 +664	19,96±1 3.1 +973	23,93± 4.6 +1186	1,86±0.64	<.0001	<.0001
V _{H2O2} , нмоль H ₂ O ₂ /мл, плазма Δ%	47.37±57.8 -	15.86±4 6.6 -67	41.65± 70.4 -12	47.46±1,7 1	0.0757	0.0777
Каталаза, нмоль H ₂ O ₂ /мг Нб, эритроциты Δ%	37.18±4.20 -25	39.59±4. 35 -20	34.98± 2.86 -29	49.57±2.1 8	<.0001	<.0001

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
Каталаза, МЕ/мг белка, лимфоциты Δ%	115.26±52. 2 +69	89.85±3 9.4 +32	135.11±7 4.7 +98	68.05± 18.4	0.0055	0.0166
ГПО, МЕ/мл, плазма Δ%	2.77±1.12 -91	2.47±1.4 6 -92	1.91±0.6 9 -94	31.09± 2.39	<.0001	<.0001
ГПО, МЕ/г Hb, эритроциты Δ%	385.93±18 0.9 +314	443.32± 234.2 +376	317.00±9 0.0 +240	93.16± 39.2	<.0001	<.0001
ГПО, МЕ/мг белка, лимфоциты Δ%	146,0±1.67 -72	119,0±0. 63 -77	151,0±1. 3 -71	528, 0±1.05	<.0001	<.0001
ГСТ, МЕ/г Hb, эритроциты	0.96±0.61	1.69±1.0 3	4.65±7.6	3.07±4 .8	0.4153	0.3994
ГСТ, МЕ/г белка, лимфоциты Δ%	79.52±57.4 +685	77.08±5 0.98 +661	49.67±42 .9 +390	10.12± 10.7	<.0001	<.0001

1	2	3	4	5	6	7
ГР, МЕ/г Нь, Эритроциты	2.95±0.63	3.77±0.8 4	2.63±0 .57	5.47±7.77	0.3721	0.3833
ГР, МЕ/г белка, лимфоциты Δ%	33.59±20.0 7 +251	45.24±2 3.55 +373	33.77± 9.95 +253	9.56±1.91	<.0001	<.0001
GSH, мкмоль/г Нь, эритроциты Δ%	4.47±1.39 -58	4.21±0.8 4 -60	6.17±1 .49 -42	10.56±1.1 3	<.0001	<.0001
НАДФН- оксидаза, мМЕ/г белка, лимфоциты Δ%	16.67±10.3 -24	19.86±4. 65 -10	77.25± 118.7 +251	21,98±1,2 0	<.0001	<.0001
МПО у.е./мин*мг белка, лимфоциты Δ%	3.12±0.91 +87	3.28±0.1 9 +96	8.96±2 .61 +436	1,67±0,19	0.0489	0.0366

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
ВЭГ г/л, плазма $\Delta\%$	1.34±0.88 +162	0.95±0.6 3 +86	1.66±1 .48 +225	0.51±0.23	0.0006	0.0005
СПА е.о.п./мл, плазма $\Delta\%$	7.93±1.08 +139	7.51±1.0 7 +126	8.11±2 .01 +144	3.32±0.27	<.001	<.001

Примечание – $\Delta\%$ - изменение (в %) показателей ОС у пациентов с КБД, МСА и БП относительно контрольной группы

При сравнении показателей окислительного стресса у пациентов четырех групп, выявлены статистически значимые различия редокс-баланса в крови больных с КБД, МСА и БП относительно контрольной группы (Таблица 15). Установлено, что уровень МДА в плазме трех групп больных повышается на 88-112%, что свидетельствует об интенсификации ПОЛ, обусловленной дисфункцией компонентов антиоксидантной системы. На фоне существенного повышения СУА (на 104-190%) в плазме больных трех групп не наблюдается достоверных различий в скорости утилизации перекиси водорода в плазме. Наблюдается снижение активности СОД на 87-93% в эритроцитах обследованных клинических групп, тогда как уровень активности сопряженного фермента каталазы остается в пределах нормы (Рисунок 5).

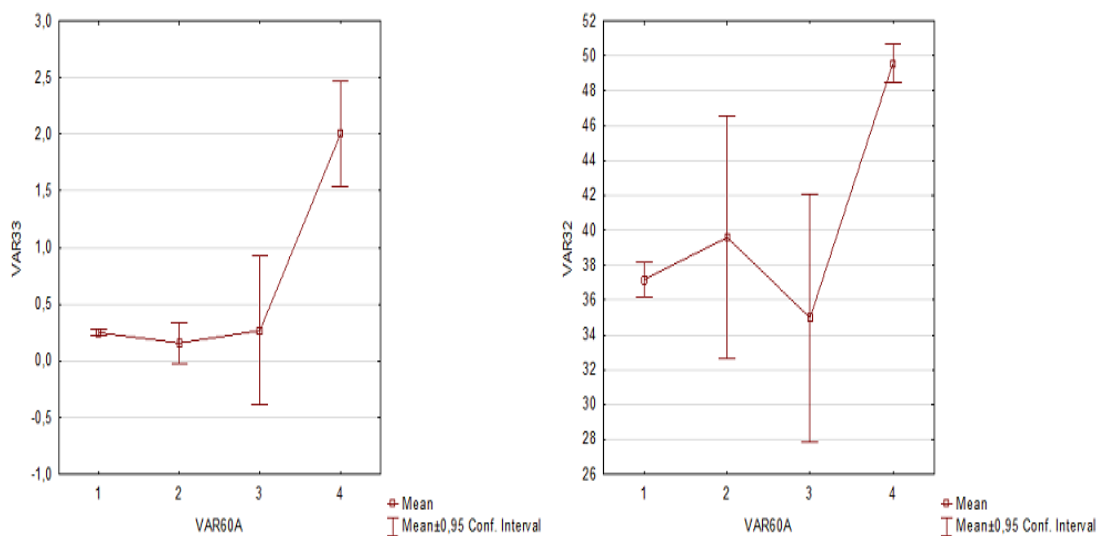


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика СОД в эритроцитах (VAR 33) и каталазы в эритроцитах (VAR 32) у пациентов 4 групп (VAR 60)

Обнаружена резкая активация СОД в лимфоцитах, характеризующаяся увеличением активности фермента в 7,6-12,9 раз в трех группах пациентов относительно контроля, тогда как активность каталазы увеличивается только на 32-98%, что создает предпосылки для повышенной генерации цитотоксического гидроксильного радикала (Рисунок 6).

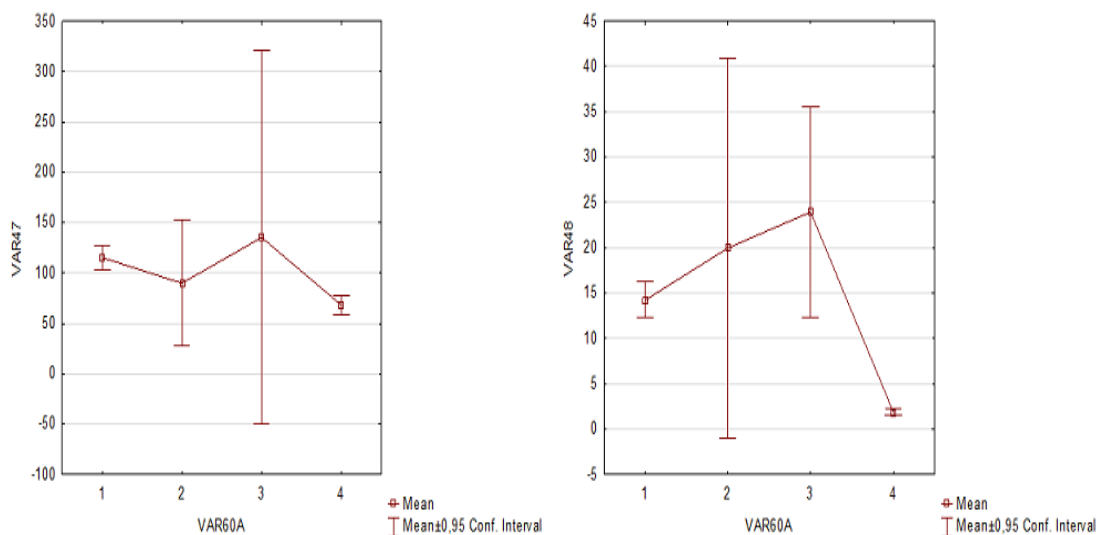


Рисунок 6 – Сравнительная характеристика каталазы в лимфоцитах (VAR 47) и СОД в лимфоцитах (VAR 48) у пациентов 4 групп (VAR 60)

В состоянии глутатион-зависимой антиоксидантной системы в крови пациентов трех обследованных клинических групп также наблюдается глубокий дисбаланс (Таблица 15). Снижение активности ГПО на 91-94% в плазме крови и на 71-77% в лимфоцитах трех групп пациентов сопровождается существенным повышением активности ГПО в лимфоцитах (на 251-373%) по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что резкой активации ГПО в эритроцитах соответствует снижение на 42-60% содержания восстановленного глутатиона (GSH), являющегося косубстратом фермента (Рисунок 7).

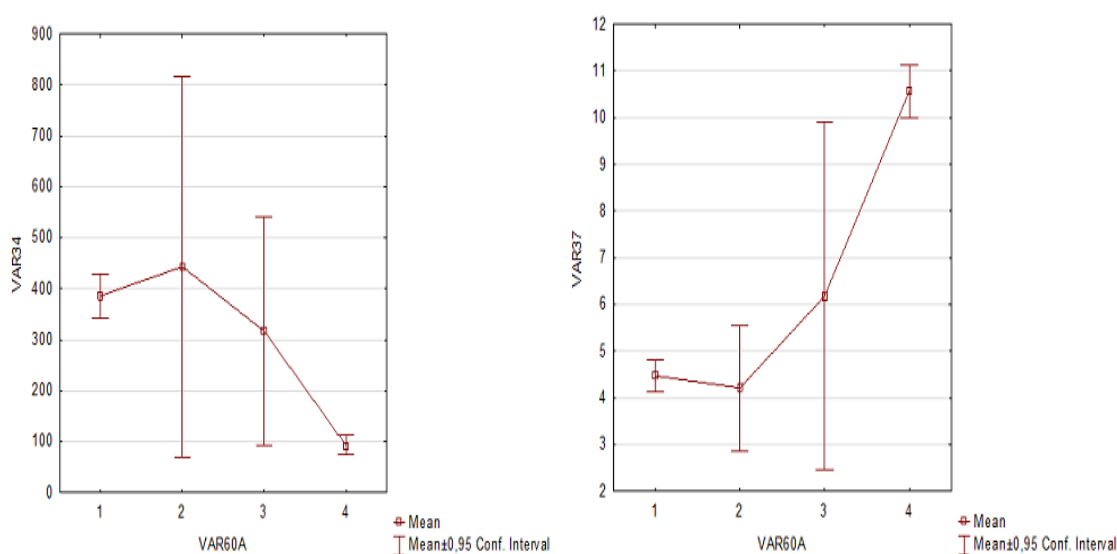


Рисунок 7 – Сравнительная характеристика ГПО в эритроцитах (VAR 34) и восстановленного глутатиона (VAR 37) у пациентов 4 групп (VAR 60)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в лимфоцитах трех групп пациентов наблюдается существенная активация GST и GP, тогда как в эритроцитах активность данных ферментов остается в пределах контроля. Установлено достоверное повышение уровней ВЭГ и СПА в плазме крови всех трех групп пациентов, что свидетельствует о нарушении стабильности и повышении проницаемости мембран эритроцитов.

Вместе с тем, следует отметить, что активность НАДФН-оксидазы и МПО в лимфоцитах пациентов с КБД существенно превосходит данный показатель в остальных клинических группах.

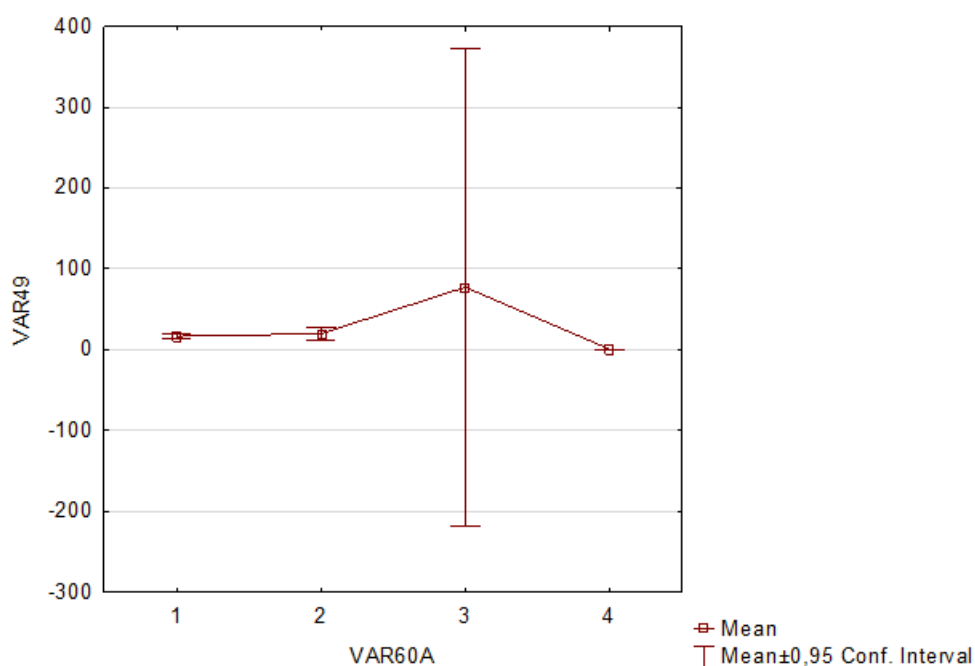


Рисунок 8 – Сравнительная характеристика НАДФН-оксидаза в лимфоцитах (VAR 49) у пациентов 4 групп (VAR 60)

Так, активность НАДФН-оксидазы в группе больных с КБД на 251 % выше, чем в контроле, тогда как в остальных группах больных отличия от контроля менее значительны. Активность МПО в лимфоцитах группы пациентов с КБД на 436% превышает норму, тогда как в группах с МСА и БП - только на 87-96% выше, чем в контроле. Активация прооксидантных ферментов НАДФН-оксидазы и МПО, являющиеся маркерами воспалительной реакции, в лимфоцитах больных свидетельствуют о развитии выраженного окислительного стресса и воспаления.

Однако при проведении попарных сравнений групп (БП: МСА; БП: КБД; МСА: КБД) было выявлено, что большинство показателей ОС в 1, 2, 3 группах статистически значимо не различаются, т.е. основной вклад в отличие вносит 4 группа-контроль.

Вместе с тем, если соотнести средние значения редокс-баланса у пациентов 3 групп со средней длительностью заболевания в этих группах (Рисунок 9), видно, что пациенты с МСА и КБД со средней длительностью моторной стадии около 2 лет имеют такие же показатели, что и пациенты с БП, где длительность

заболевания составила 6 лет. Казалось бы, у пациентов с клинически и прогностически более неблагоприятными нозологическими формами (такими как МСА и КБД) в отличие от пациентов с БП, степень выраженности изменений и интенсивность свободнорадикальных процессов должна быть выше.

Отсутствие статистически значимой корреляционной взаимосвязи между нозологической формой и параметрами окислительного стресса может косвенно свидетельствовать о неоднородности изменений редокс-статуса у пациентов с БП.

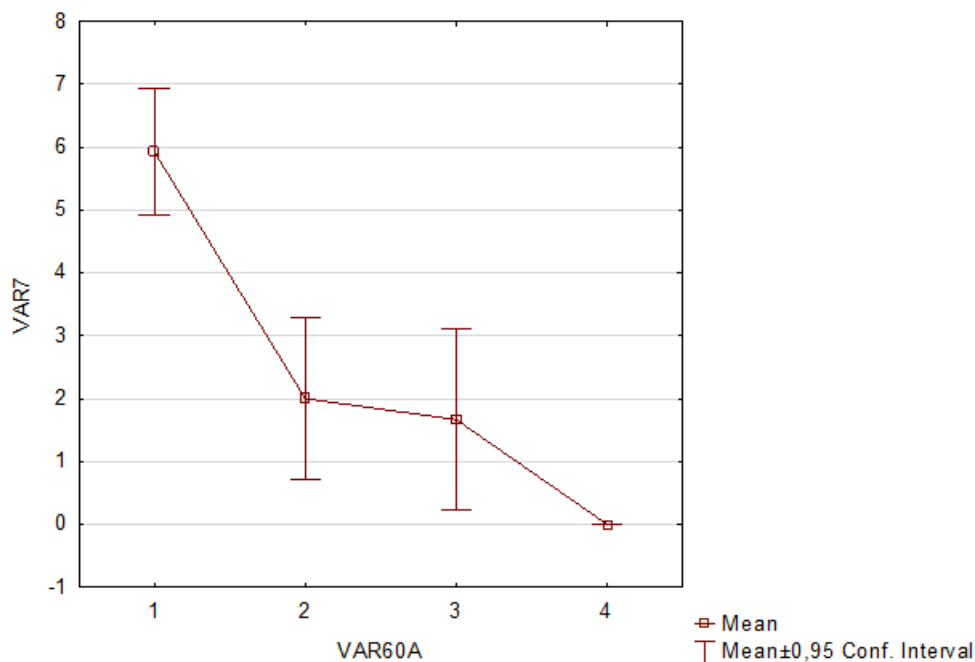


Рисунок 9 – Сравнительная характеристика средней длительности заболевания (VAR 7) у пациентов 4 групп (VAR 60)

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений, в попарном сравнении параметров окислительного стресса у пациентов с БП, МСА и КБД, мы решили выявить показатели, которые могли бы использоваться в качестве скрининга состояния редокс-статуса у пациентов.

Для реализации данной стадии исследования был использован более мощный, чем сравнение генеральных средних, метод логистической регрессии, с помощью которого производится прогноз вероятности принадлежности

конкретного объекта к той или иной группе. В нашем случае речь шла о создании уравнения, с помощью которого возможно было определить вероятность отнесения к одной из четырех групп :1 группа – БП; 2 группа – МСА; 3 группа – КБД; 4 группа – контроль.

Для построения логистического уравнения были использованы различные комбинации качественных (клинические симптомы) и количественных (показатели ОС) признаков. Полученное уравнение представлено в таблице 16.

Таблица 16 – Уравнение регрессии для определения нозологической формы

Параметр	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда Хи-квадрат	Достигнутый уровень значимости	Стандартизованные коэффициенты регрессии
Intercept 2(МСА)	9,4750	1,3424	0,2466	
Intercept 3(КБД)	23,1914	0,1234	0,7254	
Длительность заболевания	25,2567	1,4373	0,2306	61,8646
НАДФН-оксидаза, мМЕ/г белка лимфоциты	- 0,1263	2,8019	0,0942	- 1,6175
Гипокинезия дистальная односторонняя (1-есть,0-нет)	- 32,0660	2,0357	0,1536	- 8,0778
Чувствительность (1-поверхностная нарушена; 2-глубокая нарушена; 3-сложные виды нарушены; 4-нет чувствительных нарушений; 5-феномен чужой руки)	8,6482	2,1685	0,1409	1,1941

Процент верного предсказания (Percent Concordant) для полученного уравнения составил 99,9%, т.е. в 99,9% случаев уравнение логит-регрессии правильно предсказывает из какой группы пациент. Сила связи факта и предсказания по коэффициенту D-Зомера (Somers'D) составляет 0,998 (0 - полное несовпадение, до 1 – полное совпадение), достигнутый уровень значимости $p=0.0001$.

Всего было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, однако ни одно уравнение не достигало уровня статистической значимости без включения в формулу в качестве предикторов неврологических симптомов.

Полученное уравнение в конце исследования апробировано с составлением таблиц сопряженности, в которой один признак есть фактическая градация нозологической формы, а второй признак содержит предсказанные градации нозологий по полученному уравнению. Высокий процент правильной переклассификации позволяет нам выделить изменения в системе глутатиона наиболее показательными при оценке редокс-статуса пациента с синдромом паркинсонизма. ГПО, используя восстановленную форму глутатиона, расщепляет перекись водорода и органические соединения. Как известно, после 60 лет значительно снижается уровень глутатиона в крови, что, возможно, является еще одним провоцирующим фактором в пользу «запуска» механизмов ОС у пациентов с предрасположенностью к нейродегенеративным процессам. Согласно уравнению логит-регрессии для оценки редокс-статуса клетки следует ориентироваться на НАДФН-оксидазу. Как известно, действие и защитный потенциал ГПО зависит от уровня НАДФН-оксидазы. Включение в уравнение патогномичных клинических симптомов позволяют нам сделать вывод о том, что характерные изменения в системе НАДФН-оксидазы встречаются у пациентов с другой формой заболевания.

Таким образом, данные статистического исследования косвенно свидетельствуют, что патофизиологические изменения при МСА, КБД и БП коррелируют с клиническими проявлениями, что мы и решили проверить в следующем этапе своего исследования.

3.4 Клинико-биохимические корреляции у пациентов с болезнью Паркинсона, мультисистемной атрофией и кортикобазальной дегенерацией

С целью подтверждения гипотезы о наличии взаимосвязи между параметрами ОС и клиническими особенностями пациентов с БП был проведен кластерный анализ. Процедуры кластерного анализа позволяют выделить кластеры (подгруппы) пациентов, для которых характерно большое сходство исследуемых параметров внутри одной группы и максимальные различия параметров между группами.

На рисунке 10 приведена дендограмма, полученная при кластеризации 129 клинических наблюдений, характеризующихся показателями ОС. Как видно из дендограммы можно говорить о наличии 5 основных групп наблюдений - К1, К2, К3, К4 и К5

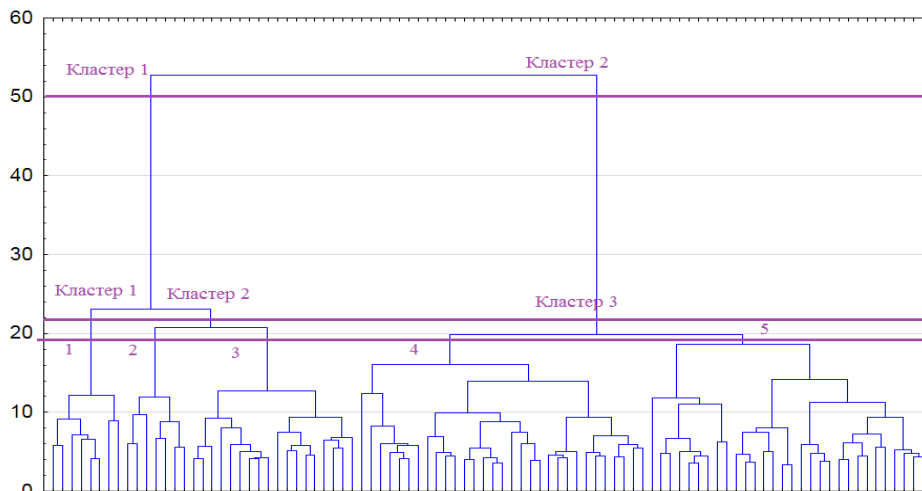


Рисунок 10 – дендограмма кластеризации наблюдений на основе показателей ОС в крови пациентов с БП, МСА и КБД

Для исследования взаимосвязи каждого кластера (подгруппы) с клиническими симптомами проводился анализ парных таблиц сопряженности. В результате этого анализа выделены определенные статистически значимые клинические закономерности

Так, анализ таблиц сопряженности указывает на статически значимые различия у пациентов 5 кластеров (подгрупп) по следующим клиническим характеристикам: характер дебюта моторных симптомов ($p < 0.0001$); форма заболевания ($p < 0.0001$); нозологическая форма паркинсонизма ($p < 0.0001$); характер тремора ($p < 0.0001$); степень выраженности вегетативных нарушений ($p < 0.0001$), когнитивных нарушений ($p = 0,04$) и нарушений сна ($p = 0,03$); а также наличие или отсутствие дистонии ($p = 0,02$) и расстройства позы ($p = 0,03$).

Далее, в соответствии с критериями Пирсона χ^2 (значение, соответствующее самому высокому уровню χ^2 , считалось особенностью кластера) были выделены характерные признаки для каждого кластера (Таблица 17).

В первый кластер (подгруппу) вошли пациенты с БП ($n=8$) и МСА ($n=21$). У пациентов из этого кластера наблюдали двустороннее начало двигательных нарушений с сохранением выраженной симметричности симптомов по мере прогрессирования заболевания. Симптомы паркинсонизма были выражены одинаково, как в аксиальных, так и в дистальных отделах конечностей. Ни у одного пациента из этой группы не встречался тремор покоя. По мере прогрессирования заболевания у пациентов с МСА (проспективное наблюдение в течение $\square 3$ лет) к акинетико-ригидному синдрому присоединялся миоклонический или постурально-кинетический тремор с интенционным компонентом.

Характерной особенностью было расстройство позы в виде камптокормии, которая выявлена у 4 пациентов с 3 стадией БП и у 9 пациентов с МСА. У пациентов данного кластера наряду с двигательными нарушениями в дебюте заболевания в 65,5 % случаев (19 пациентов) были выявлены вегетативные нарушения умеренной степени выраженности, а в 34,5 % случаев (10 пациентов) - ВН легкой степени. Тяжелая степень вегетативных нарушений при дальнейшем (при средней продолжительности наблюдения в течение $1,5 \pm 0,6$) наблюдении была выявлена в 13,7% случаев (4 пациента), при этом - из них 3 пациента с МСА и один пациент с 3 стадией БП.

Когнитивные нарушения легкой степени выраженности с недостаточностью нейродинамического компонента выявлены у 48,2% пациентов, а в 51,8% случаев - умеренные когнитивные нарушения с недостаточностью регуляторных функций.

В исследуемой группе пациентов дневная сонливость достигала умеренной и тяжелой степени выраженности согласно шкале Эпворта.

Кроме того, все вышеперечисленные проявления сопровождались депрессией, которая достигала в некоторых случаях (у 24,1% пациентов) умеренной степени тяжести.

Описанная в данном кластере (подгруппе) особенность развития БП не противоречит данным литературы и наблюдается при диффузно-распространенном («злокачественном») подтипе БП.

Таблица 17 – уровень достоверности различий клинических симптомов в выделенных кластерах

Неврологические симптомы		χ^2					«р»	значение коэффициента V-Крамера
		K1	K2	K3	K4	K5		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нозологическая форма	БП(н)	8	0	42	10	12	<.000 1	0.3210
	МСА(н)	21	0	0	0	9		
	КБД(н)	0	0	0	9	0		
		1.752	27. 9	0.670	1.946	1.226 9		
Форма заболевания	акинетико-ригидная	2.970	-	0.181	1.501	0.069	<.000 1	0.4370
	смешанная	1.299	-	0.303	2.012 9	3.209		
	дрожательная	0.928 4	-	3.317	0.227 2	0.805		

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7	8	9
тремор	ПК-интенционный	0.059	-	0.183	0.059	3.080	<.000 1	0.6901
	миоклонический	0.025	-	0.07	4.275	1.042		
	покоя	0.031	-	4.907	0.682	0.906		
	возобновляющийся	0.009	-	3.822	0.262	0.055		
	ПК	0.061	-	0.005	0.064	1.030		
Вегетативные нарушения	отсутствуют	0.002	-	0.401	0.037	1.802	<.000 1	0.4831
	легкие	0.473	-	5.886	0.620	1.006		
	умеренные	1.371	-	4.082	0.207	2.453		
	выраженные	1.132	-	1.904	0.002	0.503		
Когнитивные нарушения	отсутствуют	0.090	-	0.06	0.030	0.018	0.04	0.3218
	легкие	3.810	-	1.381	1.072	1.028		
	умеренные	3.071	-	1.003	18.00 2	7.305		
	деменция	1.072	-	0.207	27.93	0.074		
Дневная сонливость	легкая	1.059	-	4.016	0.710	0.027	0.03	0.4244
	умеренная	1.902	-	5.208	2.906	0.801		
	выраженная	1.603	-	0.02	3.022	0.053		
камптокормия		5.148 4	-	0.095	0.003	1.048	0.03	0.591
дистония		0.006	-	0.019	1.946	0.026	0.023	0.3285
депрессия	легкая	2.601	-	0.863	2.804	3.607	0.04	0.307
	умеренная	1.217	-	0.072	1.052	4.275		
	тяжелая	0.025	-	0.004	0.923	1.004		

Второй кластер (подгруппу) составили пациенты из группы контроля.

В третий кластер (подгруппу) вошли 58,3% (n=42) пациентов с БП. Особенности данного кластера являлись асимметричное начало синдрома паркинсонизма и наличие постурально-кинетического (возобновляющегося) или

типичного тремора покоя. На ранних стадиях заболевания для больных этого кластера характерна легкая степень выраженности вегетативных нарушений и/или дневная сонливость. Примечательно, что на фоне терапии препаратами из группы агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексол 2 ± 1.0) у 11 пациентов отмечалось раннее развитие гиперсомнии, которая в 4 случаях самостоятельно регрессировала в течение 1 месяца, а в 7 случаях потребовалось снижение суточной дозы прамипексола.

Расстройство позы в виде постуральной неустойчивости выявлялось только у пациентов с 3 стадией заболевания по Хен-Яру и не вошло в статистически значимый признак по значению χ^2 (Таблица 17).

Депрессия выявлена только в 9,5% случаев (у 4 пациентов) и при этом характеризовалась легкой степенью выраженности.

При сопоставлении с данными литературы вышеописанный симптомокомплекс наиболее близок к стволочному («классическому») подтипу БП.

К четвертому кластеру (подгруппе) относятся пациенты с БП (n=10) и КБД (n=9). В отличие от больных третьего кластера для пациентов данной группы характерен дебют заболевания в виде одностороннего акинетико-ригидного синдрома. В то же время отличительным признаком этой группы является фокальная дистония. У пациентов с КБД дистония в руке была одним из первых симптомов заболевания, в то время как при БП дистония проявлялась на пике заболевания. Позные нарушения в виде постуральной неустойчивости и согбенной позы выявлены у 57,8 % пациентов (n=11).

К особенностям клинической картины необходимо отнести раннее развитие когнитивного дефицита с регуляторными и зрительно-пространственными нарушениями при БП. Деменция в данном кластере зафиксирована в 36,8% случаев (n=7). В случае КБД когнитивные нарушения сочетались с нарушением глубокой или сложных видов чувствительности (астереогноз, аграфестезия).

Вместе с тем, у этих же пациентов наблюдались вегетативные нарушения, депрессия и дневная сонливость от умеренной до тяжелой степени выраженности.

Выявление на ранних стадиях заболевания вегетативных нарушений, когнитивного дефицита по подкорково-корковому типу, депрессии и дневной сонливости позволяют говорить о вовлечении в патологический процесс у пациентов с БП данного кластера как корковых, так и стволовых структур головного мозга.

Пятый кластер (подгруппу) составили пациенты с БП (n=12) и МСА (n=9). У пациентов данной группы синдром паркинсонизма развивался по гемитипу и сопровождался постурально-кинетическим тремором. Отличием клинической картины у пациентов с МСА было наличие пирамидных знаков и вегетативных нарушений, продолжительность заболевания составляла 1 ± 0.4 .

У пациентов с БП данного кластера наряду с синдромом паркинсонизма отмечалось раннее развитие депрессии умеренной степени выраженности в 4 случаях, раннее развитие гипосмии/аносмии в 5 случаях и выраженный болевой синдром в области плеча и шеи в 6 случаях. Когнитивный дефицит выявлен у 3 пациентов со 2-3 стадией заболевания по Хен-Яру в виде умеренных дизрегуляторных нарушений.

Согласно данным литературы такая особенность развития характерна для пациентов с лимбическим подтипом БП.

Таким образом, выделенные кластеры пациентов различаются не только по параметрам редокс-баланса, но и по клиническим проявлениям.

3.5 Оценка взаимосвязи кластеров с показателями окислительного стресса методом дискриминантного и дисперсионного анализов

Полученные кластеры сравнивали между собой методом дискриминантного анализа с целью уточнения достоверности полученных в кластерном анализе групп. Сравнение кластеров (подгрупп) в дискриминантном анализе позволило переклассифицировать латентные группы с достоверностью в 64,9%. При этом, показателями, которые имели достоверные различия в этих группах, явились следующие: активность глутатионредуктазы (GR) ($p=0,01$) и уровень восст-

ановленного глутатиона (GSH) ($p=0,005$) в эритроцитах; активность миелопероксидазы (МПО) ($p=0,001$) в лимфоцитах. Различия генеральных средних представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты дисперсионного анализа показателей окислительного стресса в крови пациентов исследуемых кластеров

Характеристика кластеров	К1	К2	К3	К4	К5
Показатели ОС с уровнем «р»					
1	2	3	4	5	6
Глутатионредуктаза (ГР, МЕ/гНб), эритроциты ($p=0.4$) $\Delta\%$	3.21±0.9 1 -4	3.36±3.3 2	2.57±1.29 -24	4.51±5.85 +34	3.22±1.48 -4
Глутатион (GSH, мкмоль/г Нб), эритроциты ($p=.<0001$) $\Delta\%$	4.07±1.26 -56	9.23±2.2 5	4.75±2.27 -49	5.1±2.3 4 -45	4.81±1.9 -48
Миелопероксидаза (МПО, у.е./мин*мг белка), лимфоциты ($p=0.03$) $\Delta\%$	1.69±1.53 +293	0.43±1.1 6	0.63±0.31 +46	0.80±0.81 +86	0.81±0.85 +88

Примечание – $\Delta\%$ □ изменения (в%) показателей ОС в четырех кластерах больных БП относительно группы контроля

Результаты статистического анализа свидетельствуют об определенной связи клинических симптомов больных с показателями окислительного стресса (Таблица 18). В частности, установлено, что во всех сформированных кластерах наблюдается снижение на 45-56% уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах относительно контрольной группы. Причем, наибольшие отличия от нормы наблюдаются в Кластере 1 (БП и МСА), для которого характерен наиболее тяжелый симптомокомплекс заболевания.

Как следует из полученных результатов, несмотря на существенное снижение уровня восстановленного глутатиона во всех кластерах, активность глутатионредуктазы снижается в эритроцитах больных, входящих в Кластер 3 (БП), и повышается в эритроцитах больных Кластера 4 (БП и КБД). В то же время в эритроцитах больных Кластеров 1(БП и МСА) и 4 (БП и КБД) активность фермента остается близкой к контролю. Глутатионредуктаза (GR) является ключевым ферментом в метаболизме глутатиона, который связывает между собой пул НАДФН и тиол-дисульфидный пул, обеспечивая поддержание необходимого уровня восстановленного глутатиона.

Следует отметить, что наиболее выраженные изменения наблюдаются в активности миелопероксидазы в лимфоцитах периферической крови в сформированных кластерах больных относительно контрольной группы (Таблица 18). В лимфоцитах больных всех четырех кластеров наблюдается заметное повышение активности миелопероксидазы (МРО), которая рассматривается как маркерный фермент галогенирующего стресса и воспаления. Причем, активность МРО в лимфоцитах больных кластера 1 (БП и МСА) в 3,9 раза превосходит норму, что согласуется с наибольшей тяжестью патологического процесса. В лимфоцитах больных кластеров 4 и 5 активность МРО на 86-88% превосходит норму, в кластере 3 - на 46% выше, чем в контрольной группе.

Таким образом, у нас выявлены определенные корреляции между клиническими проявлениями и изменениями со стороны параметров ОС.

Так, у пациентов кластеров 1(БП и МСА) и 4(БП и КБД) с развитием заболевания по диффузно-распространенному патогенетическому подтипу БП

выявлены наиболее выраженные изменения показателей ОС - снижение уровня восстановленного глутатиона и резкая активация МРО. В то же время, в кластере 5 (БП и МСА) с развитием заболевания по лимбическому подтипу БП наблюдаются умеренные изменения редокс-статуса пациентов. Пациентам 3(БП) кластера с течением болезни по стволовому подтипу БП характерен менее интенсивный процесс ОС в сравнении с другими кластерами (таблица 18).

3.6 Определение клинико-биохимического подтипа болезни Паркинсона

По данным нашего исследования, для выявления клинико-биохимического фенотипа у пациента необходимо оценивать следующие клинические характеристики: характер дебюта моторных симптомов; форма заболевания; характер тремора; степень выраженности вегетативных, когнитивных нарушений и нарушений сна; а также наличие или отсутствие дистонии и расстройства позы.

Полученные клинико-биохимические корреляции позволяют предопределять фенотип и патогенетически обоснованную терапию (Таблица 19).

Так, у пациентов с развитием возможного диффузного «злокачественного» фенотипа БП рекомендован длительный непрерывный курс антиоксидантной терапии. Пациентам с развитием возможного лимбического или стволового подтипа следует рекомендовать антиоксидантную терапию курсами.

Таблица 19 – Клинико-биохимические фенотипы БП

Характеристика кластеров фенотип	Синдром паркинсонизма	Вегетативные нарушения	Депрессия	Позные расстройства	Когнитивные нарушения	Дневная сонливость	Особенности нозологических форм	Антиоксидантная терапия
1	2	3	4	5	6	7	9	10
Вероятно Диффузный подтип	симметричное начало; акинети корригидная форма	умеренные или выраженные	средней степени тяжести	кампто кормия	легкие или умеренные	умеренная	-	Длительный непрерывный курс
стволовой	развитие по гемитипу; смешанная или дрожательная форма	легкие или умеренные	Отсутствует или легкой степени	отсутствуют	Легкие или умеренные	Отсутствуют или легкой степени	Тремор типичный или возобновляющийся	курсы
диффузный	Развитие по гемитипу; смешанная или акинети корригидная форма	легкие или умеренные	От легкой до тяжелой степени	Отсутствуют	Умеренные или достигали степени деменции	Умеренная или выраженная	Фокальная дистония	Длительный непрерывный курс

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7	9	10
лимбический	Развитие по гемитипу; смешанная форма	умеренные	От умеренной до тяжелой степени	Отсутствуют	умеренные	легкая	Постурально-кинетический тремор	Курсы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительное место в практике врача-невролога занимает диагностика и лечение нейродегенеративных заболеваний, к наиболее часто встречаемым относится болезнь Паркинсона и родственные ей нозологии. Несмотря на значительный прогресс в изучении этой проблемы, дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и мультисистемных дегенераций вызывает значительные трудности и для постановки верного диагноза требуется динамическое наблюдение около 3-4 лет до появления патогномичных симптомов. В настоящее время опорными моментами в постановке диагноза БП считаются характерные клинические проявления (Критерии банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании), данные нейровизуализации (ПЭТ/ОФЭКТ, транскраниальная сонография) и генетических методов исследования [Федорова Н.В., 2016; Deng H. et al., 2018]. Однако ограниченные возможности генетического исследования, отсутствие доступности ПЭТ/ОФЭКТ ввиду их высокой стоимости, неоднозначная интерпретация транскраниального исследования (гиперэхогенность черной субстанции встречается в норме у 10% людей, а отсутствие гиперэхогенности не опровергает диагноз БП; у 10% людей отсутствует височное окно), а также фенотипический полиморфизм проявлений синдрома паркинсонизма обуславливают трудности дифференциации нозологической формы и прогноз течения дегенеративного процесса [Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., 2017; Postuma R.V. et al., 2015; Poewe W., 2017].

Вопросы патогенеза и этиологии БП остаются открытыми. Выдвинуто множество патогенетических и этиологических концепций, каждая из них имеет право на существование, однако ни одна не объясняет весь механизм развития заболевания [Тимофеева А.А., 2017].

Одним из значимых открытий в патогенезе БП можно считать концепцию Braak, который опроверг традиционную точку зрения о начале дегенеративного процесса с дофаминергическими нейронами черной субстанции, показав наличие

патологических агрегатов альфа-синуклеина (патоморфологический маркер БП) в обонятельной луковице, в веществе ствола мозга, периферических вегетативных нейронах (в клетках мейсснера и ауэрбахова сплетений, в нейронах кожи, в дистальных симпатических терминалях) в ранней стадии болезни Паркинсона [Иллариошкин С.Н., 2017]. По его мнению прогрессирование патологических изменений происходит следующим образом: 1 стадия-обонятельная луковица, дорсальное ядро блуждающего нерва; 2 стадия - ядра шва, голубое пятно, гигантоклеточное ретикулярное ядро; 3 стадия - черная субстанция, центральное ядро миндалина, ядро Мейнерта; 4 стадия - кора медиальных отделов височной доли; 5 стадия - ассоциативные зоны коры; 6 стадия - премоторная кора, первичные зоны коры [Braak H. et al., 2003; Stocchi F., 2019]. Такая особенность развития нейродегенеративного процесса противоречит синдромальной диагностике самого паркинсонизма как клинического понятия и нацелила внимание специалистов на немоторные проявления БП. В 2015 году опубликован обзор K.Jellinger, который показал взаимосвязь отложений альфа-синуклеина и спектра немоторных проявлений при БП, в зависимости от стадии по Braak. А в 2016г группой других ученых выделены немоторные подтипы БП в зависимости от доминирования тех или иных симптомов: когнитивный подтип, апатический, подтип с превалированием депрессии и тревоги, утомляемости, вегетативной дисфункции, нарушений сна, боли [Sauerbier A., 2016]. Конечно, эти подтипы требуют выявления клинических особенностей и биомаркеров, что позволило бы дифференцировать их на ранних стадиях развития болезни.

Признано, что окислительный стресс играет важную роль в дегенерации дофаминергических нейронов и характеризуется гиперпродукцией активных форм кислорода и азота (АФК/АФА) [Alcalay R.N., 2014; Singh A., 2019]. В организме АФК/АФА участвуют в механизмах бактерицидности, неспецифического иммунитета, в синтезе биологически активных веществ, в процессах апоптоза, в обновлении и модификации клеточных мембран и т.д. [Новиков В.Е., 2014; Balestrino R., 2019]. Вместе с тем, они являются основой патогенеза многих патологических состояний, активируя перекисное окисление липидов,

повреждение белков, ДНК и РНК [Chaudhuri K.R., 2008; Stocchi F., 2019]. В физиологических условиях АФК/АФА образуются в небольшом количестве и при необходимости инактивируются антиоксидантной системой [Palacino J.J., 2017]. При нарушении баланса между продукцией АФК/АФА и их элиминацией антиоксидантной системой, клетка вступает в состояние окислительного стресса, инициирующего повреждение клетки и развитие патологических состояний [Sultana R., 2009]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является основным механизмом окислительного стресса. В черной субстанции больных БП уровень перекисного окисления липидов повышен. Это подтверждено исследованиями образцов тканей умерших, у которых в веществе черной субстанции вдвое повышен уровень карбонильных производных белков (маркер окисления белков), в десять раз - уровень гидроперекисей липидов (маркер окисления липидов) [Abraham S., 2005; Choi J., 2012; Jenner P., 2013; Kouli A., 2018]. Более того, имеются работы, где показано, что процессы окислительного стресса развиваются не только в ЦНС, но и за ее пределами. В частности, показано повышение уровня: 8-ОН-дезоксигуанозина, малонового диальдегида и гидропероксид липида [Федорова Т.Н., 2017; Graciun E.C., 2016; Naduthota R.M., 2017; Tapias V., 2019]. Также имеются исследования антиоксидантной системы в периферической крови, по результатам которой выявлены статически значимые изменения активности СОД, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатиона и каталазы. [Ray R.S., 2017].

Таким образом, если рассматривать окислительный стресс, как один из ключевых механизмов в развитии нейродегенеративного процесса, то всестороннее изучение клинко-биохимических корреляций у пациентов с болезнью Паркинсона и мультисистемными дегенерациями можно считать актуальной научной и практической задачей.

Основной целью нашего исследования является совершенствование тактики ведения пациентов с болезнью Паркинсона и мультисистемными дегенерациями с использованием комплекса клинко-биохимических критериев и разработка стратифицированного подхода при выборе антиоксидантной терапии.

В исследование включено 129 человек, которые составили две группы А и В: в группу А вошли 111 пациентов с синдромом паркинсонизма (средний возраст $61,1 \pm 7,2$; соотношение м/ж - 40/51), а в группу В - 18 клинически здоровых человек (средний возраст $55,1 \pm 3,5$; соотношение м/ж - 8/10). Задача первого этапа исследования заключалась в оценке сопряженности клинических особенностей с формой паркинсонизма, выявлении сопряженности моторных и немоторных проявлений. После полного клинического исследования с ретроспективным и проспективным наблюдением, все пациенты группы А и В были подразделены на четыре подгруппы:

I подгруппа – 72 пациента с болезнью Паркинсона. С оценкой стадии и формы заболевания (акинетико-ригидная, смешанная, дрожательная формы). Диагноз ставился согласно критериям «Parkinson's Disease Society Brain Bank», изложенных в приложении 1. Соотношение мужчин и женщин 29/43, средний возраст – $66,0 \pm 12,7$.

II подгруппа – 30 пациентов с мультисистемной атрофией. Диагноз ставился на основании критериев, разработанных в 1999 г. S.Gilman и соавт., которые пересмотрены в 2008 году. Критерии изложены в приложении 2. Соотношение мужчин и женщин 4/6, средний возраст – $61,1 \pm 5,8$.

III подгруппа 9 пациентов с кортикобазальным синдромом. Диагноз ставился на основании критериев диагностики КБД (по W.Oertel and N.Quinn), изложенных в приложении 3. Соотношение мужчин и женщин 3/6, средний возраст – $57,0 \pm 4,3$.

IV подгруппа (контрольная) – 18 клинически здоровых добровольцев. Соотношение мужчин и женщин 10/8, средний возраст – $55,1 \pm 9,1$.

Согласно первичной документации, основываясь только на клинических критериях нозологической формы и по данным МРТ головного мозга, правильный диагноз выставлен у 58% пациентов (64 больных). У оставшихся 42% пациентов наблюдалось нетипичное течение болезни с отсутствием достаточных критериев диагностики.

В верификации диагноза у 17% (18 пациентов) помогло дополнительное исследование - транскраниальная сонография черной субстанции, которая выявила гиперэхогенность черной субстанции, величина площади которой превышала пороговую. Для правильной постановки диагноза в 25 % случаев (29 больных) потребовалось проспективное наблюдение в течение 1,5-2,5 лет. Из них в 13 случаях верифицирована БП, в 4 случаях - КБД, в 12 случаях - МСА.

При оценке таблиц сопряженности клинических симптомов у пациентов с БП, МСА и КБД выявлено, что спектр двигательных и недвигательных нарушений варьирует у пациентов с БП и требуют систематизированного подхода, который облегчил бы диагностический процесс. Учитывая вышеупомянутые данные о фенотипическом разнообразии БП, нами следующим этапом были изучены особенности клинических проявлений в зависимости от состояния редокс-баланса.

При сравнении показателей окислительного стресса у пациентов четырех групп, выявлены статистически значимые различия редокс-баланса в крови больных с КБД, МСА и БП относительно контрольной группы. Установлено, что уровень МДА в плазме ($p < 0.0001$) трех групп больных повышается на 88-112% (на 88% - при БП, на 109% - при МСА, на 112% - при КБД), что свидетельствует об интенсивности свободнорадикальных процессов. Малоновый диальдегид (МДА) – промежуточный продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ), способный вступать в реакции с белками и другими аминокислотными соединениями (липидами, аминосохарами, нуклеотидами и др.) с образованием аддуктов (ALE, advanced lipid peroxidation end products), что приводит к внутри- и межмолекулярным сшивкам и нарушению структуры и функции многих компонентов клетки [Pamplona R., 2008]. В работах различных авторов установлено, что окислительное повреждение и дисфункция митохондрий способствуют каскаду событий, ведущих к дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции [Dias V., 2013; Yan M.H., 2013; Pang S.Y., 2019]. Полученные в ходе нашего исследования данные согласуются с динамикой накопления продуктов перекисного окисления в тканях мозга и крови пациентов,

выявленной другими авторами. Так, при посмертном исследовании тканей мозга было выявлено увеличение концентрации МДА в компактной зоне черной субстанции [Castellani R, 1996; Kaur R., 2019]. Кроме того, было обнаружено повышение уровня другого промежуточного продукта ПОЛ - 4-гидрокси-2-ноненаля (HNE), карбонильных производных растворимых белков и содержания других маркеров окислительного стресса, таких как 8-гидрокси-дезоксигуанозин и 8-гидроксигуанозин [Dias V., 2013; Tapias V., 2019].

СОД является ключевым антиоксидантным ферментом, который обезвреживает супероксидный анион-радикал, запускающий каскад свободно-радикальных реакций. Наблюдается снижение активности СОД на 87-93% в эритроцитах обследованных клинических групп, тогда как уровень активности сопряженного фермента каталазы остается в пределах нормы. Обнаружена резкая активация СОД в лимфоцитах, характеризующаяся увеличением активности фермента в 7,6-12,9 раз в трех группах пациентов (причем наибольшая напряженность при КБД и МСА) относительно контроля, тогда как активность каталазы увеличивается только на 32-98%, что создает предпосылки для повышенной генерации цитотоксического гидроксильного радикала. В работах многих авторов показано, что активность митохондриальной SOD2, увеличивается во фронтальной коре полушарий мозга пациентов, страдающих болезнью Паркинсона [Ferrer I., 2007; Masaldan S., 2019]. Кроме того, было обнаружено, что активность SOD2 в плазме повышается уже на бессимптомной фазе заболевания [Ihara Y., 1999; Do Van B., 2016;]. Несмотря на компенсаторную активацию SOD2 на фоне митохондриальной дисфункции при БП, обнаружены характерные отличительные признаки окислительного стресса у пациентов с БП [Surmeier D.J., 2011].

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что на фоне существенного повышения СУА (на 104-190%) в плазме больных трех групп не наблюдается достоверных различий в скорости утилизации перекиси водорода в плазме. В состоянии глутатион-зависимой антиоксидантной системы в крови пациентов трех обследованных клинических групп также наблюдается глубокий

дисбаланс. Снижение активности ГПО на 91-94% в плазме крови и на 71-77% в лимфоцитах трех групп пациентов сопровождается существенным повышением активности ГПО в эритроцитах (на 251-373%) по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что резкой активации ГПО в эритроцитах соответствует снижение на 42-60% содержания восстановленного глутатиона (GSH), являющегося косубстратом фермента. Это объясняется тем, что ГПО использует глутатион в качестве косубстрата при обезвреживании активных форм кислорода. Согласно данным [Younes-Mhenni S., 2007] уровень окисленного глутатиона и содержание ТБК-положительных продуктов в крови пациентов с БП значительно превышали контроль, тогда как активность каталазы в эритроцитах ниже нормы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в лимфоцитах трех групп пациентов наблюдается существенная активация GST ($p < 0.0001$), тогда как в эритроцитах активность данных ферментов остается в пределах контроля ($p = 0.4153$). Обнаруженная нами активация GST в лимфоцитах больных с БП в определенной мере согласуется с результатами одного исследования [Korff A., 2011]. В данной работе продемонстрировано, что после добавления MPP⁺ (1-метил-4-фенилпиридиния), индуктора ОС, уровень одной из изоформ GST - GSTP_i - значительно увеличивается в лейкоцитах пациентов с БП по сравнению с контрольными значениями, при этом не наблюдалось изменений уровня фермента в цельной крови, плазме и эритроцитах. Эти исследования показывают, что GSTP_i и, возможно, другие члены этого и других антиоксидантных семейств могут быть важными биомаркерами при БП. Кроме того, показана повышенная экспрессия изоформ GSTM_u и GSTP_i в черной субстанции мозга пациентов с БП [Werner C.J., 2008], а также значительное повышение уровня белка GSTP_i в синапсомальной фракции, выделенной из лобных долей, и в цереброспинальной жидкости из желудочков мозга пациентов с БП [Shi M., 2009; Sharma S., 2019].

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая умеренная положительная связь GST с глутатионредуктазой в лимфоцитах ($r = 0.6$, $p = 0.0001$). Глутатионредуктаза – фермент, осуществляющий

биорегенерацию окисленного глутатиона. ГР в лимфоцитах существенно увеличивается ($p < 0.0001$), причем у пациентов с МСА намного выше, по сравнению с БП и КБД. Кроме того, выявлена положительная умеренная корреляция СУА в плазме крови с глутатион-S-трансферазой ($r=0.5$; $p=0.0001$) и глутатионоредуктазой в лимфоцитах ($r=0.6$; $p=0.0001$).

Следует отметить, что уровни внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) и суммарной пероксидазной активности (СПА) в плазме крови рассматриваются как чувствительные показатели стабильности мембран эритроцитов [Лукаш А.И., 1996; Dinda V., 2019], и их прирост отражает повышение проницаемости эритроцитарных мембран и возрастание прооксидантного потенциала плазмы. Установлено достоверное повышение уровней ВЭГ и СПА в плазме крови всех трех групп пациентов. Известно, что взаимодействие ВЭГ и H_2O_2 , смесь которых называют "биологическим реактивом Фентона", приводит к образованию гидроксильного радикала, а также феррил- и перферрил-радикалов гемоглобина, которые являются эффективными индукторами ПОЛ [Владимиров Ю.А., 1991; Теселкин Ю.О., 1997; Kim J., 2019]. Совпадение направленности динамики ВЭГ и СПА в плазме крови больных с БП и мультисистемными дегенерациями может быть связано с тем, что нарушение стабильности мембран эритроцитов приводит к выходу в плазму крови гема, продуктов его деструкции, Fe^{2+} , которые вносят существенный вклад в СПА.

По результатам исследования выявлено увеличение активности ключевых компонентов прооксидантной системы крови – миелопероксидазы (МПО) и НАДФН-оксидазы. Вместе с тем, следует отметить, что активность НАДФН-оксидазы и МПО в лимфоцитах пациентов с КБД существенно превосходит данный показатель в остальных клинических группах. Так, активность НАДФН-оксидазы в группе больных с КБД на 251 % выше, чем в контроле, тогда как в остальных группах больные отличия от контроля менее значительны. Активность МПО в лимфоцитах группы пациентов с КБД на 436% превышает норму, тогда как в группах с МСА и БП - только на 87-96% выше, чем в контроле. Активация прооксидантных ферментов НАДФН-оксидазы и МПО, являющиеся маркерами

воспалительной реакции, в лимфоцитах больных свидетельствуют о развитии выраженного окислительного стресса и воспаления. В работах других авторов показано, что у пациентов с БП и в активированных микроглиальных клетках и астроцитах пораженных участков головного мозга животных при введении нейротоксина МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,4,3-тетрагидропиридина) наблюдается повышенный уровень продукта активности миелопероксидазы - 3-хлортирозина, который может служить в качестве биомаркера галогенирующего стресса [Jusaite A., 2015; Ray R.S., 2015].

В целом, экспериментальные и клинические данные различных авторов указывают на важную роль миелопероксидазы в развитии БП, предполагая, что разработка ингибиторов активности этого фермента, вероятно, сможет способствовать появлению новых высокоэффективных подходов для терапии болезни Паркинсона и других мультисистемных дегенераций. Кроме того, избыточная продукция супероксидного анион-радикала и гидропероксида за счет резкой активации НАДФН-оксидазы в лимфоцитах на фоне стимуляции МПО может приводить к образованию гидроксильного радикала ($\text{OH}\cdot$) и синглетного кислорода, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом.

Вследствие этого, представляется абсолютно закономерным тот факт, что использование ингибиторов этого фермента в экспериментах на животных оказало положительный терапевтический эффект с уменьшением клинической симптоматики нейродегенерации и снижением объема поражения тканей головного мозга [Philippens I.H., 2013].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что в молекулярных механизмах болезни Паркинсона важнейшая роль принадлежит системному окислительному стрессу, который развивается в крови и самым тесным образом связан с локальным стрессом, который является первичным и протекает в клетках центральной нервной системы (черной субстанции мозга) [Полимова А.М., 2015; Созарукова М.М., 2016; Федорова Т.Н., 2017]. Полученные результаты свидетельствуют о значительных сдвигах редокс-баланса в периферической крови пациентов с БП, МСА и КБД, связанных как с дисбалансом и

нарушением синергизма функционирования антиоксидантных ферментов, так и со стимуляцией важнейших звеньев прооксидантной системы.

Однако при проведении попарных сравнений групп (1 группа: 2 группа; 1 группа: 3 группа; 2 группа: 3 группа) было выявлено, что большинство показателей ОС в 1, 2, 3 группах статистически значимо не различаются, т.е. основной вклад в отличие вносит 4 группа-контроль.

Однако при проведении попарных сравнений групп (БП: МСА; БП: КБД; МСА: КБД) было выявлено, что большинство показателей ОС в 1, 2, 3 группах статистически значимо не различаются, т.е. основной вклад в отличие вносит 4 группа-контроль.

Вместе с тем, если соотнести средние значения редокс-баланса у пациентов 3 групп со средней длительностью заболевания в этих группах (Рисунок 9), видно, что пациенты с МСА и КБД со средней длительностью моторной стадии около 2 лет имеют такие же показатели, что и пациенты с БП, где длительность заболевания составила 6 лет. Казалось бы, у пациентов с клинически и прогностически более неблагоприятными нозологическими формами (такими как МСА и КБД) в отличие от пациентов с БП, степень выраженности изменений и интенсивность свободнорадикальных процессов должна быть выше.

Отсутствие статистически значимой корреляционной взаимосвязи между нозологической формой и параметрами окислительного стресса может косвенно свидетельствовать о неоднородности изменений редокс-статуса у пациентов с БП.

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений в попарном сравнении параметров окислительного стресса у пациентов с БП, МСА и КБД, мы решили выявить показатели, которые могли бы использоваться в качестве скрининга состояния редокс-статуса у пациентов.

Для реализации данной стадии исследования был использован более мощный, чем сравнение генеральных средних, метод логистической регрессии, с помощью которого производится прогноз вероятности принадлежности конкретного объекта к той или иной группе. В нашем случае речь шла о создании

уравнения, с помощью которого возможно было определить вероятность отнесения к одной из четырех групп: 1 группа – БП; 2 группа – МСА; 3 группа – КБД; 4 группа – контроль.

Получено уравнение, которое в конце исследования апробировано с составлением таблиц сопряженности, где один признак есть фактическая градация нозологической формы, а второй признак содержит предсказанные градации нозологий по полученному уравнению. Высокий процент правильной переклассификации позволил нам выделить изменения в системе глутатиона как наиболее показательные при оценке редокс-статуса пациента с синдромом паркинсонизма (достигнутый уровень значимости $p < 0.0001$). ГПО, используя восстановленную форму глутатиона, расщепляет перекись водорода и органические соединения. Как известно, после 60 лет значительно снижается уровень глутатиона в крови, что возможно является еще одним провоцирующим фактором в пользу «запуска» механизмов ОС у пациентов с предрасположенностью к нейродегенеративным процессам. Согласно уравнению логит-регрессии для оценки редокс-статуса клетки следует ориентироваться на НАДФН-оксидазу. Как известно, действие и защитный потенциал ГПО зависит от уровня НАДФН-оксидазы. Включение в уравнение патогномичных клинических симптомов позволяют нам сделать вывод о том, что характерные изменения в системе НАДФН-оксидазы встречаются у пациентов с другой формой заболевания.

Таким образом, данные статистического исследования косвенно свидетельствуют о том, что патофизиологические изменения при МСА, КБД и БП коррелируют с клиническими проявлениями, что мы и решили проверить в следующем этапе своего исследования.

Принимая во внимание факт о фенотипической гетерогенности БП, нами проведен кластерный анализ по показателям ОС с выделением 5 кластеров. Для исследования взаимосвязи каждого кластера с клиническими симптомами проводился анализ парных таблиц сопряженности. В результате этого анализа выделены определенные статистически значимые клинические закономерности

Так, анализ таблиц сопряженности указывает на статически значимые различия у пациентов 5 кластеров по следующим клиническим характеристикам: характер дебюта моторных симптомов ($p < 0.0001$); форма заболевания ($p < 0.0001$); нозологическая форма паркинсонизма ($p < 0.0001$); характер тремора ($p < 0.0001$); степень выраженности вегетативных ($p < 0.0001$), когнитивных нарушений ($p = 0,04$) и нарушений сна ($p = 0,03$); а также наличие или отсутствие дистонии ($p = 0,02$) и расстройства позы ($p = 0,03$).

Далее, в соответствии с критериями Пирсона χ^2 (значение, соответствующее самому высокому уровню χ^2 , считалось особенностью кластера) были выделены характерные признаки для каждого кластера.

В первый кластер вошли пациенты с БП ($n=8$) и МСА ($n=21$). У пациентов из этого кластера наблюдали двустороннее начало двигательных нарушений с сохранением выраженной симметричности симптомов по мере прогрессирования заболевания. Симптомы паркинсонизма были выражены одинаково, как в аксиальных, так и в дистальных отделах конечностей. Ни у одного пациента из этой группы не встречался тремор покоя. По мере прогрессирования заболевания у пациентов с МСА (проспективное наблюдение в течение $\square 3$ лет) к акинетико-ригидному синдрому присоединялся миоклонический или постурально-кинети-ческий тремор с интенционным компонентом.

Характерной особенностью было расстройство позы в виде камптокормии, которая выявлена у 4 пациентов с 3 стадией БП и у 9 пациентов с МСА. У пациентов данного кластера наряду с двигательными нарушениями в дебюте заболевания в 65,5 % случаев (19 пациентов) были выявлены вегетативные нарушения умеренной степени выраженности, а в 34,5 % случаев (10 пациентов) - ВН легкой степени. Тяжелая степень вегетативных нарушений при дальнейшем (при средней продолжительности наблюдения в течение $1,5 \pm 0,6$) наблюдении была выявлена в 13,7% случаев (4 пациента), при этом из них 3 пациента с МСА и один пациент с 3 стадией БП.

Когнитивные нарушения легкой степени выраженности с недостаточностью нейродинамического компонента выявлены у 48,2% пациентов, а в

51,8% случаев - умеренные когнитивные нарушения с недостаточностью регуляторных функций.

В исследуемой группе пациентов дневная сонливость достигала умеренной и тяжелой степени выраженности согласно шкале Эпворта.

Кроме того, все вышеперечисленные проявления сопровождались депрессией, которая достигала в некоторых случаях (у 24,1% пациентов) умеренной степени тяжести.

Описанная в данном кластере особенность развития БП не противоречит данным литературы и наблюдается при диффузно-распространенном («злокачественном») подтипе БП [Fereshtehnejad S.M., Zeighami Y., Dagher A., Postuma R.V., 2017].

Второй кластер составили пациенты из группы контроля.

В третий кластер вошли 58,3% (n=42) пациентов с БП. Особенности данного кластера являлись асимметричное начало синдрома паркинсонизма и наличие постурально-кинетического (возобновляющегося) или типичного тремора покоя. На ранних стадиях заболевания для больных этого кластера характерна легкая степень выраженности вегетативных нарушений и/или дневная сонливость. Примечательно, что на фоне терапии препаратами из группы агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексол 2 ± 1.0) у 11 пациентов отмечалось раннее развитие гиперсомнии, которая в 4 случаях самостоятельно регрессировала в течение 1 месяца, а в 7 случаях потребовалось снижение суточной дозы прамипексола.

Расстройства позы в виде постуральной неустойчивости выявлялась только у пациентов с 3 стадией заболевания по Хен-Яру и не вошла в статически значимый признак по значению χ^2 .

Депрессия выявлена только в 9,5% случаев (у 4 пациентов) и при этом характеризовалась легкой степенью выраженности.

При сопоставлении с данными литературы вышеописанный симптомокомплекс наиболее близок к стволочному («классическому») подтипу БП [Васенина Е.Е., Левин О.С., 2020]

К четвертому кластеру относятся пациенты с БП (n=10) и КБД (n=9). В отличие от больных третьего кластера для пациентов данной группы характерен дебют заболевания в виде одностороннего акинетико-ригидного синдрома. В то же время отличительным признаком этой группы является фокальная дистония. У пациентов с КБД дистония в руке была одним из первых симптомов заболевания, в то время как при БП дистония проявлялась на пике заболевания. Поздние нарушения в виде постуральной неустойчивости и согбенной позы выявлены у 57,8 % пациентов (n=11).

К особенностям клинической картины необходимо отнести раннее развитие когнитивного дефицита с регуляторными и зрительно-пространственными нарушениями при БП. Деменция в данном кластере зафиксирована в 36,8% случаев (n=7). В случае КБД когнитивные нарушения сочетались с нарушением глубокой или сложных видов чувствительности (астереогноз, аграфестезия).

Вместе с тем, у этих же пациентов наблюдались вегетативные нарушения, депрессия и дневная сонливость от умеренной до тяжелой степени выраженности.

Выявление на ранних стадиях заболевания вегетативных нарушений, когнитивного дефицита по подкорково-корковому типу, депрессии и дневной сонливости позволяют говорить о вовлечении в патологический процесс у пациентов с БП данного кластера как корковых, так и стволовых структур головного мозга.

Пятый кластер составили пациенты с БП (n=12) и МСА (n=9). У пациентов данной группы синдром паркинсонизма развивался по гемитипу и сопровождался постурально-кинетическим тремором. Отличием клинической картины у пациентов с МСА было наличие пирамидных знаков и вегетативных нарушений, продолжительность заболевания составляла 1 ± 0.4 .

У пациентов с БП данного кластера наряду с синдромом паркинсонизма отмечалось раннее развитие депрессии умеренной степени выраженности в 4 случаях, раннее развитие гипосмии/аносмии в 5 случаях и выраженный болевой синдром в области плеча и шеи в 6 случаях. Когнитивный дефицит выявлен у 3

пациентов со 2-3 стадией заболевания по Хен-Яру в виде умеренных дизрегуляторных нарушений.

Согласно данным литературы такая особенность развития характерна для пациентов с лимбическим подтипом БП.

Таким образом, выделенные кластеры пациентов различаются не только по параметрам редокс-баланса, но и по клиническим проявлениям.

Далее полученные кластеры сравнивали между собой методом дискриминантного анализа с целью уточнения достоверности полученных в кластерном анализе групп. Сравнение кластеров в дискриминантном анализе позволило переклассифицировать латентные группы с достоверностью в 64,9%. При этом, показателями, которые имели достоверные различия в этих группах, явились: активность глутатионредуктазы (GR) ($p=0,01$) и уровень восстановленного глутатиона (GSH) ($p=0,005$) в эритроцитах; активность миелопероксидазы (MPO) ($p=0,001$) в лимфоцитах.

Результаты статистического анализа свидетельствуют об определенной связи клинических симптомов больных с показателями окислительного стресса. В частности, установлено, что во всех сформированных кластерах наблюдается снижение на 45-56% уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах относительно контрольной группы. Причем, наибольшие отличия от нормы наблюдаются в Кластере 1 (БП и МСА), для которого характерен наиболее тяжелый симптомокомплекс заболевания. Глутатион - низкомолекулярный тиоловый антиоксидант, косубстрат глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов, который входит в первую линию антиоксидантной защиты и является жизненно важным для поддержания функциональной стабильности клеток. Результаты различных исследований свидетельствуют о тесной связи уровня восстановленного глутатиона как в ЦНС, так и в крови со степенью тяжести нейродегенерации при БП [Ellman Q.L., 1959; Liddel J.R., 2018]. Кроме того, глутатионилирование белка рассматривается как протекторный механизм для защиты тиоловых групп цистеина белков через дисульфидную связь с GSH от окислительного повреждения [Smeune M., 2013]. Вместе с тем, имеются данные,

которые свидетельствуют о том, что глутатионилирование специфических белков связано с рядом нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, что может способствовать нейродегенерации путем нарушения регуляции ряда клеточных процессов. Авторами показано, что глутатионилирование субъединиц в митохондриальном комплексе I приводит к снижению его функциональной активности, что относится к отличительным признакам болезни Паркинсона.

Как следует из полученных результатов, несмотря на существенное снижение уровня восстановленного глутатиона во всех кластерах, активность глутатионредуктазы снижается в эритроцитах больных, входящих в Кластер 3 (БП), и повышается в эритроцитах больных Кластера 4 (БП и КБД). В то же время в эритроцитах больных Кластеров 1(БП и МСА) и 4 (БП и КБД) активность фермента остается близкой к контролю. Глутатионредуктаза (GR) является ключевым ферментом в метаболизме глутатиона, который связывает между собой пул НАДФН и тиол-дисульфидный пул, обеспечивая поддержание необходимого уровня восстановленного глутатиона.

Следует отметить, что наиболее выраженные изменения наблюдаются в активности миелопероксидазы в лимфоцитах периферической крови в сформированных кластерах больных относительно контрольной группы. В лимфоцитах больных всех четырех кластеров наблюдается заметное повышение активности миелопероксидазы (MPO), которая рассматривается как маркерный фермент галогенирующего стресса и воспаления. Причем, активность MPO в лимфоцитах больных кластера 1 (БП и МСА) в 3,9 раза превосходит норму, что согласуется с наибольшей тяжестью патологического процесса. В лимфоцитах больных кластеров 4 и 5 активность MPO на 86-88% превосходит норму, в кластере 3 - на 46% выше, чем в контрольной группе.

Следует отметить, что гипогалоиды, образуемые в MPO-реакции, могут приводить к развитию галогенирующего стресса – состояния, при котором происходит избыточное образование активных форм галогенов (АФГ) за счет снижения их элиминации [Fernandez E., 2013]. Галогенирующий стресс характеризуется сверхпродукцией галогенированных молекул, таких как

гипогалогениты (НОСl, НOBr и др.), галогенамины, галогенированные белки и липиды, что приводит к повреждению нейронов и усилению нейродегенеративного процесса при БП. Данные литературы свидетельствуют об участии МПО и продуктов МПО-катализа в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в том числе, болезни Паркинсона [Mischley L.K., 2016; Cha S.J., 2017].

Таким образом, у нас выявлены определенные корреляции между клиническими проявлениями и изменениями со стороны параметров ОС.

Так, у пациентов кластеров 1 (БП и МСА) и 4 (БП и КБД) с развитием заболевания по диффузно-распространенному патогенетическому подтипу БП выявлены наиболее выраженные изменения показателей ОС - снижение уровня восстановленного глутатиона и резкая активация МРО. В то же время, в кластере 5 (БП и МСА) с развитием заболевания по лимбическому подтипу БП наблюдаются умеренные изменения редокс-статуса пациентов. Пациентам 3 (БП) кластера с течением болезни по стволовому подтипу БП характерен менее интенсивный процесс ОС в сравнении с другими кластерами

Полученные результаты подтверждают не только клиническую, но и биохимическую гетерогенность БП.

Таким образом, по данным нашего исследования, для выявления клинико-биохимического фенотипа у пациента необходимо оценивать следующие клинические характеристики: характер дебюта моторных симптомов; форма заболевания; характер тремора; степень выраженности вегетативных нарушений, когнитивных нарушений и нарушений сна; а также наличие или отсутствие дистонии и расстройств позы.

Полученные клинико-биохимические корреляции позволяют предопределять фенотип и патогенетически обоснованную терапию.

Так, у пациентов с развитием возможного диффузного «злокачественного» фенотипа БП рекомендован длительный непрерывный курс антиоксидантной терапии. Пациентам с развитием возможного лимбического или стволового подтипа следует рекомендовать антиоксидантную терапию курсами.

ВЫВОДЫ

1. Болезнь Паркинсона – гетерогенное заболевание с варибельным спектром симптомов. По данным анализа таблиц сопряженности выделены типичные и атипичные симптомы для БП, выявлена значимая взаимосвязь между развитием моторных и немоторных проявлений, что диктует необходимость учета всех клинических симптомов на ранней стадии заболевания с целью предупреждения развития инвалидизирующих симптомов, например нарушения ходьбы высшего уровня, когнитивные нарушения, нарушения сна.

2. Пациенты с БП, МСА и КБД находятся в состоянии хронического окислительного стресса согласно повышенным показателям ПОЛ и изменениям анти- и прооксидантных систем. При составлении уравнения логит-регрессии с целью выявления статистически более значимого и достаточного параметра в оценке редокс-баланса клетки у пациентов с БП, МСА и КБД, выявлено, что наряду с определением активности НАДФН-оксидазы мМЕ/г белка (достигнутый уровень значимости $p < 0.0001$) необходим учет клинических проявлений. Полученные нами результаты подтверждают не только клиническую, но и биохимическую гетерогенность БП.

3. При проведении кластерного анализа на основании показателей редокс-баланса подтверждено наличие 3 подтипов БП, а также выявлена их взаимосвязь с изменениями параметров окислительного стресса. Так, у пациентов с развитием заболевания по диффузно-распространенному патогенетическому подтипу БП выявлены наиболее выраженные изменения показателей ОС - снижение уровня восстановленного глутатиона и резкая активация МРО. В то же время, у пациентов с развитием заболевания по лимбическому подтипу БП наблюдаются умеренные изменения редокс-статуса пациентов. Для пациентов с течением болезни по стволовому подтипу БП характерен менее интенсивный процесс ОС в сравнении с другими фенотипами.

4. Выявление клинико-биохимического подтипа БП позволяет предопределять персонализированный подход при выборе антиоксидантной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Аксиальные симптомы, нарушение ходьбы высшего уровня и когнитивная дисфункция находятся в прямой зависимости друг от друга, выявление одной из них настораживает в появлении следующей и диктует о необходимости комплексной оценки моторного и немоторного статуса при каждом осмотре пациента с синдромом паркинсонизма с целью определения персонифицированного подхода при выборе терапии.

2. Сформулированные дифференциально-диагностические алгоритмы БП с выделением типичных и атипичных симптомов целесообразно использовать для определения нозологической формы синдрома паркинсонизма и выявления смежных фенотипов БП.

3. Распределение пациентов с БП по подгруппам, выделенным на основании параметров редокс-баланса, предопределяет тактику назначения антиоксидантной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется актуальным и интересным изучение особенностей течения и прогрессирования в рамках выделенных подгрупп БП с целью выявления клинических, биохимических и нейровизуализационных характеристик. А также оценка эффективности работы, разработанных подгрупп при определении индивидуальной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочаров, Е.В. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона / Е.В. Бочаров, Г.Н. Крыжановский, В.В. Полещук, В.Г. Кучеряну, Э.Г. Горожанская, Ю.Г. Сандалов, В.А. Ильенко, О.А. Бочарова// Патогенез. - 2012. - Т. 10, №1. - С. 34-38.
2. Васенина, Е.Е., Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии / Е.Е. Васенина, О.С.Левин// Медицинский Совет.-2020.-№2.-С.55-66.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-55-66>
3. Ващенко, В.И. Церулоплазмин - от метаболита до лекарственного средства / В.И. Ващенко, Т.Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. - 2006. - Т.6. - С. 1254-1269.
4. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Ю.Ф. Владимиров, О.А. Азизова, А.И. Деев // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. - 1991. - Т. 29. - 252 с.
5. Гехт, А.Б. Медицинские и социальные аспекты болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей / А.Б. Гехт, Г.Р. Попов; под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. - М., 2014. - С. 221-227.
6. Голиков, П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови / П.П.Новиков, Н.Ю. Николаев // Вопросы биомед. Химии. - 2004. – №1. – С. 79–83.
7. Голубев, В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн. - М.: МЕДпресс, 1999. – 416 с.
8. Длужевская, Т.С. Активность НАДФН-оксидазы в оценке состояния новорожденных детей / Т.С. Длужевская, Т.Н. Погорелова, А.А. Афонин // Педиатрия. - 1989. - № 3. - С. 44 – 47.

9. Иллариошкин, С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона / С.Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. - 2015. - №4. - С.4-13
10. Иллариошкин, С.Н. Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации / С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Коновалов и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т.13, №4. – С.77-81.
11. Иллариошкин, С.Н. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса / С.Н. Иллариошкин, А.Г. Власенко, Е.Ю. Федотова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. -2017. -Т.7, №2. - С.39-50.
12. Иллариошкин, С.Н. Этиология болезни Паркинсона: новые представления и новые вызовы. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей / А.Б. Гехт, Г.Р. Попов; под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М., 2014. - С. 5-13.
13. Исаев, Н.К. Старение головного мозга и митохондриально-адресованные антиоксиданты класса SKQ / Н.К. Исаев, Е.В. Стельмашук, Н.Н. Стельмашук и др. // Биохимия. - 2013. - Т.78, №3. - С. 391-397.
14. Камышников, В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С.Камышников. – М.: Интерпрессервис, 2003. – 958с.
15. Колачева, А.А. Дегенерация нигростриарных дофаминергических нейронов на экспериментальной модели ранней клинической стадии болезни Паркинсона / А.А. Колачева, Е.А. Козина, Е.В. Волина, М.В. Угрюмов // Нейрохимия. – 2014. - №11. - С.225-235.
16. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.
17. Кривонос, О.В. Эпидемиологический мониторинг заболеваемости при болезни Паркинсона / О.В. Кривонос, И.Г. Смоленцева, Н.А. Амосова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. -Т.9, № 4. - С.873-877.

18. Левин, О.С. Алгоритмы диагностики и лечения болезни Паркинсона / О.С. Левин. – М., 2018. - С.7-9.
19. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – М., 2012. - 351с.
20. Левин, О.С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона / О.С. Левин // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей. – М., 2011. – С.5-9.
21. Литвиненко, И.В. Нарушения зрительно-пространственного восприятия и изменения сетчатки глаза при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, П.С. Дынин, Э.В.Бойко и др. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М., 2014. - С. 105-109.
22. Литвиненко, И.В. Морфометрические основы депрессии при болезни Паркинсона и возможности ее прогнозирования / И.В. Литвиненко, А.Г.Труфанов, А.А.Юрин и др. // Доктор.ру. - 2014. - С. 20-25.
23. Литвиненко, И.В. Воспаление и нейродегенерация при прогрессирующих заболеваниях нервной системы: от патогенеза к терапии / И.В. Литвиненко, Н.Н.Плужников, И.В.Красаков // Болезнь Паркинсона и расстройства движений под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. - 2017. - С. 19-24.
24. Лукаш, А.И. Металлосодержащие соединения плазмы крови при гипербарической оксигенации. (Экспериментальные и клинические аспекты) /А.И.Лукаш, В.В.Внуков, А.А.Ананян и др. // Логос. - Ростов-на-Дону, 1996. - 88 с.
25. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь и соавт. - М.: Слово, 2006. – 556 с.
26. Моин, В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.М.Моин // Лаб. дело. - 1986. - № 12. - С. 724-727.

27. Новиков, В.Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.В. Пожилова // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. - Т.12. - С.13-21.
28. Панасенко, О.М. Галогенирующий стресс и его биомаркеры / О.М. Панасенко, В.И. Сергиенко // *Вестник Российской Академии медицинских наук.* - 2010. - №1. - С. 27-39.
29. Полимова, А.М. Роль свободных радикалов в развитии нейродегенеративных процессов в ткани мозга и методы оценки окислительного стресса при болезни Паркинсона: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.03.05 / Полимова Анастасия Михайловна. М., 2015. - 24 с.
30. Раздорская, В.В. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость / В.В. Раздорская, О.Н. Воскресенская, Г.К. Юдина // *Саратовский научно-медицинский журнал.* - 2016. - Т. 12, №3. - С.379-384.
31. Саидов, М.З. Спектрофотометрический метод определения миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках / М.З. Саидов, Б.В. Пинегин // *Лабораторное дело.* – 1991. - №3. - С. 56 - 59.
32. Сирота, Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сиротова // *Вопр. мед. химии.* – 1999. - № 3. – С. 14 – 15.
33. Созарукова, М.М. Изменения в кинетике хемилюминесценции плазмы как мера системного окислительного стресса в организме человека / М.М. Созарукова, А.М. Полимова, Е.В.Проскурнина, Ю.А. Владимиров // *Биофизика.* - 2016. - Т.61, № 2. - С.337-344.
34. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии, под ред. В.Н. Ореховича.* - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
35. Тимофеева, А.А. Шоколад, кофе и курение: от эпидемиологии к практике / А.А. Тимофеева // *Материалы конгресса БП и нарушение движений.* - 2017. - С.74-77.

36. Теселкин, Ю.О. Ингибирование сывороточными антиоксидантами окисления люминола в присутствии гемоглобина и пероксида водорода / Ю.О. Теселкин, И.В. Бабенкова, О.Б. Любицкий и соавт. // Вопросы медицинской химии. - 1997. - Т. 43. - С. 87–93.
37. Труфанов, А.Г. Синдром Паркинсонизма: от традиционных методов лучевой диагностики к новым технологиям нейровизуализации / А.Г.Труфанов, И.В. Литвиненко // Материалы конгресса БП и нарушение движений. - 2017. - С. 101-104.
38. Труфанов, А.Г. Взаимосвязь зрительно-пространственных нарушений при болезни Паркинсона с толщиной сетчатки глаза и коры головного мозга / И.В.Литвиненко, А.Г.Труфанов, Э.В. Бойко и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2016. – Т. 10. - №2. - С. 11-16.
39. Труфанов, А.Г. Депрессия при болезни Паркинсона:трактографические основы и возможности ее прогнозирования / А.Г.Труфанов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия медицина. - 2013. - №4. - С. 41-48.
40. Федорова, Т.Н. Состояние системного окислительного статуса при болезни Паркинсона / Т.Н. Федорова, А.А. Логвиненко, В.В. Полещук, С.Н. Иллариошкин // Нейрохимия. - 2017. - Т. 34. - С. 344 - 349.
41. Федорова, Н.В. Болезнь Паркинсона: диагностика и лечение / Н.В. Федорова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. - №1. - С.13-17.
42. Черникова, И.В. Клинические предикторы болезни Паркинсона / И.В. Черникова, З.А. Гончарова, Х.И. Хадзиева, Е.А. Рабаданова // Куб. Мед. Вестник. - 2015. - Т. 152, №3. - С.134-138.
43. Черникова, И.В. Роль свободнорадикальных процессов и апоптоза лимфоцитов в крови при болезни Паркинсона / И.В. Черникова, А.А. Ананян, Н.П. Милютин и соавт. // Актуальные вопросы биологической физики и химии. – 2018. – Т. 3, № 2. - С. 396-400.

44. Юсупова, Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов / Л.Б. Юсупова // Лаб. дело. – 1989. - № 4. - С. 19-21.
45. Abbot, R.D. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease / R.D. Abbot, H. Petrovich, L.R. White et al. // Neurology. - 2001. - V. 57. - P. 456-462.
46. Abraham, S. Erythrocyte antioxidant enzymes in Parkinson's disease / S. Abraham, C.C. Soundararajan, S. Vivekanandhan // Indian J. Med. Res. - 2005. - Vol. 121. – P. 111-115.
47. Ahn, T.B. Alpha-Synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease / T.B. Ahn, S.Y. Kim, J.Y. Kim, S.S. Park, D.S. Lee, H.J. Min et al. // Neurology. - 2016. - V.70, N.1. - P. 43-49.
48. Alam, Z.I. A Generalised Increase in Protein Carbonyls in the Brain in Parkinson's but Not Incidental Lewy Body Disease / Z.I. Alam, S.E. Daniel, A.J. Lees et al. // J Neurochem. - 1997. - V.69. - P. 1326-1329.
49. Alam, Z.L. A generalised increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson's but not incidental Lewy body disease / Z.L. Alam, S.E. Daniel, A.J. Lees et al. // 1997. - V.69, N3. - P. 1326-1329.
50. Alcalay, R.N. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish Gaucher patients and GBA heterozygotes / R.N. Alcalay, T. Dinur, T. Quinn, K. Sakanaka, O. Levy et al. // JAMA Neurol. - 2014. - V.71, N.6. - P. 752–757.
51. Allyson Jones, C. Incidence and mortality of Parkinson's disease in older Canadians / C. Allyson Jones, W.R. Wayne Martin et al. // Parkinsonism Relat. Disord. - 2012. - V. 18, N. 4. - P. 327-331.
52. Alves, G. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease / G. Alves, J.P. Larsen, M.Emre et al. // Mov Disord. - 2006. -V. 21, N. 8. - P. 1123-1130.
53. Anderson, P.C. Molecular basis for the structural instability of human DJ-1 induced by the L166P mutation associated with Parkinson's disease / P.C. Anderson, V. Daggett // Biochemistry. - 2008. - V. 47, N. 36. - P. 9380-9393.

54. Annamaki, T. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease / T. Annamaki, A. Muuronen MD, K. Murros // *Mov Disord.* - 2007. – V. 22, N.8. -P. 1133-1137.
56. Arabambi, B. Profile of Nonmotor Symptoms and the Association with the Quality of Life of Parkinson's Disease Patients in Nigeria // B. Arabambi, O. Oshinaike, S.A. Ogun // *Niger Med J.* - 2019. - V. 60. – P. 267-272. - Режим доступа: https://10.4103/nmj.NMJ_119_19.
57. Armstrong, R.A. Overlap between neurodegenerative disorders / R.A. Armstrong, P.L. Lantos, N.J. Cairns // *Neuropathology.* - 2005. - V.25, N.2. - P. 111-124.
58. Armstrong, M.J, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review / M.J Armstrong , M.S Okun // *JAMA.* -2020- V.323,№.6.-P.548-560. doi: 10.1001/jama.2019.22360. PMID: 32044947.
59. Atik, A. Alpha-Synuclein as a Biomarker for Parkinson's Disease / A. Atik, T. Stewart, J. Zhang // *Brain Pathol.* - 2016. - V.26, N.3. - P. 410-418.
60. Autere, J. Mitochondrial DNA polymorphisms as risk factors for Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia /J. Autere, J.S. Moilanen, S. Finnila et al. // *Hum Genet.* - 2004. - V.115, N.1. - P.29-35.
61. Antonio, A. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal / A. Antonio, F. M. Mario, S. Arguelles // *Oxid. Med. Cell. Long.* - 2014. - P.31.
62. Bae, E.J. Cell Models to Study Cell-to-Cell Transmission of α -Synuclein /E.J. Bae, H.J. Lee, S.J. Lee // *Protein Amyloid Aggregation.* - 2016. - V.1345. - P. 291-298.
63. Banerjee, R. Mitochondrial dysfunction in the limelight of Parkinson's disease pathogenesis / R. Banerjee, A.A. Starkov, M.F. Beal, B. Thomas // *Biochim Biophys Acta.* - 2009. - V.1792, N.7. - P.651–663.
64. Balestrino, R. Parkinson disease // R. Balestrino // *Eur J Neuro.* - 2019. - V.27. -P. 27-42.
65. Beal, M.F. Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease / M.F. Beal // *Ann Neurol.* - 2003. - V. 53, S.3. - P. 39-47.

66. Bender, A. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease / A. Bender, K.J. Krishnan, C.M. Morris et al. // *Nat Genet.* - 2006. - V. 38. - P. 515-517.
67. Bentea, E. The Proteasome Inhibition Model of Parkinson's Disease / E. Bentea, L. Verbruggen, A. Massie // *J Parkinsons Dis.* - 2017. - V.7. - P. 31–63.
68. Berg, D. Iron metabolism in Parkinsonian syndromes / D. Berg, H. Hochstrasser // *Mov Disord.* - 2006. - V.21, N.9. - P. 1299-1310.
69. Berman, S.B. Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's disease / S.B. Berman, T.G. Hastings // *J Neurochem.* – 1999. - V.73. - P. 1127-1137.
70. Bertoncini, C.W. Familial mutants of alpha-synuclein with increased neurotoxicity have a destabilized conformation / C.W. Bertoncini, C.O. Fernandez, C. Griesinger, T.M. Jovin et al. // *J Biol Chem.* - 2005. - V.280, N.35. - P. 30649-30652.
71. Betarbet, R. Animal models of Parkinson's disease / R. Betarbet, T.B. Sherer, J.T. Greenamyre // *Bioessays.* - 2002. - V.24. - P. 308-318.
72. Beyer, K. Molecular Pathology of Lewy Body Diseases / K. Beyer, M. Domingo-Sàbat, A. Aurelio // *Int J Mol Sci.* - 2009. - V.10, N.3. - P. 724–745.
73. Bjorklund, A. Replacing Dopamine Neurons in Parkinson's Disease: How did it happen? / A. Bjorklund, O. Lindvall // *J. Parkinsons Dis.* - 2017. - V.7, S.1.- P. 21-31.
74. Bonifati, V. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes / V. Bonifati, C.F. Rohe, G.L. Breedveld, E. Fabrizio et al. // *Neurology.* - 2005. - V.65, N.1. - P. 87-95.
75. Bosco, D.A. Elevated levels of oxidized cholesterol metabolites in Lewy body disease brains accelerate alpha-synuclein fibrilization / D.A. Bosco, D.M. Fowler, Q. Zhang et al. // *Nat Chem Biol.* - 2006. - V.2, N.5. - P. 249-253.
76. Boyum, A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood / A. Boyum // *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* - 1968. - Vol. 21(Suppl.97). - P. 77-89.

77. Braak, H. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff / H. Braak, K.D. Tredici // *J. Parkinsons Dis.* - 2017. - V.7, S.1. - P.71-85.

78. Braak, H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K.D. Tredici, U. Rueb et al. // *Neurobiol. Aging.* - 2003. - V.24. - P.197-211.

79. Braak, H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, U. Rub et al. // *Neurobiology of Aging.* - 2003. - V.24, I.2. - P.197-211.

80. Carballo-Carbajal, I. Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis / I. Carballo-Carbajal, A. Laguna, J. Romero-Gimenez et al. // *Nat Commun.* - 2019. - V.10. -P. 973. - Режим доступа: <https://10.1038/s41467-019-08858-y>

81. Bridi, J.C. Mechanisms of α -Synuclein Induced Synaptopathy in Parkinson's Disease / J.C. Bridi, F.Hirth // *Front Neurosci.* - 2018. - V.12. - P. 80. - Режим доступа: <https://10.3389/fnins.2018.00080>

82. Brueggemann, N. Re: Alpha-synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease / N.Brueggemann, P. Odin, A. Gruenewald, V. Tadic et al. // *Neurology.* - 2008. - V.71, N.16. - P. 1294.

83. Buchman, A.S. Nigral pathology and Parkinsonian signs in elders without Parkinson disease / A.S. Buchman, J.M.Shulman, S. Nag, S.E. Leurgans et al. // *Ann. Neurol.* - 2012. - V.71, N.2. - P. 258–266.

84. Burn, D.J. Extrapyrmidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study / D.J. Burn, E.N. Rowan, T. Minett et al. // *Mov Disord.* - 2003. - V.18, N.8. - P. 884-889.

85. Buter, T.C. Dementia and survival in Parkinson disease: A 12-year population study / T.C. Buter, F.E. Matthews, J.P. Larsen et al. // *Neurology.* - 2008. - V. 70-P. 1017–1022.

86. Canet-Aviles, R.M. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization / R.M. Canet-Aviles,

M.A. Wilson, D.W. Miller et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2004. - V. 101, N. 24. - P. 9103-9108.

87. Castellani, R. Glycooxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease / R. Castellani, M.A. Smith, P.L. Richey, G. Perry // Brain Res. – 1996. – Vol. 737. – P. 195-200.

88. Cazeneuve, C. A new complex homozygous large rearrangement of the PINK1 gene in a Sudanese family with early onset Parkinson's disease / C. Cazeneuve, S.A. Ibrahim, M.M. Mukhtar et al. // Neurogenetics. - 2009. - V.10, N.3. - P.265-270.

89. Cha, S.J. Protein Glutathionylation in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases /S.J. Cha, H. Kim, H.-J. Choi // Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity. - 2017. - P. 1-9.

90. Chai, Ch. Genetic Insights into Sporadic Parkinson's Disease Pathogenesis / Ch.Chai, K.-L. Lim // Curr Genomics. - 2013. - V. 14, N.8. - P. 486–501.

91. Chan, C.S. Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease /C.S. Chan, J.N. Guzman, E. Ilijic et al. // Nature. - 2007. - V.447, N. 7148. - P. 1081-1086.

92. Chaudhuri, K.R. Early Parkinson's disease and non-motor issues / K.R. Chaudhuri, Y. Naidu // J. Neurol. - 2008. - V.255, S.5. - P. 33 – 38.

93. Chen, Q. Production of reactive oxygen species by mitochondria / Q. Chen, E.J. Vazquez et al. // J. Biol. Chem. - 2003. - V.278, N.38. - P. 36027-36031.

94. Chen, R.C. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan / R.C. Chen, S.F. Chang, C.L. Su et al. //Neurology. - 2001. - V.57, N.9. - P. 1679-1686.

95. Cheng, G. Potential application of the oxidative nucleic acid damage biomarkers in detection of diseases / G. Cheng, D. Peili, X. Cong, Y. Chenyang et al. // Oncotarget. - 2017. - V.8, N43. - P. 75767-75777.

96. Choi, J. Oxidative damage of DJ-1 is linked to sporadic Parkinson and Alzheimer diseases / J. Choi, M.C. Sullards, J.A. Olzmann et al.// J Biol Chem. -2006. - V.281, N.16. - P. 10816-10824.

97. Choi, J. Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer's diseases / J. Choi, A.I. Levey, S.T. Weintraub et al. // *J Biol Chem.* - 2004. - V.279, N.13. - P. 13256-13264.
98. Choi, J.M. Analysis of PARK genes in a Korean cohort of early-onset Parkinson disease / J.M. Choi, M.S. Woo, H.I. Ma, S.Y. Kang, Y.H. Sung et al. // *Neurogenetics.* - 2008. - V. 9, N.4. - P. 263-269.
99. Chun, Zh. Oxidative Stress in Parkinson's Disease: A Mechanism of Pathogenic and Therapeutic Significance / Zh. Chun, H. Yong, S. Przedborski // 2008. - V.1147. - P. 93-104.
100. Clark, J. Do Somatic Mitochondrial DNA Mutations Contribute to Parkinson's Disease? / J. Clark, Y. Dai, D.K. Simon // *Parkinson's Disease.* - 2010. - V. 2011. - 9 P.
101. Colombo, R. Age Estimate of the N370S Mutation Causing Gaucher Disease in Ashkenazi Jews and European Populations: A Reappraisal of Haplotype Data / R. Colombo // *Am J Hum Genet.* - 2000. - V.66, N.2. - P. 692–697.
102. Cook, C. Disruption of Protein Quality Control in Parkinson's Disease / C. Cook, C. Stetler, L. Petrucelli // *Cold Spring Harb Perspect Med.* - 2012. - V.2, N.5. - Режим доступа: <https://10.1101/cshperspect.a009423>
103. Cova, I. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? / I. Cova, A. Priori // *J. Neural. Transm.* - 2018. - V.125, N.10. - P. 1417-1432.
104. Danzer, K.M. Heat-shock protein 70 modulates toxic extracellular α -synuclein oligomers and rescues trans-synaptic toxicity / K.M. Danzer, W.P. Ruf, P. Putcha, D. Joyner et al. // *FASEB J.* - 2011. - V.25, N.1. - P. 326-336.
105. Dasuri, K. Oxidative stress, neurodegeneration, and the balance of protein degradation and protein synthesis / K. Dasuri, L. Zhang, J.N. Keller // *Free Radic Biol Med.* - 2013. - V.62. - P. 170-185.
106. Dauer, W. Parkinson's disease: mechanisms and models / W. Dauer, S. Przedborski // *Neuron.* - 2003. - V.39, N.6. - P. 889-909.

107. Dauer, W. Parkinson's disease: mechanisms and models / W. Dauer, S. Przedborski // *Neuron*. - 2003. - V.39, N.6. - P. 889-909.
108. de Lau, L.M. Epidemiology of Parkinson's disease / L.M. de Lau, M.M. Breteler // *Lancet Neurol*. - 2006. - V.5, N.6. - P. 525-35.
109. Deas, E. Mitophagy and Parkinson's disease: The PINK1–parkin link / E. Deas, N.W. Wood, H. Plun-Favreau // *Biochim Biophys Acta*. - 2011. - V.3. -P. 623–633.
110. Deng, H. The genetics of Parkinson disease / H. Deng, P. Wang, J. Jankovic // *Ageing Res Rev*. – 2018. - Режим доступа: <https://10.1016/j.arr.2017.12.007>.
111. Deponte, M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes / M. Deponte // *Biochimica et Biophysica Acta*. - 2013. - № 1830. - P. 3217-3266.
112. Del Tredici, K. To stage, or not to stage / K.Del Tredici , H.Braak / *Curr Opin Neurobiol*//.-2020.-V.61.-P:10-22. doi: 10.1016/j.conb.2019.11.008.
113. Deramecourt, V. Biochemical staging of synucleinopathy and amyloid deposition in dementia with Lewy bodies / V. Deramecourt, S. Bombois, C.A. Maurage, A. Ghestem et al. // *J Neuropathol Exp Neurol*. - 2006. - V.65, N.3. -P. 278-288.
114. Desplats, P. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein / P. Desplats, H.J. Lee, E.J. Bae, C. Patrick, E. Rockenstein, L. Crews, B. Spencer et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. -2009. - V.106, N.31. - P. 13010-13015.
115. Di Fonzo, A.A. Frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease / A. Di Fonzo, C.F. Rohe, J. Ferreira, H.F. Chien, L. Vacca et al. // *Lancet*. - 2005. - V.365, N.9457. - P. 412-415.
116. Dias, V. The Role of Oxidative Stress in Parkinson’s Disease / V. Dias, E. Junn, M.M. Mouradian // *J Parkinsons Dis*. - 2013. - V.3. - P. 461–491.
117. Dias, V. The Role of Oxidative Stress in Parkinson’s Disease / V. Dias, E. Junn, M.M. Mouradian // *J. Parkinsons Dis*. - 2013. - Vol. 3. - P. 461–491.

118. Dickson, D.W. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria / D.W. Dickson, H. Braak, J.E. Duda, C. Duyckaerts, T. Gasser et al. // *Lancet Neurol.* - 2009. - V.8, N.12. - P. 1150-1157.
119. Dinda, B. Therapeutic potentials of plant iridoids in Alzheimer and in PD // B. Dinda et al. // *Eur J Med Chem.* - 2019. - V.169. – P. 185-199.
120. Do Van, B. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC / B. Do Van, F. Gouel, A. Jonneaux // *Neurobiol Dis.* - 2016. – Vol. 94. – P. 169-178.
121. Dorsey, E.R. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 / E.R. Dorsey, R. Constantinescu, J.P. Thompson et al. // *Neurology.* - 2007. - V. 68, N.5. - P. 384-386.
122. Driver, J.A. Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study / J.A. Driver, T. Kurth, J.E. Buring et al. // *Neurology.* - 2008. - V.70. - P. 1423-1430.
123. Elgh, E. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study / E. Elgh, M. Domellof, J. Linder // *Eur J Neurol.* - 2009. - V.16, N.12. - P. 1278-1284.
124. Ellman, Q.L. Tissue sulfhydryl groups / Q.L. Ellman // *Arch. Biochem.* - 1959. – Vol. 82. – P. 70-77.
125. Factor, S.A. The role of neurotransmitters in the development of Parkinson's disease-related psychosis / S.A. Factor, W.M. McDonald, F.C. Goldstein // *Eur J Neurol.* - 2017. - V.24. - P. 1244-1254.
126. De Federica, L. Superoxide radical dismutation as new therapeutic strategy in Parkinson's disease / L. Federica De, L. Bubacco, A.J. Whitworth, M. Bisaglia // *Aging and disease.* – 2018. - V.9, N.4. - P.716-728.
127. Feleciano, D.R. Crosstalk Between Chaperone-Mediated Protein Disaggregation and Proteolytic Pathways in Aging and Disease / D.R. Feleciano, K. Juenemann, M. Iburg // *Front Aging Neurosci.* - 2019. - V.11, N. 9. - Режим доступа: <https://10.3389/fnagi.2019.00009>.

128. Fereshtehnejad, S.M. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes / S.M. Fereshtehnejad, S.R. Romenetes, J.B. Anang, V. Latreille // *JAMA Neurol.* - 2015. - V.72, N.8. - P. 863-873.

129. Fernandez, E. Peroxidation and Halogenation Stress: Windows to a Better Understanding of Sporadic Parkinson's Disease / E. Fernandez // *Austin Journal of Clinical Neurology.* - 2015. - №2 (10). - P. 1-6.

130. Fernandez, E. Serum from PD patients presents excess of protein haogenation and nitrosylation of serum a-synucein as potentiay etiologica factor // E.Fernandez et al. / *Mol. Neurodegener.* - 2013. - V.8. – P. 18.

131. Ferrer, I. Abnormal levels of prohibitin and ATP synthase in the substantia nigra and frontal cortex in Parkinson's disease / I. Ferrer, E. Perez, E. Dalfo // *Neurosci. Lett.* - 2007. - Vol. 415. - P. 205–209.

132. Foguem, C. Lewy Body Disease: Clinical and Pathological "Overlap Syndrome" Between Synucleinopathies (Parkinson Disease) and Tauopathies (Alzheimer Disease) / C. Foguem, P. Manckoundia // *Curr Neurol Neurosci Rep.* - 2018. - V.18, N.5. - P. 24-33.

133. Forman, H.J. Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers / H.J. Forman, J.M. Fukuto, M. Torres // *Amer Jour of physiol Cell Physiol.* - 2004. - V.287, N2. - P. 246-256.

134. Fuchs, J. Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication / J. Fuchs, C. Nilsson, J. Kachergus, M. Munz, E.M. Larsson et al. // *Neurology.* - 2007. - V.68, N.12. - P. 916-922.

135. Gaig, C. When does Parkinson's disease begin? / C.Gaig, E. Tolosa // *Mov. Disord.* - 2009. - V.24, S.2. - P. 656-664.

136. Gandhi, S. PINK1-associated Parkinson's disease is caused by neuronal vulnerability to calcium-induced cell death / S. Gandhi, A. Wood-Kaczmar, Z. Yao et al. // *Mol Cell.* - 2009. - V.33, N.5. - P. 627-638.

137. George, J.L. Targeting the Progression of Parkinson's Disease / J.L. George, S. Mok, D. Moses, S. Wilkins et al. // *Curr Neuropharmacol.* - 2009. - V.7, N.1. - P. 9–36.
138. George, J.L. Targeting the Progression of Parkinson's Disease / J.L. George, S. Mok, D. Moses et al. // *Curr Neuropharmacol.* - 2009. - V.7. - P. 9–36.
139. Gilks, W.P. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. / W.P. Gilks, P.M. Abou-Sleiman, S. Gandhi, S. Jain et al. // *Lancet.* - 2005. - V. 365, N. 9457. - P. 415-416.
140. Graciun, E.C. Antioxidant enzymes activity in subjects with Parkinson's disease under L-DOPA therapy / E.C. Graciun, E. Dronca, N.V. Leach // *Human & Veterinary Medicine.* - 2016. - V.8, N.2. - P. 124–127.
141. Gu, M. Mitochondrial DNA transmission of the mitochondrial defect in Parkinson's disease / M. Gu, J.M. Cooper, J.W. Taanman, A.H. Schapira // *Ann Neurol.* - 1998. - V.44, N.2.-P.177-186.
142. Gurney, K.J. Blood-brain barrier disruption by stromelysin-1 facilitates neutrophil infiltration in neuroinflammation / K.J.Gurney, E.Y. Estrada, G.A. Rosenberg // *Neurobiol Dis.* - 2006. - V.23. – P. 87-96.
143. Haas, R.H. Low platelet mitochondrial complex I and complex II / III activity in early untreated Parkinson's disease / R.H. Haas, F. Nasirian, K. Nakano et al. // *Ann Neurol.* - 1995. - V.37. - P.714-722.
144. Haber, S.N. The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit / S.N. Haber // *Neuroscience.* - 2014. - V.282. - P. 248-257.
145. Habig, W.H. Glutathione S-Transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation / W.H. Habig, M. J. Pabst, W.B. Jacoby // *J. Biol. Chem.* – 1974. - Vol. 249. – No. 22. – P. 7130-7139.
146. Halestrap, A.P. What is the mitochondrial permeability transition pore? / A.P. Halestrap // *J Mol Cell Cardiol.* - 2009. - V.46, N.6. - P. 821-831.
147. Halliday, G. M. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies / G.M. Halliday, J.L. Holton, T. Revesz, D.W. Dickson // *Acta Neuropathol.* - 2011. - V.122, N.2. - P. 187-204.

148. Halliwell, B. The wanderings of a free radical / B. Halliwell // *Free Radic Biol Med.* - 2009. - V.46, N.5. - P. 531-542.
149. Halperin, A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease / A. Halperin, D. Elstein, A. Zimran // *Blood Cells Mol Dis.* - 2006. - V.36, N.3. - P. 426-428.
150. Hansen, Ch. α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells / Ch. Hansen, E. Angot, A.-L. Bergstrom et al. // *J Clin Invest.* - 2011. - V.121. - P. 715-725.
151. Hartmann, A. Postmortem studies in Parkinson's disease / A. Hartmann // *Dialogues Clin Neurosci.* - 2004. - V.6, N.3. - P. 281–293.
152. Hawkes, C.H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis / C.H. Hawkes, K. Del Tredici, H. Braak // *Neuropathol Appl Neurobiol.* - 2007. - V. 33, N.6. -P. 599-614.
153. Hawkes, C.H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited / C.H. Hawkes, K. Del Tredici, H. Braak // *Ann N Y Acad Sci.* - 2009. - V.1170, P. 615-622.
154. He, R. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease / R. He, X. Yan, J. Guo et al. // *Front Aging Neurosci.* - 2018. - V.10. - Режим доступа: <https://10.3389/fnagi.2018.00305>.
155. Hirayama, M. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine correlate with hallucinations rather than motor symptoms in Parkinson's disease / M. Hirayama, T. Nakamura, H. Watanabe et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* - 2011. - V.17, N.1. - P. 46-49.
156. Hirsch, E.C. Pathogenesis of Parkinson's disease / E.C. Hirsch, P. Jenner P.S. Przedborski // *Mov Disord.* - 2013. - V.28, N.1. - P. 24-30.
157. Hruska, K.S. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA) / K.S. Hruska, M.E. LaMarca, C.R. Scott, E. Sidransky // *Hum Mutat.* - 2008. - V. 29, N.5. - P. 567-583.
158. Hunot, S. Nitric oxide synthase and neuronal vulnerability in Parkinson's disease / S. Hunot, F. Boissière, B. Faucheux // *Neuroscience.* - 1996. – Vol. 72(2). - P. 355-363.

159. Hurtig H.I. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease / H.I. Hurtig, J.Q. Trojanowski, J. Galvin et al. // *Neurology*. - 2000. - V.54. - P. 1916-1921.
160. Hwang, K.S. Mapping Cortical Atrophy in Parkinson's Disease Patients with Dementia / K.S. Hwang, M.K. Bever, A.E. Green et al. // *J Parkinsons Dis*. -2013. - V.3, N.1. - P. 69–76.
161. Hwang, O. Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease / O. Hwang // *Exp Neurobiol*. - 2013. - V.22, N.1. - P. 11–17.
162. Ibanez, P. Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms / P. Ibanez, S. Lesage, S. Janin, E. Lohmann, F. Durif et al. // *Arch Neurol*. - 2009. - V.66, N.1. - P. 102-108.
163. Ihara, Y. Hydroxyl radical and superoxide dismutase in blood of patients with Parkinson's disease: relationship to clinical data / Y. Ihara, M. Chuda, S. Kuroda, T. Hayabara // *J. Neurol.Sci*. - 1999. - Vol. 170. - P. 90–95.
164. Inzelberg, R. Onset age of Parkinson disease / R. Inzelberg, E. Schechtman, D. Paleacu // *Am J Med Genet*.-2002.-V.111.-P.459-460
165. Irrcher, I. Loss of the Parkinson's disease-linked gene DJ-1 perturbs mitochondrial dynamics / I. Irrcher, H. Aleyasin, E.L. Seifert, S.J. Hewitt et al. // *Hum Mol Genet*. - 2010. - V.19. - P. 3734-3746.
166. Irwin, D.J. Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone / D.J. Irwin, J.Y. Abrams, L.B. Schonberger, E.W. Leschek // *JAMA Neurol*. - 2013. -V.70, N.4. - P. 462-468.
167. Isobe, C. Levels of reduced and oxidized coenzyme Q-10 and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of patients with living Parkinson's disease demonstrate that mitochondrial oxidative damage and/or oxidative DNA damage contributes to the neurodegenerative process / C. Isobe, T. Abe, Y. Terayama // *Neurosci Lett*. - 2010. - V.469, N.1. - P. 159-163.

168. Isaacson, S.H. Early Recognition and Diagnosis of Parkinson Disease and Ongoing Assessments // S.H. Isaacson // *J Clin Psychiatry*. - 2019. - V. 81. - Режим доступа: <https://10.4088/JCP.MS18003BR1C>.

169. Jacobs, H. Attitudes of young patients with Parkinson's disease towards possible presymptomatic and prenatal genetic testing / H.Jacobs, U. Latza, A. Vieregge, P. Vieregge // *Genet Couns.*-2001.-V.12.-N.1.-P.55-67

170. Jellinger, K. Iron-melanin complex in substantia nigra of parkinsonian brains: an x-ray microanalysis / K. Jellinger, E. Kienzl, G. Rumpelmair et al. // *J Neurochem*. - 1992. - V.59, N.3. - P.1168-1171.

171. Jellinger, K.A. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? / K.A. Jellinger and A.D. Korczyn // *BMC Med*. -2018. - V.16. - P. 34. - Режим доступа: <https://10.1186/s12916-018-1016-8>.

172. Jellinger, K.A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease / K.A. Jellinger // *J.Neurol.Sci*. - 2011. - V.310. -P. 107-111.

173. Jenner, P. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis / P. Jenner, H.R. Morris, T.W. Robbins et al. // *J. Park. Dis*. - 2013. – V.3, N.1. - P. 1-11.

174. Jenner, P. Oxidative stress in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders / P. Jenner // *Pathol Biol (Paris)*. - 1996. - V.44. -P. 57-64.

175. Jenner, P. Oxidative stress in Parkinson's disease / P.Jenner // *Ann Neurol*. - 2003. - V.53, S.3. - P. 26-36.

176. Jenner, P. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease / P. Jenner, C.W. Olanow // *Neurology*. - 2006. - V.66, N.10. -P. 24-36.

177. Jian, L.K. Matrix metalloproteinases and free radicals in cerebral ischemia / L.K. Jian, G.A. Rosenberg // *Free Radic Biol Med*. - 2005. - V.39, N.1. - P. 71-80.

178. Guo, Ji-D. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review) / Ji-Dong Guo, Xin Zhao, Yang Li et al. // *Internat. J. of Mol. Med*. -2018. - V.41, I.4. - P. 1817-1825.

179. Jucaite, A. Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease / A. Jucaite, P. Svenningsson, J.O. Rinne // *Brain*. - 2015. - Vol.138. - P. 2687–2700.
180. Kahle, P.J. How does parkin ligate ubiquitin to Parkinson's disease? / P.J. Kahle, C. Haass // *EMBO Rep*. - 2004. - V.5, N.7. - P. 681–685.
181. Kalia, L.V. Parkinson's disease / L.V. Kalia, A.E. Lang // *Lancet*. - 2015. - Vol. 386, № 9996. - P. 896–912.
182. Kaur, R. Understanding multifactorial architecture of PD // R. Kaur, S. Mehar et. al. // *Neurol Sci*. - 2019. - V.40.- P. 13-23.
183. Keeney, P.M. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled / P.M. Keeney, J. Xie, R.A. Capaldi, J.P. Jr. Bennett // *J Neurosci*. - 2006. - V.26, N.19. - P. 5256-5264.
184. Kim, E.M. Role of matrix metalloproteinase-3 in neurodegeneration / E.M. Kim, O. Hwang // *J Neurochem*. - 2011. - V.116. - P. 22-32.
185. Kim, W.S. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases / W.S. Kim, K. Kagedal, G.M. Halliday // *Alzheimers Res Ther*. - 2014. - V.6, N.5. - P. 73. - Режим доступа: <https://10.1186/s13195-014-0073-2>.
186. Kim, Y.S. Matrix metalloproteinase-3: a novel signaling proteinase from apoptotic neuronal cells that activates microglia / Y.S. Kim, S.S. Kim, J.J. Cho et al.// *J Neurosci*. - 2005. - V.25, N.14. - P. 3701-3711.
187. Kim, Y.S. A pivotal role of matrix metalloproteinase-3 activity in dopaminergic neuronal degeneration via microglial activation / Y.S. Kim, D.H. Choi, M.L. Block, S. Lorenzl et al. // *FASEB J*. - 2007. - V.21, N.1. - P. 179-187.
188. Kim, J. No genetic evidence for involvement of alcohol dehydrogenase genes in risk for PD // J. Kim // *Neurobiology of Aging*. - 2019. - V.14.
189. Klein, C. Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease / C. Klein, K. Lohmann-Hedrick // *Curr Opin Neurol*. - 2007. - V.20, N.4. - P. 453-464.
190. Korff, A. Alterations in glutathione S-transferase pi expression following exposure to MPP⁺-induced oxidative stress in the blood of Parkinson's disease patients /

A. Korff ,B. Pfeiffer, M. Smeyne // *Parkinsonism Relat.Disord.* - 2011. - Vol. 17. - P. 765–768.

191. Kotagal, V. Is PIGD a legitimate motor subtype in Parkinson disease? / V. Kotagal // *Ann Clin Transl Neurol.* - 2016. - V.3, N.6. - P. 473–477.

192. Kouli, A. Parkinson disease: etiology, neuropathology and pathogenesis // A. Kouli // *J Neurol.* - 2018. – Режим доступа: <https://10.15586/codonpublications.parkinsondisease.2018.ch1>.

193. Kraytsberg, Y. Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons / Y. Kraytsberg, E. Kudryavtseva, A.C. McKee, C. Geula et al.//*Nat Genet.* - 2006. - V. 38. - P. 518–520.

194. Lawton, M. Developing and validating Parkinson’s disease subtypes and their motor and cognitive progression / M. Lawton, Y. Ben-Shlomo, M.T. May et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2018. - V. 89, N.12. - P. 1279–1287.

195. Lee, C.S. Differential effect of catecholamines and MPP(+) on membrane permeability in brain mitochondria and cell viability in PC12 cells / C.S.Lee, J.H. Han, Y.Y. Jang et al. // *Neurochem Int.* - 2002. - V.40. - P. 361-369.

196. Lee, H.J. Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates / H.J. Lee, S. Patel, S.J. Lee // *J Neurosci.* - 2005. - V.25. - P. 6016–6024.

197. Lee, S.J. Origins and effects of extracellular alpha-synuclein: implications in Parkinson's disease / S.J. Lee // *J Mol Neurosci.*-2008.-V.34.-P.17-22.

198. Lees, A.J. Parkinson's disease./ A.J. Lees, J. Hardy ,T. Revesz // *Lancet.*-2009.-V.373.-P.2055-2066

199. Lehtonen, S. Dysfunction of Cellular Proteostasis in Parkinson’s Disease./S.Lehtonen, T.-M. Sonninen, S.Wojciechowski et al.// *Front Neurosci.*-2019.-V.13.- doi: 10.3389/fnins.2019.00457

200. Lesage, S. Role of mendelian genes in "sporadic" Parkinson's disease./S.L esage, A. Brice // *Parkinsonism Relat Disord.*-2012.-V.18.- S.1.-P.66-70.

201. Leung, A.W. Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore / A.W. Leung, A.P. Halestrap // *Biochim Biophys Acta.*-2008.-V.1777.-N.7-8.-P.946-952.

202. Lewis, S.J. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach / S.J. Lewis, T. Foltynie, A.D. Blackwell et al.// *Neurol Neurosurg Psychiatry*.-2005.-V.76.-N.3.-P.343-348.

203. Li, J.Y. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation / J.Y. Li, E. Englund, J.L. Holton, D. Soulet, P. Hagell et al.// *Nat Med*.-2008.-V.14.-N.5.-P.501-513.

204. Li, Y. Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism / Y. Li, H. Tomiyama, K. Sato, Y. Hatano, H. Yoshino, M. Atsumi et al.// *Neurology*.-2005.-V.64.N.-11.-P.1955-1957.

205. Liddell, J.R. Nexus between mitochondrial function, iron, copper and glutathione in PD // J.R.Liddell et al. // *Neurochemistry Internat*.-2018.-V.117.-P:126-138

206. Lin, C.H. A clinical and genetic study of early-onset and familial parkinsonism in taiwan: An integrated approach combining gene dosage analysis and next-generation sequencing / C.H. Lin, P.L. Chen, C.H. Tai, H.I. Lin et al.// *Mov Disord*. - 2019. -V. - 34. - N.4. - P. 506-515.

207. Lin, W.L. Alpha-synuclein immunoreactivity in neuronal nuclear inclusions and neurites in multiple system atrophy. /W.L. Lin, M.W. DeLucia, D.W. Dickson // *Neurosci Lett*.-2004.-V.354.-N.2.-P.99-102.

208. Liu, M. Lipopolysaccharide Animal Models for Parkinson's Disease. /M. Liu and G.Bing// *Parkinsons Dis*.-2011.- doi: 10.4061/2011/327089

209. Loane, C. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease / Clare Loane and Marios Politis//*Am J Transl Res*.-2011.-V.15.-N.3.-P. 323–341.

210. Lotharius, J. Impaired dopamine storage resulting from alpha-synuclein mutations may contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease / J.Lotharius, P. Brundin // *Hum Mol Genet*.-2002.-V.11.-N20.-P.2395-2407.

211. Lucking, C.B. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene / C.B.Lucking, A. Durr, V. Bonifati, J.Vaughan, G. De

Michele, T. Gasser, B.S. Harhangi, G.Meco et al.// N Engl J Med.-2000.-V.342.-N.21.-P.1560-1567.

212. Lucking, C.B. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene /C. B. Lucking, A. Durr, V. Bonifati, J. Vaughan et al.// N Engl J Med.-2000.-V.342.-N.21.-P.1560-1567.

213. Luk, K.C. Intracerebral inoculation of pathological α -synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α -synucleinopathy in mice./ K.C. Luk ,V.M. Kehm, B. Zhang, P. O'Brien et al.// J Exp Med.-2012.-V.209.-N.5.-P.975-986.

214. Lundvig, D. Pathogenic effects of alpha-synuclein aggregation / D. Lundvig, E. Lindersson, P.H. Jensen // Brain Res Mol Brain Res. - 2005. - V.134? N.1.-P.3-17.

215. Maiti, P. Panchanan Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments / P. Maiti, J. Manna, G.L. Dunbar // Transl. Neurodegener. - 2017. - V.6. - P. 28.

216. Manning-Bog, A.B. Alpha-synuclein-glucocerebrosidase interactions in pharmacological Gaucher models: a biological link between Gaucher disease and parkinsonism./ A.B. Manning-Bog, B. Schule, J.W. Langston//Neurotoxicology.-2009.-V.30.-N.6.-P.1127-1132.

217. Markesbery, W.R. Lewy Body Pathology in Normal Elderly Subjects / W.R. Markesbery, G.A. Jicha, H. Liu et al. // J Neuropathol Exp Neurol. - 2009. -V. 68, N.7. - P. 816-822.

218. Martignoni, E. Homocysteine and Parkinson's disease: a dangerous liaison? / E. Martignoni, C. Tassorelli, G. Nappi, R. Zangaglia et al. // J Neurol Sci. -2007. - V. 257, N.1-2. - P. 31-37.

219. Martin, L.J. Parkinson's disease alpha-synuclein transgenic mice develop neuronal mitochondrial degeneration and cell death / L.J. Martin, Y.Pan, A.C. Price et al. // J Neurosci. - 2006. - V.26. - P. 41-50.

220. Martinez-Vicente, M. Dopamine-modified alpha-synuclein blocks chaperone-mediated autophagy /M. Martinez-Vicente, Z.Tallocky, S.Kaushik et al. // J Clin Invest. - 2008. - V.118. - P. 777-788.

221. Masaldan, S. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration / S.Masaldan, A.I. Bush, D. Devos // *Free Radic. Biol. Med.* - 2019. - Vol. 133. - P. 221-233.
222. Masuda-Suzukake, M. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain / M.Masuda-Suzukake, T. Nonaka, M. Hosokawa, T. Oikawa et al. // *Brain.* - 2013. - V.136, N.4. - P.1128–1138.
223. Matlik, K. Intrastrially Infused Exogenous CDNF Is Endocytosed and Retrogradely Transported to Substantia Nigra / K. Matrik, H. Vihinen, A. Bienemann et al. // *eNeuro.* - 2017. - V.4, N.1. - P. 116-128.
224. Medeiros, M.S. Iron and Oxidative Stress in Parkinson's Disease: An Observational Study of Injury Biomarkers / M.S. Medeiros, A.Schumacher-Schuh, A. Cardoso et al. // *PLoS One.* - 2016. - V.11. – Режим доступа: <https://10.1371/journal.pone.0146129>.
225. Mhyre, T.R. Parkinson's Disease / T.R. Mhyre, J.T. Boyd, R.W. Hamill, K. A. Maguire-Zeiss // *Subcell Biochem.* – 2012. - V.65. - P. 389–455.
226. Schieber, M. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress / M. Schieber, N. S. Chandel // *Curr.Biol.* - 2014. - V.24, N10. - P. 453-462.
227. Mischley, L.K. Glutathione as a Biomarker in Parkinson's Disease: Associations with Aging and Disease Severity / L.K. Mischley, L.J. Standish, N.S. Weiss // Hindawi Publishing Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* - 2016. - P. 1-6.
228. Mollenhauer, B. Lewy Body and Parkinsonian Dementia. Common, but Often Misdiagnosed Conditions / B. Mollenhauer, H. Forstl, A. Storch, W.Oertel et al. // *Dtsch Arztebl Int.* – 2010. - V.107, N.39. - P. 684-691.
229. Mosharov, E. V. Interplay Between Cytosolic Dopamine, Calcium and α -Synuclein Causes Selective Death of Substantia Nigra Neurons /E.V. Mosharov, K.E. Larsen, E. Kanter et al. // *Neuron.* - 2009. - V.62. - P. 218–229.
230. Muftuoglu, M. Mitochondrial complex I and IV activities in leukocytes from patients with parkin mutations / M. Muftuoglu, B. Elibol, O. Dalmizrak et al. // *Mov Disord.* - 2004. - V.19, N.5. - P. 544-548.

231. Muller, J. Progression of Hoehn and Yahr stages in parkinsonian disorders: a clinopathologic study / J. Muller, G.K. Wenning, K. Jellinger et al. // *Neurology*. - 2000. - V. 55. - P. 888-891.
232. Muslimovic, D. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease / D. Muslimovic, B. Post, J.D. Speelman et al. // *Neurology*. -2005. - V. 65. - P.1239-1245.
233. Naduthota, R.M. Imaging biomarker correlates with oxidative stress in Parkinson's disease / R.M. Naduthota, R.D. Bharath, K. Jhunjhunwala et al. // *Neurol India*. - 2017. - V.65, N.2. - P. 263–268.
234. Nakabeppu, Y. Oxidative damage in nucleic acids and Parkinson's disease/ Y. Nakabeppu, D. Tsuchimoto, H. Yamaguchi et al. // *J Neurosci Res*. -2007. -V.85, N.5. - P. 919-934.
235. Nishioka, K. Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease / K. Nishioka, S. Hayashi, M.J. Farrer, A.B. Singleton et al. // *Ann Neurol*. - 2006. - V.59, N.2. - P. 298-309.
236. Oczkowska, A. Mutations in PRKN and SNCA Genes Important for the Progress of Parkinson's Disease / A. Oczkowska, W. Kozubski, M. Lianeri et al. // *Curr Genomics*. - 2013. - V.14, N.8. - P. 502–517.
237. O'Regan, G. Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson Disease / G. O'Regan, R.M. de Souza, R. Balestrino, A.H. Schapira // *J Parkinsons Dis*. -2017. - V.7, N.3. - P. 411-422.
238. Pagonabarraga, J. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment / J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, A.P. Strafella et al. // *Lancet Neurol*. - 2015. - V.14, N.5. - P.518-531.
239. Paisan-Ruiz, C. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease /C. Paisan-Ruiz, S. Jain, E.W. Evans, W.P. Gilks et al. // *Neuron*. - 2004. - V.44, N.4. - P. 595-600.
240. Palacino, J.J. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice / J.J. Palacino, D. Sagi, M.S. Goldberg et al. // *J Biol Chem*. -2004. - V.279, N.18. - P. 18614-18622.

241. Pang, S.Y. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of PD / S.Y.Pang, P.W.Ho, H.F. Liu // *Trans. Neurodegener.* -2019. - V.8. – Режим доступа: <https://10.1186/s40035-019-0165-9>.

242. Pamplona, R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity / R. Pamplona // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. - Vol. 1777. - P. 1249-1262.

243. Pankratz, N. Mutations in DJ-1 are rare in familial Parkinson disease / N. Pankratz, M.W. Pauciulo, V.E. Elsaesser et al. // *Neurosci Lett.* - 2006. - V. 408, N.3. - P. 209-213.

244. Park, J.-S. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives / J.-S. Park, R.L. Davis, C. M. Sue // *Curr Neurol Neurosci Rep.* - 2018. – V.18, N.5. - P.21. – Режим доступа: <https://10.1007/s11910-018-0829-3>.

245. Parker, W.D. Complex I Deficiency in Parkinson's Disease Frontal Cortex / W. D. Parker, J.K. Parks, R. H. Swerdlow // *Brain Res.* - 2008. - V.1189. - P. 215–218.

246. Parker, W.D. Jr. Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease / W.D. Jr. Parker, S.J. Boyson, J.K. Parks // *Ann Neurol.*-1989. - V.26. - P.719-723.

247. Paul, D.R. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling / D.R. Paul, H. Bo-Wen, Y. Tsuji // *Cell. Signal.* - 2012. - V.24, N5. - P. 981-990.

248. Philippens, I.H. Oral treatment with the NADPH oxidase antagonist apocynin mitigates clinical and pathological features of parkinsonism in the MPTP marmoset model / I.H. Philippens, J.A.Wubben, B.Finsen et al. // *J Neuroimmune Pharmacol.* -2013 – Vol. 8(3). – P. 715-726.

249. Poewe, W. Parkinson disease / W. Poewe, K. Seppi, C. M. Tanner et al. // *Nat Rev Dis Primers.* - 2017. - V.3.

250. Polymeropoulos, M.H. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease / M.H Polymeropoulos, C. Lavedan et al. // *Science.* - 1997. - V.276, N.5321. - P. 2045-2047.

251. Post, M.R. Can Interactions Between α -Synuclein, Dopamine and Calcium Explain Selective Neurodegeneration in Parkinson's Disease? / M. R. Post, O. J. Lieberman, E.V. Mosharov // *Front Neurosci.* - 2018. - V.12. - P. 161. – Режим доступа: <https://10.3389/fnins.2018.00161>.

252. Postuma, R. B. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease / R.B. Postuma, D. Berg, M. Stern et al. // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society.* - 2015. - V.30, N.12. - P. 1591–1601.

253. Postuma, R.B. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-motor disorders in Parkinson's disease / R.B. Postuma, D. Aarsland et al. // *Mov. Disord.* - 2012. - V.27. - P.617-626.

254. Pyle, A. Mitochondrial DNA haplogroup cluster UK1T reduces the risk of PD /A. Pyle, T. Foltynie, W. Tiangyou, C. Lambert et al. // *Ann Neurol.* - 2005. -V.57, N.4. - P. 564-567.

255. Qian, L. Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy / L.Qian, P.M. Flood, J.S.Hong // *J Neural Transm.* - 2010. - V.117, N.8. - P. 971-979.

256. Raja , K.The Risk Factors for the Wearing-Off Phenomenon in Parkinson's Disease / K. Raja , S. Ramrakhia , K .Dev, W .Shahid et al. // *Cureus.*- 2020.- V.12.- №.9.-P.10729. doi: 10.7759/cureus.10729. PMID: 33145134; PMCID: PMC7599057.

257. Ray, R.S. Myeloperoxidase: Bridging the gap in neurodegeneration / R.S. Ray, A. Katyal // *Neuroscience Biobehavioral Rev.* - 2016. - Vol. 68 - P. 611– 620.

258. Ray, R.S. Myeloperoxidase: Bridging the gap in neurodegeneration / R.S.Ray, A.Katyal // *Neuroscience Biobehavioral Reviews.* - 2016. - № 68(9). -P.611–616.

259. Reddy, P.H. Mitochondrial medicine for aging and neurodegenerative diseases / P.H. Reddy // *Neuromolecular Med.* - 2008. - V.10, N.4. - P. 291-315.

260. Reeve, A. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? / A. Reeve, E.Simcox, D. Turnbull // *Ageing. Res. Rev.* -2014. - V.14, N.100. - P.19-30.

261. Reichmann, H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease / H.Reichmann // *Neurosci Bull.* - 2017. - V.33, N.5. - P. 526–534.
262. Rey, N.L. Widespread transneuronal propagation of α -synucleinopathy triggered in olfactory bulb mimics prodromal Parkinson's disease / N.L. Rey, J.A. Steiner, N. Maroof, K.C. Luk et al. // *J Exp Med.* - 2016. - V.213, N.9. - P. 1759-1778.
263. Rizek, Ph. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease / Ph. Rizek, N. Kumar, M.S.Jog // *CMAJ.* - 2016. -V.188, N.16. - P. 1157-1165.
264. Ross, G.W. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD / G.W. Ross, H. Petrovitch, R.D. Abbott, J. Nelson et al. // *Ann Neurol.* - 2004. - V.56, N.4. - P. 532-539.
265. Rudow, G. Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease / G.Rudow, R. O'Brien, A.V. Savonenko, S.M. Resni et al. // *Acta Neuropathol.* - 2008. -V.115, N.4. - P. 461–470.
266. Ruiz-Pesini, E. Effects of purifying and adaptive selection on regional variation in human mtDNA / E. Ruiz-Pesini, D. Mishmar, M. Brandon et al. // *Science.* - 2004. - V.303, N.5655. - P. 223-226.
267. Saito, Y. Oxidized DJ-1 as a possible biomarker of Parkinson's disease / Y. Saito // *J Clin Biochem Nutr.* - 2014. - V.54, N.3. - P. 138–144.
268. Sanyal, J. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease / J. Sanyal, S.K. Bandyopadhyay, T.K. Banerjee et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*-2009.-V.13.-N.2.-P.129-132.
269. Savica, R. Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism / R. Savica, B.R. Grossardt et al. // *JAMA Neurol.*-2013.-V. 70.-P. 859–866.
270. Scalzo, P. Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance / P. Scalzo, A. Kummer, F. Cardoso, A.L. Teixeira// *Neurosci Lett.*-2010.-V.468.-N.1.-P.56-58.
271. Shadrina, M. Molecular mechanisms of pathogenesis of Parkinson's disease / M. Shadrina, P.A. Slominsky, S.A. Limborska // *Int Rev Cell Mol Biol.* - 2010. - V.281. - P. 229-266.

282. Shannon, K.M. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases / K.M. Shannon, A. Keshavarzian, H.B. Dodiya, S. Jakate, J.H. Kordower // *Mov Disord.* - 2012. - V.27, N.6. - P. 716-719.
283. Sharma, S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in PD // S.Sharma et al. // *Neurosci Lett.* - 2019. - V.40. – P.13-23.
284. Shi, M. Identification of glutathione S-transferase pi as a protein involved in Parkinson disease progression / M. Shi, J. Bradner, T.K. Bammler, D.L. Eaton et al. // *Am. J. Pathol.* - 2009. - Vol. 175. - P. 54–65.
285. Shinde, S. Respiratory-chain enzyme activities in isolated mitochondria of lymphocytes from patients with Parkinson's disease: preliminary study / S. Shinde, K. Pasupathy // *Neurol India.* - 2006. - V.54. - P. 390-393.
286. Shokolenko, I. Oxidative stress induces degradation of mitochondrial DNA / I. Shokolenko, N. Venediktova, A. Bochkareva et al. // *Nucleic Acids Res.* -2009. - V.37, N.8. - P. 2539–2548.
287. Shulman, J.M. Association of Parkinson disease risk loci with mild parkinsonian signs in older persons / J.M. Shulman ,A.S. Buchman, D.A. Evans et al.// *JAMA Neurol.* - 2014. - V.71, N.4. - P. 429-35.
288. Sidransky, E. Heterozygosity for a Mendelian disorder as a risk factor for complex disease / E. Sidransky // *Clin Genet.* - 2006. - V.70, N. 4. - P. 275-282.
289. Sidransky, E. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease /E. Sidransky, M.A. Nalls, J.O. Aasly, J. Aharon-Peretz, G. Annesi, E.R. Barbosa, A. Bar-Shira, D. Berg // *N Engl J Med.* - 2009. - V.361, N.17. - P. 1651-1661.
290. Singh, A. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases / A. Singh, R. Kukreti, L.Saso, S. Kukreti // *Molecules.* - 2019. - V.24, N.8. – Режим доступа: <https://10.3390/molecules24081583>.
291. Smeyne, M. Glutathione metabolism and PD / M. Smeyne // *Free Radical Biology and Med.* - 2013. - V.62. – P.13-25.

292. Smigrodzki, R. High frequency of mitochondrial complex I mutations in Parkinson's disease and aging / R.Smigrodzki, J. Parks, W.D. Parker // *Neurobiol Aging*. - 2004. - V.25, N.10. - P.1273-1281.

293. Stocchi, F. A systematic review on the clinical experience with melevodopa/carbidopa fixed combination in patients with Parkinson disease // F. Stocchi, L. Vacca // *Minerva Med.* – 2019. - N.110. - P. 575-585. – Режим доступа: : <https://10.23736/S0026-4806.19.06330-4>.

294. Strimbu, K. What are Biomarkers? / K. Strimbu, J.A. Tavel // *Curr Opin HIV AIDS*. - 2010. - V.5. - N.6. - P. 463–466.

295. Subramaniam, R.S. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease /S.R. Subramaniam and M.-F. Chesselet // *Prog Neurobiol*. -2013. - P. 17–32. – Режим доступа : <https://10.1016/j.pneurobio.2013.04.004>.

296. Sultana, R. Oxidatively modified Proteins in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and animal models of AD: role of Abeta in pathogenesis / R. Sultana, M. Perluigi et al. // *Acta Neuropathol*. - 2009. -V.118, N1. - P. 131-150.

297. Sulzer, D. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. / D. Sulzer, D.J. Surmeier // *Mov. Disord*.-2013-V.28.-N.1.-P.41-50

298. Sunico, C.R. S-Nitrosylation of parkin as a novel regulator of p53-mediated neuronal cell death in sporadic Parkinson's disease / C.R. Sunico, T. Nakamura, E. Rockenstein et al. // *Mol. Neurodegener.* – 2013. –Vol. 28. - P. 8-29.

299. Surmeier, D.J. The role of calcium and mitochondrial oxidant stress in the loss of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in Parkinson's disease / D.J. Surmeier, J.N. Guzman, J.Sanchez-Padilla, P.T. Schumacker // *Neuroscience*. - 2011. - Vol. 198. - P. 221–231.

300. Swerdlow, R.H. Origin and functional consequences of the complex I defect in Parkinson's disease /R.H. Swerdlow, J.K.Parks, S.W. Miller et al. // *Ann Neurol*. - 1996. - V. 40, N.4. - P. 663-671.

301. Tagliafierro, L. Up-regulation of SNCA Gene Expression: Implications to Synucleinopathies / L. Tagliafierro, O. Chiba-Falek // *Neurogenetics*. - 2016. -V.17, N.3. - P. 145–157.

302. Takahashi-Niki, K. Reduced anti-oxidative stress activities of DJ-1 mutants found in Parkinson's disease patients / K. Takahashi-Niki, T. Niki, T. Taira et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2004. - V. 320, N.2. - P. 389-397.

303. Tan, D.Q. Reactive Oxygen Species and Mitochondrial Homeostasis as Regulators of Stem Cell Fate and Function / D.Q. Tan, T. Suda // *Antioxidants and Redox Signaling.* - 2018. - V.29, N2.- P. 149-168.

304. Tanaka, M. Mitochondrial genotypes and cytochrome b variants associated with longevity or Parkinson's disease / M. Tanaka // *J Neurol.* – 2002. - V.249, S.2. - P.11-18.

305. Tapias, V. Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration // *Front Neurosci.* - 2019. - V.13. - P. 1372. - Режим доступа: <https://10.3389/fnins.2019.01372>.

306. Thomas, B. Parkinson's disease. /B. Thomas ,M.F. Beal // *Hum Mol Gene.*- 2007.-V.16.-N.2.-P.183-194.

307. Tolosa, E. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease / E. Tolosa, C. Gaig, J. Santamaria, Y. Compta // *Neurology.* - 2009. - V.72, N.7. -P. 12-20.

308. Torsdottir, G. Ceruloplasmin and superoxide dismutase (SOD1) in Parkinson's disease: A follow-up study / G. Torsdottir, S. Sveinbjornsdotir, J.Kristinsson // *J. Neurol. Sciences.* - 2006. - Vol. 241. - P. 53 – 58.

309. Trancikova, A. Mitochondrial dysfunction in genetic animal models of Parkinson's disease / A. Trancikova, E.Tsika, D.J. Moore // *Antioxid.Redox Signal.* - 2012. - V.16. - P.896-919.

310. Tripathy, D.Antagonistic pleiotropic effects of nitric oxide in the pathophysiology of Parkinson's disease / D. Tripathy, J. Chakraborty, K.P. Mohanakumar // *J.Free Rad. Res.* - 2015. - Vol. 49. - P. 1129-1139.

311. Trojanowski, J.Q. Parkinson's disease and related alpha-synucleinopathies are brain amyloidosis / J.Q. Trojanowski, V.M. Lee // *Ann N Y Acad Sci.* - 2003. - V. 991. - P. 107-110.

312. Trist , B.G. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease / B.G. Trist , D.J. Hare, K.L Double //Aging Cell. -2019.- V.-18.- №6.-P.13031. doi: 10.1111/accel.13031.
313. Twelves, D. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease / D. Twelves , K.S. Perkins, C. Counsell // Mov. Disord. - 2003. - V.18. - P. 19 –31.
314. Tysnes, O.B. Epidemiology of Parkinson's disease / O.B. Tysnes, A. Storstein // J. Neural.Transm. - 2017. - V. 124, N.8. - P. 901-905.
315. Uversky, V.N. Biophysics of Parkinson’s Disease: Structure and Aggregation of α -Synuclein / V.N. Uversky, D. Eliezer // Curr Protein Pept Sci. -2009. - V.10, N.5. - P. 483–499.
316. Valente, E.M. PINK1 mutations are associated with sporadic early onset parkinsonism / E.M. Valente, S. Salvi, T. Ialango, R. Marogiu et al. // Ann Neurol. - 2004. - V.56. - P. 336–341.
317. Vial, F. Tremoroton, a new free online platform for tremor analysis //F.Vial, P.McGurrin, T .Osterholt et al. //Clin Neurophysiol Pract. -2019.- V.5.- P:30-34. doi: 10.1016/j.cnp.2019.11.004
318. Vida, C. Lymphoproliferation Impairment and Oxidative Stress in Blood Cells from Early Parkinson's Disease Patients./ C.Vida, H.Kobayashi, A. Garrido et al.//Int J Mol Sci.-2019.-V.20.-N.3.-P.66-73.
319. Walt, J.M. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease / J.M. van der Walt, K.K.Nicodemus, E.R. Martin, W.K. Scott et al. // Am J Hum Genet. - 2003. - V.72. - N.4. - P. 804-811.
320. Wang, J.-Y. Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson’s disease patients determined by postmortem and MRI measurements / J.-Y. Wang, Q.-Q. Zhuang, L.-B. Zhu et al. // Sci Rep. -2016. - V.6. – Режим доступа: doi: : <https://10.1038/srep36669>.
321. Werner, C.J. Proteome analysis of human substantia nigra in Parkinson's disease / C.J. Werner, R.Heyny-von Haussen, G. Mall // Proteome Sci. - 2008. - Vol. 6. - P.8.

322. Marongiu, R. Whole gene deletion and splicing mutations expand the PINK1 genotypic spectrum / R. Marongiu, F. Brancati, A. Antonini, T. Ialongo et al. // *Hum Mutat.* - 2007. - V.28, N.1. - P. 98.
323. Williams-Gray, C. H. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort / C. H. Williams-Gray, J.R. Evans, A. Goris et al. // *Brain.* - V.132. - P. 2958–2969.
324. Williams-Gray, C.H. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort / C.H. Williams-Gray, S.L. Mason, J.R. Evans et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2013. - V.84. - N.11. - P. 1258-1264.
325. Wilms, H. Activation of microglia by human neuromelanin is NF-kappaB dependent and involves p38 mitogen-activated protein kinase: implications for Parkinson's disease / H. Wilms, P. Rosenstiel, J. Sievers et al. // *FASEB J.* - 2003. - V.17. - P. 500–502.
326. Xia, R. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease / R. Xia, Z.H. Mao // *Neurosci Bull.* - 2012. - V.28. - P. 39-48.
327. Xie, F. Advances in the Research of Risk Factors and Prodromal Biomarkers of Parkinson's Disease / F.Xie, X. Gao, W.Yang, Z.Chang et al. // *ACS Chem Neurosci.* -2019.-V.10, N.2. - P. 973-990.
328. Xu, J. Dopamine-dependent neurotoxicity of alpha-synuclein: a mechanism for selective neurodegeneration in Parkinson disease / J. Xu, S.Y. Kao, F.J. Lee et al. // *Nat Med.* - 2002. - V.8, N.6. - P. 600-606.
329. Xu, Sh. Interaction between Neuromelanin and Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease /Sh. Xu, P.Chan// *Biomolecules.* - 2015. - V.5. - P. 1122–1142.
330. Xuan, Q. The increased expression of α -synuclein in the elderly human brain is associated with the accumulation of neuromelanin / Q.Xuan, S.L. Xu, D.H. Lu et al. // *Neural Transm (Vienna).* - 2011. - V.118, N.11. - P. 1575-1583.
331. Yan, M.H. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease / M.H.Yan, X. Wang, X. Zhu // *Free Radic. Biol. Med.* - 2013. - Vol. 62. - P. 90–101.

332. Younes-Mhenni, S. Peripheral Blood Markers of Oxidative Stress in Parkinson's Disease / S. Younes-Mhenni, M. Frih-Ayed, A. Kerkeni // *Eur. Neurol.* - 2007. - Vol. 58. - P. 78–83.

333. Zafar, K.S. A comparative study of proteasomal inhibition and apoptosis induced in N27 mesencephalic cells by dopamine and MG132 / K.S. Zafar, S.H. Inayat-Hussain, D. Ross // *J Neurochem.* - 2007. - V. 102. - P. 913-921.

334. Zhang, P.L. Genetics of Parkinson's disease and related disorders / P.L.Zhang, Y. Chen, C.H. Zhang, Y.X. Wang et al. // *d Genet.* - 2018.-V.55, N.2. - P. 73-80.

335. Zou, Y. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in the People's Republic of China / Y. Zou, J. Liu, Zh. Tian et al. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* - 2015. - V.11. - P. 1467-1472.

336. Zucca, F.A. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and PD / F.A. Zucca, J. Segura-Aguilar, E. Ferrari et al. // *Prog Neurobiol.* - 2017. - V. 155. - P. 96–119.

Критерии диагностики болезни Паркинсона Банка головного мозга
Великобритании (Hughes A J. et al., 1992)

Шаг 1. Диагностика синдрома паркинсонизма

Брадикинезия в сочетании не менее чем с одним из следующих симптомов

(а) Мышечная ригидность

(б) Тремор покоя 4-6 Гц

(в) Постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми или проприоцептивными нарушениями.

Шаг 2. Критерии исключения болезни Паркинсона

- Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма
- Повторные черепно-мозговые травмы в анамнезе
- Энцефалит в анамнезе
- Окулогирные кризы
- Лечение нейролептиками на момент появления симптомов
- Семейный характер заболевания (более 1 родственника с аналогичным заболеванием)
- Наличие длительной ремиссии
- Строго односторонняя симптоматика более 3 лет
- Паралич взора вниз
- Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность • Мозжечковые знаки
- Рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса
- Симптом Бабинского
- Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на КТ
- Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (при исключении мальабсорбции)
- Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм

Шаг 3. Критерии, подтверждающие диагноз болезни Паркинсона (не менее 3)

- Одностороннее начало
- Тремор покоя
- Прогрессирующее течение
- Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне
- Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%)
- Выраженные хореоформные дискинезии, индуцированные леводопой
- Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более «Течение заболевания в течение 10 лет и более

Критерии диагностики мульти системной атрофии

(Gilman и соавт, 1998)

А. Клинические проявления(характерные для заболевания)

- Вегетативная/тазовая дисфункция
 - Ортостатическая гипотензия(снижение систолического АД не менее чем на 20 мм рт.с т. Или диастолического – не менее чем на 10мм рт.ст.в течение 3 мин стояния)
- Недержание мочи и неполное опорожнение мочевого пузыря

Паркинсонизм

- Гипокинезия(замедленность произвольных движений с нарастающим снижением их скорости и амплитуды при повторении)
- Ригидность
- Постуральная неустойчивость, не связанная с первичным нарушением зрения, проприоцепции, вестибулярных или мозжечковых функций
- Дрожание покоя и /или постуральное дрожание

Мозжечковая атаксия

- Статиколокомоторная таксия(походка с широко расставленными ногами, неравномерными по длине и направлению шагами)

- Атактическая дизартрия

- Атаксия конечностей

- Нистагм

Пирамидный синдром

- Оживление сухожильных рефлексов с наличием разгибательных стопных знаков

Б. Критерии, удостоверяющие диагноз

- Вегетативная/тазовая дисфункция

- Ортостатическая гипотензия со снижением систолического АД не менее чем на 30 мм рт.ст., а диастолического – не менее чем на 15 мм рт.ст. в течение 3 мин стояния

- Недержание мочи с перманентным непроизвольным частичным или полным опорожнением мочевого пузыря и нарушением эрекции у мужчин Паркинсонизм

- Гипокинезия в сочетании с не менее чем одним другим паркинсоническим симптомом

Мозжечковая атаксия

- Статолокомоторная атаксия в сочетании с не менее чем одним другим мозжечковым симптомом

В. Критерии, исключающие диагноз

- Начало в возрасте до 30 лет

- Положительный семейный анамнез

- Наличие анамнестических, клинических или параклинических признаков иного заболевания, способного вызвать аналогичные симптомы •Галлюцинации, не связанные с приемом лекарственных средств

- Наличие деменции

- Резкое замедление вертикальных саккад или паралич вертикального взора

- Признаки нарушения корковых функций(афазия, синдром «чужой» руки, дисфункция теменной коры)

Диагноз возможной МСА требует наличия 1 критерия (синдрома) в сочетании с двумя проявлениями других основных синдромов (при наличии паркинсонизма,

резистентного к препаратам леводопы, требуется лишь один дополнительный признак)

Диагноз вероятной МСА требует наличия не менее 2 критериев, одним из которых является вегетативная/тазовая дисфункция, а другим - паркинсонизм, резистентный к леводопе или мозжечковая атаксия

Диагноз достоверной МСА требует патоморфологического подтверждения (высокой плотности глиальных цитоплазматических включений в сочетании с наличием дегенеративных изменений nigrostriарных или оливопонтocerebellярных путей)

Клинические критерии кортикобазальной дегенерации

(Kumar и соавт., 1998)

1. Хроническое прогрессирующее течение
2. Асимметричное начало (включая развитие афазии или апраксии)
3. Нарушение высших корковых функций, в том числе:
 - (а) идеомоторной апраксии(нарушение выполнения смысловых действий, которое невозможно объяснить элементарными двигательными расстройствами)
 - (б) нарушений сложных видов чувствительности (при сохранности простых видов чувствительности и понимании больным задания)*
 - (в) синдром чужой конечности**
3. Наличие экстрапирамидных нарушений, в том числе акинетико-ригидного синдрома, резистентного к препаратам леводопы в сочетании с одним из 2 следующих синдромов:
 - (а) дистония конечности с ее патологической установкой (в том числе в покое)
 - (б) спонтанная и рефлекторная фокальная миоклония(распространяющаяся за пределы стимулируемых пальцев)
5. Отсутствие симптомов исключения:
 - (а) начала с когнитивных нарушений (иных, чем афазия или апраксия),
 - (б) хорошей и стойкой реакции на препараты леводопы,
 - (в) тремора покоя.

(г) тяжелой вегетативной недостаточности,

(д) умеренной или тяжелой деменции (у больного, способного к самостоятельному передвижению)* **

(е) рано развивающегося пареза взора вниз(у больного, способного к самостоятельному передвижению)

(ж) очаговых изменений при КТ или МРТ, способных объяснить клиническую картину *в том, что больной понимает задание, можно убедиться при удовлетворительном выполнении пробы на менее пораженной конечности **

Наличие левитации недостаточно для диагностики синдрома «чужой» руки ***данный критерий исключает «атипичные» случаи КБД, проявляющиеся прогрессирующей деменцией лобного типа.

Методическая разработка, подготовленная на кафедре неврологии

ГОУ ДПО РМАПО проф., д.м.н. Н.В.Федоровой и аспирантом

кафедры А.Ю. Яблонской

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ	
I.Ортостатическая гипотензия	
1	2
0 баллов	отсутствует
2 балла	снижение систолического давления на 20 мм рт ст или диастолического -на 10 мм рт ст от исходного уровня в положении сидя
4 балла	снижение систолического давления на 21-30 мм рт ст или диастолического -на 11-15 мм рт ст от исходного уровня в положении сидя
6 баллов	снижение систолического давления более чем на 30 мм рт ст или диастолического –более чем на 15 мм рт ст от исходного уровня в положении сидя
II. Предобморочное состояние при длительном стоянии	
0 баллов	эпизодов предобморочного состояния не бывает
2 балла	предобморочное состояние возникает 1-2 раза в неделю, время стояния не менее 120 сек.
4 балла	предобморочное состояние возникает 3-7 раз в неделю, время стояния не менее 60 сек.
6 баллов	предобморочное состояние возникает многократно в течение суток, время стояния менее 60 сек.

1	2
III. Артериальная гипотензия после еды	
0 баллов	отсутствует
2 балла	снижение систолического давления на 20 мм рт. ст. и/или диастолического – на 10 мм рт. ст. от исходного уровня сразу после еды
4 балла	снижение систолического давления более чем на 20 мм рт. ст. и/или диастолического – более чем на 10 мм рт. ст. от исходного уровня сразу после еды
6 баллов	сохранение снижения систолического давления на 20 мм рт. ст. и/или диастолического – на 10 мм рт. ст. от исходного уровня через 2 часа после еды
IV. Артериальная гипертензия в положении лежа	
0 баллов	отсутствует
2 балла	повышение систолического и диастолического давления в положении лежа на 30% от исходных цифр артериального давления, которое измеряется в положении сидя
4 балла	повышение систолического и диастолического давления в положении лежа более чем на 30% от исходных цифр артериального давления, которое измеряется в положении сидя
V. Изменение variability сердечного ритма	
0 баллов	отсутствует
1 балл	Тенденция к фиксированному пульсу
2 балла	Тахикардия покоя
Желудочно-кишечные нарушения	
I. Дискомфорт в животе после еды	
0 баллов	отсутствует
1 балл	редко (до 1 раза в неделю)
2 балла	часто (2-6 раз в неделю)
3 балла	постоянно (ежедневно)
II. Тошнота	
0 баллов	отсутствует
1 балл	редко (до 1 раза в неделю)
2 балла	часто (2-6 раз в неделю)
3 балла	постоянно (ежедневно)
III. Рвота	
0 баллов	отсутствует
1 балл	Редко(до 1 раза в неделю)
2 балла	Часто(2-6 раз в неделю)
3 балла	Постоянно(ежедневно)
IV. Слюнотечение	

1	2
0 баллов	отсутствует
0,5 баллов	Только ночью
1 балл	постоянное выраженное слюнотечение, пациент постоянно пользуется платком
V. Частота дефекаций в неделю	
0 баллов	Норма (> 3 раз в неделю)
1 балл	2 раза в неделю
2 балла	промежуток между дефекациями неделя и более
VI. Ощущение неполного опорожнения кишечника при дефекации	
0 баллов	отсутствует
1 балл	есть
Нарушения мочеиспускания	
I. Учащенное мочеиспускание	
0 баллов	отсутствует
1 балл	эпизоды мочеиспускания чаще, чем через 2 часа в течение дня
2 балла	императивные позывы
3 балла	недержание мочи
II. Никтурия	
0 баллов	отсутствие мочеиспусканий ночью или мочеиспускание до 2 раз за ночь
1 балл	мочеиспускание 3 раза за ночь
2 балла	Более 3-х раз за ночь
III. Затруднение при мочеиспускании	
0 баллов	отсутствует
1 балл	слабая струя мочи, прерывистое мочеиспускание, необходимость натуживания при мочеиспускании
2 балла	ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря
3 балла	Острая задержка мочи
Сексуальные нарушения	
I. Снижение полового влечения	
0 баллов	нет
1 балл	есть
II. Аноргазмия или снижение lubricации (для женщин)	
0 баллов	Нет
1 балл	Есть
III. Нарушение эрекции и эякуляции (для мужчин)	
0 баллов	Нет
1 балл	есть
Нарушение терморегуляции	
I. Нарушение потоотделения	
0 баллов	Отсутствует

1	2
0,5 баллов	Локальный гипергидроз
1 балл	Диффузный гипергидроз
II. Плохая переносимость холода/жары	
0 баллов	Нет
0,5 баллов	есть
Трофические нарушения	
I. Сухость и истончение кожи	
0 баллов	отсутствует
0,5 баллов	определяются на стороне преобладания двигательных нарушений
1 балл	диффузные нарушения
II. Себорейный дерматит	
0 баллов	отсутствует
0,5 баллов	локальный
1 балл	генерализованный
Другие вегетативные нарушения	
I. Сетчатое ливедо	
0 баллов	отсутствует
0,5 баллов	на стороне преобладания двигательных нарушений
1 балл	диффузное
II. Нарушение зрачковых реакций	
0 баллов	Нет
0,5 баллов	есть

Степень выраженности вегетативных нарушений у пациентов с БП следует подразделять на основании шкалы следующим образом:

- вегетативные нарушения легкой степени выраженности – 1-16 баллов;
- вегетативные нарушения умеренной степени выраженности – 17-33 балла;
- выраженные вегетативные нарушения – 34-52 балла.