



*А. В. Куцак, Н. М. Бучакчийская*

## Современные взгляды на вопросы этиологии и патогенеза болезни Паркинсона

*ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»*

**Ключевые слова:** *болезнь Паркинсона, этиология, патогенез, факторы риска.*

**Цель работы** – анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на этиологию и патогенез болезни Паркинсона (БП).

БП – это хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание ЦНС, преимущественно связанное с дегенерацией дофамин-продуцирующих нейронов головного мозга, проявляющееся двигательными и недвигательными нарушениями и приводящее к стойкой инвалидизации. Несмотря на то, что БП – наиболее изученное заболевание среди всех групп паркинсонизмов, единого мнения о его природе нет и до настоящего времени. Основой патоморфологии БП и нейродегенерации есть нарушение конформации белка  $\alpha$ -синуклеина с накоплением в клетках телец Леви. Появление патологического  $\alpha$ -синуклеина связано с особенностями генотипа, средовыми агентами и внутренними процессами в организме.

В обзоре представлены современные данные об этиологии и патогенетических механизмах развития БП. Акцентируется внимание на роли генетики, влиянии экзогенных агентов и основных факторов в патогенезе заболевания.

**Выводы.** Многие вопросы этиологии и патогенеза БП до сих пор остаются до конца неопределёнными. Патогенетический механизм дегенерации при БП неоднороден: митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, нарушения протеолитической функции (убиквитин-протеасомной системы).

Причины, запускающие дегенеративный процесс, разнообразны, могут быть как внешними, так и внутренними, а также взаимодействовать, что в конечной мере и определяет вероятность развития БП.

Патогенез заболевания при спорадических формах БП видимо отличим от заболевания с семейной предрасположенностью, и верификация факторов риска при наличии генов, предрасполагающих к возникновению болезни, имеет ключевое значение для формирования комплекса профилактических мер у лиц с предрасположенностью к болезни. Несмотря на то, что у лиц с семейной предрасположенностью главное значение в инициации процесса имеет генетика, разнообразный клинический сценарий БП у больных с наличием идентичных генетических мутаций свидетельствует о важном значении внешних факторов и их популяционной специфичности, их выделение предоставит основу для разработки действенных профилактических мер и прогностических возможностей. Дальнейшее изучение роли реакций воспаления, эксайтотоксичности и окислительного стресса в патогенезе БП, вероятно, позволит в будущем перейти от симптоматической к патогенетической терапии болезни.

*Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 88–92*

## Сучасні погляди на питання етіології та патогенезу хвороби Паркінсона

*А. В. Куцак, Н. М. Бучакчийська*

**Мета роботи** – аналіз спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про сучасні погляди на етіологію, патогенез хвороби Паркінсона (ХП).

ХП – це хронічне, невинно прогресуюче захворювання ЦНС, в основному пов'язане з дегенерацією дофамін-продуруючих нейронів головного мозку, що проявляється моторними та немоторними порушеннями й призводить до стійкої інвалідизації. Незважаючи на те, що ХП – найбільш вивчене захворювання серед всіх груп паркінсонізмів, єдиної думки щодо його природи немає дотепер. Основною патоморфологією ХП і нейродегенерації є порушення конформації білка  $\alpha$ -синуклеїну з накопиченням у клітинах тілець Леві. Поява патологічного  $\alpha$ -синуклеїну пов'язана з особливостями генотипу, агентами середовища, внутрішніми процесами в організмі.

В огляді наведені сучасні дані про етіологію та патогенетичні механізми розвитку ХП. Акцентовано увагу на ролі генетики, впливі екзогенних агентів та основних факторів у патогенезі хвороби.

**Висновки.** Багато питань етіології та патогенезу ХП дотепер залишаються до кінця невизначеними. Патогенетичні механізми дегенерації під час ХП неоднорідні: митохондриальна дисфункція, окислювальний стрес, порушення протеолітичної функції (убіквітин-протеасомної системи). Причини, котрі запускають дегенеративний процес, різноманітні, можуть бути як зовнішніми, так і внутрішніми, а також діяти разом, що в основному підсумку і визначає ймовірність розвитку ХП. Патогенез захворювання під час спорадичних форм ХП видимо відрізняється від захворювання з сімейною схильністю, верифікація факторів ризику за наявності генів зі схильністю до виникнення хвороби має ключове значення для формування комплексу профілактичних заходів в осіб зі схильністю до захворювання. Незважаючи на те, що в осіб із сімейною схильністю головне значення в ініціації процесу має генетика, різноманітний клінічний сценарій ХП в осіб із наявністю ідентичних генетичних мутацій свідчить на користь важливої ролі зовнішніх факторів та їхньої популяційної специфічності, їхнє виділення надасть підставу для розроблення ефективних профілактичних заходів і прогностичних можливостей. Подальше вивчення значення реакцій запалення, эксайтотоксичності та окислювального стресу в патогенезі ХП у майбутньому, можливо, надасть змогу перейти від симптоматичної до патогенетичної терапії хвороби.

**Ключові слова:** *хвороба Паркінсона, етіологія, патогенез, фактори ризику.*

*Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 88–92*

## Modern views on etiology and pathogenesis of Parkinson's disease

*A.V. Kutsak, N. M. Buchakchyiska*

**Aim.** To analyze the specialized scientific literature for data generalization concerning current views on etiology and pathogenesis of Parkinson's disease (PD).

PD is a chronic progressive CNS disease, mainly associated with degeneration of brain's dopamine-producing neurons, motor and non-motor violations and resulting in persistent disability. Although the PD is the most studied disease among all parkinsonism disorders, there is



no consensus on its nature until now. The basis of PD pathomorphology and neurological degeneration is a violation of a-synuclein protein with Lewy's bodies accumulation in the cells. The formation of pathological a-synuclein is connected with features of genotype, environmental agents and internal processes in the body.

The review presents the current data about etiological and pathogenic mechanisms of PD development. Special attention is paid to the role of genetics, the influence of exogenous agents and the basic factors in the pathogenesis of the disease.

**Conclusions.** A number of questions of PD etiology and pathogenesis are not quite certain for today. Pathogenetic mechanism of degeneration in PD is heterogeneous: mitochondrial dysfunction, oxidative stress, of proteolytic functions violations (ubiquitin-proteasome system). The reasons which start the degenerative process are varied, and can be both external and internal, as well as their interaction also is possible, which determines the probability of PD development.

Sporadic forms of PD pathogenesis are noticeably different from disease with hereditary predisposition. Verification of risk factors if genes predisposing to the disease development are present has a key role for the complex preventive measures formation in patients with a predisposition to the disease. Despite the fact that genetics has the primary importance in the process initiation for persons with a family history, varied clinical scenario of PD with the presence of identical genetic mutations demonstrates the importance of external factors and their populational specificity. Their identification will provide the basis for the effective preventive and predictive capabilities development. Further study of the role of inflammation, excitotoxicity and oxidative stress in the PD pathogenesis could probably provide an opportunity to change symptomatic therapy of the disease into pathogenetic in the future.

**Key words:** *Parkinson Disease, Etiology, Pathogenesis, Risk Factors.*

*Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 88–92*

По данным ВОЗ, среди нейродегенеративных заболеваний головного мозга болезнь Паркинсона (БП) по распространённости занимает второе место после болезни Альцгеймера, и по прогнозам в ближайшие 10–15 лет расходы на лечение и реабилитацию неврологических и психических заболеваний выйдут на первое место, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

В структуре паркинсонизма БП или идиопатический паркинсонизм занимает до 82% всех случаев [1] и, соответственно, именно изучению её патогенеза придаётся особое значение.

### Цель работы

Анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на этиологию и патогенез болезни Паркинсона (БП).

Паркинсонизм — это симптомокомплекс, включающий ригидность, олигобрадикинезию, тремор покоя и постуральные нарушения. Клиническими и фундаментальными исследованиями доказано, что причины паркинсонизма полиморфны [2]. В основе развития БП лежит гибель дофаминергических нейронов головного мозга с накоплением в клеточном пространстве агрегатов  $\alpha$ -синуклеина и других характерных белковых комплексов [3]. В 1997 г. S. Prusiner за предложенную им прионную теорию был удостоен Нобелевской премии, а развитие нейродегенеративных заболеваний связывается с нарушением белковой конформации [4]. Морфологическим субстратом гибели нейронов является нарушение конформации определённых белков с дальнейшим их пакетированием в агрегаты, называемые при БП тельцами Леви.

Современные исследования результатов аутопсий пациентов с БП показали, что для этого заболевания характерны дегенерация нейронов латеральной области компактной части чёрной субстанции и наличие телец Леви [5]. Формирование телец Леви и последующая гибель нервных клеток являются маркером БП, однако не её непосредственной причиной. Гипоксия и дефицит энергии приводят к усилению белкового синтеза в клетке, что сопровождается снижением активности убиквитин-протеасомного комплекса, который отслеживает и уничтожает белковые молекулы с нарушенной структурой [6].

В развитии БП существенную роль играет генетический фактор. Так, семейные формы заболевания составляют около 5–10% случаев. При этом болезнь характеризуется выраженной генетической гетерогенностью. В настоящее время выявлены 16 генов-кандидатов, полиморфизмы которых ассоциированы с БП [6].

На молекулярном уровне моногенные формы БП являются генетически опосредованной патологией ряда митохондриальных белков, компонентов убиквитин-протеасомного комплекса или белков, замена конформации которых приводит к необратимым изменениям в клетке с формированием нерастворимых включений, что инициирует реакции окислительного стресса и апоптоза [3].

Исследования, проводимые с 1967 г. при участии близнецов, позволили сделать заключение о том, что, несмотря на значительный вклад генетики в происхождение БП, основной причиной её возникновения является не генетическая, а сочетанная с другими факторами [7]. Кроме того, продолжается активный поиск факторов риска при наличии предрасполагающих мутаций, которые приводят к развитию заболевания, но, вероятно, по разным звеньям патогенеза.

В числе таких факторов риска, установленных в ряде популяций мира, можно назвать полиморфизм Val66Met гена мозгового фактора роста (*BDNF*) (Rarakasis et al., Греция), гены *NAT2* и *UCHL1*, взаимодействие которых влияет на возраст манифестации заболевания (Gobel et al., ФРГ), а также ген 2A рецептора серотонина, ассоциированный с развитием импульсивно-компульсивных расстройств на фоне дофаминергической терапии болезни Паркинсона (Lee et al., Южная Корея) [8].

Также были проведены многочисленные эпидемиологические исследования для выяснения влияния факторов окружающей среды на развитие БП. Наибольшее значение придаётся подверженности населения потенциальным нейротоксинам [9], ингибиторам дыхательной цепи митохондрий (пестициды, гербициды) и ингибиторам протеасомного комплекса [10], также есть данные о повышении риска возникновения БП при контактах с тяжёлыми металлами [11].

Ряд исследователей в экспериментах *in vitro* показали, что пестициды способны вызывать конформационные изменения



молекулы  $\alpha$ -синуклеина и ускорять формирование патологических включений в нейронах [5]. В экспериментах на грызунах с помощью хронического системного введения пестицидов удалось воспроизвести клинические характеристики БП.

Кроме этого, в качестве факторов окружающей среды можно рассматривать влияние инфекционных агентов (вирусов и бактерий) [12].

Ряд экспериментальных исследований показали, что внутримозговое введение липосахарида (который входит в строение оболочки бактерий) у грызунов может вызвать дегенерацию дофаминергических нейронов чёрной субстанции [13].

При заражении крыс вирусом японского энцефалита развивались симптомы, похожие на симптомы БП, что использовалось для моделирования БП на лабораторных животных. Вирус гриппа А поражает в головном мозге в том числе и чёрную субстанцию [14]. Вирус гриппа H5N1 может приводить к нейровоспалению и нейродегенерации в ЦНС; а в областях, поражённых данным вирусом, обнаруживались агрегаты  $\alpha$ -синуклеина и активированные микроглиальные клетки [15]. В качестве индуцирующего БП агента активно рассматривается и вирус простого герпеса, который может распространяться по волокнам обонятельных нервов [16].

Согласно гипотезе С. W. Olanow, «прионный» белок в виде  $\beta$ -формы  $\alpha$ -синуклеина в головном мозге перестраивает синтезированные полипептидные цепи по своей структуре, вызывая гибель клеток [17].

Существует гипотеза, что патологический процесс при БП начинается с обонятельного тракта, аномальная складчатая  $\beta$ -форма  $\alpha$ -синуклеина образуется в эпителии обонятельных луковиц под влиянием внешних факторов (вируса герпеса и других), а затем трансневрално распространяется на соседние структуры головного мозга, имеющие связь с обонятельными луковицами [18].

Стадийность распространения патологического процесса с постепенным вовлечением образований ствола, лимбической системы и коры подтверждается гипотезой Н. Braak (2003) [19]. Согласно ей, нейродегенеративный процесс при БП последовательно проходит 6 стадий – от обонятельной луковицы и прилегающей части переднего обонятельного ядра, дорсального моторного ядра блуждающего нерва до первичных моторных и сенсорных зон коры.

В 2007 г. Hawkes & Braak предложили гипотезу «двойного удара» в генезе БП. Предполагается, что возможно проникновение экзогенного агента в нервную систему двумя путями: назальным (минуя кровяное русло), с дальнейшим антероградным распространением в височную долю посредством связей с обонятельными структурами или через кровь, из которой агент проникает в головной мозг, пройдя гематоэнцефалический барьер.

Наличие пути экзогенного агента через кровяное русло даёт ответ на вопросы, почему у некоторых пациентов с БП отмечается дегенерация нейронов, иннервирующих сердце [20], слюнные железы, желудочно-кишечный тракт, надпочечники и ряд других периферических органов [21]. Согласно этой гипотезе, в начале пути через кровяное русло экзогенный агент имеет алиментарный путь попадания в организм в результате слатывания назального секрета и

попадания его в гастроинтестинальный тракт с последующим проникновением в подслизистый слой кишечника с вовлечением в процесс парасимпатических нейронов мейсснерова и ауэрбахова сплетений и дальнейшей ретроградной передачей по волокнам блуждающего нерва к его дорсальному ядру и другим структурам ствола мозга [21].

Независимо от пути экзогенного агента в ЦНС, исход – дегенерация нейронов экстрапирамидной нервной системы.

Период до поражения чёрной субстанции с развитием характерных двигательных расстройств может быть достаточно длительным (до 10 лет). Но даже на этом этапе уже возможно появление первых (неспецифических) проявлений БП: нарушений обоняния, сна, депрессий, запоров, апатии, утомляемости, тревоги, болей, специфических изменений при транскраниальной сонографии в виде гиперэхогенности чёрной субстанции, снижения захвата дофамина стриатумом при позитронно-эмиссионной томографии [22].

Дегенеративные изменения и гибель клеток головного мозга реализуются путём аномального накопления белка  $\alpha$ -синуклеина, окислительным стрессом, эксайтотоксичностью, воспалительным процессом.

Воспалительный процесс в ЦНС при БП вовлекает микроглию, астроциты и нейромедиаторы. Причём клетки микроглии играют основную роль в воспалительной реакции. Фагоцитарная активность микроглии в норме способствует деградации патологических протеинов, накапливающихся в мозге при БП, также микроглия обеспечивает мозг нейротрофическими факторами, защищая от нейрональной гибели [23].

Активация микроглии при воспалении с высоким уровнем цитокинов и протеаз подавляет её фагоцитарную активность и, возможно, играет существенную роль в возникновении и дальнейшем развитии БП [24]. То есть этиологический фактор реализует как прямое повреждение клетки, так и опосредованную активацию микроглии. Повреждённый нейрон выделяет  $\alpha$ -синуклеин и дофамин. Дофамин вне клетки и  $\alpha$ -синуклеин являются внутренними факторами стимуляции микроглии [25]. Активированная микроглия начинает продукцию нейротоксических факторов (провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода), запуская замкнутый круг дегенерации клеток ЦНС.

Общий фактор всех дегенеративных заболеваний головного и спинного мозга – снижение устойчивости нервных клеток к стимуляторам апоптоза: эксайтоаминокислотам, вирусным белкам или ионам кальция [26].

Внешняя активация апоптоза осуществляется в основном в результате развития эксайтотоксичности. Основа этого феномена – нарушение проницаемости ионотропных рецепторов, регулирующих содержание калия, натрия, хлора и кальция во вне- и внутриклеточном пространстве в результате воздействия возбуждающих нейротрансмиттеров – аминокислот аспартата и глутамата [27].

Результатом активации ионотропных рецепторов (как правило, NMDA-рецепторов) есть высокий градиент поступления кальция внутрь клетки с последующей стимуляцией протеаз и разрушением клеточных структур. Это сопровождается также активацией перекисного окисления липидов с последующим развитием окислительного стресса [28].



В патогенезе БП важную роль играет нарушение дыхательной функции митохондрий за счёт блокирования митохондриального комплекса I. Результатом этого становится снижение содержания в клетках АТФ и последующее уменьшение образования глутатиона – универсального антиоксиданта ЦНС [29].

Следующим этапом патогенеза является окислительный стресс, связанный с накоплением свободных радикалов. В условиях окислительного стресса происходит активация NMDA-рецепторов, приводящая к повышенному входу кальция внутрь клетки и дальнейшему развитию апоптоза; некоторые авторы считают также, что окислительный стресс может дополнительно вызывать экспрессию гена p53 с последующей стимуляцией дегенерации нервных клеток [30].

### Выводы

1. Многие вопросы этиологии и патогенеза БП до сих пор остаются до конца неопределёнными.

2. Патогенез заболевания при спорадических формах БП видимо отличим от заболевания с семейной предрасположенностью, и верификация факторов риска при наличии генов, предрасполагающих к возникновению болезни, позволит сформулировать комплекс профилактических мер у лиц с предрасположенностью к болезни.

3. Разнообразный клинический сценарий БП у лиц с семейной предрасположенностью и наличием идентичных генетических мутаций свидетельствует в пользу ключевой роли внешних факторов и их популяционной специфичности, их верификация позволит разработать действенные профилактические мероприятия и прогнозировать течение болезни.

4. Дальнейшее изучение роли реакций воспаления, эксцитотоксичности и окислительного стресса в патогенезе болезни, возможно, в будущем позволит перейти от симптоматической к патогенетической терапии БП.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

### Список литературы

- Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence / K. Wirdefeldt, H.O. Adami, P. Cole, et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 26. – Suppl. 1. – S1–58.
- The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: the VADO study / A. Antonini, C. Vitale, P. Barone et al. // *Parkinsonism and Related Disorders.* – 2012. – Vol. 18. – P. 775–780.
- Lesage S. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors / S. Lesage, A. Brice // *Human Molecular Genetics.* – 2009. – Vol. 18. – P. 48–59.
- Prusiner S.B. Shattuck lecture – neurodegenerative disease and prions / S.B. Prusiner // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1516–1526.
- Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a casecontrol study / L. Brighina, R. Frigerio, N.K. Schneider, et al. // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70. – №16. – P. 1461–1469.
- Lin M.K. Genetics and genomics of Parkinson's disease / M.K. Lin, M.J. Farrer // *Genome Med.* – 2014. – Vol. 6(6). – P. 48.
- Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration / J.B. Schutz, J. Lindenau, J. Seyfried, J. Dichgans // *Eur J Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 4904–4911.
- Илариошкин С.Н. Обзор материалов 15-го Международного конгресса по болезни Паркинсона / С.Н. Илариошкин. – Торонто (Канада), 2011.
- Di Monte D.A. The environment and Parkinson's disease: is thenigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? / D.A. Di Monte // *Lancet Neurol.* – 2003. – Vol. 2(9). – P. 531–8.
- Leads from xenobiotic metabolism genes for Parkinson's disease among north Indians / S. Punia, M. Das, M. Behari, et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2011. – Vol. 21. – №12. – P. 790–797.
- Defebvre L. Parkinson's disease: Role of genetic and environment factors. Involvement in everyday clinical practice / L. Defebvre // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2010. – Vol. 166(10). – P. 764–9.
- CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease / G. Fang, K. Wirdefeldt, A. Jaks, et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 41(4). – P. 1042–9.
- Dutta G. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery / G. Dutta, P. Zhang, B. Liu // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 22(5). – P. 453–64.
- The substantia nigra is a major target for neurovirulent influenza A virus / M. Takahashi, M. Yamada, T. Yamada, et al. // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 181(6). – P. 2161–9.
- Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration / H. Jang, D. Boltz, K. Sturm-Ramirez, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106(33). – P. 14063–8.
- Olfactory transmission of neurotropic viruses / I. Mori, Y. Nishiyama, T. Yokochi, Y. Kimura // *J. Neurovirl.* – 2005. – Vol. 11(2). – P. 129–37.
- Olanow C.W. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones / C.W. Olanow, K. McNaught // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26. – P. 1056–71.
- Lerner A. Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson Disease revisited / A. Lerner, A. Bagic // *Mov Disord.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1076–1084.
- Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology / H. Braak, E. Ghebremedhin, U. Rub et al. // *Cell Tissue Res.* – 2004. – Vol. 318. – P. 121–34.
- Goldstein D.S. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease / D.S. Goldstein, C. Holmes, S.-T. Li // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 133. – P. 338–47.
- Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Aurbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology / H. Braak, R.A. de Vos, J. Bohl, K. Del Tredici // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 396. – P. 67–72.
- Слободин Т.Н. Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона / Т.Н. Слободин // *НЕЙРОNEWS.* – 2011. – №7(34). – С. 22–27.
- Hanisch U.K. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain / U.K. Hanisch, H. Kettenman // *Nature Neurosci.* – 2007. – Vol. 10(11). – P. 1387–1394.
- Reactive microgliosis: extracellular micro-calpain and microglia-mediated dopaminergic neurotoxicity / S. Levesque, B. Wilson, V. Gregoria, et al. // *Brain.* – 2010. – Vol. 133. – Pt 3. – P. 808–21.
- Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease / W. Zhang, T. Wang, Z. Pei, et al. // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19(6). – P. 533–42.
- Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration / J.B. Schulz, J. Lindenau, J. Seyfried, J. Dichgans // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – Vol. 267. – P. 4904–11.
- Shapira A.H. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease / A.H. Shapira, P. Jenner // *J. Mov. Disorders.* – 2011. – Vol. 26(6). – P. 1049–55.
- Oxidative stress in Parkinson's disease* / P. Jenner, Hunot, Olanow et al. // *Annals of neurology.* – 2003. – Vol. 53. – №3. – P. S26–S38.
- Schapira A.H.V. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease* / A.H.V. Schapira // *J. The Lancet Neurology.* – 2008. – Vol. 7. – P. 97–109.
- Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г.Н. Крыжановский, И.Н. Карабань, С.В. Магаева и др. – М.: Медицина, 2002. – 336 с.



## References

- Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011) Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.*, 26(1), 1–58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
- Antonini, A., Vitale, C., Barone, P., Cilia, R., Righini, A., Bonuccelli, U., et al. (2012) The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: the VADO study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(6), 775–780. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.03.017.
- Lesage, S., & Brice, A. (2009) Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human Molecular Genetics*, 18(R1), 48–59. doi: 10.1093/hmg/ddp012.
- Prusiner, S. B. (2001) Shattuck lecture – neurodegenerative disease and prions. *N Engl J Med.*, 344, 1516–1526. doi: 10.1056/NEJM200105173442006.
- Brighina, L., Frigerio, R., Schneider, N. K., Lesnick, T. G., de Andrade, M., Cunningham, J. M., et al. (2008) Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*, 70(16), 1461–1469. doi: 10.1212/01.wnl.0000304049.31377.f2.
- Lin, M. K., & Farrer, M. J. (2014) Genetics and genomics of Parkinson's disease. *Genome Med.*, 6(6), 48. doi: 10.1186/gm566.
- Schutz, J. B., Lindenau, J., Seyfried, J., & Dichgans, J. (2000) Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.*, 267, 4904–4911. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01595.x.
- Ilarioshkin, S. N. (2011) *Обзор материалов 15-го Международного конгресса по болезни Паркинсона [Review Proceedings of the 15th International Congress of Parkinson's Disease]*. Toronto (Canada).
- Di Monte, D. A. (2003) The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol.*, 2(9), 531–8. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00501-5.
- Punia, S., Das, M., Behari, M., Dihana, M., Govindappa, S. T., Muthane, U., et al. (2011) Leads from xenobiotic metabolism genes for Parkinson's disease among north Indians. *Pharmacogenet. Genomics*, 21(12), 790–797. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834bcd74.
- Defebvre, L. (2010) Parkinson's disease: Role of genetic and environment factors. Involvement in everyday clinical practice. *Rev. Neurol. (Paris)*, 166(10), 764–9. doi: 10.1016/j.neurol.2010.07.014.
- Fang, G., Wirdefeldt, K., Jacks, A., Kamel, F., Ye, W., & Chen, H. (2012) CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease. *Int. J. Epidemiol.*, 41(4), 1042–9. doi: 10.1093/ije/dys052.
- Dutta, G., Zhang, P., & Liu, B. (2008) The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 22(5), 453–64. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00616.x.
- Takahashi, M., Yamada, M., Yamada, T., Nakajima, K., Yamamoto, T., & Okada, H. (1995) The substantia nigra is a major target for neurovirulent influenza A virus. *J. Exp. Med.*, 181(6), 2161–9.
- Jang, H., Boltz, D., Sturm-Ramirez, K., Shepherd, K. R., Jiao, Y., Webster, R., & Smeyne, R. J. (2009) Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 106(33), 14063–8. doi: 10.1073/pnas.0900096106.
- Mori, I., Nishiyama, Y., Yokochi, T., & Kimura, Y. (2005) Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J. Neuroviral.*, 11(2), 129–37. doi: 10.1080/13550280590922793.
- Olanow, C. W., & McNaught, K. (2011) Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. *Mov. Disord.*, 26(6), 1056–71. doi: 10.1002/mds.23767.
- Lerner, A., & Bagic, A. (2008) Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson. *Mov Disord.* 23(8), 1076–1084. doi: 10.1002/mds.22066.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.*, 318(1), 121–34. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9.
- Goldstein, D. S., Holmes, C., Li, S. T., Bruce, S., Metman, L. V., & Cannon, R. O. (2000) Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann. Intern. Med.*, 133(5), 338–47.
- Braak, H., de Vos, R. A., Bohl, J., & Del Tredici, K. (2006) Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Aurbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.*, 396(1), 67–72. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.012.
- Slobodin, T. N. (2011) *Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона [Current views on the pathogenesis of Parkinson's disease]*. *J. NEJRONES*, 7(34), 22–27. [in Ukrainian].
- Hanisch, U. K., & Kettenmann, H. (2007) Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature Neurosci.*, 10(11), 1387–1394. doi: 10.1038/nn1997.
- Levesque, S., Wilson, B., Gregoria, V., Thorpe, L. B., Dallas, S., Polikov, V. S., et al. (2010) Reactive microgliosis: extracellular micro-calpain and microglia-mediated dopaminergic neurotoxicity. *J. Brain.*, 133, 808–21. doi: 10.1093/brain/awp333.
- Zhang, W., Wang, T., Pei, Z., Miller, D. S., Wu, X., Block, M. L., et al. (2005) Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease. *FASEB J.*, 6, 533–42. doi: 10.1096/fj.04-2751com.
- Schulz, J. B., Lindenau, J., Seyfried, J., & Dichgans, J. (2000) Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.* 267(16), 4904–11. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01595.x.
- Shapira, A. H., & Jenner, P. (2011) Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Mov. Disord.*, 6, 1049–55. doi: 10.1002/mds.23732.
- Jenner, P. (2003) *Oxidative stress in Parkinson's disease*. *J. Annals of neurology*, 53(3), 26–38. doi: 10.1002/ana.10483.
- Shapira, A. H. V. (2008) *Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease*. *J. The Lancet Neurology*, 1, 97–109. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70327-7.
- Kryzhanovskij, G. N., Karaban, I. N., Magaeva, S. V., Kucheryanu, V. G., & Karaban, N. V. (2002) *Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) [Parkinson's Disease (etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, prevention)]*. Moscow: Medicina. [in Russian].

## Сведения об авторах:

Куцак А. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», E-mail: avk-zp@mail.ru.

Бучакчийская Н. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. нервных болезней, ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

## Відомості про авторів:

Куцак А. В., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», E-mail: avk-zp@mail.ru.

Бучакчийська Н. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. нервових хвороб, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

## Information about authors:

Kutsak A. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, State Institution: "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine", E-mail: avk-zp@mail.ru.

Buchakchyska N. M., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, State Institution: "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine".

Поступила в редакцию 01.11.2016 г.