

УДК 616.858-008.6

А.А. Талпахов, Т.Я. Николаева

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР)

Болезнь Паркинсона является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний и встречается во всех странах мира. Распространенность данного заболевания колеблется от 120 до 180 на 100 тыс. населения. Болезнь Паркинсона – заболевание пожилого возраста: если до 45 лет она практически не встречается, то после 60 лет болезнью Паркинсона страдает 1-2% населения, а после 85 лет – 3-5%. По последним данным ВОЗ, в мире болезнью Паркинсона страдают более 4 млн чел., причем к 2030 г. прогнозируется рост данного показателя до 9 млн чел., что связывается с увеличением продолжительности жизни населения.

Заболевание впервые описано в 1817 г. английским хирургом Джеймсом Паркинсоном в работе «Эссе о дрожательном параличе». Однако до последнего времени, несмотря на широкий прорыв науки, остаются не до конца выясненными вопросы этиологии и патогенеза заболевания. В настоящее время болезнь Паркинсона рассматривается как мультифакториальное заболевание, и, соответственно, предполагается многофакторность причин, включая генетическую предрасположенность во взаимодействии с внешними факторами окружающей среды. Однако достоверных факторов, влияющих на развитие болезни, в настоящий момент не выявлено, а различные исследования основываются на косвенных доказательствах, собранных из многочисленных описанных эпидемиологических исследований. В последние годы начинает широко изучаться влияние микробиоценоза кишечника на развитие нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. и болезни Паркинсона.

В настоящей статье приводится обзор современной литературы по изучению вклада генетических, демографических и экологических факторов в развитие болезни Паркинсона, а также обсуждаются современные патогенетические механизмы ее развития.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, этиология, патогенез, генетика, демографические факторы, нейротоксины, нейропротекция, убиквитинная система, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, эксайтотоксичность.

А.А. Талпахов, Т.Я. Николаева

Current concepts of etiology and pathogenesis of Parkinson's disease (review)

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disease and found in all countries of the world. The average prevalence of the disease varies from 120 to 180 per 100 thousand population. Parkinson's disease is disease of the elderly: if up to 45 years, it almost does not occur, then after 60 years of Parkinson's disease suffers 1-2% of the population, and after 85 years - 3-5%. According to the latest WHO data, in the world of Parkinson's disease affects more than 4 million people. This indicator will continue to grow and by 2030 will amount to 9 million people.

ТАЛПАХОВ Алексей Алексеевич – аспирант кафедры неврологии и психиатрии Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, врач-невролог. Контактный тел.: 89841018151

E-mail: dralex89@mail.ru; aa.tappakhov@s-vfu.ru

ТАППАКHOV Alexey Alexeevich – a postgraduate student of the Department of neurology and psychiatry of the M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, neurologist. Tel.: 89841018151

E-mail: dralex89@mail.ru

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии и психиатрии Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Контактный тел.: 89142661114

E-mail: tyanic@mail.ru

NIKOLAIEVA Tatiana Yakovlevna – M.D., Head of the Department of neurology and psychiatry of the M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Tel.: 89142661114

E-mail: tyanic@mail.ru

The disease was first described in 1817 by the English surgeon James Parkinson in his “Essay on the Shaking Palsy”. However, until recently, in spite of a breakthrough science are not fully clarified the etiology and pathogenesis of the disease. Parkinson’s disease currently is considered as multifactorial disease and thus, it is intended multifactorial causes, including genetic and environmental factors. However, significant factors affecting the development of the disease is not currently identified. In recent years, widely it begins to study of impact bowel microbiocenosis on the development of neurodegenerative diseases, including and Parkinson’s disease.

The article describes the latest data of the scientific literature on the contribution of genetic, demographic and environmental factors in the development of Parkinson’s disease and discusses the current pathogenic mechanisms.

Keywords: Parkinson’s disease, etiology, pathogenesis, genetics, demographic factors, neurotoxins, neuroprotection, ubiquitin-system, mitochondrial dysfunction, oxidant stress, excitotoxicity.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, обусловленное гибелью nigrostriальных дофаминергических нейронов черного вещества среднего мозга с развитием дефицита дофамина в базальных ганглиях. Клинически БП проявляется моторными нарушениями в виде олигобрадикинезии, ригидности, тремора покоя и постуральной неустойчивости; а также широким спектром немоторных проявлений (психотических, вегетативных, когнитивных, чувствительных и т.д.) [1, 2].

Хотя болезнь клинически была описана Джеймсом Паркинсоном практически 200 лет назад, в 1817 г., причины и механизмы ее развития до настоящего времени остаются не до конца выясненными. Однако за последние два десятилетия существенно расширились знания в области этиологии и патогенеза БП. В настоящее время установлено, что в основе гибели клеток черного вещества среднего мозга лежит совокупность экологических и генетических факторов, причем соотношение их различно в разных возрастных группах. Как ключевые механизмы развития болезни рассматриваются такие процессы, как митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, дисфункция убиквитин-протеасомной системы [3-5]. Широкому прорыву фундаментальных открытий в области паркинсонологии, несомненно, способствует внедрение генетических и молекулярных методов исследования, позитронно-эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, воксель-ориентированной морфометрии и других высокотехнологических методов.

Генетические факторы. Роль наследственности в развитии БП рассматривалась еще с начала XX в. Так,отягощенный семейный анамнез выявляется у 10-15% пациентов, а наличие БП у одного близкого родственника увеличивает риск его развития в 2-2,5 раза, наличие двух больных родственников – в 10 раз [5-7]. Роль наследственности подтверждается также высокой конкордантностью БП среди монозиготных (55%) и дизиготных (18%) близнецов [8].

Широкое изучение генетической природы заболевания началось в конце XX в. после идентификации мутации в гене, кодирующем белок α -синуклеин (*SNCA*), выявления роли этого белка в образовании телец Леви и, соответственно, участия его в развитии БП [9]. Семейные формы БП могут быть с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования и по возрасту дебюта подразделяются на ранние (до 45 лет), средние (45-60 лет) и поздние (после 60 лет) [5].

На сегодняшний день известны 17 локусов и 11 генов, ассоциированных с семейными формами паркинсонизма (табл. 1) [5, 10, 11]. Среди них наибольшее значение имеют *PARK1*, *PARK2*, *PARK8*, участие которых в развитии БП несомненно.

Таблица 1

Гены и локусы, ассоциированные с болезнью Паркинсона [5, 10]

Локусы	Гены / белок	Позиция	Предполагаемая функция	Тип наследования	Начало болезни / фенотип
<i>Гены и локусы с доказанной ассоциацией с БП</i>					
P A R K 1 / PARK4	SNCA / α -синуклеин	4q21	Пресинаптический белок, компонент телец Леви	АД	Раннее / БПРН с быстрым прогрессированием и деменцией

PARK8	LRRK2 / обогащенная повторами лейцина серин-треониновая протеинкиназа 2	12q12	Протеинкиназа, защита клеток от стресс-индуцированной митохондриальной дисфункции	АР	Раннее / БПН, тремор
PARK2	Parkin / убиквитин-Е3-лигаза	6q25-q27	Нейропротективная функция	АР	Раннее / ювенильная или БПН с медленным прогрессированием, дистонией
PARK6	PINK1 / серин, треониновая протеинкиназа	1p35-p36	Митохондриальная киназа, нейропротективная функция	АР	Раннее / БПН с медленным прогрессированием, тремором
PARK7	DJ-1 / белок DJ1	1p36	Шаперон, антиоксидант	АР	Раннее / БПН, дистония, психотические расстройства
PARK9	ATP13A2	1p36	Лизосомальная АТ-Фаза	АР	Раннее / Ювенильный синдром Куфора-Ракеба, БПН
<i>Гены и локусы с возможной ассоциацией с БП</i>					
PARK3	SPR / сепиаптеринредуктаза	2p13	Катализация НАДФ-зависимой редуктазы, участвует в биосинтезе тетрагидробиоп-терина	АД	Позднее начало / БПН, деменция
PARK5	UCHL1 / убиквитин-карбоксилконцевая гидролаза L1	4p14	Убиквитиновая гидролаза	АД	Позднее начало / БПН
PARK10	UPS24 / убиквитин-карбоксилконцевая гидролаза 24	1p32	Участвует в убиквитин-зависимом протеолитическом пути	Неизвестно	Позднее начало / БПН
PARK11	GIGYF2	2q36-q37	Участвует в регуляции рецепторов тирозинкиназы	АД	Позднее начало / БПН
PARK12	Неизвестно	Xq21-q25	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
PARK13	Omi / HTRA2	2p13	Возможно, участвует в митохондриальной дисфункции	Неизвестно	Позднее начало
PARK16	Неизвестно	1q32	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
	GBA	1q21	Лизосомальная деградация	Неизвестно	Вариабельность клиники / деменция / болезнь Гоше
<i>Гены и локусы, ассоциированные с атипичным паркинсонизмом</i>					
PARK14	PLA2G6 / кальций-зависимая фосфорилаза	22q12-q13	Катализирует высвобождение жирных кислот из фосфолипидов	АР	Позднее начало / Ювенильная ДОФА-чувствительная дистония-паркинсонизм
PARK15	FBX07 / F-box only protein	22q12-q13	Участвует в убиквитин-зависимом протеолитическом пути	АР	Раннее начало / паркинсонизм с пирамидным синдромом

Примечание: АД – аутосомно-доминантный; АР – аутосомно-рецессивный; БПН – болезнь Паркинсона с ранним началом; БПН – болезнь Паркинсона с поздним началом.

Мутации генного локуса *PARK1*, кодирующего ген *SNCA*, приводят к развитию БП с ауто-сомно-доминантным типом наследования. Мутантный белок α -синуклеин способен агрегировать с другими аналогичными молекулами, образуя тельца Леви. Накопление телец Леви приводит к гибели клеток [12]. Заболевание часто дебютирует в молодом возрасте, имеет быстро-прогрессирующее течение. Известны 3 миссенс-мутации (A53T, A30P и E46K) гена *SNCA*; они встречаются очень редко, однако играют ключевую роль в развитии БП [5].

PARK2 – аутосомно-рецессивная форма, обусловленная мутациями в гене *PRKN*. Паркин рассматривается в качестве нейропротективного агента, имеющего ключевое значение для выживания дофаминергических нейронов при воздействии различных нейротоксинов. Мутации данного гена являются наиболее частой причиной раннего (в том числе ювенильного) аутосомно-рецессивного паркинсонизма, составляя до 50% всех их случаев [13]. При *PARK2*, в отличие от *PARK1*, образования телец Леви не происходит [2].

PARK8 – аутосомно-доминантная форма, обусловленная мутациями в гене *LRRK2*. Составляет 15% всех семейных и 3,6% спорадических форм БП [14]. Клинически может сопровождаться ранним развитием деменции, амиотрофий, паралича зрения и др. [2].

Другие формы БП остаются редкими или малоизученными, их место в общем спектре первичного паркинсонизма до конца не определено. Некоторые формы сопровождаются развитием таких атипичных симптомов, как дистония (форма *PARK7*), пирамидный синдром (форма *PARK15*), дебют в детском возрасте с развитием nigro-стрио-паллидо-пирамидальной дегенерации (форма *PARK9*).

Таким образом, БП, с точки зрения генетического полиморфизма, представляет собой не одно заболевание, а гетерогенную группу заболеваний с широким спектром клинических проявлений в зависимости от ассоциированного гена.

Демографические факторы.

Возраст. Пожилой возраст является ведущим фактором риска развития БП, о чем свидетельствует увеличение количества больных в популяции по мере старения населения [15]. Раннее начало болезни встречается редко, только у 4% пациентов клинические проявления начинаются в возрасте до 50 лет [16]. Примерно 1-2% населения старше 60 лет страдают БП. Эта цифра увеличивается до 3-5% среди лиц старше 85 лет [17]. Патогенез развития нейродегенерации не до конца ясен, однако предполагается роль нескольких механизмов: 1) прогрессирующего окислительного стресса с накоплением пораженных зон; 2) повреждения митохондриального генома, мутации митохондриальной ДНК, которые приводят к нарушению клеточного дыхания; 3) падения уровня глутатиона и других антиоксидантных компонентов; 4) угнетения убиквитин-протеасомной системы [3, 18].

Мужской пол. Вторым по значимости неконтролируемым фактором риска БП во всех возрастных и этнических группах долгое время считался мужской пол. Так, в 2000 г. в ходе крупного исследования в Италии было выявлено, что БП встречается у мужчин в 2,13 раз больше, чем у женщин [19]. Однако в 2007 г., по результатам сводного исследования гендерного различия при БП в зависимости от этнической принадлежности, обобщившего данные источников, опубликованных с 1976 по 2006 гг., было установлено, что соотношение мужчин и женщин, страдающих БП, колеблется от 0,87 до 2,39 и в среднем составляет 1,46. При этом преобладание женщин больше всего было зарегистрировано в исследованиях азиатских групп. Таким образом, было поставлено под сомнение влияние мужского пола на развитие БП, а кажущееся преобладание мужского пола, вероятно, связано с национальной принадлежностью [20].

Внешние факторы.

Нейротоксины. МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин) был идентифицирован как первый химический продукт, способный вызвать БП. Это открытие произошло в 1983 г., когда данное вещество было выделено как побочный продукт при синтезе опиоидного препарата. Проникая через гематоэнцефалический барьер, МФТП под действием моноаминоксигеназы-В метаболизируется в токсичные катионы 1-метил-4-фенилпиридиния (МФТП⁺). Нейротоксическое действие МФТП⁺ проявляется двумя путями: 1) прямым повреждением дофаминергических нейронов компактной части черного вещества; 2) воздействием на НАД-дегидрогеназный комплекс митохондрий клеток в силу сходства с НАД⁺, что ведет к нарушению дыхательного

цикла, образованию свободных радикалов и, в конечном итоге, разрушению клеток [21]. В настоящее время МФТП применяется с научной целью для воссоздания БП на животных моделях.

Другими химическими веществами, роль которых несомненна в развитии БП, являются гербициды и пестициды (ротенон, паракват и др.). В 2012 г. был проведен мета-анализ связи гербицидов и БП по данным 39 исследований «случай-контроль», 4 когортных и 3 поперечных исследований. По сводным данным, риск БП от воздействия пестицидов составил 1,62 (95% CI 1,4-1,88). Была выявлена положительная связь между гербицидами и инсектицидами, но не с фунгицидами [22]. Не исключается дозозависимый эффект влияния пестицидов [2]. Считается, что данные вещества способны спровоцировать конформационные изменения молекулы белка α -синуклеина, ускоряя тем самым формирование α -синуклеиновых фибрилл в нейронах и вызывая их гибель [23].

Согласно некоторым данным, действие тяжелых металлов может способствовать развитию БП. Показано, что повышенное поступление марганца в организм вызывает БП среди сварщиков. Из других металлов риск БП увеличивает действие железа, меди, свинца, алюминия и цинка. Вероятно, тяжелые металлы способны накапливаться в черном веществе среднего мозга и индуцировать окислительный стресс [2, 15, 24].

Черепно-мозговые травмы. В течение многих лет оспаривается роль черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в развитии БП. По последним данным установлено, что ЧМТ напрямую не связана с развитием БП, однако может индуцировать или ускорить ее развитие у предрасположенных лиц [25]. Повышение риска болезни у лиц, перенесших ЧМТ, объясняется возможным механическим повреждением волокон мезэнцефальных нейронов, а также нарушением гематоэнцефалического барьера [3].

Факторы защиты. Помимо факторов риска в ходе эпидемиологических исследований удалось выявить и факторы протекции. Наиболее доказанным считается защитное действие *курения*. Эпидемиологические исследования показывают, что курение статистически значимо снижает риск развития БП. Этот вывод имеет важное значение, поскольку может дать ключ к терапевтической стратегии лечения БП. Однако до сих пор не установлено, какое вещество, содержащееся в сигаретном дыме, уменьшает риск болезни. Предполагается, что это вещество стимулирует дофаминергические структуры головного мозга и оказывает нейропротективный эффект [2, 15, 26]. У курящих лиц риск заболевания снижается в 1,5-3 раза, причем это снижение имеет дозозависимый характер и пропорционально стажу курения [2].

Вторым по значимости фактором защиты от БП является *употребление кофе и кофеинсодержащих продуктов*. В 2010 г. в ходе систематического обзора и мета-анализа 26 исследований было показано, что относительный риск БП у лиц, потребляющих кофе, составляет 0,75 [95% CI 0,68-0,82]. Однако протективный эффект может оказаться разным у мужчин и женщин, в зависимости от гормонального фона. У женщин менопаузального возраста, принимающих заместительную гормональную терапию, употребление кофе, наоборот, повышает риск БП. Таким образом, защитная роль кофе и кофеинсодержащих продуктов справедлива по отношению к мужчинам и женщинам, не принимающим гормональные препараты [27]. Протективный эффект кофеина может быть опосредован блокадой аденозиновых A₂-рецепторов [2].

Уменьшают риск БП *физические нагрузки*, причем статистически значимые цифры получены только в отношении умеренных и сильных тренировок. Данные 3 исследований типа «случай-контроль» и 4 проспективных исследований показали, что физические нагрузки были связаны с более низким риском БП с предполагаемым отношением шансов 0,67 (CI 95% 0,56-0,80). Механизм нейропротекции связывают с улучшением кровообращения и увеличением выработки нейротропных веществ [15, 28].

Как было сказано выше, БП развивается при совместном воздействии генетических и экологических факторов, таким образом, заболевание является мультифакториальным [29]. Носительство генов создает неблагоприятный фон для возникновения болезни. Факторы, ассоциированные с БП, представлены в табл. 2.

Факторы, ассоциированные с болезнью Паркинсона (по LouisTan)[15]

Факторы	Достоверные	Вероятные	Сомнительные
Демографические	Возраст ↑		Мужской пол ↑
Экологические		Пестициды ↑	Тяжелые металлы ↑ ЧМТ ↑
Факторы стиля жизни	Курение ↓ Кофе ↓		Алкоголь ↓ Чай ↓ Физическая активность ↓ Ожирение ↑
Диетические		Молочные продукты ↑ Мочевая кислота ↓	Общие калории ↑ Карбогидраты ↑ Жирные продукты ↑ Ненасыщенные жирные кислоты ↓ Холестерин ↓ Железо ↑ Витамин Е ↓ Витамин В6 ↓
Фармакологические			НПВС ↓ Эстрогены ↓ Статины ↓

↓ – снижают риск развития БП; ↑ – повышают риск развития БП

Молекулярные механизмы развития БП.

Дисфункция убиквитин-протеасомной системы. Одной из функций убиквитин-опосредованного протеолиза является дегидратация мутантных и поврежденных белков. Убиквитиновая система состоит из трех ферментов: убиквитин-активирующего энзима (Е1), убиквитин-конъюгирующего энзим (Е2) и убиквитин-лигазы (Е3). Данные ферменты способны опознавать измененные белки-мишени и образовать с ними комплексы, которые в последующем опознаются 26S протеасомой и подвергаются необратимой дегидратации [30, 31]. При БП мутации в генах *SNCA*, *PARK2* и *UCHL1* вызывают нарушение убиквитин-протеасомной системы и, соответственно, чрезмерное накопление α-синуклеина, вызывая образование телец Леви и последующую гибель нейронов.

Лизосомальная аутофагия – второй путь нейтрализации патогенных белков, обнаруженный относительно недавно. Нарушение лизосомальной биодегидратации аномальных белков возможно при мутации в гене *GBA*, который кодирует фермент глюкоцереброзидазу, катализирующего образование церамида и глюкозы из гликолипида гликозилцерамида. При этом развивается болезнь Гоше с характерными симптомами паркинсонизма, хотя клиническая картина может быть вариательной [10, 31]. Нарушение лизосомальной аутофагии также развивается при мутации в гене *ATP13A2*, ответственного за развитие формы *PARK9* БП с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. Первые предположения о роли дисфункции митохондрий в патогенезе БП возникли в 1980-е гг. после развития паркинсонизма на фоне приема МФТП, который ингибирует митохондриальный комплекс I. В настоящее время роль митохондриальной дисфункции и нарушения процессов клеточного дыхания в развитии БП несомненна. Так, при БП выявляется снижение активности митохондриального комплекса I и уменьшение количества этого комплекса в ЦНС и в тромбоцитах [32]. Причиной тому являются: 1) семейные формы БП с мутацией в генах *SCNA*, *LRRK2*, *DJ-1*, *PINK1*, *PARK2*; 2) воздействие токсинов (например, МФТП, тяжелые металлы) на НАД-дегидрогеназный комплекс митохондрий клеток в силу их сходства с НАД⁺; 3) накопление агрегированного α-синуклеина [33]. Образующиеся в ходе нарушения дыхательного цикла свободно-радикальные формы кис-

лорода повреждают митохондриальные белки, еще больше усугубляя дисфункцию митохондрий. Свободно-радикальное окисление потенцируется также недостаточностью глутатиона и других антиоксидантных систем. Снижение выработки АТФ в нейронах, в свою очередь, служит индуктором *эксайтотоксических процессов*: происходит частичная деполяризация мембраны со снятием блока глутаматных NMDA-рецепторов, в результате которых происходит их чрезмерная активация. Все это сопровождается резким увеличением трансмембранного кальциевого тока в клетку, высвобождением ионов кальция из внутриклеточных депо и инициацией каскада Са-зависимых нейротоксических реакций, в первую очередь – высвобождением *цитохрома С*, который запускает каскад реакций, приводящих к апоптозу [21].

Заключение. За последние годы достигнут значительный прогресс в области исследования этиологии и патогенеза БП: идентифицированы гены, ответственные за наследованные формы заболевания, определены типы наследования, установлены внешние факторы и изучены основные патогенетические пути развития болезни. Таким образом, произошло значительное расширение знаний в области фундаментальной паркинсонологии. Сегодня вектор развития медицины направлен на разработку доклинической ДНК-диагностики и внедрение превентивной терапии, которые позволили бы выявить латентную фазу БП и замедлить (если не остановить) процесс нейродегенерации.

Литература

1. Lees, A.J., Hardy, J., Revesz, T. Parkinson's disease // *Lancet*. Elsevier Ltd. – 2009. – Т. 373, – Vol. 9680. – P. 2055-2066.
2. Левин, О.С., Федорова, Н.В. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – М.: МЕДПресс-информ, 2012. – 352 с.
3. Иллариошкин, С.Н. Этиология болезни Паркинсона: новые представления и новые вызовы / С.Н. Иллариошкин // *Материалы III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. – М., 2014. – С. 5-13.
4. Schapira, A.H., Jenner, P. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2011. – Т. 26. – Vol. 6. – P. 1049-1055.
5. Shadrina, M.I., Slominsky, P.A., Limborska, S.A. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's Disease // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 1st ed. Elsevier Inc. – 2010. – Т. 281. – Vol. 10. – P. 229-266.
6. Wider, C., Ross, O.A., Wszolek, Z.K. Genetics of Parkinson disease and essential tremor // *Curr. Opin. Neurol.* – 2010. – Т. 23. – Vol. January 2016. – P. 388-393.
7. Левин, О.С., Шиндряева, Н.Н., Докладина, Л.В. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона / О.С. Левин, Н.Н. Шиндряева, Л.В. Докладина // *Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра*. – М., 2013. – С. 41-52.
8. Schiesling, C. et al. Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2008. – Т. 34. – Vol. 3. – P. 255-271.
9. Polymeropoulos, M.H. Mutation in the Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease // *Science*. – 1997. – Т. 276. – Vol. 5321. – P. 2045-2047.
10. Corti, O., Lesage, S., Brice, A. What Genetics tells us about the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease // *Physiol. Rev.* – 2011. – Т. 91. – Vol. 4. – P. 1161-1218.
11. Wider, C., Foroud, T., Wszolek, Z.K. Clinical implications of gene discovery in Parkinson's disease and parkinsonism // *Mov. Disord.* – 2010. – Т. 25. – Vol. 1. – P. 15-20.
12. Шнайдер, Н.А., Сапронова, М.Р. Генетика болезни Паркинсона / Н.А. Шнайдер, М.Р. Сапронова. – Красноярск: "Копирка", 2013. – 108 с.
13. Oliveira, S.A. et al. Parkin mutations and susceptibility alleles in late – onset Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 2003. – Т. 53. – Vol. 5. – P. 624-629.
14. Lesage, S., Brice, A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 48-59.
15. Tan, L.C.S. Epidemiology of Parkinson's disease // *Neurol. Asia*. – 2013. – Т. 18. – Vol. 3. – P. 231-238.
16. Van Den Eeden S.K. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Т. 157. – Vol. 11. – P. 1015-1022.
17. Fahn, S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 991. – P. 1-14.

18. Rodriguez, M. et al. Parkinson's disease as a result of aging // *Aging Cell*. – 2015. – P. 1-16.
19. Baldereschi, M. et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 1358-1363.
20. Taylor, K.S.M., Cook, J.A., Counsell, C.E. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 78. – P. 905-906.
21. Mizuno, Y. et al. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2008. – Vol. 363. – P. 2215-2227.
22. Van der Mark M. et al. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results // *Environ. Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120 (3). – P. 340-347.
23. Meredith, G.E.G.E., Sonsalla, P.K.P.K., Chesselet, M.F.M. Animal Models of Parkinson's Disease Progression // *Acta Neuropathol.* – 2008. – T. 115. – Vol. 4. – P. 385-398.
24. De Lau, L.M., Breteler, M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 525-535.
25. Goldman, S.M. et al. Head injury, alpha-synuclein Rep1, and Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 71 (1). – P. 40-48.
26. Quik, M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease // *Trends Neurosci.* – 2004. – T. 27. – Vol. 9. – P. 561-568.
27. Costa, J. et al. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J. Alzheimers. Dis.* – 2010. – Vol. 20. Suppl 1. – P. 221-238.
28. Xu, Q. et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75. – P. 341-348.
29. Singleton, A.B. The genetics of Parkinson's disease. – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 14-23.
30. Ciechanover, A., Brundin, P. The ubiquitin proteasome system in neurodegenerative diseases: sometimes the chicken, sometimes the egg // *Neuron*. 2003. – Vol. 40 (2). – P. 427-446.
31. Rubinsztein, D.C. The roles of intracellular protein – degradation pathways in neurodegeneration // *Nature*. – 2006. – T. 443. – Vol. 7113. – P. 780-786.
32. Keeney, P.M. et al. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled // *J. Neurosci.* – 2006. – T. 26. – Vol. 19. – P. 5256-5264.
33. Subramaniam, S.R., Chesselet, M.-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease // *Prog. Neurobiol.* – 2014. – P. 17-32.

References

1. Lees A.J., Hardy J., Revesz T. Parkinson's disease // *Lancet*. Elsevier Ltd. – 2009. – T. 373, – Vol. 9680. – P. 2055-2066.
2. Levin O.S., Fedorova N.V. Bolezn' Parkinsona. – M.: MEDPress-inform, 2012. – 352 s.
3. Illarionovskiy S.N. Jetiologija bolezni Parkinsona: novye predstavlenija i novye vyzovy // *Materialy III Nacional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstrojstvam dvizhenij*. – M., 2014. – S. 5-13.
4. Schapira A.H., Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2011. – T. 26, – Vol. 6. – P. 1049-1055.
5. Shadrina M.I., Slominsky P. a., Limborska S. a. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's Disease // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 1st ed. Elsevier Inc. – 2010. – T. 281, – Vol. 10. – P. 229-266.
6. Wider C., Ross O. a., Wszolek Z.K. Genetics of Parkinson disease and essential tremor // *Curr. Opin. Neurol.* – 2010. – T. 23, – Vol. January 2016. – P. 388-393.
7. Levin O.S., Shindrijaeva N.N., Dokladina L.V. Klinicheskaja jepidemiologija bolezni Parkinsona // *Jekstrapiramidnye rasstrojstva vchera, segodnja, zavtra*. – M., 2013. – S. 41-52.
8. Schiesling C. et al. Review: Familial Parkinson's disease – genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2008. – T. 34, – Vol. 3. – P. 255-271.
9. Polymeropoulos M.H. Mutation in the -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease // *Science*. – 1997. – T. 276, – Vol. 5321. – P. 2045-2047.
10. Corti O., Lesage S., Brice A. What Genetics Tells us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease // *Physiol. Rev.* – 2011. – T. 91, – Vol. 4. – P. 1161-1218.
11. Wider C., Foroud T., Wszolek Z.K. Clinical implications of gene discovery in Parkinson's disease and parkinsonism // *Mov. Disord.* – 2010. – T. 25, – Vol. 1. – P. 15-20.
12. Shnajder N.A., Saponova M.R. Genetika bolezni Parkinsona. – Krasnojarsk: "Kopirka", 2013. – 108 s.
13. Oliveira S.A. et al. Parkin mutations and susceptibility alleles in late-onset Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 2003. – T. 53, – Vol. 5. – P. 624-629.

14. Lesage S., Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 48-59.
15. Tan L.C.S. Epidemiology of Parkinson's disease // *Neurol. Asia.* – 2013. – Т. 18, – Vol. 3. – P. 231-238.
16. Van Den Eeden S.K. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Т. 157, – Vol. 11. – P. 1015-1022.
17. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 991. – P. 1-14.
18. Rodriguez M. et al. Parkinson's disease as a result of aging // *Aging Cell.* – 2015. – P. 1–16.
19. Baldereschi M. et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55. – P. 1358-1363.
20. Taylor K.S.M., Cook J. a, Counsell C.E. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 78. – P. 905-906.
21. Mizuno Y. et al. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2008. – Vol. 363. – P. 2215-2227.
22. Van der Mark M. et al. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results // *Environ. Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120 (3). – P. 340-347.
23. Meredith G.E.G.E., Sonsalla P.K.P.K., Chesselet M.F.M. Animal Models of Parkinson's Disease Progression // *Acta Neuropathol.* – 2008. – Т. 115, – Vol. 4. – P. 385-398.
24. De Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 525-535.
25. Goldman S.M. et al. Head injury, alpha-synuclein Rep1, and Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 71 (1). – P. 40-48.
26. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease // *Trends Neurosci.* – 2004. – Т. 27, – Vol. 9. – P. 561-568.
27. Costa J. et al. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J. Alzheimers. Dis.* – 2010. – Vol. 20, Suppl 1. – P. 221-238.
28. Xu Q. et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75. – P. 341-348.
29. Singleton A.B. The genetics of Parkinson's disease. – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 14-23.
30. Ciechanover A., Brundin P. The ubiquitin proteasome system in neurodegenerative diseases: sometimes the chicken, sometimes the egg. // *Neuron.* 2003. – Vol. 40 (2). – P. 427-446.
31. Rubinsztein D.C. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration // *Nature.* – 2006. – Т. 443, – Vol. 7113. – P. 780-786.
32. Keeney P.M. et al. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled // *J. Neurosci.* – 2006. – Т. 26, – Vol. 19. – P. 5256-5264.
33. Subramaniam S.R., Chesselet M.-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease // *Prog. Neurobiol.* – 2014. – P. 17-32.