

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-183-194>

Болезнь Паркинсона: эпидемиология и патогенез

© Д.А. Борозденко, В.И. Богородова, Н.М. Киселева, Вад.В. Негребецкий

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

В обзоре представлены данные об этиологии, эпидемиологии и патогенезе болезни Паркинсона, полученные из баз данных NCBI (National Center for Biotechnology Information), eLibrary, CyberLeninka, монографий, учебников. Описаны распространенность, классификация, генетическая вариабельность, основные звенья патогенеза и новые возможные механизмы развития болезни. Рассматривается как классическая болезнь Паркинсона, так и вариабельные проявления паркинсонизма. Описаны факторы, способствующие прогрессированию болезни и тормозящие ее развитие. Приведены основные гипотезы патогенетических механизмов развития болезни Паркинсона: патологии фолдинга белка, митохондриальная недостаточность, нарушения систем очистки белка, нейровоспаление и патология связи кишечник-мозг.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; лекарственный паркинсонизм; тельца Леви; нейровоспаление; нейродегенерация.

Как цитировать:

Борозденко Д.А., Богородова В.И., Киселева Н.М., Негребецкий Вад.В. Болезнь Паркинсона: эпидемиология и патогенез. *Российский медицинский журнал*. 2021. Т. 27, № 2. С. 183–194.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-183-194>

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-183-194>

Parkinson's disease: epidemiology and pathogenesis

© Denis A. Borozdenko, Vladislava I. Bogorodova, Nina M. Kiseleva, Vadim V. Negrebetsky

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

This review presents data on the etiology, epidemiology, and pathogenesis of Parkinson's disease from National Center for Biotechnology Information (NCBI), eLibrary, CyberLeninka, and from monographs and textbooks. The prevalence, classification, genetic variability, main pathogenetic links, and potential disease development mechanisms are described. Both classic Parkinson's disease and variable manifestations of parkinsonism are considered. The factors that contribute to disease progression and inhibit its development are described. The main hypotheses of the pathogenetic mechanisms of Parkinson's disease are presented. These are protein misfolding, mitochondrial dysfunction, impaired protein purification systems, neuroinflammation, and pathology of the gut-brain axis.

Keywords: Parkinson's disease; drug-induced parkinsonism; Lewy bodies; neuroinflammation; neurodegeneration.

To cite this article:

Borozdenko DA, Bogorodova VI, Kiseleva NM, Negrebetsky VadV. Parkinson's disease: epidemiology and pathogenesis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2021;27(2):183–194.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2021-27-2-183-194>

Received: 12.02.2021

Accepted: 26.02.2021

Published: 01.06.2021

С увеличением продолжительности жизни растет и количество связанных со старением недугов, в том числе нейродегенеративных заболеваний. К этой группе заболеваний относятся боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (БП). В настоящее время в мире насчитывается более чем 6,2 млн человек, страдающих болезнью Паркинсона (табл. 1). Данное заболевание занимает второе место среди патологий центральной нервной системы [1]. В России состоят на диспансерном учете около 210 тыс. пациентов, страдающих БП [2].

Классическая БП — это нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гипокинетическим синдромом, который вызван потерей дофаминергических нейронов из черной субстанции из-за накопления в них белка альфа-синуклеина. Существует ряд неврологических заболеваний, которые по симптоматике очень похожи на БП, их называют атипичным паркинсонизмом. Паркинсонизм может быть не только идиопатическим (болезнь Паркинсона), но и вторичным, приобретенным [3].

Клинические проявления паркинсонизма включают мышечную ригидность (в том числе и мимических мышц, так называемое «покерное лицо»), тремор по типу перекачивания пилюль (pill-rolling), проблемы с равновесием, шаркающую походку.

Все перечисленные нарушения наблюдается и при других состояниях, в основе которых лежит

повреждение nigrostriatalной дофаминергической системы. Подобные симптомы могут быть вызваны и фармакологически (лекарственный паркинсонизм), например, дофаминергическими антагонистами или токсинами, которые избирательно повреждают дофаминергические нейроны [4].

Предположительный диагноз БП может быть основан на наличии центральной триады паркинсонизма — тремора, ригидности, брадикинезии. Дифференциальный диагноз от атипичных форм может быть проведен с использованием пробы заместительной терапии дофамином: у пациентов с истинной БП наблюдается положительный ответ, а при других видах паркинсонизма коррекция симптоматики минимальна.

КЛАССИФИКАЦИЯ АТИПИЧНЫХ ФОРМ ПАРКИНСОНИЗМА ПО КЛИНИЧЕСКИМ И ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) синдром Стила–Ричардсона–Ольшевского. Это тауопатия, клинические признаки составляют триаду симптомов: 1) супрануклеарные нарушения зрения, 2) псевдобульбарный синдром (главным образом, дизартрия), 3) ригидность аксиальных мышц и дистония

Таблица 1. Распространенность болезни Паркинсона

Table 1. Prevalence of Parkinson's disease

Категория	Число больных болезнью Паркинсона	Источник
Общее число людей с болезнью Паркинсона в мире	6,2 млн	The Lancet Neurology. October 01, 2018
Общее число людей с болезнью Паркинсона в России	210 тыс.	Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость, 2016
Средний возраст начала заболевания	60 лет	NINDS, Parkinson's Disease: Hope Through Research
Процент пациентов с болезнью Паркинсона 60 лет и старше	1,5–2,0%	Sweeney P. Parkinson's Disease, 2017
Доля пациентов с болезнью Паркинсона 80 лет и старше	2%	Palfreman J. Brain Storms, 2015, p. 6
Процент пациентов с болезнью Паркинсона моложе 50 лет	4–15%	NINDS, Parkinson's Disease: Hope Through Research; Lieberman & McCall, p. 4; Фонд по борьбе с болезнью Паркинсона
Доля пациентов с болезнью Паркинсона 40 лет и моложе	До 10%	Lieberman N., McCall M. 100 Questions and Answers about Parkinson Disease, 2011
Время от начала заболевания до постановки диагноза	2–5 лет и более	Lieberman N., McCall M. 100 Questions and Answers about Parkinson Disease, 2011

мышц-разгибателей (в основном мышц шеи) [3]. Патология обычно проявляется нарушением балансировки туловища, неустойчивостью и падениями, прямой, «горделивой» походкой. По мере прогрессирования заболевания развиваются проблемы с контролем движения глаз и светобоязнь [5].

Тремор не характерен для этого заболевания или выражен минимально. Начало болезни приходится на период между 50 и 70 годами, у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин, приводит к летальному исходу в течение 5–7 лет от манифестации [4].

Кортикобазальная дегенерация (КБД). Представляет собой таупатию с экстрапирамидной ригидностью, дистонией, нарушениями равновесия и координации. Проявляется как у мужчин, так и женщин, чаще после 60 лет. Заболевание имеет неблагоприятный прогноз: средняя продолжительность жизни — 6 лет [6].

КБД и ПНП имеют много общих клинических и патологических особенностей, но при ПНП наблюдается большее скопление тау-содержащих веществ в стволе головного мозга и сером веществе, а при КБД — в коре головного мозга.

Множественная системная атрофия (МСА). Это спорадическое, прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, развивается у пациентов с 50–60-летнего возраста. Характеризуется различными сочетаниями вегетативной недостаточности, паркинсонизма и атаксии. У пациентов наблюдаются плохая координация, невнятная речь, проблемы с артериальным давлением, половая дисфункция, нарушения мочеиспускания. В отличие от других дегенеративных заболеваний, первичные патологические проявления при МСА характерны для глиальных клеток и связаны с дегенерацией клеток белого вещества [7].

Болезнь диффузных телец Леви (БДТЛ). Включает болезнь Паркинсона с деменцией (БПД) и деменцию с тельцами Леви (ДТЛ). В основе этих двух патологий лежит один и тот же механизм — агрегация альфа-синуклеина, но отличие заболеваний состоит в том, что отложение альфа-синуклеина происходит в разных отделах головного мозга, что дает разную клиническую картину. Важно правильно диагностировать ДТЛ, так как многие фармакологические схемы лечения для коррекции поведенческих и когнитивных симптомов при других формах деменции резко усугубляют проявления ДТЛ [8, 9].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Не всегда можно выявить точные причины развития БП у конкретного пациента. Предполагается участие генетических факторов, влияние внешней среды и процессов старения [10].

Исследования показывают, что генетические факторы играют важную роль в развитии заболевания, особенно у пациентов в возрасте до 50 лет. Генетические аномалии составляют 10–15% случаев. При наличии одного близкого родственника, страдающего БП, риск развития заболевания увеличивается в 2–2,5 раза, а при наличии двух — в 10 раз. В настоящее время описано 12 генетических локусов, связанных с первичным паркинсонизмом [11].

Помимо генетических аспектов на развитие болезни влияет ряд других факторов.

Негативные факторы

1. Возраст. Риск манифестации заболевания увеличивается после 60 лет на 45%. Патоморфологически нормальное старение сопровождается уменьшением числа нейронов черной субстанции и наличием в них телец Леви. Старению также сопутствуют нейрохимические изменения в стриатуме: снижение содержания дофамина и фермента тирозингидроксилазы, а также уменьшение числа дофаминовых рецепторов [12].

2. Онкологические заболевания. Показано, что меланома связана с повышением риска развития болезни Паркинсона на 44% [13].

3. Ожирение. В большинстве исследований не было обнаружено связи между индексом массы тела (ИМТ) и риском развития БП. Исключение составляет проведенное в Финляндии исследование, которое показало, что избыточный вес или ожирение (ИМТ ≥ 30) — факторы риска развития БП. Обнаружен повышенный риск БП среди лиц с большой толщиной кожных складок трицепсов или значительным соотношением величины талии к бедрам [14]. Представленные в литературе данные позволяют предположить, что распределение жира может быть лучшим показателем риска БП, чем общая масса тела [15].

4. Сахарный диабет 2 типа. Значительное увеличение риска болезни Паркинсона наблюдается среди лиц с диабетом 2 типа [16]. Диабет и БП могут иметь общие клеточные механизмы: митохондриальную дисфункцию и недостаточную экспрессию транскрипционного регулятора (PPAR γ coactivator 1 α) [17].

5. Алкоголь. В исследовании, включившем более 1000 случаев БП, злоупотребление алкоголем было связано с повышенным риском развития болезни Паркинсона [18]. Вместе с тем результаты большинства исследований указывают на умеренное снижение риска БП среди пьющих людей по сравнению с непьющими [19].

6. Метамфетамин и амфетамин. Благодаря связи с пресинаптическим транспортером дофамина указанные препараты увеличивают внеклеточную концентрацию дофамина, повреждая дофаминергические нейроны в черной субстанции [20].

7. Заместительная гормонотерапия в период менопаузы. Риск смерти от БП был на 33% выше у женщин,

принимающих эстрогены в постменопаузе, по сравнению с не принимавшими их женщинами [21].

8. Токсины. Повреждают базальные ганглии и/или черную субстанцию, приводят к неврологическим расстройствам, в том числе имеющим паркинсонические признаки. Такой известный токсин, как гептохлорэпиксид, был обнаружен в молоке. Было выдвинуто предположение, что загрязнение организма человека этим веществом может быть связано с риском развития БП [22]. Воздействие пестицидов увеличивает риск развития БП, но остается неустановленным риск, связанный с конкретными соединениями [23].

9. Черепно-мозговая травма может привести к нарушению гематоэнцефалического барьера, длительному воспалению мозга, нарушению функции митохондрий, увеличению высвобождения глутамата и накоплению альфа-синуклеина в головном мозге, что способствует увеличению частоты развития БП [24].

Протекторные факторы

1. Табак. Низкий риск развития болезни Паркинсона среди курильщиков табака, а также у потребителей бездымного табака был выявлен в нескольких перспективных исследованиях. Потенциальный терапевтический эффект никотина, нейропротектора в животных моделях БП исследуется в рандомизированном исследовании у пациентов с болезнью Паркинсона с ранней манифестацией, однако роль других компонентов табака не может быть исключена [25].

2. Кофе. Более низкий риск БП среди пьющих кофе по сравнению с непьющими, по-видимому, связан с действием кофеина. Хотя кофеин является наиболее эффективным компонентом кофе, другие вещества (например, кафестол) также могут вносить свой вклад в нейропротекцию [26].

3. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Дегенерация нейронов при БП сопровождается значительным глиальным ответом: активацией микроглии и нейровоспалительными реакциями. НПВП способствуют задержке или предотвращению развития БП путем подавления провоспалительных реакций микроглии [27].

4. Диета. Результаты исследования показывают, что потребление фруктов, овощей и рыбы было связано со снижением риска развития БП. Некоторые специалисты рекомендуют средиземноморскую диету [28].

Таким образом, БП в большинстве случаев является мультифакторным заболеванием, в механизмах развития которого большое значение может иметь как наследственная предрасположенность, так и внешние воздействия (рис. 1) [10].

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В патогенезе БП также остается много не решенных вопросов. Известно, что ключевым процессом, приводящим к гибели нейронов, является накопление в них телец Леви, состоящих из белка альфа-синуклеина, который в норме присутствует в пресинаптических окончаниях нейронов. Накопление телец Леви может играть как патогенетическую роль, непосредственно вызывая БП, так и защитную роль, предупреждая тяжелые последствия диффузного распространения белка.

Помимо этого, в патогенезе задействован целый ряд других механизмов: нарушение систем очистки белка, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление, нарушения связи кишечник-мозг. Однако связь между этими путями остается неясной.

Ключевые гипотезы в патогенезе болезни Паркинсона

1. Дефекты свертывания белков. Это существенная проблема во всех клетках, более четвертой части всех синтезируемых полипептидов разрушается ферментативными системами клетки из-за их неверного фолдинга. В отдельных случаях дефектный фолдинг вызывает или способствует развитию заболеваний. Так, сахарный диабет 2 типа, болезнь Альцгеймера и БП связаны с нарушением фолдинга белка, который превращается в нерастворимое внеклеточное амилоидное волокно [29].

2. Митохондриальные нарушения. В настоящее время считается, что митохондриальная дисфункция является ключевым элементом в патогенезе как идиопатической, так и семейной БП. Исследование мозга пациентов с БП показало дефицит митохондриального комплекса-I, который является важным компонентом цепи переноса электронов. Была установлена прямая связь между митохондриальной дисфункцией и БП [30].

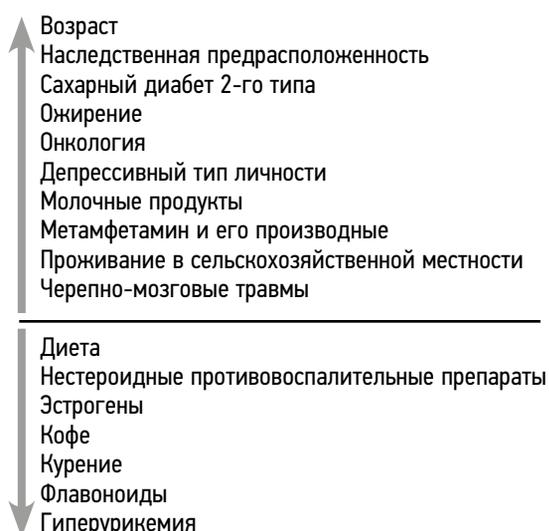


Рис. 1. Факторы, влияющие на риск развития болезни Паркинсона.

Figure 1. Risk factors of Parkinson's disease.

Еще одним важным фактом, указывающим на роль митохондрий в патогенезе БП, является участие генов, обуславливающих наследственную передачу БП (PINK1, PARK2 и PARK6), в удалении дисфункциональных митохондрий [31].

Альфа-синуклеин сам по себе может нарушать функцию митохондрий, взаимодействуя с митохондриальной мембраной и накапливаясь внутри органелл, что приводит к повреждению комплекса-I, митохондриальной дисфункции и усилению окислительного стресса [32, 33].

Альтернативный взгляд на проблему представили А.К. Reeve и соавт. (2018), описав иной механизм митохондриальной дисфункции [34]. При БП количество митохондрий было повышено внутри аксонов, митохондрии экспрессировали более высокие уровни ключевых белков электронной транспортной цепи по сравнению со здоровыми клетками. В норме в синапсах митохондриальные белки не обнаруживали, а при БП наблюдали продукты экспрессии митохондрий [35]. Это свидетельствует о том, что нейроны могут пытаться поддерживать митохондриальные популяции в оставшихся аксонах и синапсах при болезни Паркинсона, чтобы облегчить непрерывную нервную передачу, тем самым увеличивая окислительное повреждение [36].

3. Поражения системы очистки белка. В клетках существуют две центральные системы очистки, ответственные за удаление «сломанных» белков: убиквитин-протеасомная система (УПС) и аутофагально-лизосомальная система (АЛС). УПС в первую очередь отвечает за расщепление аномальных белков, «помечая» их убиквитином и транспортируя их в протеасому для расщепления [37]. АЛС — это система прижизненного ферментативного лизосомального расщепления для поддержания клеточного и энергетического гомеостаза [38].

Контроль за правильным синтезом и упаковкой альфа-синуклеина осуществляется с использованием как УПС, так и АЛС. Повреждение каждой из них способно привести к накоплению дефектных белков, в частности неправильно свернутого альфа-синуклеина [39].

3.1. Убиквитин-протеасомная система. Протеасомные нарушения являются общим признаком многих нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся аномальным накоплением белка [40]. Впервые при БП нарушения в УПС показали К.С. McNaught и соавт. (2001), продемонстрировав снижение каталитической активности УПС в черной субстанции по сравнению со здоровым мозгом [41]. Результаты генетических исследований подтверждают наблюдаемые эффекты: так, два гена PARK кодируют белки, участвующие в функции УПС [42]. Данные подтверждены в модели БП на животных: мартышки, которым вводили токсин МРТР, имели пониженную активность ферментов УПС [43]. Исследования показывают, что дисфункция УПС может привести к гибели нейрональных клеток, обеспечивая тем самым потенциальный патогенетический механизм развития БП [44].

3.2. Аутофагально-лизосомальная система. При болезни Паркинсона часто нарушается аутофагально-лизосомальная система, многочисленные лизосомальные и аутофагические ферменты не функционируют или их синтез резко снижен. В нейронах черной субстанции при БП повышены уровни маркера аутофагосомы LC3-II, что свидетельствует о накоплении аутофагических вакуолей [45].

Участие АЛС в патогенезе БП подтверждается и генетически: выявлены точечные мутации в гене лизосомального белка АТР13А2 (PARK9), приводящие к аутосомно-рецессивному атипичному паркинсоническому синдрому, который известен как синдром Куфора–Ракеба [46]. Точечные мутации в двух генах PARK ухудшают их функцию и запускают апоптоз митохондрий [47].

4. Нейровоспаление. Нейровоспалительные реакции — одна из основ патогенеза БП, однако однозначное мнение, первично нейровоспаление для нейродегенерации или является следствием других патологических процессов, в научном сообществе пока отсутствует. При БП в ликворе и в черной субстанции значительно повышаются уровни комплемента и цитокинов (ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6 и ФНО). Усиливается активность Т-клеток в периферической крови, спинномозговой жидкости и веществе мозга больных [48]. Показано, что аутоиммунный механизм играет определенную роль в этиопатогенезе БП. У больных БП было выявлено несколько аутоантител, направленных на меланин, альфа-синуклеин и ганглиозид GM1 [49–51]. На ранних стадиях БП на позитронно-эмиссионной томографии пациентов выявлено повышение активации микроглии в стволе головного мозга, базальных ганглиях и лобно-височной коре по сравнению со здоровыми людьми [52].

В экспериментальных моделях БП на грызунах показано, что ингибирование активации микроглии приводило к значительному снижению гибели клеток дофаминовых нейронов в черной субстанции. Эти наблюдения подтверждают гипотезу, что индуцированные микроглией воспалительные процессы могут способствовать дегенерации дофаминергических нейронов и тем самым запускать или усиливать клинические проявления паркинсонизма [53–55].

О важной роли системного воспаления в патогенезе свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования о снижении риска развития БП при регулярном применении НПВП ибупрофена [56, 57].

5. Нарушения связи кишечник — мозг. J. Horsager и соавт. (2020) выдвинули гипотезу о патогенезе БП, объясняющую различия в развитии клинической симптоматики паркинсонизма [58]. Обнаружено, что при одинаковых клинических и неврологических показателях степень повреждения нервных клеток различается. У части пациентов больше страдают нейроны головного мозга, у других — кишечника и сердца. Исследователи предложили разделить БП на два типа по виду

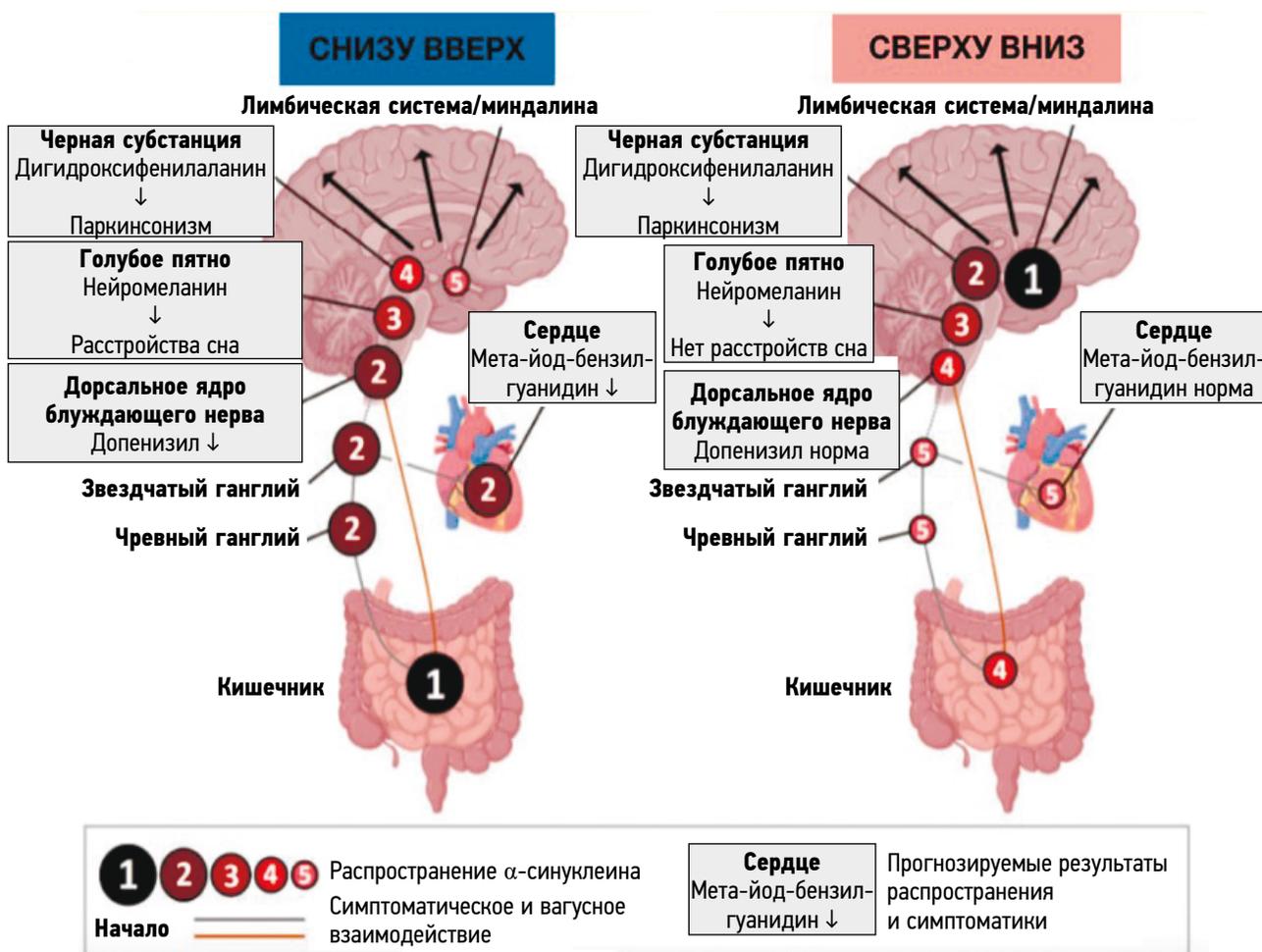


Рис. 2. Модели развития двух типов болезни Паркинсона [58].
Figure 2. Models for the development of two types of Parkinson's disease [58].

развития: «сверху вниз», т. е. от головного мозга к периферии, или, наоборот, «снизу вверх» (рис. 2). В том месте, где начинают накапливаться патологический альфа-синуклеин и формироваться тельца Леви, соответственно, и проявляются ранние признаки болезни. Первые скопления альфа-синуклеина появляются в кишечнике, откуда он проникает в блуждающий нерв, а по нему движется в сторону головного мозга, заставляя «здоровые» молекулы альфа-синуклеина менять конформацию и примыкать к уже сформированным клубкам [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание современной этиологии, классификации и основ патогенеза болезни Паркинсона позволит комплексно взглянуть на проблему и соединить пока что разрозненные звенья патогенеза, выдвинуть новые гипотезы. Интересна связь генетических факторов, энергетической недостаточности и нейровоспаления, по нашему мнению, именно на стыке этих патологических процессов возможен дальнейший поиск фундаментальных причин развития болезни. Данные, представленные в обзоре,

помогут в разработке дизайна новых доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов в этой области, которые смогут улучшить качество жизни людей с БП или полностью излечить недуг.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова на 2021–2023 гг., № гос. регистрации НИР АААА-А18-118051590108-1.

Funding source. The work was performed within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education N.I. Pirogov for 2021–2023, state number registration R&D АААА-А18-118051590108-1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.А. Борозденко, В.И. Богородова — написание обзора; Н.М. Киселева, В.В. Негребецкий — научное редактирование.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation

of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Author contributions: D.A. Borozdenko, V.I. Bogorodova, text writing; N.M. Kiseleva, V.V. Negrebetsky, text editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Feigin V.L., Nichols E., Alam T., et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Neurol.* 2017. Vol. 16, N 11. P. 877–897.
- Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016. Т. 12, № 3. С. 379–384.
- Голубев В.Л. Атипичный паркинсонизм // *Медицинский Совет.* 2015. № 10. С. 45–49.
- Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins. *Pathologic Basis of Disease.* 9th Edition. United States: Saunders, 2015.
- Vaughan C.L., Goetz C.G. Progressive Supranuclear Palsy. In: RB Daroff, MJ Aminoff, editors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences.* 2014. P. 987–988.
doi: 10.1016/B978-0-12-385157-4.00031-2
- Saranza G.M., Whitwell J.L., Kovacs G.G., Lang A.E. Corticobasal degeneration // *Int Rev Neurobiol.* 2019. Vol. 149. P. 87–136.
doi: 10.1016/bs.irn.2019.10.014
- Fanciulli A., Stankovic I., Krismer F. et al. Multiple system atrophy // *International review of neurobiology.* 2019. N 149. P. 137–192.
- Walker Z., Possin K.L., Boeve B.F., Aarsland D. Lewy body dementias // *Lancet.* 2015. N 386. P. 1683–1697.
doi: 10.1016/S0140-6736(15)00462-6
- Sanford A.M. Lewy Body Dementia // *Clin Geriatr Med.* 2018. Vol. 34, N 4. P. 603–615. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007
- Brudek T. Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease // *J Parkinsons Dis.* 2019. Vol. 9, N s2. P. S331–S344.
doi: 10.3233/JPD-191729
- Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона.* М.: МЕД-пресс-информ, 2019.
- Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. *Болезни нервной системы.* М.: Медицина, 2001.
- Wirdefeldt K., Weibull C.E., Chen H., et al. Parkinson's disease and cancer: A register-based family study // *Am J Epidemiol.* 2014. Vol. 179, N 1. P. 85–94. doi: 10.1093/aje/kwt232
- Hu G., Jousilahti P., Nissinen A., et al. Body mass index and the risk of Parkinson disease // *Neurology.* 2006. Vol. 67, N 11. P. 1955–1959.
doi: 10.1212/01.wnl.0000247052.18422.e5
- Abbott R.D., Ross G.W., White L.R., et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease // *Neurology.* 2002. Vol. 59, N 7. P. 1051–1057. doi: 10.1212/wnl.59.7.1051
- Kim S.C., Liu J., Solomon D.H. Risk of incident diabetes in patients with gout: a cohort study // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67, N 1. P. 273–280. doi: 10.1002/art.38918
- Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2004. Vol. 350, N 7. P. 664–671.
doi: 10.1056/NEJMoa031314.
- Eriksson A.K., Lofving S., Callaghan R.C., Allebeck P. Alcohol use disorders and risk of Parkinson's disease: findings from a Swedish national cohort study 1972–2008 // *BMC Neurol.* 2013. Vol. 13. P. 190. doi: 10.1186/1471-2377-13-190.
- Zhang D., Jiang H., Xie J. Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of observational studies // *Mov Disord.* 2014. Vol. 29, N 6. P. 819–822.
doi: 10.1002/mds.25863.
- Curtin K., Fleckenstein A.E., Robison R.J., et al. Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: a population-based assessment // *Drug and Alcohol Dependence.* 2015. Vol. 146. P. 30–38.
doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.10.027
- Ascherio A., Schwarzschild M.A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention // *The Lancet Neurology.* 2016. Vol. 15, N 12. P. 1257–1272.
doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // *New England Journal of Medicine.* 2004. Vol. 350, N 11. P. 1093–1103.
doi: 10.1056/NEJMoa035700
- Tanner C.M., Kamel F., Ross G.W., et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease // *Environmental Health Perspectives.* 2011. Vol. 119, N 6. P. 866–872. doi: 10.1289/ehp.1002839
- Marras C., Hincapié C.A., Kristman V.L., et al. Systematic review of the risk of Parkinson's disease after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2014. Vol. 95, N 3. P. S238–S244. doi: 10.1016/j.apmr.2013.08.298
- Quik M., O'Neill M., Perez X.A. Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model // *Trends in Pharmacological Sciences.* 2007. Vol. 28, N 5. P. 229–235.
doi: 10.1016/j.tips.2007.03.001
- Trinh K., Andrews L., Krause J., et al. Decaffeinated coffee and nicotine-free tobacco provide neuroprotection in *Drosophila* models of Parkinson's disease through an NRF2-dependent mechanism // *Journal of Neuroscience.* 2010. Vol. 30, N 16. P. 5525–5532.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.4777-09.2010
- Postuma R.B., Lang A.E., Munhoz R.P., et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial // *Neurology.* 2012. Vol. 79, N 7. P. 651–658.
doi: 10.1212/WNL.0b013e318263570d

28. Chen H., Zhang S.M., Hernán M.A., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease // *Archives of Neurology*. 2003. Vol. 60, N 8. P. 1059–1064. doi: 10.1001/archneur.60.8.1059
29. Phillips M.C., Murtagh D.K., Gilbertson L.J., et al. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial // *Movement Disorders*. 2018. Vol. 33, N 8. P. 1306–1314. doi: 10.1002/mds.27390
30. Nelson D.L., Lehninger A.L., Cox M.M. Principles of Biochemistry, 7th Edition // North American Edition. 2017. P. 430–436.
31. Kouli A., Torsney K.M., Kuan W.L. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis // Exon Publications. 2018. P. 3–26. doi: 10.17305/bjms.2020.5181
32. Vickers N.J. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? // *Current Biology*. 2017. Vol. 27, N 14. P. R713–R715. doi: 10.1016/j.cub.2017.05.064
33. Devi L., Raghavendran V., Prabhu B.M., et al. Mitochondrial import and accumulation of α -synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain // *Journal of Biological Chemistry*. 2008. Vol. 283, N 14. P. 9089–9100. doi: 10.1074/jbc.M710012200
34. Luth E.S., Stavrovskaya I.G., Bartels T., et al. Soluble, prefibrillar α -synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca^{2+} -induced mitochondrial dysfunction // *Journal of Biological Chemistry*. 2014. Vol. 289, N 31. P. 21490–21507. doi: 10.1074/jbc.M113.545749
35. Briston T., Hicks A.R. Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative proteinopathies: mechanisms and prospects for therapeutic intervention // *Biochemical Society Transactions*. 2018. Vol. 46, N 4. P. 829–842. doi: 10.1042/BST20180025
36. Bender A., Krishnan K.J., Morris C.M., et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease // *Nature Genetics*. 2006. Vol. 38, N 5. P. 515–517. doi: 10.1038/ng1769
37. Reeve A.K., Grady J.P., Cosgrave E.M., et al. Mitochondrial dysfunction within the synapses of substantia nigra neurons in Parkinson's disease // *NPJ Parkinson's Disease*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 9. doi: 10.1038/s41531-018-0044-6
38. Pan T., Kondo S., Le W., Jankovic J. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease // *Brain*. 2008. Vol. 131, N 8. P. 1969–1978. doi: 10.1093/brain/awm318
39. Seth A.K., Barrett A.B., Barnett L. Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging // *Journal of Neuroscience*. 2015. Vol. 35, N 8. P. 3293–3297. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4399-14.2015
40. McKinnon C., Tabrizi S.J. The ubiquitin-proteasome system in neurodegeneration // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014. Vol. 21, N 17. P. 2302–2321. doi: 10.1089/ars.2013.5802
41. McNaught K.S., Jenner P. Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease // *Neuroscience Letters*. 2001. Vol. 297, N 3. P. 191–194. doi: 10.1016/S0304-3940(00)01701-8
42. Nishikawa K., Li H., Kawamura R., et al. Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003. Vol. 304, N 1. P. 176–183. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00555-2
43. Zeng B.Y., Irvani M.M., Lin S.T., et al. MPTP treatment of common marmosets impairs proteasomal enzyme activity and decreases expression of structural and regulatory elements of the 26S proteasome // *European Journal of Neuroscience*. 2006. Vol. 23, N 7. P. 1766–1774. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04718.x
44. Bedford L., Hay D., Devoy A., et al. Depletion of 26S proteasomes in mouse brain neurons causes neurodegeneration and Lewy-like inclusions resembling human pale bodies // *Journal of Neuroscience*. 2008. Vol. 28, N 33. P. 8189–8198. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2218-08.2008
45. Tanji K., Mori F., Kakita A., et al. Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease // *Neurobiol Dis*. 2011. Vol. 43, N 3. P. 690–697. doi: 10.1016/j.nbd.2011.05.022
46. Williams D.R., Hadeed A., al-Din A.S., et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia // *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005. Vol. 20, N 10. P. 1264–1271. doi: 10.1002/mds.20511
47. Pickrell A.M., Youle R.J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease // *Neuron*. 2015. Vol. 85, N 2. P. 257–273. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.007
48. Liu B., Gao H.M., Hong J.S. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation // *Environmental Health Perspectives*. 2003. Vol. 111, N 8. P. 1065–1073. doi: 10.1289/ehp.6361
49. Benkler M., Agmon-Levin N., Hassin-Baer S., et al. Immunology, autoimmunity, and autoantibodies in Parkinson's disease // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2012. Vol. 42, N 2. P. 164–171. doi: 10.1007/s12016-010-8242-y
50. Double K.L., Rowe D.B., Carew-Jones F.M., et al. Anti-melanin antibodies are increased in sera in Parkinson's disease // *Experimental Neurology*. 2009. Vol. 217, N 2. P. 297–301. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.002
51. Papachroni K.K., Ninkina N., Papapanagiotou A., et al. Autoantibodies to alpha-synuclein in inherited Parkinson's disease // *Journal of Neurochemistry*. 2007. Vol. 101, N 3. P. 749–756. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04365.x
52. Hunot S., Dugas N., Faucheux B., et al. Fc ϵ R1/CD23 is expressed in Parkinson's disease and induces, in vitro, production of nitric oxide and tumor necrosis factor- α in glial cells // *Journal of Neuroscience*. 1999. Vol. 19, N 9. P. 3440–3447. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-09-03440
53. Loeffler D.A., Camp D.M., Conant S.B. Complement activation in the Parkinson's disease substantia nigra: an immunocytochemical study // *Journal of Neuroinflammation*. 2006. Vol. 3, N 1. P. 1–8. doi: 10.1186/1742-2094-3-29
54. Hirsch E.C., Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? // *The Lancet Neurology*. 2009. Vol. 8, N 4. P. 382–397.
55. Edison P., Ahmed I., Fan Z., et al. Microglia, amyloid, and glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia // *Neuropsychopharmacology*. 2013. Vol. 38, N 6. P. 938–949. doi: 10.1038/npp.2012.255
56. Gao X., Chen H., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease // *Neurology*. 2011. Vol. 76, N 10. P. 863–869. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2d79
57. Williams-Gray C.H., Wijeyekoon R., Yarnall A.J., et al. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's

disease cohort (ICICLE-PD) // *Movement Disorders*. 2016. Vol. 31, N 7. P. 995–1003. doi: 10.1002/mds.26563

58. Horsager J., Andersen K.B., Knudsen K., et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study // *Brain*. 2020. Vol. 143, N 10. P. 3077–3088. doi: 10.1093/brain/awaa238

REFERENCES

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877–897.
2. Razdorskaya VV, Voskresenskaya ON, Yudina GK. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(3):379–384. (In Russ).
3. Golubev VL. Atypical parkinsonism. *Medical Advice*. 2015;(10):45–49. (in Russ)
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins. *Pathologic Basis of Disease. 9th Edition*. United States: Saunders; 2015.
5. Vaughan CL, Goetz CG. Progressive Supranuclear Palsy. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. 2014:987–988. doi: 10.1016/B978-0-12-385157-4.00031-2
6. Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, Lang AE. Corticobasal degeneration. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:87–136. doi: 10.1016/bs.irm.2019.10.014
7. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, et al. Multiple system atrophy. *International Review of Neurobiology*. 2019;149:137–192.
8. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet*. 2015;386:1683–1697.
9. Sanford AM. Lewy Body Dementia. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4):603–615. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007
10. Brudek T. Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2019;9:S331–S344. doi: 10.3233/JPD-191729
11. Levin OS, Fedorova NV. *Parkinson's disease*. Moscow: MEDpress-inform; 2019. (In Russ).
12. Yakhno NN, Shtul'mana DR. *Diseases of the nervous system*. Moscow: Medicine; 2001. (In Russ).
13. Wirdefeldt K, Weibull CE, Chen H, et al. Parkinson's disease and cancer: A register-based family study. *American Journal of Epidemiology*. 2014;179(1):85–94. doi: 10.1093/aje/kwt232
14. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, et al. Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67:1955–1959. doi: 10.1212/01.wnl.0000247052.18422.e5
15. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59(7):1051–1057. doi: 10.1212/wnl.59.7.1051
16. Kim SC, Liu J, Solomon DH. Risk of incident diabetes in patients with gout: a cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(1):273–280. doi: 10.1002/art.38918
17. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(7):664–671. doi: 10.1056/NEJMoa031314
18. Eriksson AK, Löfving S, Callaghan RC, Allebeck P. Alcohol use disorders and risk of Parkinson's disease: findings from a Swedish national cohort study 1972–2008. *BMC Neurology*. 2013;13(1):1–6.

59. Kim S., Kwon S.H., Kam T.I., et al. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease // *Neuron*. 2019. Vol. 103, N 4. P. 627–641. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.035

19. Zhang D, Jiang H, Xie J. Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis of observational studies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2014;29(6):819–822.
20. Curtin K, Fleckenstein AE, Robison RJ, et al. Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: a population-based assessment. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015;146:30–38. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.10.027
21. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*. 2016;15:1257–1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7
22. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:1093–1103. doi: 10.1056/NEJMoa035700
23. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119:866–872. doi: 10.1289/ehp.1002839
24. Marras C, Hincapié CA, Kristman VL, et al. Systematic review of the risk of Parkinson's disease after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014;95:S238–44. doi: 10.1016/j.apmr.2013.08.298
25. Quik M, O'Neill M, Perez XA. Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2007;28:229–235. doi: 10.1016/j.tips.2007.03.001
26. Trinh K, Andrews L, Krause J, et al. Decaffeinated coffee and nicotine-free tobacco provide neuroprotection in Drosophila models of Parkinson's disease through an NRF2-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(16):5525–5532. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4777-09.2010
27. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2012;79(7):651–658. doi: 10.1212/WNL.0b013e318263570d
28. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2003;60(8):1059–1064. doi: 10.1001/archneur.60.8.1059
29. Phillips MC, Murtagh DK, Gilbertson LJ, et al. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Movement Disorders*. 2018;33(8):1306–1314. doi: 10.1002/mds.27390
30. DL Nelson, AL Lehninger, MM Cox. Principles of Biochemistry, 7th Edition. *North American Edition*. 2017:430–436.
31. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. *Exon Publications*. 2018:3–26. doi: 10.17305/bjbm.2020.5181
32. Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current Biology*. 2017;27(14):R713–R715. doi: 10.1016/j.cub.2017.05.064

33. Devi L, Raghavendran V, Prabhu BM, et al. Mitochondrial import and accumulation of α -synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(14):9089–9100. doi: 10.1074/jbc.M710012200
34. Luth ES, Stavrovskaya IG, Bartels T, et al. Soluble, prefibrillar α -synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca^{2+} -induced mitochondrial dysfunction. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(31):21490–21507. doi: 10.1074/jbc.M113.545749
35. Briston T, Amy R Hicks. Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative proteinopathies: mechanisms and prospects for therapeutic intervention. *Biochemical Society Transactions*. 2018;46(4):829–842. doi: 10.1042/BST20180025
36. Bender A, Krishnan KJ, Morris CW et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nature Genetics*. 2006;38:515–517. doi: 10.1038/ng1769
37. Reeve AK, Grady JP, Cosgrave EM, et al. Mitochondrial dysfunction within the synapses of substantia nigra neurons in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*. 2018;4:9. doi: 10.1038/s41531-018-0044-6
38. Pan T, Kondo S, Le W, Jankovic J. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131:1969–1978. doi: 10.1093/brain/awm318
39. Seth AK, Barrett AB, Barnett L. Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(8):3293–3297. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4399-14.2015
40. McKinnon C, Tabrizi SJ. The ubiquitin-proteasome system in neurodegeneration. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;21(17):2302–2321. doi: 10.1089/ars.2013.5802
41. McNaught KS, Jenner P. Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 2001;297(3):191–194. doi: 10.1016/S0304-3940(00)01701-8
42. Nishikawa K, Li H, Kawamura R, et al. Alterations of structure and hydrolase activity of parkinsonism-associated human ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 variants. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;304(1):176–183. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00555-2
43. Zeng BY, Iravani MM, Lin ST, et al. MPTP treatment of common marmosets impairs proteasomal enzyme activity and decreases expression of structural and regulatory elements of the 26S proteasome. *European Journal of Neuroscience*. 2006;23(7):1766–1774. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04718.x
44. Bedford L, Hay D, Devoy A, et al. Depletion of 26S proteasomes in mouse brain neurons causes neurodegeneration and Lewy-like inclusions resembling human pale bodies. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(33):8189–8198. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2218-08.2008
45. Tanji K, Mori F, Kakita A, et al. Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease. *Neurobiology of Disease*. 2011.43(3):690–697. doi: 10.1016/j.nbd.2011.05.022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684337/>
46. Williams DR, Hadeed A, al Din AS, et al. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2005;20(10):1264–1271. doi: 10.1002/mds.20511
47. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*. 2015;85(2):257–273. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.007
48. Liu B, Gao HM, Hong JS. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environmental Health Perspectives*. 2003;111(8):1065–1073. doi: 10.1289/ehp.6361
49. Benkler M, Agmon-Levin N, Hassin-Baer S, et al. Immunology, autoimmunity, and autoantibodies in Parkinson's disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2012;42(2):164–171. doi: 10.1007/s12016-010-8242-y
50. Double KL, Rowe DB, Carew-Jones FM, et al. Anti-melanin antibodies are increased in sera in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2009;217(2):297–301. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.002
51. Papachroni KK, Ninkina N, Papapanagiotou A, et al. Autoantibodies to alpha-synuclein in inherited Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2007;101(3):749–756. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04365.x
52. Hunot S, Dugas N, Faucheux B, et al. Fc ϵ R2/CD23 is expressed in Parkinson's disease and induces, in vitro, production of nitric oxide and tumor necrosis factor- α in glial cells. *Journal of Neuroscience*. 1999;19(9):3440–7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-09-03440
53. Loeffler DA, Camp DM, Conant SB. Complement activation in the Parkinson's disease substantia nigra: an immunocytochemical study. *Journal of Neuroinflammation*. 2006;3(1):1–8. doi: 10.1186/1742-2094-3-29
54. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):382–397. doi: 10.1038/npp.2012.255
55. Edison P, Ahmed I, Fan Z, et al. Microglia, amyloid, and glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(6):938–949.
56. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2011;76(10):863–869. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2d79
57. Williams-Gray CH, Wijeyekoon R, Yarnall AJ, et al. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Movement Disorders*. 2016;31(7):995–1003. doi: 10.1002/mds.26563
58. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020;143(10):3077–3088. doi: 10.1093/brain/awaa238
59. Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron*. 2019;103(4):627–641. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.035

ОБ АВТОРАХ

***Борозденко Денис Андреевич;**

адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6797-9722>,
e-mail: borozdenko@phystech.edu

Богородова Владислава Игоревна;

e-mail: BogorodovaVI@yandex.ru

Киселева Нина Михайловна, д.б.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1754-9051>,
e-mail: kiseleva67@mail.ru

Негребецкий Вадим Витальевич, д.х.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-8942>,
e-mail: nmr_rsmu@yahoo.com

AUTHORS INFO

***Denis A. Borozdenko;**

address: 1 Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6797-9722>,
e-mail: borozdenko@phystech.edu

Vladislava I. Bogorodova;

e-mail: BogorodovaVI@yandex.ru

Nina M. Kiseleva, MD, Dr. Sci. (Biol.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1754-9051>,
e-mail: kiseleva67@mail.ru

Vadim V. Negrebetsky, MD, Cand. Sci. (Chem.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-8942>,
e-mail: nmr_rsmu@yahoo.com