

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХЕГАЙ ОЛЬГА ВИКТОРОВНА

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА ГАЛАНИНА НА МОТОРНЫЕ И НЕМОТОРНЫЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

14.01.11 – нервные болезни

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Селянина Наталия Васильевна

Пермь

2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА КАК МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (обзор литературы)	
1.1. Эпидемиологическая характеристика болезни Паркинсона.....	12
1.2. Болезнь Паркинсона – конформационная болезнь мозга.....	13
1.3. Молекулярно-биохимические основы болезни Паркинсона с точки зрения генно-средового взаимодействия и нейромедиаторного дисбаланса.....	15
1.4. Клинические проявления болезни Паркинсона.....	21
1.4.1. Предвестники заболевания.....	21
1.4.2. Двигательное ядро клинической картины.....	22
1.4.3. Немоторные проявления.....	24
1.5. Нейропептид галанин и его роль в физиологических и патологических процессах.....	27
1.5.1. Общие представления о свойствах галанина	27
1.5.2. Галанинергическая система.....	28
1.5.3. Роль галанина в патологии нервной системы.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений.....	34
2.2. Методы исследования.....	37
2.2.1. Клиническое неврологическое обследование.....	37
2.2.2. Оценка когнитивных и эмоциональных функций.....	38
2.2.3. Оценка вегетативной нервной системы.....	42
2.2.4. Оценка качества жизни.....	42

2.2.5. Определение количественного содержания галанина сыворотки крови.....	43
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1. Характеристика жалоб и неврологического статуса.....	46
3.2. Характеристика моторных проявлений при болезни Паркинсона.....	49
3.3. Характеристика немоторных проявлений при болезни Паркинсона.....	54
3.3.1. Оценка когнитивных функций у пациентов болезнью Паркинсона.....	56
3.3.2. Оценка эмоциональных функций у пациентов болезнью Паркинсона.....	56
3.3.3. Оценка состояния вегетативной системы у пациентов с болезнью Паркинсона.....	58
3.4. Влияние моторных и немоторных проявлений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона.....	63
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ГАЛАНИНА НА МОТОРНЫЕ И НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.....	69
4.1. Сопоставление количественного содержания галанина и анамнестических данных.....	69
4.2. Сопоставление количественного содержания галанина с немоторными и моторными проявлениями.....	70
4.3. Галанин как маркер степени тяжести вегетативных расстройств при болезни Паркинсона.....	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
Выводы.....	94

Практические рекомендации.....	95
Список сокращений.....	96
Список литературы	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) относится к дегенеративным заболеваниям нервной системы и по распространённости в данной группе уступает лишь болезни Альцгеймера [37, 67, 194].

Учитывая широкую распространённость, болезнь Паркинсона несёт значительные социально-экономические последствия: неминуемо инвалидизирует пациентов, требует затрат на лечение, снижает качество жизни как пациентов, так и их родственников [88].

Несмотря на то, что в настоящее время диагноз болезнь Паркинсона базируется на критериях, соответствующих совокупности моторных симптомов и традиционно двигательные нарушения рассматриваются как ядро клинической картины болезни Паркинсона [38], немоторные проявления встречаются практически у всех больных и зачастую выходят на первый план, не в меньшей степени, чем двигательные расстройства, ограничивают активность и инвалидизируют пациентов и даже становятся причиной летальных исходов [23].

На современном этапе развития изучения паркинсонизма уже известно, что в соответствии с патогенетической концепцией болезни Паркинсона, немоторные симптомы развиваются до появления двигательного дефицита, что подчёркивает их важность в отношении премоторной диагностики заболевания [17, 40, 60]. Определённый предиктивный потенциал немоторных симптомов диктует необходимость их своевременного выявления, что на сегодняшний день, несмотря на развивающийся в последнее время мультисистемный подход к болезни Паркинсона, весьма ограничено, т.к. пациенты и врачи зачастую игнорируют эти проявления, не связывая их с болезнью Паркинсона.

Таким образом, остаётся актуальным поиск патогенетических механизмов паркинсонизма с целью разработки способов ранней объективной диагностики и, в последующем, дополнительных методов лечения.

Степень разработанности темы. Изучение болезни Паркинсона крайне сложно разделить по разработанности различных аспектов, поскольку и во времена первого описания, и в современной неврологии данное заболевание рассматривалось как ансамбль неразрывно связанных между собой морфофункциональных и нейромедиаторных нарушений [170]. Несмотря на наличие патоморфологических данных, соответствующих ступенчатому развитию симптомов, нейрохимические аспекты во многом остаются неясными и требуют изучения как можно большего количества соединений, участвующих в патогенезе моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона, потенциально обладающих нейропротективными и нейрорепаративными функциями, либо, наоборот, усугубляющих нейродегенеративный процесс. Обзор фундаментальных исследований, посвящённых этиопатогенезу заболевания, показал достаточно высокую осведомлённость в механизмах формирования двигательных нарушений, связанных с накоплением альфа-синуклеина и повреждением дофаминергических нейронов, нарушение фазической и тонической функции которых приводит к развитию классического моторного симптомокомплекса [115]. Дисфункция дофаминергической системы, в свою очередь, влечёт за собой дисбаланс холинергической, серотонинергической, норадренергической систем [28, 54, 69]. Поскольку нейрохимические нарушения, лежащие в основе двигательных, когнитивных, депрессивных расстройств при паркинсонизме, освещены лучше [7, 43] в сравнении с вегетативными проявлениями [2], последние заслуживают особого внимания, с учётом отсутствия на сегодняшний день способов их патогенетической коррекции. Кроме этого, остаются актуальными такие элементы двигательных нарушений, как постуральные деформации, а также во многих случаях сложно поддающийся коррекции тремор покоя. С учётом имеющихся данных о заинтересованности различных нейромедиаторных систем в механизмах защиты и повреждения при болезни Паркинсона, представляется интересным и роль галанинергической системы ввиду её обширных связей, обладающей «мультисистемным» влиянием, а также являющейся модулятором функций классических нейротрансмиттеров [74].

Гипотеза нашего исследования состоит в том, что галанин, как нейропептид, сопряженный с нейромедиаторными системами [54], вовлечёнными в нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона, оказывает влияние на течение заболевания. Анализ исследований, посвящённых изучению этого нейропептида [99, 118, 101, 132], позволил сделать предположение, что галанин может быть сопряжен с клиническими проявлениями болезни Паркинсона, обладая нейропротективным эффектом.

Цель исследования: определить количественное содержание нейропептида галанина в сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона и оценить его влияние на выраженность моторных и немоторных проявлений заболевания.

Основные задачи исследования:

1. Оценить неврологический статус пациентов с установленным диагнозом болезни Паркинсона.
2. Дать характеристику когнитивного, эмоционального, вегетативного статуса пациентов болезнью Паркинсона.
3. Определить количественное содержание нейропептида галанина в сыворотке крови у лиц с установленным диагнозом болезни Паркинсона.
4. Установить корреляции между результатами клинико-anamnestического обследования и количественным содержанием галанина сыворотки крови.
5. Сформулировать концепцию участия нейропептида галанина в патогенезе моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона.

Научная новизна. Впервые выявлено низкое содержание галанина сыворотки крови у пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированное с моторными и немоторными проявлениями заболевания. Доказано, что уровень сывороточного галанина может служить маркером степени тяжести вегетативных проявлений: при снижении количественного содержания галанина усугубляются проявления периферической вегетативной недостаточности (патент на изобретение №2712059 от 24.01.2020 "Способ диагностики степени тяжести вегетативных проявлений при болезни Паркинсона", соавтор Селянина Н.В.). Впервые выявлено, что

наличие постуральных деформаций и тремора покоя при болезни Паркинсона ассоциировано с более низким содержанием сывороточного галанина. Доказано влияние галанина на выраженность когнитивных расстройств и депрессии: в исследовании впервые отражены особенности динамики уровня галанина в зависимости от тяжести депрессии и глубины когнитивного дефицита.

Теоретическая и практическая значимость. Исследование внесло вклад в изучение новых аспектов патогенеза БП, связанных с влиянием нейропептида галанина на поздние нарушения, амплитуду тремора, а также немоторные проявления в виде периферической вегетативной недостаточности и выраженности депрессии. Доказана необходимость определения сывороточного галанина у пациентов с болезнью Паркинсона с целью верификации степени тяжести вегетативных нарушений, на основании чего разработан патент "Способ диагностики степени тяжести вегетативных проявлений при болезни Паркинсона". Обоснована необходимость констатации количественного содержания гуморального галанина для объективной диагностики поздних (постуральных) деформаций.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования основана на последовательном использовании методов научного познания параллельно с опорой на клинико-лабораторные, аналитические и статистические методы исследования. Соблюдены все последовательные этапы диссертационной работы: обзор и анализ литературы по теме диссертации, оценена степень разработанности темы, разработан дизайн исследования, сформулирована гипотеза, выделены предмет и субъекты исследования. Субъектом исследования стали пациенты с установленным диагнозом болезни Паркинсона. Предметом исследования явилось дополнение диагностических подходов для выявления БП на премоторных стадиях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с болезнью Паркинсона отмечаются моторные проявления, соответствующие стадии заболевания по классической шкале Хен и Яр, а также

немоторные симптомы в виде депрессии, когнитивных нарушений, синдрома периферической вегетативной недостаточности, по тяжести не всегда сопоставимые с двигательным обликом заболевания, а также снижение физической и психической составляющей качества жизни.

2. У пациентов с болезнью Паркинсона отмечается снижение количественного содержания галанина сыворотки крови, сопряженное с выраженностью тремора покоя и позными нарушениями.

3. Пониженное содержания сывороточного галанина оказывает влияние на выраженность когнитивного дефицита, депрессии, а также выраженностью вегетативных расстройств. Определённые уровни галанина в сыворотке крови сопряжены с разными степенями тяжести вегетативных нарушений.

Личный вклад соискателя в получение научных результатов, изложенных в диссертации. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах планирования и проведения диссертационной работы: научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, ведение первичной документации, анализ клинико-лабораторных данных, статистическая обработка полученной информации. Самостоятельно произведено научное обобщение результатов, сформулированы положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикации.

Выражаем искреннюю благодарность председателю Пермского краевого отделения Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики, доктору медицинских наук, профессору Соснину Дмитрию Юрьевичу за помощь в проведении лабораторной части исследования.

Степень достоверности. О достоверности результатов диссертационной работы свидетельствуют репрезентативность выборки, научный дизайн исследования, использование современных клинико-лабораторных методов исследования и статистической обработки результатов работы.

Апробация результатов. Основные положения работы представлены на межрегиональных научно-практических конференциях «Неврологические чтения в Перми», посвященной 95-летию кафедры неврологии ПГМУ (Пермь 2017),

научных сессиях Пермского государственного медицинского университета (Пермь 2017, 2018), на конкурсе молодых ученых в рамках Неврологических чтений, посвященных 85-летию со дня рождения А.В.Шутова (Пермь, 2018), на конкурсе молодых учёных в рамках Межрегиональной научно-практической конференции «Вейновские чтения в Перми: междисциплинарная неврология» (Пермь 2019), на конкурсе молодых учёных в рамках III Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии» (Нижний Новгород, 2019), на конкурсе молодых учёных в рамках 16-й ежегодной конференции, посвящённой памяти академика А. М. Вейна (Москва, 2020).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России при чтении лекций и проведения практических занятий со студентами лечебного факультета, в том числе на английском языке, а также ординаторами.

Полученные результаты используются в лечебно-профилактической работе Центра диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств ГБУЗ ПК «Ордена «Знак почета» Пермская краевая клиническая больница», а также в неврологическом отделении городской клинической больницы имени М.А. Тверье (г. Пермь).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 72 отечественных и 141 зарубежный источник. Диссертация иллюстрирована 8 таблицами, 22 рисунками, клиническими примерами.

Связь исследования с планом НИР. Работа выполнена на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (ректор – заслуженный деятель науки, проф. И.П.Корюкина) в соответствии с планом и этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол диссертационного исследования был одобрен Комитетом по этике при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (протокол № 11 от 27.12.2017).

ГЛАВА 1. НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА КАК МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиологическая характеристика болезни Паркинсона

Распространённость БП варьирует и по разным источникам находится в диапазоне от 18 до 328 на 100 тыс. населения, в то время как заболеваемость составляет в среднем от 5 до 25 на 100 тыс. населения в год [80]. Такой размах эпидемиологических показателей обусловлен тем, что заболеваемость и распространённость в ряде стран мира (Аргентина, Китай, Корея, США, Бразилия) в несколько раз превышает средние значения в других странах [37, 53, 77]. Помимо актуальных на сегодняшний день данных, по прогнозам ВОЗ распространённость БП к 2030 году возрастёт примерно в 2 раза [38]. Несмотря на разрозненность имеющихся на сегодняшний день в России эпидемиологических исследований, можно приблизительно оценить общее число больных БП по России в 210000 человек [53]. По данным Пермского краевого центра диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств, на сегодняшний день в Пермском крае зарегистрировано 1413 человек с БП.

Классически БП относят к возрастзависимым заболеваниям, что могут подтвердить следующие данные: в целом, по миру, распространённость после 60 лет составляет 1%, в то время как среди лиц старше 80 лет этот показатель составляет 4% [15, 37, 59, 77, 194]. Однако в последнее время прослеживается тенденция увеличения заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, что находит отражение в следующих показателях: уже на сегодняшний день БП болеет каждый десятый человек в возрасте до 50 лет, и каждый двадцатый – до 40 лет [53, 59].

1.2. Болезнь Паркинсона – конформационная болезнь мозга

Конформационные болезни представляют собой особую группу заболеваний, при которых происходит изменение третичной структуры белков с их последующим накоплением и образованием патологических внутриклеточных включений [55]. В основе патогенеза болезни Паркинсона лежит избыточное накопление белка альфа-синуклеина в нейронах головного мозга, что и позволяет относить болезнь Паркинсона к ряду синуклеинопатий [4, 51]. Патогномоничным маркером БП являются специфические нейрональные включения – тельца Леви. Тельца Леви представляют собой богатые белком включения, которые содержат фосфорилированный альфа-синуклеин и находятся в цитоплазме клеток специфических отделов мозга пациентов с болезнью Паркинсона [57, 200].

У пациентов с болезнью Паркинсона накопление телец Леви в дофаминергических нейронах компактной части черного вещества приводит к возникновению очевидных моторных симптомов [86]. Период до вовлечения чёрного вещества с развитием классических двигательных проявлений может быть достаточно длительным (до 10 лет). Но на этом этапе уже возможно появление первых (немоторных) проявлений БП: гипосмии, нарушений сна, депрессии, запоров, апатии, утомляемости, тревоги, болей [57]. Накопление телец Леви и гибель нейронов не ограничиваются дофаминергическими нейронами: предполагается, что немоторные симптомы болезни вызваны гибелью других типов нервных клеток. Многие исследователи [95, 114, 126, 164] считают, что патологическая форма альфа-синуклеина, склонная к агрегации, трансинаптически передается от нейрона к нейрону, так что с течением времени все больше участков мозга подвержены накоплению альфа-синуклеина в связи с его распространением вдоль проводящих путей в центральной нервной системе. Помимо дофаминергических нейронов черной субстанции дегенерации подвергаются и другие отделы головного мозга: нейроны голубоватого пятна, дорсального ядра блуждающего нерва, обонятельной луковицы, ядер шва, холинергическое ядро Мейнерта, нейроны коры больших полушарий, вегетативные сплетения [213]. Таким образом, вслед за дефицитом

дофаминергической системы развивается дефицит серотонинергической, норадренергической и холинергической систем [212]. В 2002 году Н. Braak et al. [125] опубликовали стадийную систему, которая проводит корреляцию между локализацией синуклеиновой патологии в мозге и симптомами болезни Паркинсона. Исследовав препараты мозга более 100 умерших пациентов с болезнью Паркинсона, эти исследователи обнаружили предсказуемый алгоритм распространения патологического альфа-синуклеина, связывающий его локализацию со стадией и симптомами болезни Паркинсона. Согласно гипотезе Braak, альфа-синуклеиновые агрегаты и тельца Леви начинают формироваться за 15–20 лет до появления симптомов. Лишь на 3-й стадии, когда погибло достаточное количество нейронов черной субстанции, появляются моторные симптомы и пациент обращается к врачу. Синуклеиновая патология предсказуемо распространяется по проводящим путям мозга: на 1-й стадии поражается дорсальное моторное ядро блуждающего нерва и обонятельная луковица, что сопровождается развитием гипосмии и констипаций. 2-я стадия вовлекает в дегенеративный процесс ядра шва, гигантоклеточное ретикулярное ядро и голубое пятно с развитием аффективных и сенсорных расстройств. 3-я стадия сопровождается повреждением компактной части чёрной субстанции, миндаины, туберомаммилярного ядра (ТМЯ), педункулопонтинного ядра, ядра Мейнерта с манифестацией моторных нарушений и диссомнических расстройств, а также усугублением аффективных симптомов. Для 4-й стадии характерно углубление нейродегенеративного процесса в черной субстанции и прогрессирующая гибель её нейронов, а также нейронов височного мезокортекса и гиппокампа с клиническими проявлениями явных когнитивных нарушений и углублением двигательного дефицита. 5-я стадия сопровождается вовлечением корковых зон с развитием психических нарушений и усугублением когнитивных нарушений. Однако, часть случаев БП отклоняется от схемы, предложенной Braak. Это может быть связано с сопутствующими заболеваниями, поскольку у пациентов с длительным течением болезни и отсутствием коморбидности предсказанное прогрессирование соблюдается достаточно четко [115].

Немаловажную патофизиологическую роль в развитии дегенерации играют следующие нарушения: окислительный стресс (нарушение функционирования митохондрий и избыточное образование активных форм кислорода), феномен эксайтотоксичности (избыточное содержание внутриклеточного кальция вследствие чрезмерной активации возбуждающих аминокислот), воспалительная реакция микрогли [205].

1.3. Молекулярно-биохимические основы болезни Паркинсона с точки зрения генно-средового взаимодействия

Известно, что именно наличие определенного генетического фона в сочетании с внешними факторами, которые будут рассмотрены ниже, происходит пространственная трансформация альфа-синуклеина в патологическую бета-структуру, которая наряду с продукцией токсических олигомеров участвует в образовании внутриклеточных включений – телец Леви [160]. Мутация гена PARK1 и PARK4 локуса 4q21, кодирующего SNCA (альфа-синуклеин) фенотипически отличается ранним началом, быстрым прогрессированием и частым ранним развитием когнитивных нарушений. Аутомно-доминантная мутация PARK5 локуса 4p14 нарушает функцию белка UCH-L1, являющегося ферментом-катализатором убиквитин-зависимой протеасомной деградаци, этот вариант БП сопровождается поздним началом. Мутация PARK15 ответственна за нарушение аналогичной функции белка FBXO7 локуса 22q12-q13, однако вызывает вариант с ранним началом и пирамидными знаками и имеет аутомно-рецессивный характер наследования [20]. Вариант PARK6 на локусе 1p35-p36 ассоциирован с медленным прогрессированием, преобладанием тремора в клинической картине заболевания [119, 167]. Мутация гена PARK7 в локусе 1p36 обуславливает раннее начало, медленное прогрессирование, частое присоединение дистонических феноменов, преобладание тремора. Аутомно-доминантная мутация гена PARK8 в локусе 12q12, кодирующего LRRK2 (дардарин) вызывает фенотипический вариант с поздним началом, преобладанием тремора и возможными нетипичными проявлениями в виде деменции,

мультисистемных симптомов [78]. Мутация гена PARK9 локуса 1p36 [134] обуславливает раннее/ювенильное начало, атипичное течение с пирамидными, когнитивными и психическими нарушениями (синдром Куфор-Ракеба). Аутосомно-рецессивная мутация PARK14 сопряжена с ювенильным началом, а также леводопа-чувствительной дистонией-паркинсонизмом. Мутация гена PARK17 и PARK18 вызывает варианты БП с поздним началом. PARK19 и PARK20 ответственны за раннее начало и атипичные проявления [26, 64].

На сегодняшний день важное значение в развитии нейродегенеративного процесса придаётся таким факторам внешней среды, как пестициды (инсектициды, гербициды, фунгициды), тяжёлые металлы, растворители, полихлорированные бифенилы и наноразмерные частицы. Из широкого спектра пестицидов чаще всего развитие БП ассоциировано с паракватом (гербицид) и ротеноном (инсектицид) [196]. Механизм их пагубного воздействия заключается в угнетении переноса электронов митохондрией [157] и развитии окислительного стресса, в конечном итоге приводящее к агрегации альфа-синуклеина и образованию телец Леви, а также запуску каскада нейровоспалительных реакций. Гистохимические исследования головного мозга умерших больных с БП позволили судить о влиянии кадмия, железа и меди на развитие нейродегенерации. Известно, что в норме черная субстанция содержит большое количество железа за счёт присутствия нейромеланина, однако, в патологических условиях при БП железо вступает в контакт с агрессивными радикалами кислорода, синтезируемыми в процессе метаболизма дофамина, что влечёт за собой дальнейшее накопление агрессивных форм кислорода и усугубляет повреждение нейронов. Ряд исследований [38, 186] показал, что длительный контакт со свинцом повышает риск развития БП, поскольку угнетает синтез дофамина и снижает чувствительность рецепторов дофамина D1, угнетает клеточную антиоксидантную систему и активирует перекисное окисление липидов. С учётом неблагоприятной экологической ситуации, нельзя упустить из внимания влияние на риск развития БП наночастиц, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать токсическое воздействие

вследствие своих собственных характеристик, либо за счёт других веществ, которые они адсорбируют на своей поверхности. В рамках экспериментального исследования *in vivo* интраназальное введение оксида кремния крысам индуцирует воспаление, уменьшает содержание дофамина в стриатуме [34]. Рассматривая экзогенные факторы развития БП с точки зрения биохимического подхода, нельзя оставить без внимания и протективные факторы, такие как курение (никотин), употребление кофе (кофеин) и умеренно повышенный уровень уратов. Влияние этих соединений на сегодняшний день продолжает изучаться, сведения о механизме нейропротективного эффекта существуют на уровне гипотез. Так, по одной из гипотез, обратная связь курения и заболеваемости БП объясняется тем, что снижение уровня дофамина противодействует никотиновой зависимости. С другой стороны, курение активирует цитохромы P450, участвующие в метаболизме токсинов [38, 94, 133].

Известно, что БП и процессы старения неразрывно связаны, и в силу близких друг другу биохимических событий, лежащих в основе этих процессов, усугубляют друг друга. Звеном, объединяющим старение и нейродегенеративный процесс, является окислительный стресс: биохимические перестройки, связанные с агрессивным воздействием радикалов кислорода, имеют общие закономерности, а именно усиление свободнорадикального окисления за счёт снижения ёмкости систем антиоксидантной защиты и гиперактивности прооксидантных систем [14]. Вследствие окислительного стресса происходит перестройка мембранных комплексов, повышение цитозольного уровня ионов кальция и индукция цепочки кальций-зависимых реакций, а именно: активации протеаз, липаз, эндонуклеаз, NO-синтазы с образованием агрессивных форм кислорода, фосфолипазы A2 с неконтролируемым запуском каскада арахидоновой кислоты (и как следствие, повреждение калий-натриевого насоса, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, активация стрессовых протеинкиназ), гиперактивности циклооксигеназы, липооксигеназы с гиперпродукцией лейкотриенов, тромбоксанов и простагландинов. В результате воздействия перекиси водорода нарушается структура мембран, что более всего отражается на чувствительности рецепторов.

Серотониновые и дофаминовые рецепторы, а также холинергическая передача страдают во время окислительного стресса одними из первых как при старении, так и при нейродегенеративных заболеваниях. С точки зрения окислительного стресса общим между старением и нейродегенеративными заболеваниями является образование окислительной модификации белков. Важное проявление окислительной модификации белков - это повышение их карбонильных производных. Ферменты протеолиза также подвергаются окислительной деструкции, что приводит к аккумуляции белков с патологической структурой, что лежит в основе старения организма и патологических состояний. Окисленные белки стремительно разрушаются под воздействием миелиновых протеаз. Важным продуктом этого распада является пероксинитрит, который нитрирует тирозиновый остаток и окисляет цистеиновый остаток белка, тем самым угнетая ключевой катализатор синтеза дофамина – тирозингидроксилазу. В частности, синуклеин является нитропроизводным тирозиновым остатком белка [31].

При болезни Паркинсона меняется функциональное состояние дофаминовых рецепторов: на начальной стадии снижается число пресинаптических D2 рецепторов черной субстанции, но развивается гиперчувствительность постсинаптических D2-рецепторов стриатума [12, 30]. Дофаминергические нейроны черной субстанции выполняют двойную функцию. С одной стороны, их фазические разряды, возникающие при положительном подкреплении или поступлении стимулов, влияя на состояние «стриарного фильтра», облегчают реализацию ранее закрепленных и заученных или адекватных для данной ситуации движений и действий. Выпадение этой функции блокирует инициацию и реализацию двигательных программ на уровне полосатого тела. С другой стороны, дофаминергические нейроны обладают еще и тонической активностью, благодаря которой связанные с ними клетки (нейроны полосатого тела, бледного шара) поддерживаются в активном состоянии. Таким образом, дофамин может выполнять не только нейромедиаторную функцию (фазическая активность), но и нейромодуляторную функцию (тоническая активность). Об этом говорит и драматический эффект леводопы, которая восполняет запасы

дофамина в полосатом теле, но не способствует восполнению дефицита дофамина в гибнущих нейронах черной субстанции [39]. У пациентов с болезнью Паркинсона накопление телец Леви в дофаминергических нейронах компактной части черного вещества приводит к возникновению очевидных моторных симптомов. Снижение интенсивности дофаминовой передачи импульсов в соответствующих проводящих путях рассматривается как главный биохимический и нейрофизиологический "субстрат" болезни Паркинсона [33, 92]. Первый дофаминзависимый путь - нигростриарный. Именно дегенерация нигростриарного пути ответственна за основные и хорошо изученные двигательные проявления болезни Паркинсона - малоподвижность, скованность различных групп мышц и тремор покоя. Второй дофаминовый путь, также начинающийся в среднем мозге – мезолимбический. Дегенерация мезолимбического пути при болезни Паркинсона сопровождается нарушением функции обоняния (весьма ранний симптом заболевания) и разнообразными нарушениями в эмоционально-волевой сфере [5]. Третий дофаминовый путь в мозге, который также страдает при патологии дофамин-продуцирующих клеток – мезокортикальный. Дегенерация этого пути является причиной развития нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона - памяти, абстрактного мышления, временно-пространственной ориентировки [35, 110].

Установлено, что серотонинергическая система является обязательным участником в патогенезе психоэмоциональных расстройств при БП. Именно вовлечение серотонинергической системы в нейродегенеративный процесс сопряжено с развитием депрессии, тревоги, соматоформных симптомов [18, 72, 97, 166, 206]. С точки зрения патогенеза болезни Паркинсона, важно отметить, что норадренергическая система играет регуляторную функцию в отношении циркадианных ритмов (синтез мелатонина в эпифизе) [33]. Это объясняется тем фактом, что проекции голубого пятна образуют часть восходящей ретикулярной активирующей системы. Такие симптомы, как гиперсомнию, повышенную дневную сонливость и нарушения поведения в фазу быстрых движений глаз (БДГ) можно объяснить вовлечением этого пути в дегенеративный процесс [61].

Холинергическая система оказывает влияние на большинство регионов ЦНС, в патогенезе БП важное значение имеет повреждение базального ядра переднего мозга, имеющего обширные проекции в коре, гиппокампе, миндалине. Установлено, что повреждение этого ядра приводит к снижению уровня холинацетилтрансферазы в коре более, чем на 50% [33].

Имеются данные о ключевой роли гиперактивации глутаматергических структур субталамического ядра в патогенезе БП [198], осуществляющего релейную передачу кортикостриальных глутаматергических влияний, что имеет важное значение в процессе глутаматного повреждения стриальных ДА-нейронов, начиная с ранних, доклинических стадий заболевания [54]. Недостаток ГАМК в субталамическом ядре и нарушение функции ГАМК-ергических стрионигральных нейронов, расположенных в вентральном и дорсальном стриатуме и оказывающие ингибиторное воздействие на дофаминергические нейроны при болезни Паркинсона, является важным механизмом развития различных двигательных паттернов [29].

Ввиду недостаточности данных о биохимических механизмах развития отдельных симптомов БП, в настоящее время активно изучаются различные биологически активные соединения, которые могут иметь отношение к патогенезу заболевания. Так, выявлено снижение концентрации орексина А у пациентов с БП по сравнению со здоровыми лицами, а уровень его снижения сопряжён с тяжестью заболевания, что, в свою очередь, обусловлено повреждением гипокретинных клеток вследствие дегенеративного процесса [123, 183]. Глиальный фибриллярный кислотный протеин (GFAP) – это белок, синтезируемый преимущественно в астроцитах, его содержание в ликворе повышается при БП, что, вероятно, может отражать степень выраженности патоморфологического процесса [91]. Установлено, что у пациентов с БП в ликворе и сыворотке крови повышается содержание 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) – биологического маркера, сопровождающего окислительный стресс [174].

При БП гибель дофаминергических нейронов приводит к снижению уровня дофамина, выявляемого с помощью методов функциональной нейровизуализации [171]. Транспортёр дофамина (DAT) контролирует уровень дофамина, облегчая его обратный захват в цитозоль. Колебания уровня дофамина или DAT может быть индикатором БП. Также маркером заболевания может быть дофаминовый рецептор 3, поскольку известно, что степень тяжести БП связана со сниженной экспрессией рецептора этого типа [197]. 3-метокси-4-гидроксифенилгликоль является метаболитом норэпинефрина и его определение в сыворотке крови и ликворе может быть использовано для диагностики БП и дифференциальной диагностики ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера. Данный метод представляется перспективным, так как известно, что альфа-синуклеин поражает голубое пятно раньше, чем чёрную субстанцию [197, 199].

Альфа-синуклеин привлекает всё большее внимание в качестве потенциального молекулярного биомаркера БП [102]. Известно, что уровень альфа-синуклеина повышается в ликворе и плазме при БП, ассоциированной с носительством варианта G (rs356219 (A/G) и rs356165 (A/G)) гена SNCA [109, 165].

1.4. Клинические проявления болезни Паркинсона

1.4.1. Предвестники заболевания.

В последнее время всё более актуальным становится понятие «премораторная» стадия БП. В свете этого интересным представляется градация, разработанная М.В. Stern с соавт. [137]. Авторами был введён термин «синдром риска БП», который состоит из нескольких ступеней. Префизиологическая стадия – только генетическая предрасположенность к БП без клинических признаков, преклиническая стадия – появление признаков нейродегенеративного процесса по данным позитронно-эмиссионной или однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии без клинической манифестации. Премораторная стадия – клиническая манифестация в виде немоторных симптомов: вегетативных, сенсорных, диссомнических, психических. Предиагностическая стадия подразумевает

появление одного или нескольких лёгких симптомов, которые в совокупности не позволяют установить диагноз БП, в частности, расстройства двигательного контроля, которые возможно выявить лишь с помощью тестов на зрительно-моторную координацию. Клиническая стадия – яркие классические проявления БП. К клиническим предвестникам заболевания можно отнести гипосмию, которая развивается практически у 100% больных вследствие дегенеративного процесса в обонятельном ядре в среднем за 10 лет до появления двигательного дефицита [163].

Вовлечение ретикулярной формации приводит к развитию диссомнических симптомов, преимущественно представленных нарушением поведения в фазе быстрого сна. Такие расстройства встречаются примерно у трети пациентов [31, 175]. Распространённым (28%) на начальной стадии БП является депрессия. По результатам большинства исследований была выявлена сопряжённость депрессии с риском развития БП [87, 190]. Депрессия наряду с другими аффективными расстройствами развивается вследствие поражения голубого пятна, ядер шва, то есть вовлечением серотонин- и норадренергической систем, а также дефицитом дофамина в мезолимбическом пути. По мере приближения к манифестации двигательных проявлений частота выявления депрессии возрастает [45, 46]. Запоры, нарушения мочеиспускания и сексуальная дисфункция в среднем опережают двигательное ядро клинической картины на 18 лет [125]. Нередко классическому двигательному симптомокомплексу предшествуют мышечные боли, нарушение цветовосприятия [83, 127].

1.4.2. Двигательное ядро клинической картины

Обязательным критерием диагностики БП является гипокинезия, которая включает в себя замедленность движений, угасание физиологических синкинезий, скудность автоматизированных движений. Проявлениями гипокинезии являются монотонность речи, микрография, макробазия, шаркающая походка, ахейрокинезия, редко мигание. Другим важным симптомом является ригидность – повышение тонуса в виде феномена «восковой куклы», либо «зубчатого колеса» [38]. Тремор по типу «счёта монет», «скатывания пиллюль», характерный для БП,

представляет собой ритмичные колебательные движения в покое, в дистальных отделах конечностей [27].

Постуральные расстройства являются следствием нарушения постуральных рефлексов, характеризуются наклоном головы и туловища вперёд, неустойчивостью при ходьбе [50] толчковой пробе [66]. Симптомы двигательного дефицита в зависимости от степени выраженности комбинируются в различные формы. В описании двигательных нарушений при БП важно упомянуть о таких расстройствах, как постуральные деформации, или патологические постуральные позы. Это изменение нормальной позы во фронтальной (в виде наклона головы и туловища кпереди) или сагиттальной (наклона в какую-либо сторону, либо сколиозоподобной туловищной деформации) плоскостях. [9]. Эти нарушения проявляются в различной степени: лёгкие, когда изменение позы незначительное и может расцениваться нормой для пожилого человека, лёгкие изменения – наличие позных изменений в виде наклона кпереди или в сторону, преодолимых усилием воли, умеренные позные расстройства – явная согбенная поза или наклон в сторону, не поддающиеся произвольной коррекции [138]. Крайней, тяжёлой степенью таких расстройств считается камтокормия (синдром «согнутой спины») [73], камптоцефалия («синдром свисающей головы») и тоническое латеральное сгибание туловища («синдром пизанской башни»). Эти двигательные паттерны заслуживают отдельного внимания, поскольку по сравнению с остальными двигательными расстройствами не поддаются успешной коррекции. Ранее считалось, что камптокормия является следствием крайне выраженной туловищной ригидности [182]. Согласно другой версии, камтокормия является дистоническим феноменом [136, 145]. Существует ещё одна концепция патогенеза указанного феномена – миопатия антигравитационных мышц с воспалением, замещением соединительной, жировой тканью [193].

Спустя несколько лет после начала приема леводопы у подавляющего большинства пациентов БП меняется реакция на леводопу – появляются колебания двигательной активности - моторные флуктуации, представляющие собой изменения двигательной активности в течение дня, то есть чередование

периодов «включения» и «выключения». Риск развития моторных флуктуаций зависит от суточной дозы леводопы, от длительности терапии леводопой и от "стажа" заболевания. Классически выделяют следующие виды: истощение эффекта разовой дозы, неравномерный эффект дозы в течение суток; включение-выключение, непредсказуемые выключения; снижается порог развития произвольных движений, развиваются дискинезии. Частота дискинезий с каждым годом приема леводопы увеличивается примерно на 10 % [62, 90, 106, 154]. Чаще всего дискинезия развивается на пике действия леводопы и представлена хореоформным или быстрым дистоническим гиперкинезом.

1.4.3. Немоторные симптомы болезни Паркинсона

Высокая частота встречаемости немоторных симптомов обуславливает тот факт, что в настоящее время БП признана мультисистемным заболеванием. Возникнув на премоторных стадиях [23], о которых говорилось в предыдущих разделах, они сопровождают все последующие, моторные стадии [188, 189]. Таким образом, немоторные симптомы актуально рассматривать двойственно: как предикторы БП, которые нужно учитывать для раннего выявления заболевания и как облигатные симптомы развёрнутых стадий, значительно снижающих качество жизни [24]. Когнитивные нарушения отмечаются более чем у 80% пациентов и прогрессируют по мере развития заболевания, у трети пациентов когнитивный дефицит достигает уровня деменции [21, 179]. Когнитивные расстройства при БП проявляются преимущественно дизрегуляторным типом и нейродинамическими расстройствами, нарушением зрительно-пространственных функций и номинативной функции речи [22]. Развитие в первую очередь лобной дисфункции обусловлено поражением корково-стриарных связей, что оказывает воздействие на лобные исполнительские функции. По мере прогрессирования заболевания и расширения вовлечённых корковых зон снижается внимание, оперативная и отсроченная память, беглость речи, способности к планированию, как следствие – мыслительная ригидность, импульсивность, уплощение мышления, снижение его избирательности [162]. Имеются сведения [139], что некоторые когнитивные функции могут улучшаться на фоне приёма препаратов леводопы

(пространственная, речевая память, скорость решения задач), что, в свою очередь, говорит о дофаминергических механизмах рассматриваемого синдрома. С другой стороны, не все когнитивные расстройства имеют положительную динамику на фоне лечения дофаминергическими средствами. В пользу заинтересованности норадренергической системы свидетельствуют положительные результаты исследований с применением атомоксетина (пресинаптического переносчика норадреналина) [128, 204]. Вовлечённость холинергической системы подтверждается положительным влиянием холинергических средств в отношении улучшения когнитивных функций [65, 100, 116]. Различные сенсорные нарушения, включая болевые синдромы, не ассоциированные с патологией опорно-двигательного аппарата, выявляются в 40-50% случаев. Патогенез болевых проявлений при БП, за исключением болей, обусловленных ригидностью, остаётся до конца не ясным [10]. При оценке обоняния с применением специализированных наборов у большинства (90%) больных выявляется гипосмия, в то же время часть пациентов самостоятельно указывает на ухудшение обоняния [81].

Диссомнические расстройства являются самыми распространёнными из спектра немоторных проявлений БП и включают частые пробуждения, нарушения засыпания, гиперсомнии, болезненную ночную дистонию, крампи, дневную сонливость, ночные иллюзии и галлюцинации [41, 47]. Механизмы нарушений сна сложны, в последнее время большое значение уделяется дофаминергической дисфункции в гипоталамусе [112].

Распространённость депрессивных расстройств у пациентов с БП варьирует в диапазоне 5-30%, куда входят тяжёлая депрессия и малые её формы [52]. Особенностью депрессии при БП является отсутствие попыток суицида при наличии таковых мыслей и высказываний. Депрессия при БП связана с дегенерацией базальных ядер, префронтальной коры, лимбической системы, ретикулярной формации [82, 208]. Депрессия часто сопряжена с тревожными расстройствами, частота их встречаемости при БП находится в диапазоне 24-75% [113, 166]. Несмотря на то, что тревожные расстройства у пациентов, страдающих

депрессией, выявляются несколько чаще, их тяжесть не взаимосвязана. Тревога часто сопряжена с периодами «выключения» и дискинезиями. К проявлениям тревожных расстройств можно отнести социофобию, панические расстройства, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивные нарушения. Центральным механизмом в патогенезе этих нарушений является дофаминергический, серотонинергический, ГАМК-ергической дисбаланс в лимбической системе [84]. С депрессией также перекликается наличие апатии, частоту которой определить сложно ввиду отсутствия единого метода оценки. Апатия проявляется снижением мотивации, целенаправленного поведения, сужением круга интересов. Выраженность апатии зависит от тяжести депрессии и когнитивного дефицита [146, 184]. Весьма распространённым и чётко ассоциированным с приемом дофаминергических препаратов являются психотические нарушения: зрительные, слуховые, тактильные галлюцинации, что объясняется гиперстимуляцией мезокортиколимбического дофаминергического пути [44]. Однако установлено, что связи между длительностью заболевания, суточной дозой препаратов и развитием психотических расстройств нет. Вне приёма препаратов психозы наблюдаются у 10% [32, 75, 111] больных. Среди немоторных расстройств следует отметить импульсивно-компульсивные расстройства, которые проявляются «пандингом», гиперсексуальностью, склонностью к азартным играм, неконтролируемым желанием приема препарата. Такие проявления встречаются в среднем у 14% пациентов с БП [87, 207].

Частота встречаемости вегетативных нарушений при БП значительно варьирует и составляет по данным разных авторов 14-80% [63,168]. Патоморфологической основой вегетативной дисфункции является нейродегенеративный процесс в ядрах гипоталамуса, ретикулярной формации, миндалевидного тела, дорсального моторного ядра вагуса, преганглионарных и постганглионарных отделов – интермедиального и интерлатерального ядра спинного мозга. Кроме того, дегенеративный процесс не обходит и вегетативные сплетения [79, 124, 161, 202]. Развитие вегетативных нарушений на премоторных стадиях доказывают ряд исследований [81, 159], в результате которых на

аутопсии были обнаружены тельца Леви в чёрной субстанции, в грудных и крестцовых сегментах спинного мозга, внутриорганных вегетативных сплетениях, в то время как прижизненно признаков БП не наблюдалось. Симптомы вегетативной недостаточности при должном внимании выявляются у каждого пациента и затрагивают в основном сердечно-сосудистую систему, проявляясь в виде ортостатической гипотензии, фиксированного пульса [85]. Помимо этого, часто встречаются нарушения мочеиспускания (учащённое мочеиспускание, никтурия, императивные позывы); гастроинтестинальные расстройства (запоры, диспепсия); сексуальные нарушения; терморегуляционные (гипергидроз, плохая переносимость температурных перепадов), трофические расстройства [147, 161]. Актуальность вегетативных нарушений при БП также, как и всего спектра немоторных проявлений, имеет двойкий характер. С одной стороны, данные расстройства служат предиктором заболевания, и в то же время они оказывают негативное влияние на качество жизни и эффективность терапии, что зачастую, является причиной инвалидизации и даже летальных исходов [151].

1.5. Нейропептид галанин и его роль в физиологических и патологических процессах

1.5.1. Общие представления о свойствах галанина

Галанин – пептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков, был выделен из кишечника и поджелудочной железы свиньи и крысы в 1983 году. Своё название соединение получило по наименованию первой и последней аминокислоты в последовательности (глицин и аланин). Галанин человека содержит 30 аминокислотных остатков и не содержит С-концевой амидной группы. Установлено, что предшественником галанина является препрогаланин, состоящий из 124 аминокислотных остатков, включающий сигнальный пептид, галанин и ассоциированный с мРНК галанина пептид, содержащий 60 аминокислотных остатков [93, 96]. На сегодняшний день известно, что данный нейропептид выявляют в центральной и периферической нервной системе,

гипофизе, нервных сплетениях кишечника, внутрисердечных ганглиях, поджелудочной железе, щитовидной железе, надпочечниках. Галанин регулирует усвоение пищи, познавательную деятельность, осуществляет модуляцию деятельности нейроэндокринной системы гипофиза и продуцируется клетками многих опухолей желудочно-кишечного тракта [176]. Известно, что галанин ингибирует вазоактивный интерстициальный полипептид и стимулирует секрецию инсулина [93]. Галанинергическая система мозга представляет одно из звеньев отрицательной обратной связи в регуляции интенсивности центральных острофазных реакций. Исследования фармакологических эффектов галанина могут послужить базой для создания новых лекарственных препаратов на основе пептида, его синтетических аналогов и антагонистов [16, 68, 153]. В 2001 году чешские ученые (D. Wunick и соавт.) [211] выяснили, что галанин выступает преимущественно как нейропептид, модулирующий секрецию классических нейротрансмиттеров: ацетилхолина, серотонина, норадреналина. Было определено, что галанин ингибирует мезолимбическую дофаминовую нейротрансмиссию, а также возбуждение нейронов голубого пятна путём воздействия на норадренергическую систему [131]. В 2014 году в Великобритании проведено масштабное исследование по изучению специфического участия галанина в ноцицепции. Было доказано, что галанин, действуя через рецепторы Gal2, ингибирует деполяризацию кальциевых каналов в небольших нейронах дорсальных дыхательных ядер продолговатого мозга. Этот механизм оказывает угнетающее действие на трансмиссию болевых медиаторов, а также объясняет потенцирование галанином эффектов морфина. Таким образом было показано, что галанин и его агонисты могут вполне успешно использоваться в лечении острых и хронических болевых синдромов, в том числе нейропатической боли [132].

1.5.2. Галанинергическая система

Галанинергические нейроны в большинстве своём покрыты шипиками, имеют тела пирамидной формы и 3-4 дендрита. Реже это веретеновидные бесшипиковые клетки. Как было упомянуто ранее, у человека последовательность

ГАЛ составляет 30 аминокислот и не содержит С-концевой амидной группы [99]. Была выделена другая молекулярная форма галанина человека, состоящая из первых 19 аминокислотных остатков. Синтезирован физиологически активный искусственный фрагмент галанина (1-16), обладающий высоким сродством к рецепторам галанина, в частности, в вентральном гиппокампе [176].

Многогранность галанина как биологически активного соединения поддерживается специализированными галанин-рецепторами. Эти G-белок-зависимые метаболитные рецепторы широко представлены в центральной и периферической нервной системе, а также и в эндокринной, и известны три разновидности рецепторов галанина, кодируемые генами GAL-R1, GAL-R2, и GAL-R3 [56]. В мозге человека высокая плотность рецепторов галанина отмечена в неокортексе, базальном ядре Мейнерта, преоптическом ядре, обонятельной луковице, передней комиссуре, миндалине, интерпедункулярном ядре, *colliculus inferior*, центральном сером веществе, голубом пятне [176]. На периферии галаниновые рецепторы локализованы в поджелудочной железе, желудке и гладкой мышце кишечника. Рецепторы представляют собой гликопротеин, сопряженный с G_i белками [141]. Каждый из подтипов галаниновых рецепторов имеет свою локализацию и эффекты воздействия на них. Так, Gal R1-рецепторы локализованы в базальных ганглиях, гипоталамусе и обуславливают ингибирование выброса ацетилхолина, GalR2 распространены в гипоталамусе, гиппокампе, переднем гипофизе, миндалине, коре, внутренних органах и также, как GalR1 ингибируют экспрессию ацетилхолина, через них галанин оказывает регуляторное воздействие на секрецию гормонов гипофиза, регуляцию пищевого поведения [105, 180]. GalR3 локализуются во внутренних органах, участвуя в периферической регуляции. Crawley J.N., Wenk G.L. (1989) показали ингибиторное влияние галанина на экспрессию и эффекты ацетилхолина, однако это наблюдается только для нейронов вентрального отдела гиппокампа, в то время как дорсальный отдел остаётся интактным. В стриатуме галанин усиливает выработку ацетилхолина [148]. Гиппокамп, в свою очередь, вовлечен в переработку когнитивной и эмоциональной информации, и эти различные

функции топографически детерминированы: дорсальный гиппокамп в основном реализует когнитивную функцию (обучение, память), в то время как вентральный гиппокамп участвует в регуляции эмоций и форм поведения, связанных с тревожностью [74, 143, 176]. В отношении глутаматергической системы установлено ингибирующее влияние галанина [107]. Предполагается, что именно при совместном участии рецепторов галанина и глутамата нейропептид галанин ингибирует процессы памяти и обучения в гиппокампе и имеет противосудорожную активность [135]. Нельзя не отметить тесную взаимосвязь галанина с гистаминергической системой ТМЯ, в которой галанин в большом количестве синтезируется наряду с ГАМК и другими пептидами (энкефалины, тиролиберин и субстанция Р) [129, 210]. Наиболее мощные восходящие влияния системы ТМЯ направляются в нейрогипофиз, в близлежащие дофаминсодержащие области вентральной покрышки среднего мозга и компактной части черной субстанции, в базальную область переднего мозга (крупноклеточные ядра безымянной субстанции, содержащие ацетилхолин и ГАМК), в стриатум, неокортекс, гиппокамп, миндалину и таламические ядра средней линии, а нисходящие – в мозжечок, мост, продолговатый и спинной мозг, включая ядра черепных нервов (ядро тройничного нерва), центральное серое вещество, бугры четверохолмия, черную субстанцию, голубое пятно, покрышку среднего мозга и моста, дорзальные ядра шва.

1.5.3. Роль галанина в патологии нервной системы

В 1994 году на базе НИИ патологии и патофизиологии РАМН было проведено экспериментальное исследование по изучению влияний галанина на эпилептический и паркинсонический синдромы, в результате которого было показано, что интрастриарное введение галанина провоцирует развитие паркинсонического синдрома у крыс, что связано с потенцирующим влиянием галанина на глутаматергическую и аспартатергическую системы стриатума, в то же время не вызывает развития признаков паркинсонизма при интранигральном введении галанина. Также установлена противосудорожная активность нейропептида, опосредованная влиянием на гиппокамп, хвостатое ядро,

прилежащее ядро и черную субстанцию [56]. В 2002 году на базе кафедры физиологии человека и животных МГУ им. М.В. Ломоносова проведено исследование, направленное на более тщательное изучение роли нейропептида галанина в развитии эпилептического синдрома, в результате которого было установлено, что галанин снижает пик-волновую эпилептическую активность, определено противосудорожное действие галанина, опосредуемое галаниновыми рецепторами 1го и 2го типов [181].

Гиперполяризующее действие, оказываемое галанином на гиппокампальный рецептор GalR1, играет важную роль в установлении порога судорог. Две экспериментальные модели показали устойчивость действия галанина как противэпилептического и противосудорожного средства [142]. В том же году ученые из США изучали модулирующее воздействие галанина на поведенческие и нейрохимические признаки отмены опиатов. Было выяснено, что галанин ингибирует мезолимбическую дофаминовую нейротрансмиссию и возбуждение нейронов голубого пятна, что, в свою очередь, влияет на развитие симптомов отмены опиатов. Таким образом, галанин может противодействовать выведению опиатов путём воздействия на норадренергическую систему [131]. В 2014 году в Великобритании было проведено масштабное исследование по изучению специфического участия галанина в ноцицепции. Было доказано, что галанин, действуя через рецепторы Gal2, ингибирует деполяризацию кальциевых каналов в небольших нейронах дорсальных дыхательных ядер продолговатого мозга [176, 173, 191]. Этот механизм оказывает угнетающее действие на трансмиссию болевых медиаторов, а также объясняет потенцирование галанином эффектов морфина [104, 122]. Таким образом было показано, что галанин и его агонисты могут вполне успешно использоваться в лечении острых и хронических болевых синдромов, в том числе нейропатической боли [132]. В 2016 году немецким ученым удалось установить, что галанин оказывает влияние на развитие депрессивных симптомов. Проведя количественный ПЦР-анализ ДНК галанина и рецепторов Gal2, ученые доказали их повышенное содержание в голубом пятне и дорсальном ядре шва, т.е. регионов, ответственных за

настроение, у пациентов с генерализованным тревожно-депрессивным расстройством, покончивших жизнь самоубийством [144, 177, 185].

Несмотря на, казалось бы, очевидное угнетающее влияние галанина на когнитивные функции в связи с ингибированием ацетилхолина, данные о его участии в нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, весьма противоречивы [143]. Установлено, что уровень галанина не повышается с возрастом, однако увеличивается его концентрация в корковых нейронах и n.basalis, что в очередной раз можно расценивать как доказательство его заинтересованности в холинергической патологии мозга [192]. На этом основании Chan-Palay V. et al в 1990 году выдвинули гипотезу об ухудшении течения деменции под воздействием галанина [74]. Однако позже Crawley et al (1996) противопоставили этой гипотезе данные о лучшей выживаемости нейронов, содержащих большее количество галанина при болезни Альцгеймера [74].

Таким образом, взаимосвязь галанина и нейромедиаторных систем, вовлечённых в патогенез и симптомообразование при БП, очевидна, что требует дальнейшего изучения свойств данного нейропептида в норме и патологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено простое одномоментное рандомизированное контролируемое исследование. Работа выполнена на базе Пермского краевого центра диагностики и лечения экстрапирамидных расстройств ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" Пермской краевой клинической больницы». Исследование включало 1 визит, в ходе которого проводился сбор и анализ жалоб, анамнеза, объективное неврологическое обследование, заполнение специализированных шкал и опросников, определение уровня галанина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Критериями включения в исследование являлись установленный диагноз БП, подтвержденный соответствующими критериями диагностики, письменное согласие на исследование, которое отражает информированность участников и добровольность их согласия на проведение исследования. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, тяжелая деменция, беременность, сопутствующая неврологическая патология, онкологическая патология, острые инфекционные заболевания менее, чем за 4 недели до исследования, тяжелая соматическая патология, отказ пациента от участия в исследовании. Наличие сопутствующих заболеваний устанавливалось методом сбора анамнеза, а также в ходе анализа имеющейся медицинской документации.

Диагноз болезни Паркинсона устанавливался на основании всемирно признанных критериев диагностики, разработанных Банком головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [38]. Исследование проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (Финляндия, 1964 г. с изменениями и дополнениями, внесёнными в Японии, 1975 г., Италии, 1983 г., Гонконге, 1989 г., ЮАР, 1996 г., Шотландии, 2000 г., США, 2002 г., Японии, 2004 г., Южной Корее, 2008 г.). Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Этическим комитетом Пермского

государственного медицинского университета после экспертной оценки (протокол №11 от 27.12.2017 г.).

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Как видно из схемы дизайна исследования, который представлен на рисунке 1, обследовано 95 человек, из них 73 пациента - основная группа и 22 – группа контроля. 34 пациента имели дрожательно-ригидную, 6 больных - акинетико-ригидную форму, 12 - ригидно-дрожательную, 17 – акинетико-ригидно-дрожательную форму (рисунок 2). В группу обследованных вошли 39 женщин и 34 мужчины – (рисунок 3). Возраст пациентов основной группы находился в диапазоне от 43 до 79 лет, составил в среднем 67,9 [64;73] лет.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

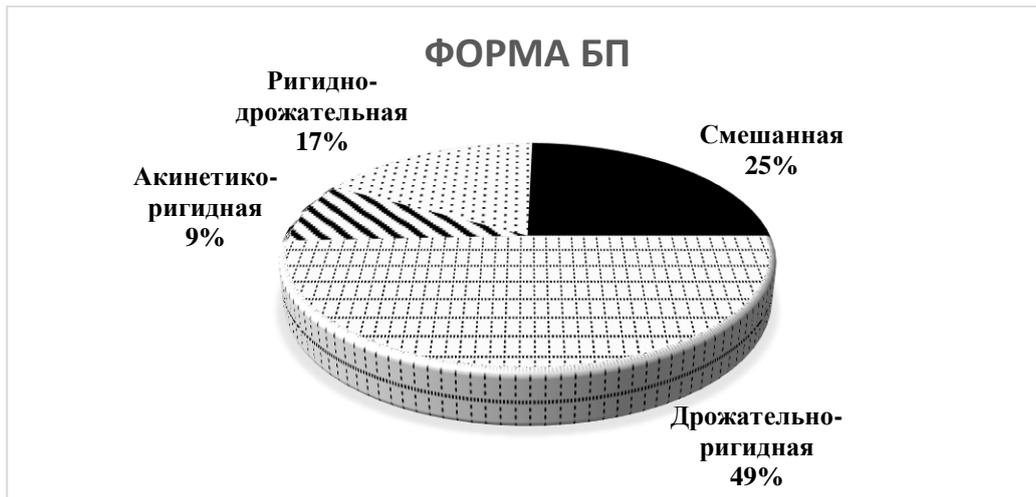


Рисунок 2. Клинические формы болезни Паркинсона

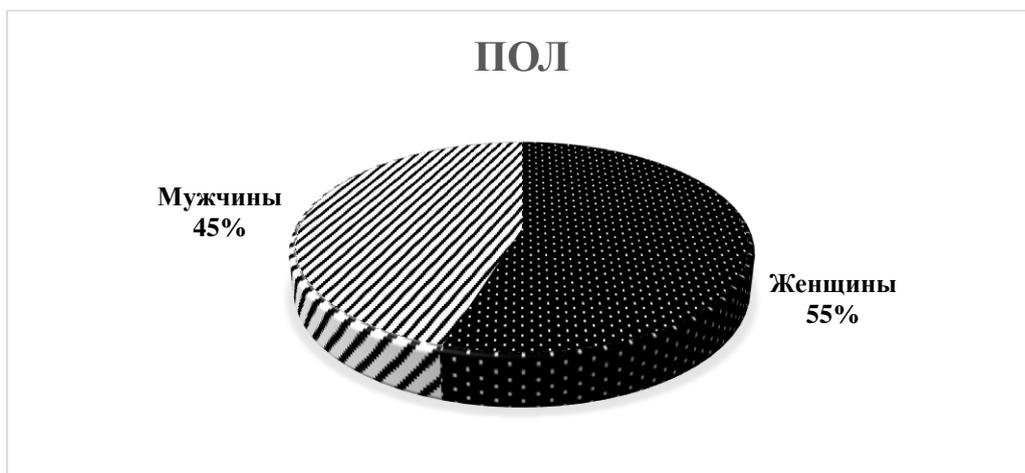


Рисунок 3. Распределение обследованных по половой принадлежности

На момент исследования 18 пациентов имели компенсированный сахарный диабет 2 типа, 52 пациента – контролируемую гипертоническую болезнь, 6 пациентов - ишемическую болезнь сердца и 4 человека- бронхиальную астму в стадии ремиссии. Длительность заболевания (время от появления первых симптомов) составила в среднем 4 [1;6] года. Тяжесть заболевания определялась по шкале Хен и Яра [38], которая отражает стадийность процесса прогрессирования. Распределение пациентов по стадиям БП показано в таблице 1. Стадия заболевания по шкале Хён и Яр оказалась равной в среднем 2[2;3].

Таблица 1. Шкала Хён и Яра и распределение пациентов по стадиям заболевания

Стадия БП	Характеристика	Количество пациентов, n
Стадия 0	Двигательные проявления отсутствуют.	0
Стадия 1.	Односторонние проявления заболевания.	18
Стадия 2.	Двусторонние проявления заболевания без постуральной неустойчивости.	20
Стадия 3.	Умеренно выраженная постуральная неустойчивость, возможно самостоятельное передвижение.	26
Стадия 4	Значительная утрата двигательных возможностей, но пациент в состоянии передвигаться	9
Стадия 5	При отсутствии посторонней помощи пациент прикован к постели или инвалидному креслу	0

Базисная противопаркинсоническая терапия пациентов основной группы соответствовала отечественным стандартам [38]. 20 пациентов получали монотерапию препаратами леводопы, 27 человек - монотерапию агонистами дофаминовых рецепторов, 26 пациентов – комбинированную терапию (рисунок 1). Длительность леводопатерапии составила в среднем 3[2;5] года.

В группу контроля вошло 22 практически здоровых волонтера (12 женщин и 10 мужчин, что соответствовало составу основной группы, $p=0,42$), возраст составил в среднем 68 [65;73] лет, находился в пределах от 42 до 80 лет и соответствовал возрастной категории основной группы ($p=0,419528$). Лица

данной группы были отобраны согласно критериям исключения, а также на основе подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании. На прием к неврологу данные пациенты обращались в основном по программе диспансеризации здорового населения.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клиническое неврологическое обследование

Клиническое обследование включало изучение жалоб, анамнеза, оценку неврологического статуса. При оценке жалоб особое внимание уделялось симптомам, которые соответствовали вовлеченности экстрапирамидной системы, таким как наличие скованности, замедленности движений, изменение походки, почерка. Более активно проводилось изучение жалоб, связанных с немоторными проявлениями БП: склонность к артериальной гипотонии, обморочные состояния, недержание мочи, учащенное ночное мочеиспускание, запоры, галлюцинации, ухудшение интеллектуально-мнестических функций.

При сборе анамнеза учитывались особенности течения заболевания, сопутствующей патологии, лекарственного анамнеза. Во время изучения анамнеза заболевания особое внимание акцентировалось на динамике развития вышеперечисленных симптомов с целью исключения синдрома паркинсонизма, а именно на характере дебюта клинических проявлений, их прогрессирования, течения заболевания. Оценивались данные имеющихся лабораторных и инструментальных исследований, заключения смежных специалистов. При изучении лекарственного анамнеза регистрировали стаж и применяемую схему лечения, а также наличие или отсутствие эффекта от противопаркинсонической терапии.

Оценка неврологического статуса проводилась с помощью классического неврологического осмотра. Помимо этого, для количественной оценки неврологического дефицита использована унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (УШОБП) [178], которая включает несколько частей, предполагающих как субъективную, так и объективную оценку моторных и

немоторных симптомов. Часть 1 предназначена для оценки влияния немоторных проявлений на повседневную жизнь пациентов и состоит из двух разделов. Первый раздел включает 6 вопросов и ориентирован на выявление когнитивных, тревожно-депрессивных, психопродуктивных симптомов, а также проявлений синдрома дофаминовой дисрегуляции. Второй раздел состоит из 7 вопросов для самостоятельной оценки пациентом, либо с помощью ухаживающего лица таких немоторных проявлений, как нарушения сна, утомляемость, боли, запоры, нарушение мочеиспускания, головокружение при вертикализации. Часть 2 направлена на оценку влияния моторных симптомов на такие аспекты повседневной жизни, как удовлетворение физиологических потребностей, общение, трудовые навыки, занятие хобби, а также включает субъективную оценку нарушений ходьбы, письма, наличие застываний. Часть 3 шкалы предназначена для объективной оценки моторных проявлений и подразумевает балльную оценку каждого из симптомов (гипокинезия, тремор, ригидность, нарушения ходьбы, постуральные расстройства, поздние нарушения, нарушения общей спонтанности движений) и учитывает состояние включения/выключения, даёт балльную оценку каждого симптома от 0 до 4. Часть 4 состоит из 6 пунктов и служит для объективного исследования моторных флуктуаций и дискинезий, их функционального влияния на различные виды повседневной деятельности и взаимодействие с окружающими. Данная шкала не имеет градации и не предусматривает распределение симптомов по степеням тяжести, однако удобна и информативна при сравнении показателей, выявлении взаимосвязей и динамики тех или иных проявлений. Чем больше суммарный балл, тем выраженнее симптомы паркинсонизма; у здорового человека он должен быть минимальным (в данном случае это возможно в основном за счёт части 1, поскольку она оценивает симптомы, не являющиеся строго специфичными для БП).

2.2.2. Оценка когнитивных и эмоциональных функций

Оценка когнитивных функций проводилась с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, в англоязычной литературе - Mini-Mental State Examination (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций -

Montreal Cognitive Assessment (MoCa-тест). Шкала MMSE является наиболее распространенным тестом для скрининговой оценки когнитивных функций [108] и предусматривает оценку памяти, внимания, ориентации, предполагая выведение суммарного балла. Границей нормы и патологии является результат в 24 балла. Шкала MMSE выявляет выраженные когнитивные нарушения и не чувствительна при негрубых нарушениях высших корковых функций, однако, при отдельном анализе ответа на каждый вопрос имеет высокую надежность. Условно шкала подлежит интерпретации: 28-30 баллов – отсутствие когнитивных нарушений, 24-27 баллов – легкие когнитивные расстройства, 20-23 – легкая деменция, 11-19 баллов – умеренная деменция и 0-10 баллов – тяжёлая деменция. В исследовании данная шкала использована и для исключения пациентов с грубой деменцией. Для более детального изучения когнитивного статуса использован MoCa-тест, который предусматривает выполнение 8 заданий, предназначенных для изучения различных когнитивных аспектов: внимания, концентрации, исполнительных функций, памяти, языка, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счёта, ориентации. В отличие от шкалы MMSE, данная методика позволяет выявить легкие и умеренные когнитивные нарушения, а также оценить регуляторные функции [6]. Время на выполнение заданий - около 10 минут. Максимально возможное количество баллов - 30, 26 и более считается нормальным. Шкала не предусматривает градацию по степени тяжести нарушений в зависимости от набранного балла, но несмотря на это является информативной в отношении лёгких и умеренных когнитивных расстройств. В основе оценки тяжести когнитивных нарушений лежит степень функционального ограничения в повседневной жизни, которая определяется в основном при беседе с родственниками [25].

Для выявления депрессии и определения ее степени тяжести использована шкала Бека, включающая когнитивно-аффективную субшкалу и субшкалу соматических проявлений депрессии. Данная шкала представляет собой опросник, разработанный А.Т. Беком в 1961 году и включающий 21 категорию проявлений, наиболее ярко отражающих клиническую картину депрессии.

Информативность данного метода подтверждена неоднократными исследованиями. Каждая категория оценивается с помощью 4-5 утверждений (альтернатив), с присвоением балла от 0 до 3. Чем выше балл, тем более значимо данное проявление при оценке тяжести депрессии. Часть категорий содержит противоположные утверждения, что позволяет оценить не только общую выраженность депрессии, но и отдельных её симптомов. Методика тестирования допускает заполнение опросника как пациентом, так и лицом, проводящим обследование, время выполнения варьирует от 20 минут до 2 часов. В конце обследования производится подсчёт суммарного балла, максимальное значение которого составляет 63 балла, минимальное – 0. Оценка результатов проводится по критериям, установленным А.Т. Beck et al.: 11 ± 8 баллов – отсутствие депрессии, 19 ± 10 – лёгкая депрессия, 26 ± 10 – умеренная депрессия, 30 ± 10 – тяжёлая депрессия [6].

С целью определения уровня тревожности использовался тест Спилбергера-Ханина. Данная методика представляет собой опросник из двух разделов, позволяющих оценить тревожность и как свойство личности, и как преходящее состояние [48]. Пункты шкалы составлены на основе обследования пациентов с тревожными расстройствами и исследуемых с конституционально обусловленной тревожностью. Тест состоит из двух разделов: первый раздел (пункты 1-20) оценивает тревожность, являющуюся клиническим состоянием и предполагает описание пациентом самочувствия в данный момент; второй раздел (пункты 21-40) оценивает тревожность как свойство данного человека и ориентирует исследуемого на описание своего привычного самочувствия. Обследование с помощью данного опросника в среднем занимает 20 минут. Каждому варианту ответа присваивается балл от 1 до 4, при этом в каждом разделе присутствуют «прямые» и «обратные» пункты. Более высокий балл по «прямым» пунктам соответствует более высокому уровню тревожности, по «обратным» пунктам – более низкому уровню тревожности. Подсчёт баллов по каждой субшкале производится отдельно с использованием специального ключа и алгоритма: сначала подсчитывается сумма баллов для «прямых» пунктов (E1), затем сумма

баллов по «обратным пунктам» (E2), затем высчитывается разность E1-E2 и к полученному результату прибавляется устойчивая величина (50 для ситуационной тревожности и 35 для личностной тревожности). Количество баллов может варьировать от 20 до 80. Интерпретация для каждого раздела производится в соответствии со следующей градацией: итог до 30 баллов – низкая тревожность, 31-45 – умеренная тревожность, 46 и более – высокая тревожность [6].

2.2.3. Оценка вегетативной нервной системы

Изучение состояния вегетативной нервной системы проведено с использованием шкалы для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона, разработанной Н.Ф.Фёдоровой, А.Ю.Яблонской (ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования) [70]. Шкала предусматривает как объективную (клинический осмотр, проведение проб), так и субъективную (заполнение опросника и ведение дневников артериального давления и пульса, дефекации и мочеиспускания) оценку сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных нарушений, нарушений мочеиспускания, трофических, сексуальных, терморегуляционных нарушений. Для каждой системы имеется подраздел с подробным описанием проявлений дисфункции и балльной оценкой, соответствующей степени выраженности этих проявлений. Исследование сердечно-сосудистой системы включает оценку выраженности ортостатической гипотензии с проведением ортостатической пробы, частоты предобморочных состояний, гипотензии после еды, гипертонии в положении лёжа, склонности к фиксированному пульсу и тахикардии покоя. Оценка желудочно-кишечных нарушений учитывала частоту дефекаций в неделю, наличие тошноты, рвоты, дискомфорта после приема пищи, ощущения неполного опорожнения кишечника после дефекации. При исследовании мочеиспускания учитывается частота за сутки, наличие никтурии и затруднений во время акта мочеиспускания. Исследование сексуальной сферы предусматривает утрату или снижение либидо, аноргазмию у женщин, нарушение эрекции у мужчин. Оценка

терморегуляционных нарушений включает выявление плохой переносимости жары, холода, наличие гипергидроза. Трофические нарушения включают сухость кожных покровов, наличие себорейного дерматита. Шкала также включает раздел «другие вегетативные нарушения», куда входит нарушение зрачковых реакций, сетчатое ливедо. В зависимости от спектра проявлений по каждому симптому может быть присвоено от 0 до 6 баллов. Итоговая балльная оценка может варьировать от 0 до 52 баллов. На основании полученного суммарного балла шкалы, вегетативные проявления по степени выраженности подразделяются на лёгкие – 1-16 баллов; умеренные – 17-33 балла; выраженные – 34-52 балла [71].

2.2.4. Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни использован опросник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form -36). Опросник состоит из 36 пунктов, первые два пункта отражают общую самооценку здоровья за последний год, остальные пункты распределены в 8 субшкал, оценивающих следующие сферы здоровья: физическое функционирование, ролевые ограничения, связанные с физическим здоровьем, боль, эмоциональное благополучие, ролевое функционирование, связанное с эмоциональными проблемами, социальное функционирование, жизненная активность (витальность, представление об уровне жизненных сил). Общая самооценка здоровья подразумевает оценку здоровья на текущий момент и его динамику течение года. Субшкала «Физическое функционирование» предполагает получение информации о том, насколько уровень физического здоровья препятствует выполнению привычных, повседневных видов деятельности (подъемы по лестнице, занятия спортом, уборка и т.д.). Ролевые ограничения в связи с проблемами физического здоровья подразумевают снижение эффективности работы или иной повседневной деятельности ввиду снижения объема выполняемой работы, приложения дополнительных усилий, больших временных затрат. Раздел «Эмоциональное благополучие» ориентирует пациента на оценку таких параметров, как уровень бодрости, спокойствия, ощущения счастья и обратных состояний (бессилие, нервозность, уныние).

Оценка ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием даёт информацию о том, насколько эмоциональные расстройства влияли на выполнение работы, повседневную деятельность. Субшкала «Социальное функционирование» ориентирована на информацию о влиянии проблем физического и эмоционального здоровья на взаимоотношения с окружающими людьми. Предпоследний, седьмой, подраздел оценивает влияние болевых синдромов на выполнение привычных обязанностей. Шкала витальности ориентирует пациента на самооценку собственного здоровья на текущий момент и прогнозирование его изменений в худшую или лучшую сторону. Таким образом, в целом, шкалы формируют два показателя: психический и физический компонент здоровья. Обследование занимает около 10 минут, допускается заполнение опросника самим пациентом, либо исследователем при личном контакте [6].

Для обработки баллов предусмотрен специальный алгоритм. Оценка каждой шкалы варьирует от 0 до 100 баллов, где 100 представляет полное здоровье, то есть более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни по данному аспекту [203].

2.2.5. Определение количественного содержания галанина сыворотки крови

Уровень галанина в сыворотке крови пациентов исследовался методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов тест-систем фирмы Cloud-Clone Corp (страна-производитель – США). Для этого натошак осуществляли забор венозной крови в стандартную вакуумную пробирку без коагулянта, образец отстаивался в течение 120 минут при комнатной температуре, затем подвергался центрифугированию в течение 15 мин с ускорением 1000 об/мин. Полученная сыворотка распределялась по пробиркам Эппендорфа. При необходимости образцы хранились в течение полугода при температуре -20 С. Иммуноферментный анализ «сэндвичевого» типа проводили с использованием тест-систем для количественного определения галанина (CEB084Hu ELISA Kit for galanin). 50 мкл разведенных стандартов,

образцов и бланк (с нулевым значением) распределялось по соответствующим лункам, затем в каждую лунку было добавлено по 50 мкл Детектирующего реагента А. После встряхивания планшета, он был инкубирован течение 1 часа при температуре 37 С. Жидкость из лунок была удалена и каждая лунка промыта 350 мкл Промывающего раствора (1х) при помощи пипетки. Процедура промывки повторяется 3 раза. Затем в каждую лунку добавлялось по 100 мкл рабочего раствора Детектирующего реагента В, снова проведена инкубация в течение 30 минут при температуре 37 С и промывка, после чего в каждую лунку было добавлено 90 мкл ТМБ (субстрат для пероксидазы хрена) с последующей инкубацией при температура 37 С течение 20 минут. После добавление 50 мкл Стоп-реагента в каждую лунку, удаления следов жидкости со дна планшета, планшет был помещён в ридер, измерение проводилось на длине волны 450 нм. Микропланшет в наборе сорбирован моноклональными антителами специфичными к GAL. Конкурентная реакция происходит между GAL, меченным биотином, немеченным GAL (в образцах или контроле) и сорбированными антителами специфичными к GAL. После 6 инкубаций несвязавшийся конъюгат удаляют отмывкой. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. Количество связанного конъюгата пероксидазы хрена обратно пропорционально концентрации GAL в образце. После добавления ТМБ интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации GAL в образце. Проведён расчёт средних результатов оптической плотности для стандартов, контрольных и опытных образцов в дублях. Стандартная кривая выстраивалась на логарифмических координатах, оси Y соответствовал логарифм концентрации GAL, а по оси X — оптическая плотность. Построена кривая, которая наиболее точно соответствует полученным точкам.

Исследование проводилось одномоментно во всех образцах. До лабораторного анализа образцы сывороток хранились при температуре ниже -20 градусов по Цельсию. Температурный режим во время хранения и

транспортировки не нарушался. Отклонений от методики проведения лабораторной части исследования не было.

Количественное содержание нейропептида галанина измеряется в пг/мл, результаты анализа опытных образцов сравнивались с результатами, полученными в группе контроля.

Иммуноферментный анализ выполнялся на базе медицинской лаборатории «МедЛабЭкспресс». Выражаем искреннюю благодарность ведущему научному сотруднику лаборатории, председателю Пермского краевого отделения Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики, доктору медицинских наук Соснину Дмитрию Юрьевичу за возможность выполнения и помощь в проведении исследования.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программ Statistica-10. Использовались методы описательной статистики, с помощью которых рассчитывались значения медианы, стандартного отклонения и интерквартильного размаха (25%, 75%). Ввиду того, что не все группы, участвующие в сравнении, имели нормальное распределение, использовались непараметрические методы исследования. Для сравнения двух независимых выборок непараметрических данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для оценки вероятности справедливости нулевой гипотезы для двух групп использовался порог $p < 0,05$. С целью выявления взаимосвязи различных факторов применялся коэффициент корреляции Спирмена, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05. С целью моделирования гипотез с определением вклада отдельных независимых факторов в развитие признака и прогнозирования его развития использовался метод регрессионного анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика жалоб и неврологического статуса

Пациенты основной группы предъявляли жалобы на замедленность движений, мышечную скованность, тремор, возникающий в покое, изменение походки в виде укорочения длины шага, неустойчивости при ходьбе, нарушение мелкой моторики, нарушение осанки, снижение звучности голоса и нечеткость речи, падения (рисунок 4). Пациенты на более поздних стадиях предъявляли жалобы на недостаточную длительность действия препаратов, позднее «включение», ухудшение самочувствия по ночам – затруднение поворотов в постели, падения. Часть обследованных отмечала склонность к запорам, к пониженному АД, снижение обоняния, плохую переносимость высоких и низких температур, недержание мочи, императивные позывы к мочеиспусканию, усиленное потоотделение, однако вышеописанные жалобы в основном выявлялись при более активном расспросе (рисунок 5). Также часто звучали жалобы на ухудшение памяти, бессонницу, пониженный фон настроения, чувство беспокойства.

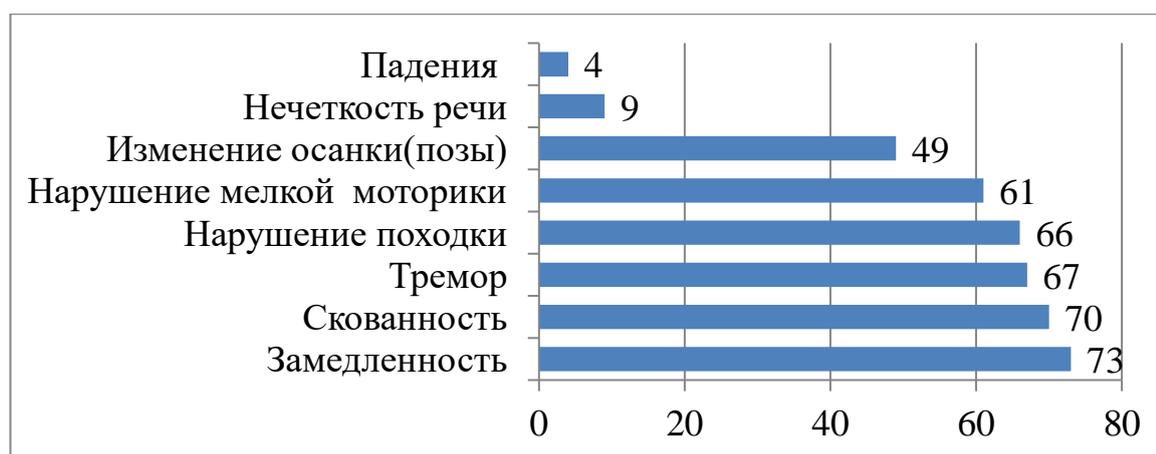


Рисунок 4. Структура жалоб со стороны моторных проявлений болезни Паркинсона

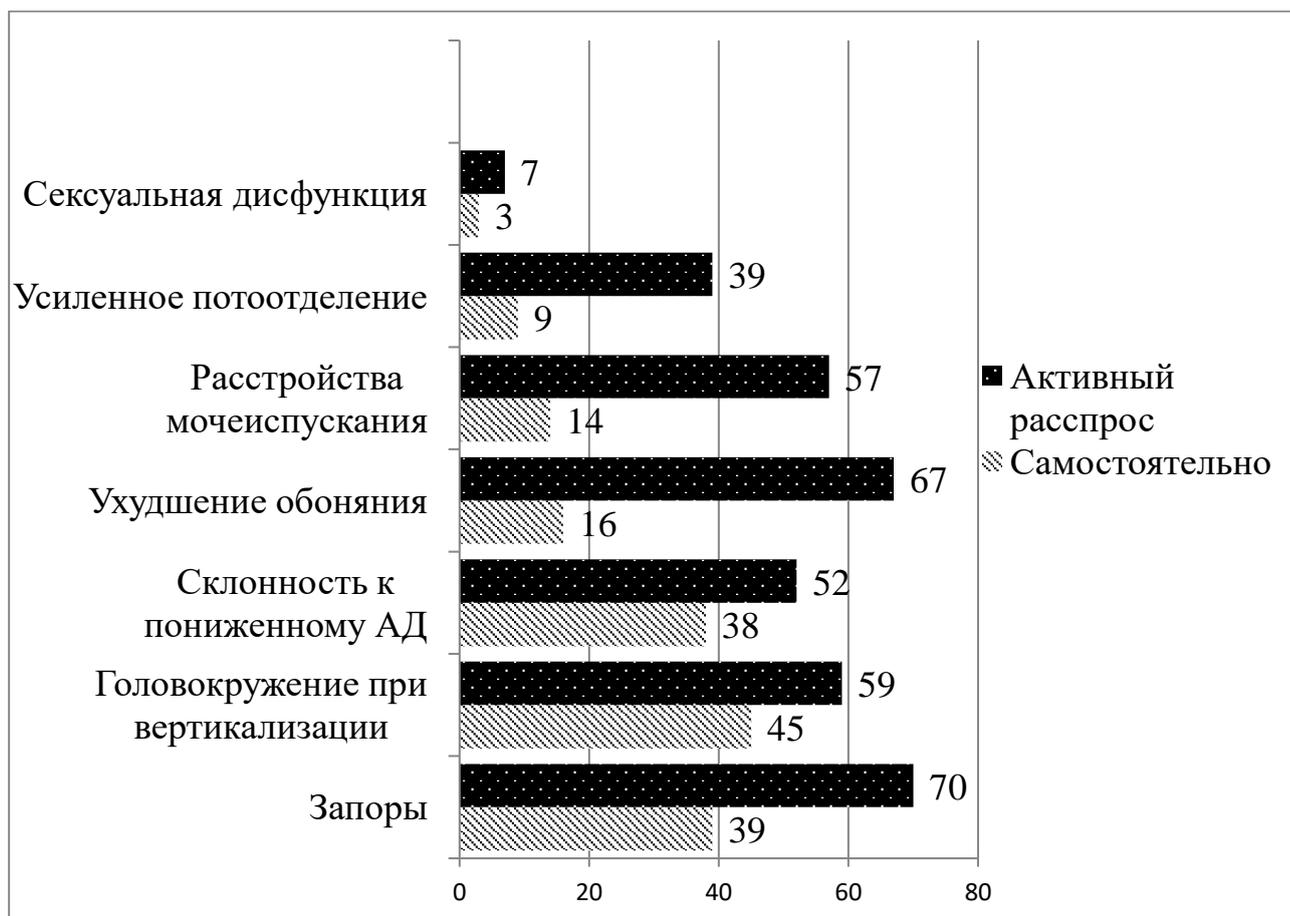


Рисунок 5. Структура жалоб со стороны вегетативных проявлений болезни Паркинсона

При изучении анамнеза наблюдались временные интервалы (от нескольких месяцев до 2 лет) между появлением первых жалоб, постановкой диагноза и началом терапии. При этом в качестве первого симптома большинством пациентов был отмечен тремор покоя, появление/усиление которого было поводом обращения за медицинской помощью. До возникновения тремора многие пациенты отмечали наличие дискомфорта, тянущих болей в плечевом поясе, проксимальных отделах ног, которые расценивались как проявления дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Исследуемые с поздними стадиями наблюдали определенную эволюцию симптомов: дебют симптомов с одной стороны и постепенное присоединение симптомов контрлатерально с последующим доминированием симптоматики на стороне появления симптомов, по мере прогрессирования заболевания уменьшение

тремора покоя и выход на передний план других проявлений с нарастанием мышечной скованности, замедленности движений, нарушения равновесия и походки. Такие немоторные симптомы, как ухудшение обоняния, склонность к запорам, нарушения сна чаще всего связывались с другими «незначительными» причинами (перенесённые риниты на фоне ОРВИ, хронические гастриты, стресс) и не являлись поводом для обращения к врачу. Нарушения мочеиспускания также зачастую игнорировались и не учитывались в качестве проявления БП больными и специалистами. Пациенты, участвующие в исследовании и предъявляющие такие жалобы, были направлены на консультацию соответствующих специалистов для исключения сопутствующей урогенитальной патологии. Нельзя не обратить внимание на тот факт, что такие частые побочные явления противопаркинсонической терапии, как тошнота, рвота, запоры, способные имитировать собственно проявления гастроинтестинальной дисфункции при БП, были чётко связаны с началом терапии хронологически и в случае их умеренной выраженности нивелировались в течение нескольких месяцев. В тех случаях, когда выраженность побочных явлений в виде диспепсии была причиной вынужденного прекращения приёма препарата, они также купировались после отмены. Как видно из рисунка 5, почти половина пациентов наблюдала склонность к пониженному АД, более того – после начала терапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) или леводопой значительная часть исследуемых с артериальной гипертензией отметила нормализацию умеренно повышенных цифр артериального давления, в связи с чем отпадала необходимость приёма гипотензивных препаратов. Несомненно, данная тенденция связана с побочными эффектами противопаркинсонической терапии, однако за относительную «самостоятельность» гипотензии при БП говорит тот факт, что у значительной части пациентов склонность к пониженному АД возникла еще в молодом возрасте, задолго до констатации БП и начала терапии.

3.2. Характеристика моторных проявлений при болезни Паркинсона

При осмотре у всех пациентов были выявлены классические двигательные проявления БП, преобладающие на стороне дебюта заболевания. Гипокинезия проявлялась в виде общей замедленности движений, гипомимии, монотонной речи, олигокинезии, ахейрокинезом; во время проб на гипокинезию на первый план выступало снижение амплитуды движений, часто выявлялся феномен «истощения» движений. При исследовании мышечного тонуса были выявлены обе разновидности его повышения: преобладало нарушение тонуса в виде феномена «зубчатого колеса», реже наблюдался феномен «восковой куклы». Как правило, на начальных стадиях заболевания выявлялась ригидность в дистальных отделах, на более поздних стадиях изменённый мышечный тонус определялся и в аксиальной мускулатуре. Тремор, возникающий в покое, был выявлен практически у всех пациентов, в большинстве случаев он проявлялся в виде изолированного гиперкинеза, но у некоторых пациентов имело место сочетание тремора покоя с постуральным, либо кинетическим тремором. Важно отметить, что тремор был выявлен и у пациентов, не предъявлявших активных жалоб, например, при оценке походки, в руке и ноге при исследовании контрлатеральных конечностей, в руках при исследовании нижних конечностей. Важным моментом осмотра являлась оценка ходьбы, поскольку её нарушения являлись одной из доминирующих жалоб как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. На ранних стадиях обращали на себя внимание отставание одной ноги при ходьбе, микробазия, ахейрокинез. Определялось изменение дикции, нарушение модуляции речи, звучности голоса. На более поздних стадиях БП отмечались нарушение инициации ходьбы, семенящая походка, падения. Феномен застывания встречался редко и был выявлен лишь у нескольких пациентов. У многих пациентов был выявлен характерный наклон головы и туловища вперёд, фиксация конечностей в положении легкого сгибания (т.н. «поза просителя»). В нескольких случаях наблюдался наклон туловища в сторону (симптом Пизанской башни), тяжёлые поздние нарушения в виде камптокормии,

элементы хореоформного гиперкинеза как проявление моторных дискинезий. Постуральные расстройства оценивались с помощью толчковой пробы, во время которой выявлялись ретропульсия, реже – падения назад без дополнительных шагов.

Тяжесть заболевания по шкале Хён и Яр оказалась равной 2[2;3] баллам. Средний балл по части 2 УШОБП составил 33 [24;49], по части 3 УШОБП – 46[36;56] баллов. Степень тяжести моторных осложнений по УШОБП (часть 4) регистрировалась в интервале от 1 до 10 баллов (n=36) , составив в среднем 4[2;6] балла. Выраженность каждого симптома регистрировалась с обеих сторон, и при наличии двусторонней симптоматики в статистических расчётах подлежала оценке симптоматика доминирующей стороны, что отражено в таблице 2. Как видно из таблицы 2, выраженность двигательных нарушений в группе обследуемых в основном соответствовала легким и умеренным нарушениям. Частота встречаемости двигательных нарушений у пациентов на разных стадиях представлена на рисунке 6.

Корреляционный анализ результатов оценки двигательных проявлений по УШОБП не выявил взаимосвязи с полом, возрастом, стажем заболевания, стадией заболевания по шкале Хен и Яр, длительностью леводопатерапии. При сравнении групп в зависимости от схемы лечения было зафиксировано, что в группе, получающей монотерапию АДР, моторные проявления согласно части 2 УШОБП выражены сильнее (29[27; 31] баллов), чем в группе на комбинированной терапии леводопой и АДР (26[19;27] баллов, $p=0,000214$). Зависимости между выраженностью двигательных нарушений и формой заболевания не выявлено.

Таблица 2. Выраженность двигательного дефицита по части 3 унифицированной шкалы оценки при болезни Паркинсона

Проявления	n=73	Оценка (баллы)	Клиническая интерпретация
Речь	59	2[1;2]	Легкие нарушения: снижение модуляции, дикции или громкости, лишь отдельные слова непонятны, смысл улавливается без труда.
Гипомимия	73	2[1;2]	Легкие нарушения: Маскообразность лица, снижение частоты мигания и спонтанной улыбчивости.
Ригидность мышц шеи	41	1[0;1]	Лёгкие нарушения: ригидность, выявляемая лишь при провокационных приемах.
Ригидность в верхней конечности	73	3[2;3]	Умеренные нарушения: ригидность, выявляемая без провоцирующих приемов, полный объем движений достигается с усилием.
Ригидности в нижней конечности	73	2[2;3]	Лёгкие нарушения: Ригидность, выявляемая без провоцирующих приемов, полный объем движений достигается без труда.
Гипокинезия верхней конечности	73	2[2;3]	Лёгкие нарушения: лёгкая замедленность, снижение амплитуды к середине сери движений или 3-5 остановок при выполнении задания.
Гипокинезия нижней конечности	73	2[2;3]	Лёгкие нарушения: лёгкая замедленность, снижение амплитуды к середине сери движений или 3-5 остановок при выполнении задания.
Вставание с кресла	73	2[2;2]	Лёгкие нарушения: Подъём осуществляется без затруднений, но лишь с отталкиванием от подлокотников (с помощью другой опоры).
Походка	72	2[2;2]	Лёгкие нарушения: Походка изменена значительно, но ходьба самостоятельная.

Застывания	59	1[1;1]	Очень лёгкие нарушения: Застывания
Постуральная неустойчивость	69	2[2;2]	Лёгкие нарушения: Совершает более 5 шагов, но восстанавливает равновесие самостоятельно.
Поза	65	2[2;3]	Лёгкие нарушения: наклон кпереди или сторону, но при просьбе пациент может принять нормальную позу.
Спонтанность движений	64	2[1;2]	Лёгкие нарушения: общая замедленность и обеднение спонтанных движений.
Тремор покоя в верхней конечности	70	3[2;3]	Умеренные нарушения: тремор присутствует, амплитуда 3-10 см.
Тремор покоя в нижней конечности	70	3[2;3]	Умеренные нарушения: тремор присутствует, амплитуда 3-10 см.
Дискинезии (n=20)			
Продолжительность дискинезий	2[1;2]		26-50% от времени бодрствования.
Функциональное влияние дискинезий	1[1;2]		Дискинезии влияют на отдельные виды активности, не мешая пациенту осуществлять все виды активности и взаимодействию с окружающими.
Продолжительность «выключений»	1[0;1]		Не более 25% периода бодрствования.
Функциональное влияние флуктуаций	1[1;2]		Флуктуации влияют на отдельные виды активности, не мешая пациенту осуществлять все виды активности и взаимодействию с окружающими.
Сложность моторных флуктуаций	1[0;1]		Флуктуации предсказуемы по времени и частоте возникновения.

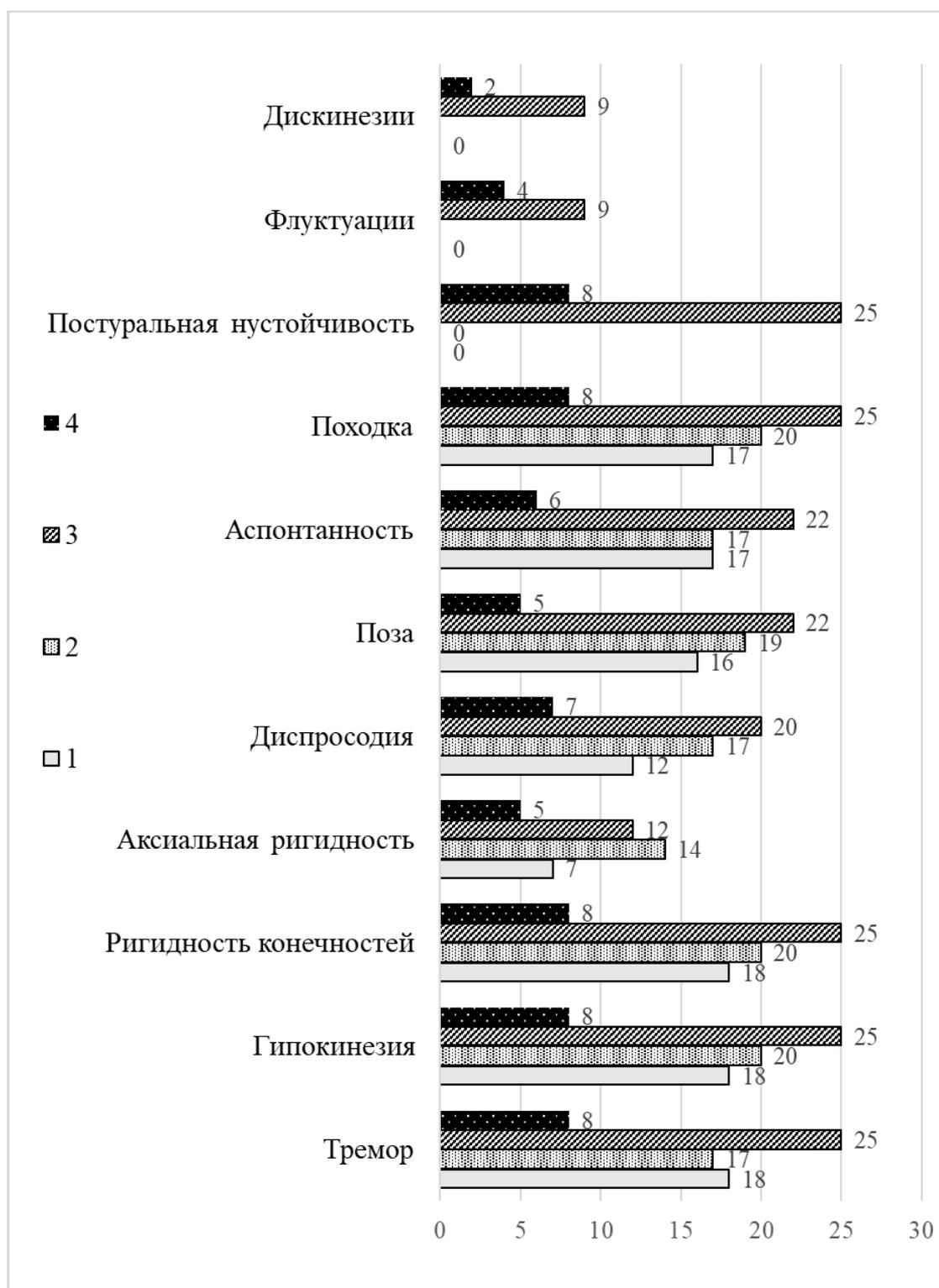


Рисунок 6. Частота выявления моторных симптомов на разных стадиях

3.3. Характеристика немоторных проявлений при болезни Паркинсона.

Оценка влияния немоторных проявлений на повседневную жизнь по части 1 УШОБП составила в среднем 29[19;34] баллов. Влияние отдельных немоторных симптомов на повседневную деятельность отражено в таблице 3, из которой следует, что наиболее выраженную дезадаптацию превносят депрессия, тревога и апатия. Несмотря на умеренность когнитивных, вегетативных проявлений, боли, нарушений сна, они оказывают негативное влияние на повседневность, вызывая затруднения при выполнении рутинных задач и взаимодействии в социуме.

Таблица 3. Оценка немоторных проявлений БП по части 1 унифицированной шкалы оценки при болезни Паркинсона

Проявления	n=73	Оценка (баллы)	Клиническая интерпретация
Когнитивные нарушения	60	2[2;3]	Клинически выявляемая когнитивная дисфункция без значительного влияния на повседневную деятельность и взаимодействие с окружающими.
Галлюцинации	27	0[0;1]	Галлюцинации отсутствуют, возможно наличие иллюзий при сохранности критики к ним.
Депрессия	63	4[2;4]	Выраженная депрессия, затрудняющая поддержание нормального уровня активности.
Тревога	70	4[3;4]	Выраженная депрессия, затрудняющая поддержание нормального уровня активности.
Апатия	71	4[2;4]	Тяжёлая апатия, утрата инициативы.
Признаки дофаминовой дисрегуляции	40	0[0;1]	Признаки отсутствуют, либо представлены проблемами, не вызывающими затруднений в жизни пациента и его семьи.
Нарушения сна	71	2[2;4]	Нарушения сна вызывают

			значительные затруднения, но нормальный сон сохраняется в течение всей ночи.
Дневная сонливость	66	2[1;3]	Эпизоды засыпаний днём во время пребывания в одиночестве, либо в расслабленном состоянии.
Боль	62	2[1;2]	Наличие неприятных ощущений, мешающих заниматься повседневными делами и взаимодействовать с окружающими.
Нарушение мочеиспускания	57	2[1;3]	Проблемы с мочеиспусканием вызывают некоторые затруднения в повседневной жизни, но не бывает недержания мочи.
Запоры	67	2[2;2]	Запоры затрудняют повседневную активность и вызывают дискомфорт.
Головокружение при вставании	54	2[0;2]	Ощущение головокружения и неустойчивости заставляют придерживаться за что-либо.
Усталость	53	2[0;3]	Усталость вызывает некоторые затруднения при выполнении повседневных задач и контакте с окружающими.

Значимой взаимосвязи между выраженностью немоторных проявлений согласно шкалы УШОБП, полом, возрастом и такими хронологическими параметрами, как стадия заболевания по Хен и Яр, "стажем" заболевания и "стажем" леводопатерапии не получено. Было выявлено, что выраженность немоторных проявлений по УШОБП выше в группе на комбинированной терапии (30 [23;33] баллов), чем в группе на монотерапии АДР (23,5[18;29] баллов, $p = 0,009011$). Зависимости рассматриваемых параметров от формы заболевания не наблюдалось.

3.3.1. Оценка когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона

Выраженность когнитивных нарушений по шкале MoCa в группе с БП составила в среднем 25[23;26] баллов, в контрольной группе - 28[27;29] баллов ($p=0,000693$), по шкале MMSE – 25[24;27] баллов, что интерпретируется как лёгкие когнитивные расстройства и 29[27;30] баллов в контрольной группе соответственно, $p=0,000007$. При анализе шкал по отдельным аспектам когнитивных функций обращали на себя внимание снижение концентрации внимания (серийный счёт, обратная последовательность чисел, последовательность букв), памяти (тест трёх слов, отсроченное воспроизведение), нарушение регуляторных функций (большинство пациентов не справлялось с черчением ломаной линии), зрительно-пространственных функций (рисование куба, дублирование фигур) при относительной сохранности речевых функций, абстрактного мышления и ориентации.

При изучении корреляционных зависимостей наблюдалась сопряжённость когнитивных нарушений с выраженностью немоторных проявлений (MMSE: $R= -0,77$; $p=0,000000$, MoCa: $R=-0,69$; $p=0,000000$), моторных проявлений по УШОБП (MMSE: $R= -0,56$; $p=0,000000$, MoCa: $R= -0,41$; $p=0,000272$). Было выявлено, что с тестом MMSE значительно хуже справились группы, получающие комбинированную терапию в сравнении с пациентами на монотерапии АДР (26[25;28] и 24[22;25] соответственно, $p=0,008353$). Аналогичная закономерность зафиксирована в отношении результатов MoCa-теста (26[24;27] и 24 [21;25] соответственно, $p= 0,003746$). Различий в зависимости от пола, возраста, стадии и формы заболевания не выявлено.

3.3.2. Оценка эмоциональных функций у пациентов болезнью Паркинсона

В группе с БП были зафиксированы все уровни тревожности, что отражено на рисунке 7. Средняя выраженность личностной тревожности составила 45[37;52] баллов, что соответствует среднему уровню, в то время как среди лиц контрольной группы данный показатель был достоверно ($p=0,045690$) ниже, составив 39,5 [34;46] баллов. Уровень ситуационной тревожности оказался

равным 44[39;49] баллам, что соответствует умеренной и высокой степени выраженности и достоверно превышает показатели контрольной группы (25,5[24;29] баллов, $p=0,000000$).

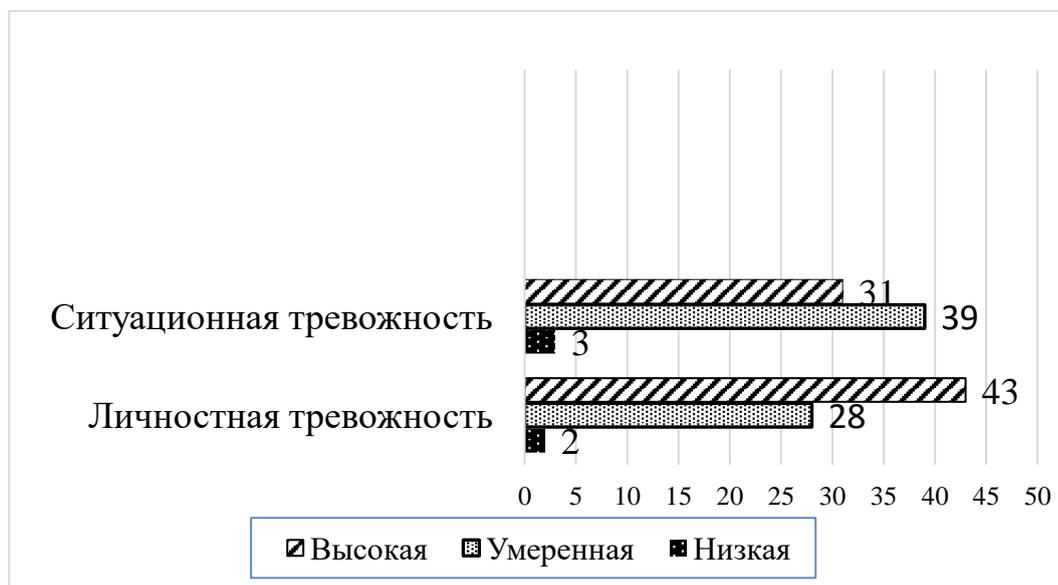


Рисунок 7. Частота встречаемости различных уровней личностной и ситуационной тревожности в основной группе

Согласно показателям шкалы Бека, в основной группе выявлены все степени тяжести депрессии (рисунок 8), в среднем выраженность составила 22[16;31] балла, что соответствует умеренной депрессии и достоверно выше, чем в контрольной группе (10[8;20] баллов, $p=0,001132$).

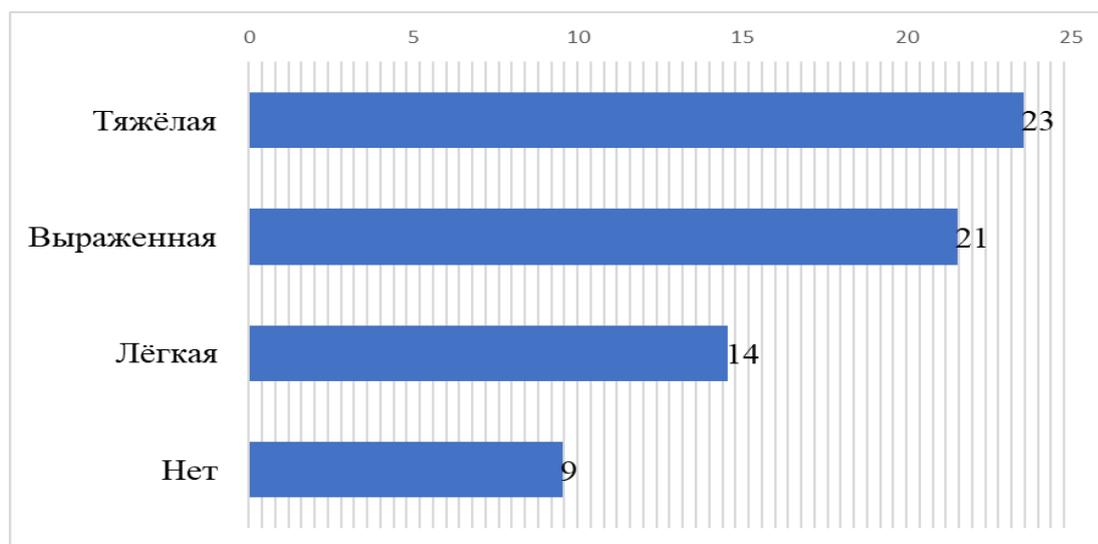


Рисунок 8. Распределение степеней тяжести депрессии по частоте выявления

В ходе корреляционного анализа была выявлена обратная корреляционная зависимость между выраженностью ситуационной тревожности и показателями МоСа-теста ($R = -0,24$; $p = 0,04$). Выраженность депрессии продемонстрировала отрицательную корреляционную связь с количеством баллов по МоСа-тесту ($R = -0,63$; $p = 0,000001$), шкале MMSE ($R = -0,72$; $p = 0,000001$) и положительную корреляционную зависимость от тяжести влияния немоторных и моторных проявлений на повседневную жизнь ($R = 0,74$; $p = 0,000001$ и $R = 0,80$; $p = 0,000001$ соответственно), выраженности двигательного дефицита ($R = 0,50$; $p = 0,000008$), тяжести моторных осложнений ($R = 0,35$; $p = 0,003$) по УШОБП.

Анализ корреляционных взаимосвязей не выявил сопряжённости психоэмоциональных расстройств и пола, возраста, стадии и формы заболевания, вида получаемой терапии.

3.3.3. Оценка состояния вегетативной системы у пациентов с болезнью Паркинсона

Согласно шкалы для оценки вегетативных нарушений в исследуемой группе были выявлены лёгкие ($n = 42$) и умеренные ($n = 30$) проявления и отсутствовали лишь в 1 случае. Тяжёлых вегетативных симптомов зафиксировано не было. Средняя выраженность вегетативных нарушений составила 13[7;9] баллов.

Как показано на рисунке 9, среди вегетативных проявлений по частоте встречаемости доминировали желудочно-кишечные расстройства. Чаще всего они были представлены запорами, в том числе выраженными, требующими приёма слабительных средств и использования очистительных клизм, ощущением неполного опорожнения кишечника после акта дефекации, их выраженность составила в среднем 8[2;5] баллов. У большинства пациентов были выявлены такие нарушения мочеиспускания, как учащённое ночное мочеиспускание, недержание мочи, несколько реже – императивные позывы. Средняя выраженность расстройств мочеиспускания была равна 4[1;5] баллам. Также у значительной части исследуемых были выявлены склонность к пониженному АД и постпрандиальная гипотензия по результатам ведения дневников,

ортостатическая гипотензия по результатам ортостатической пробы и тенденция к фиксированному пульсу, составив в среднем 4[1;7] балла. Более чем у половины пациентов зафиксированы трофические нарушения, представленные сухостью и шелушением кожных покровов (1[0;2] балл), терморегуляционные расстройства в виде усиленного потоотделения, особенно верхней части туловища и головы, плохой переносимости температурных скачков, холодного и жаркого климата, были равны 1[0;1,5] баллу. Сексуальные расстройства выявлены лишь у 5 человек и были представлены снижением полового влечения.

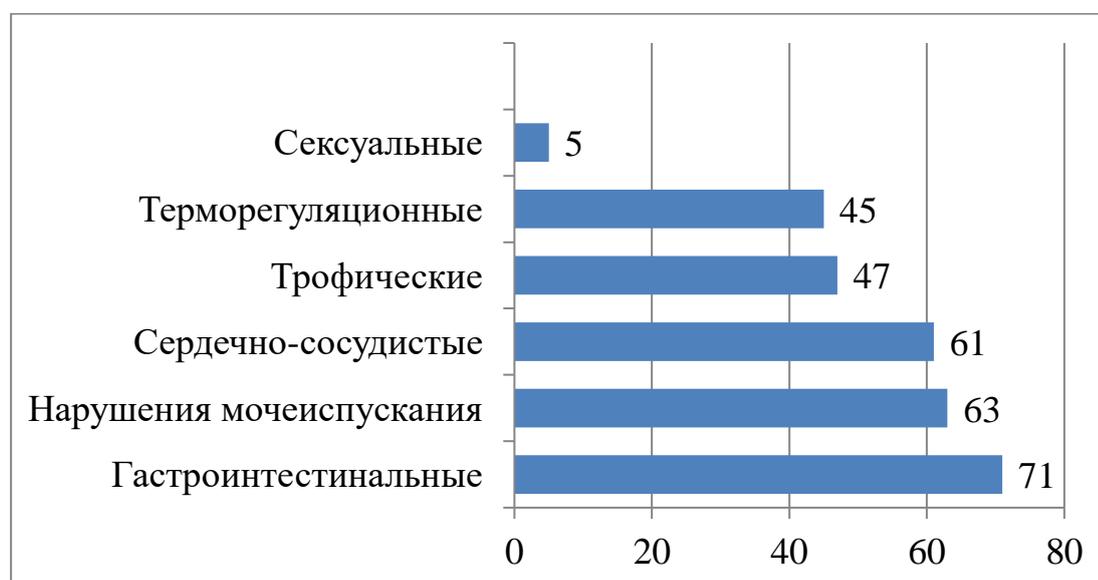


Рисунок 9. Структура вегетативных нарушений по частоте встречаемости

Таким образом, практически у всех пациентов основной группы были выявлены вегетативные расстройства. Бальная оценка вегетативных нарушений по каждому показателю шкалы Фёдоровой Н.В. и Яблонской А.Ю. оказалась выше, чем в группе контроля (таблица 4), что указывает на наличие системного вегетативного поражения и может соответствовать критериям синдрома периферической вегетативной недостаточности.

Таблица 4. Сравнительная характеристика вегетативных нарушений у пациентов основной группы и группы контроля (критерий Манна-Уитни)

Показатель	Основная группа (баллы)	Контроль (баллы)	p-value
Общая выраженность	15[7;19]	3[2;3]	0,000001
Желудочно-кишечные расстройства	8[2;5]	0[0;1,5]	0,000001
Сердечно-сосудистые нарушения	4[1;7]	1[0;2]	0,000063
Нарушения мочеиспускания	4[1;5]	0[0;1]	0,000001
Нарушения терморегуляции	1[0;1,5]	0[0;1]	0,047143
Трофические нарушения	1[0;2]	0,8[0;1]	0,000274
Сексуальные расстройства	0[0;1]	0[0;0]	0,620835

В ходе изучения корреляционных взаимосвязей была выявлена следующая закономерность: практически все показатели шкалы для оценки вегетативных нарушений имеют прямую зависимость от выраженности симптомов по УШОБП. Данная закономерность отражена в таблице 5. Кроме того, корреляционный анализ выявил прямую зависимость общей выраженности вегетативных нарушений и депрессии ($R=0,82$; $p=0,000001$, выраженности когнитивного дефицита по шкале MMSE ($R= -0,74$; $p=0,000001$) и MoCa ($R= -0,71$; $R=0,000001$).

Таблица 5. Корреляционная зависимость выраженности вегетативных нарушений и показателей УШОБП

Показатель	Немоторные симптомы(часть 1)	Моторные симптомы (часть 2)	Двигательный дефицит (часть 3)	Моторные осложнения(часть 4)
Общая выраженность	R=0,78; p=0,000001	R=0,82; p=0,000001	R=0,39; p=0,00074),	R=0,34; p=0,003485
Расстройства мочеиспускания	R= 0,57; p=0,000001	R= 0,62; p=0,000001	R= 0,43; p=0,000160	R= 0,34; p=0,003238
Желудочно-кишечные расстройства	R= 0,72; p=0,000001	R= 0,65; p=0,000001	R= 0,26; p=0,027241	R= 0,32; p=0,005784
Нарушения терморегуляции	R= 0,55; p=0,000001	R= 0,58; p=0,000001	R= 0,26; p=0,028731	-
Трофические нарушения	R= 0,58; p=0,000001	R= 0,57; p=0,000001	-	R= 0,23; p=0,048903

Степень дисфункции расстройств мочеиспускания также положительно коррелировала с тяжестью депрессии (R= 0,67; p=0,000001). Между нарушениями мочеиспускания и показателями MoCa-теста (R= -0,56; p=0,000001), MMSE (R= -0,60; p=0,000001) зафиксирована обратная корреляционная зависимость. Чем тяжелее протекала гастроинтестинальная дисфункция, тем более выражена депрессия (R= 0,68; p=0,000001) и когнитивный дефицит по шкале MMSE (R= -0,62; p=0,000001) и MoCa-тесту (R= -0,57; p=0,000001). Аналогичным образом с показателями шкал MMSE и MoCa коррелируют терморегуляционные (R= -0,64; p=0,000001 и R= -0,5; p=0,000001 соответственно) и трофические расстройства (R= -0,68; p=0,000001 и R= -0,61; p=0,000001). Как и другие вегетативные проявления, расстройства терморегуляции и трофические нарушения негативно сказываются на выраженности депрессии: R= 0,57; p=0,000001 и R= 0,53; p=0,000001 соответственно. Отдельного внимания заслуживает выявленная

обратная корреляционная зависимость слабой степени между возрастом и общей выраженностью вегетативной дисфункции ($R = -0,29$; $p = 0,011980$), расстройствами мочеиспускания ($R = -0,33$; $p = 0,004529$), гастроинтестинальными нарушениями ($R = -0,33$; $p = 0,004833$), нарушениями терморегуляции ($R = -0,33$; $p = 0,004011$) и расстройствами терморегуляции ($R = -0,32$; $p = 0,006155$). Была зафиксирована обратная корреляционная зависимость расстройств мочеиспускания ($R = -0,24$; $p = 0,037445$), желудочно-кишечных расстройств ($R = -0,25$; $p = 0,028203$), терморегуляционных ($R = -0,24$; $p = 0,038974$) и трофических нарушений ($R = -0,34$; $p = 0,003343$) от стажа леводопатерапии, в то время как со "стажем" заболевания взаимосвязей не выявлено. При изучении различий в зависимости от пола было выявлено, что расстройства мочеиспускания у лиц женского пола значительно более выражены (4[3;6] балла), чем среди лиц мужского пола (2[1;4] балла, $p = 0,012446$) и наоборот, сердечно-сосудистые нарушения более выражены у мужчин (5,5[4;8] баллов), чем у женщин (2[1;4,5] балла, $p = 0,000083$).

В группе, получающей монотерапию АДР, зафиксированы более выраженные расстройства мочеиспускания по сравнению с пациентами на монотерапии препаратами леводопы ($p = 0,036215$). Такая же закономерность наблюдалась по отношению к расстройствам терморегуляции ($p = 0,014121$). Трофические расстройства, напротив, были проявлены сильнее в группе на комбинированной схеме лечения ($p = 0,001274$) и монотерапии леводопой ($p = 0,001312$) в сравнении с группой на АДР. Клиническая форма БП не оказывала влияния на проявления вегетативной недостаточности.

Таким образом, сопряжённость вегетативных расстройств с когнитивными расстройствами, депрессией и двигательными нарушениями позволяет рассматривать вегетативную дисфункцию в качестве проявления БП, а не других заболеваний или побочного действия противопаркинсонических препаратов. В пользу последнего также свидетельствует отсутствие взаимосвязи между тяжестью симптомов вегетативной дисфункции и стажем леводопатерапии.

3.4. Влияние моторных и немоторных проявлений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона

Средние значения показателей качества жизни в основной группе и группе контроля представлены в таблице 6. Качество жизни в основной группе оказалось снижено по всем аспектам, в то время как качество жизни в группе без БП значительно отличалось более высокими показателями, что также отображено графически на рисунке 10.

Таблица 6. Сравнительная характеристика качества жизни пациентов основной группы и группы контроля

Показатель	Основная группа (баллы)	Контрольная группа (баллы)	Значимость различий (p-value)
GH (общее состояние здоровья)	50[45; 61]	90[87; 95]	0,000000
PF (физическое функционирование)	56[51; 68]	90[80; 98]	0,000000
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	60[55; 70]	90[87; 98]	0,000000
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	60[55; 68]	89[80; 95]	0,000000
BP (интенсивность боли)	49[39; 59]	88[75; 90]	0,000000
VT (жизненная активность)	53[50; 65]	94[89; 100]	0,000000
SF (социальное функционирование)	57[52; 66]	90[80; 100]	0,000000
MH (психическое здоровье)	62[60; 70]	90[80; 98]	0,000000

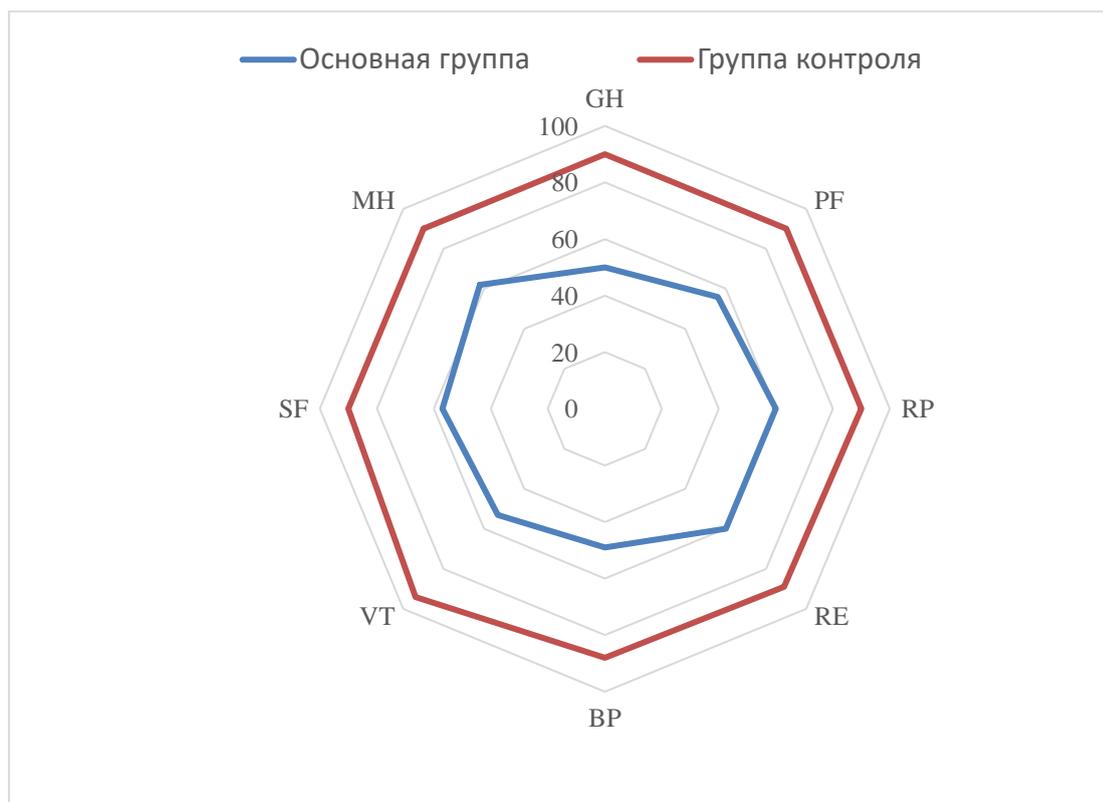


Рисунок 10. Диаграмма показателей качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона и в группе контроля

Результаты корреляционного анализа показателей качества жизни и других изучаемых параметров представлены в таблицах 7,8.

Таблица 7. Влияние изучаемых показателей на физическую составляющую качества жизни

Показатели шкал	GH (общее состояние здоровья)	PF (физическое функционирование)	RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	BP (интенсивность боли)
Немоторные симптомы по (часть 1 УШОБП)	R= -0,57; p=0,000000	R= 0,01; 0,228723561	R=-0,06; p=0,602161	R=- 0,66; p=0,00 0000

Моторные симптомы по (часть 2 УШОБП)	R= -0,50; p=0,000008	R= -0,01; p=0,921700	R=-0,08; p=0,492325	R=-0,63; p=0,000000
Двигательный дефицит по (часть 3 УШОБП)	R= -0,29; p=0,012137	R= 0,00; p=0,910477	R=-0,04; p=0,761985	R=-0,34; p=0,003140
Моторные осложнения (часть 4 УШОБП)	R= -0,34; p=0,003010	R= -0,14; p=0,969927	R=-0,17; p=0,142424	R=-0,38; p=0,000844
MoCa	R= 0,56; p=0,000000	R= 0,19; p=0,852604	R=0,10; p=0,9380935	R=-0,69; p=0,000000
MMSE	R= 0,65; p=0,000000	R= 0,03; p=0,975773	R=0,10; p=0,388847	R=-0,78; p=0,000000
Шкала Бека	R= -0,58; p=0,000000	R= -0,01; p=0,943653	R= -0,19; p=0,091136	R= -0,66; p=0,000000
ЛТ	R= -0,18; p=0,125857	R= -0,12; p=0,943653	R= -0,06; p=0,608574	R= -0,04; p=0,731485
СТ	R= -0,05; p=0,657436	R= -0,18; p=0,122535	R= -0,28; p=0,787390	R= -0,25; p=0,033670
Общая выраженность вегетативных нарушений	R= -0,56; p=0,000000	R= -0,06; p=0,59	R= -0,16; p=0,190037	R= -0,73; p=0,000000
Сердечно-сосудистые нарушения	R= -0,41; p=0,000220	R= -0,03; p= 0,802491	R= -0,17; p=0,134676	R= -0,49; p=0,000010
Желудочно-кишечные нарушения	R= -0,46; p=0,000049	R= -0,06; p=0,616172	R= -0,01; p=0,875049	R= -0,61; p=0,000000
Трофические	R= -0,56;	R= -0,15;	R= -0,11;	R= -

расстройства	p=0,000000	p=0,198066	p=0,352575	0,65; p=0,000000
Расстройства мочеиспускания	R= -0,52; p=0,000003	R= -0,06; p=0,608983	R= -0,15; p=0,209562	R= -0,62; p=0,000000
Расстройства терморегуляции	R= -0,53; p=0,000001	R= -0,01; p=0,921309	R= -0,06; p=0,588766	R= -0,69; p=0,000000
Сексуальная дисфункция	R=0,03; p=0,76	R= 0,02; p=0,892328	R= -0,08; p=0,508099	R= -0,07; p=0,524544

Таблица 8. Влияние изучаемых показателей на психологическую составляющую качества жизни

Показатели шкал	VT (жизненная активность)	MH (психическое здоровье)	RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	SF (социальное функционирование)
Немоторные симптомы по (часть 1 унифицированной шкалы оценки)	R= -0,60; p=0,000000	R= -0,52; p=0,000003	R= -0,53; p=0,000001	R= -0,53; p=0,000002
Моторные симптомы по (часть 2 унифицированной шкалы оценки)	R= -0,49; p=0,000001	R= -0,42; p=0,000187	R= -0,45; p=0,000058	R= -0,48; p=0,000020
Двигательный дефицит по (часть 3 унифицированной шкалы оценки)	R= -0,22; p=0,000011	R= -0,17; p=0,162370	R= -0,13; p=0,288145	R= -0,17; p=0,143902
Моторные	R= -0,25;	R= -0,18;	R= -0,26;	R= -0,25;

осложнения (часть унифицированной шкалы оценки)	4 0,30; p=0,010720	p=0,124852	p=0,024748	p=0,029742
Монреальская шкала оценки	R= 0,54; p=0,000001	R= 0,53; p=0,000001	R= 0,59; p=0,000000	R= 0,56; p=0,000000
Краткая шкала оценки психического статуса	R= 0,64; p=0,000000	R= 0,57; p=0,000000	R= 0,54; p=0,000001	R= 0,61; p=0,000000
Шкала Бека	R= -0,58; p=0,000000	R= -0,52; p=0,000003	R= -0,55; p=0,000000	R= -0,53; p=0,000002
Личностная тревожность	R= -0,04; p=0,699915	R= -0,05; p=0,698681	R= -0,03; p=0,809690	R= -0,06; p=0,574306
Ситуационная тревожность	R= -0,52; p=0,000003	R= -0,18; p=0,127014	R= -0,13; p=0,270443	R= -0,18; p=0,120545
Общая выраженность вегетативных нарушений	R= -0,55; p=0,000001	R= -0,49; p=0,000013	R= -0,51; p=0,000003	R= -0,53; p=0,000002
Сердечно-сосудистые нарушения	R= -0,42; p=0,000200	R= -0,38; p=0,000743	R= -0,42; p=0,000188	R= -0,42; p=0,000002
Желудочно-кишечные нарушения	R= -0,51; p=0,000001	R= -0,46; p=0,000052	R= -0,49; p=0,000010	R= -0,48; p=0,000017
Трофические расстройства	R= -0,55; p=0,000001	R= -0,56; p=0,000000	R= -0,58; p=0,000000	R= -0,56; p=0,000000
Расстройства мочеиспускания	R= -0,42; p=0,000195	R= -0,39; p=0,000635	R= -0,38; p=0,001041	R= -0,38; p=0,000773

Расстройства терморегуляци и	R= - 0,54; p=0,000 001	R= -0,53; p=0,000002	R= -0,52; p=0,000003	R= -0,55; p=0,000000
Сексуальная дисфункция	R=0,04; p=0,743 627	R= 0,12; p=0,330195	R= -0,07; p=0,566420	R= 0,05; p=0,621234

Таким образом, на качество жизни при болезни Паркинсона оказывают влияние как моторные, так и немоторные симптомы заболевания, вовлекая и физический, и психологический компоненты здоровья. Однако, как видно из таблиц 7 и 8, в большей степени страдает психологический компонент здоровья.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ГАЛАНИНА НА МОТОРНЫЕ И НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Содержание нейрпептида галанина в сыворотке крови пациентов основной группы находилось в диапазоне от 1,2 до 56,8 пг/мл, составив в среднем 6 [4,22;10,3] пг/мл. В группе контроля уровень галанина варьировал от 2,2 до 45,2 пг/мл, составив в среднем 16, 9[9,8; 18,1] пг/мл, что значительно выше, чем в группе с БП, $p=0,0011$ (рисунок 11).

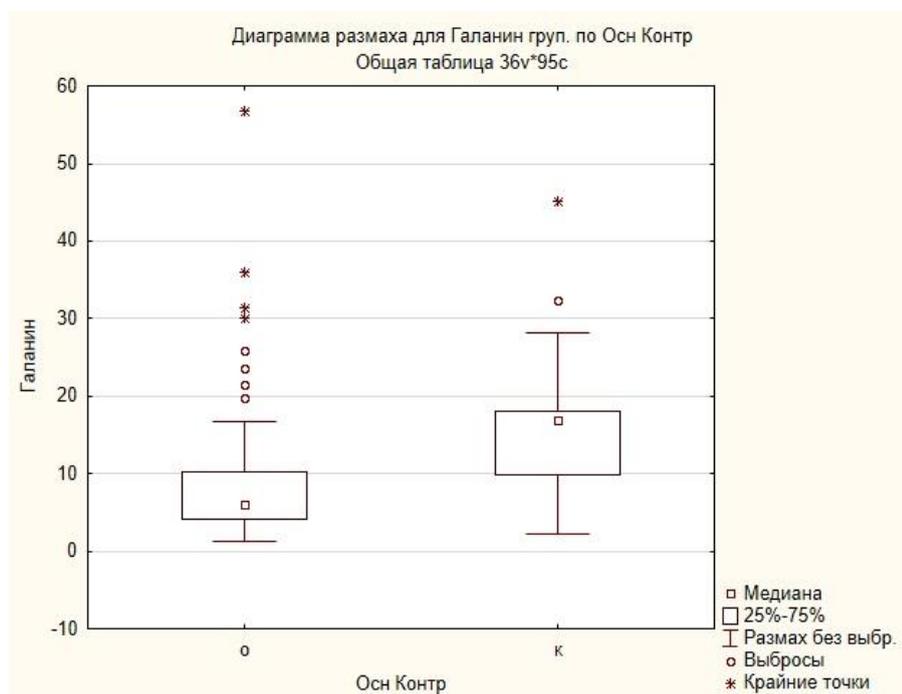


Рисунок 11. Сравнительная характеристика содержания галанина сыворотки крови пациентов основной и контрольной групп

4.1. Сопоставление количественного содержания галанина и анамнестических данных

Корреляционный анализ не показал взаимосвязи между уровнем галанина и полом, стадией заболевания по Хен и Яр, стажем леводопатерапии, формой заболевания, однако выявил прямопропорциональную зависимость легкой степени связи уровня галанина от возраста ($R=0,24$; $p=0,040599$).

Отмечен более высокий уровень сывороточного галанина в группе пациентов, получающих комбинацию леводопы с АДР (9,7[4,3;14,6] пг/мл) по

сравнению с пациентами, находящимися на монотерапии АДР (4,7[4,1;6,4] пг/мл, $p=0,019633$).

Несмотря на небольшое количество пациентов, заслуживает внимания подгруппа с первично диагностированной БП, не получающая терапию противопаркинсоническими препаратами, которая включала 14 пациентов с впервые установленным диагнозом БП. В группу исследуемых с впервые установленной БП вошли 6 женщин и 8 мужчин, средний возраст которых составил 67,6[64,5;72,5] лет, что сопоставимо с контрольной группой по полу (12 женщин и 10 мужчин, $p=0,57$) и возрасту (66,5[64;73] лет, $p=0,821213$). Уровень нейропептида галанина в сыворотке крови пациентов данной подгруппы варьировал от 3,2 до 13,2 пг/мл, составив в среднем 5,1[4,4;9,9] пг/мл, что значительно ниже, чем в группе контроля ($p=0,000413$). В подгруппе пациентов, уже получающих противопаркинсоническую терапию, количественное содержание галанина несколько оказалось выше 6[4,1;10,3] пг/мл, $p=0,014318$. В целом, в подгруппе с первичным диагнозом наблюдались закономерности, близкие к группе пациентов, уже получающих терапию. Взаимосвязи с возрастом, полом, стадией и формой заболевания в данной подгруппе выявлено не было.

4.2. Сопоставление количественного содержания галанина с немоторными и моторными проявлениями

В ходе корреляционного анализа была установлена прямая зависимость между уровнем галанина сыворотки и показателями шкал MoCa ($R=0,76$; $p=0,0000001$) и MMSE ($R=0,68$; $p=0,0000001$), что отражено графически на рисунках 12 и 13 соответственно.

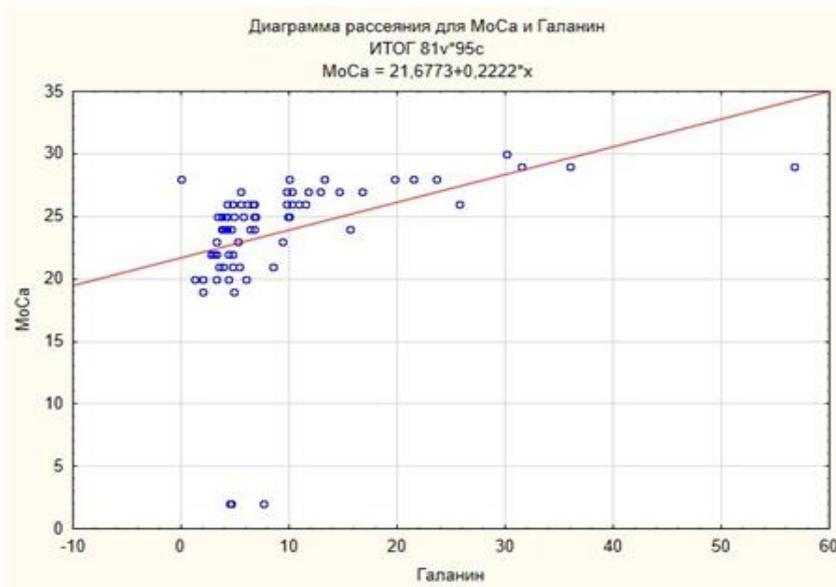


Рисунок 12. Зависимость между уровнем галанина сыворотки крови и выраженностью когнитивного дефицита по шкале MoCa

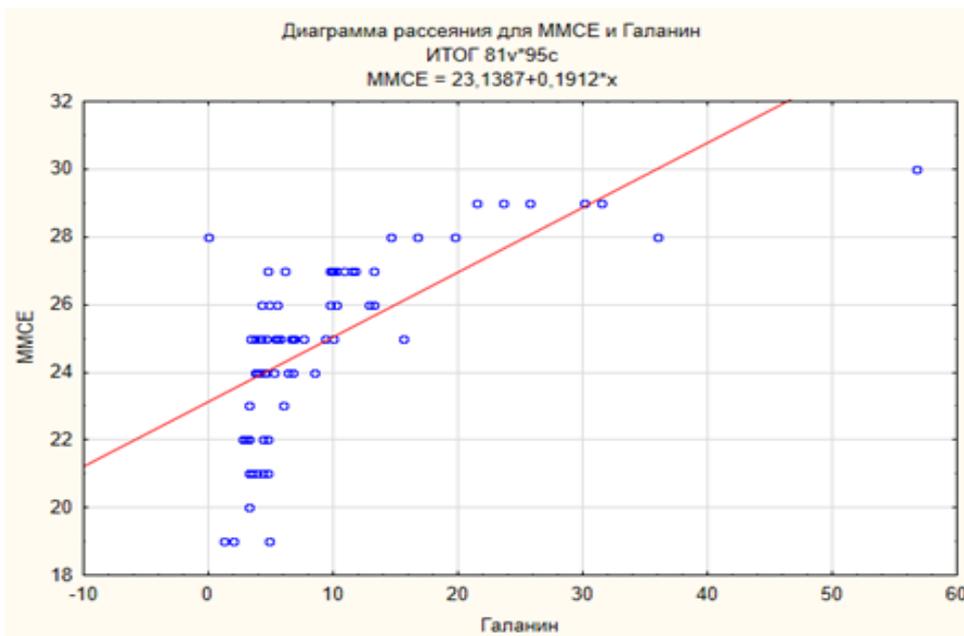


Рисунок 13. Зависимость между уровнем сывороточного галанина и выраженностью когнитивного дефицита по шкале MMSE

Количественное содержание галанина сопряжено с определённым уровнем деменции согласно результатам MMSE. В группе с нормальными показателями когнитивных функций количественное содержание галанина составило 9,8[5,4;13,2] пг/мл, что значительно выше, чем в группе с лёгкой деменцией

(4,4[3,4; 5,1] пг/мл, $p=0,000002$) и с умеренной деменцией (2[2; 3,2] пг/мл, $p=0,0002760$). Значимой была и разница в количественном содержании в группах с лёгкой и умеренной степенью тяжести деменции ($p=0,019051$). Выявленная закономерность продемонстрирована на рисунке 14.

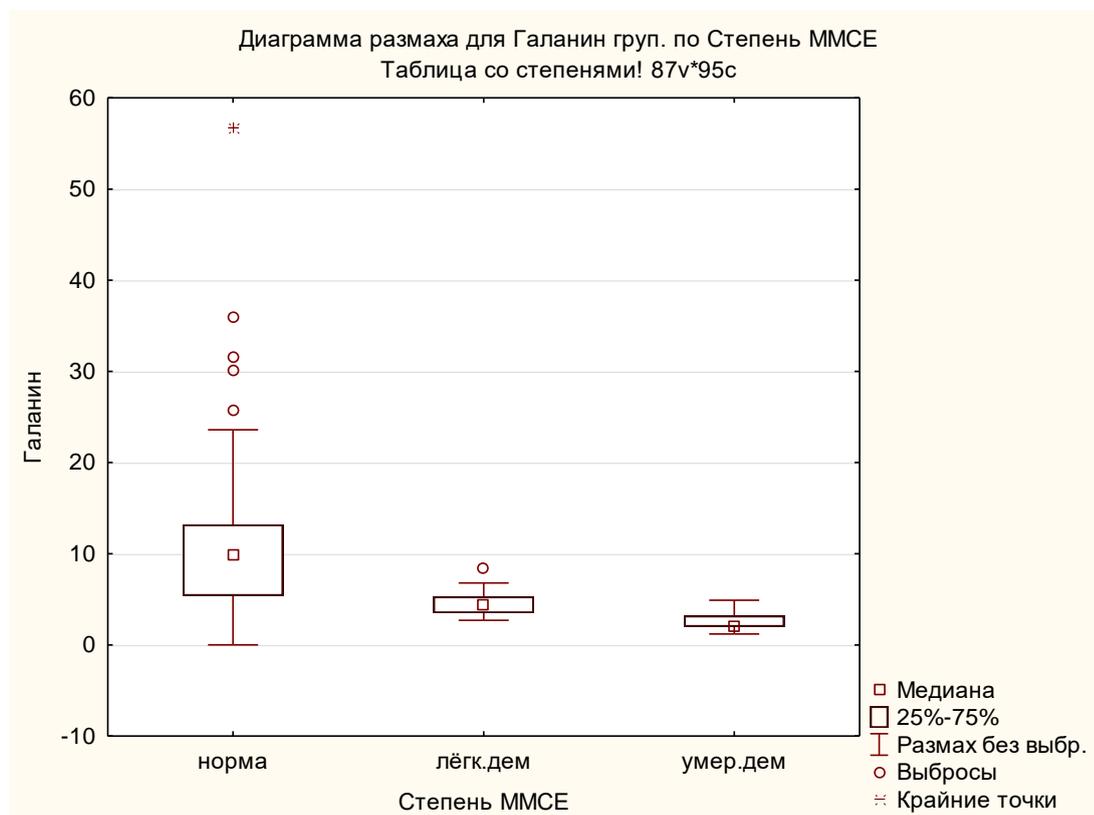


Рисунок 14. Распределение галанина в зависимости от уровня когнитивного дефицита по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE)

Также были выявлены следующие закономерности: чем выше уровень галанина, тем менее выражены немоторные ($R= -0,67$; $p=0,0000001$) и моторные ($R= -0,53$; $p=0,000002$) проявления по части 1 и части 2 УШОБП. Важно отметить, что количественное содержание галанина сопряжено с выраженностью тремора покоя в руке ($R= -0,81$; $p=0,000000$) и ноге ($R= -0,76$; $p=0,000001$) в доминирующей стороне, что представлено на рисунках 15а и 15б.

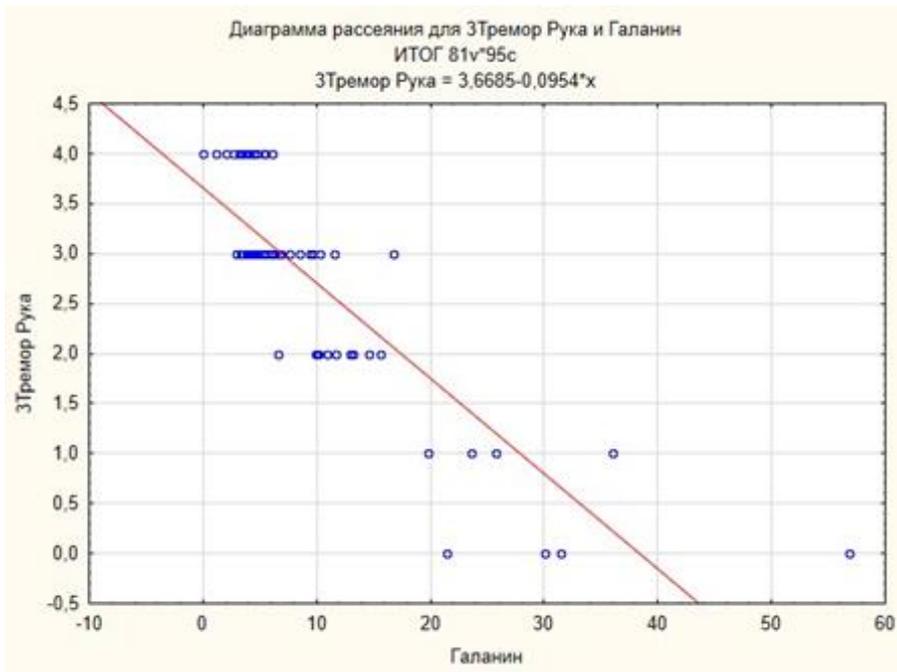
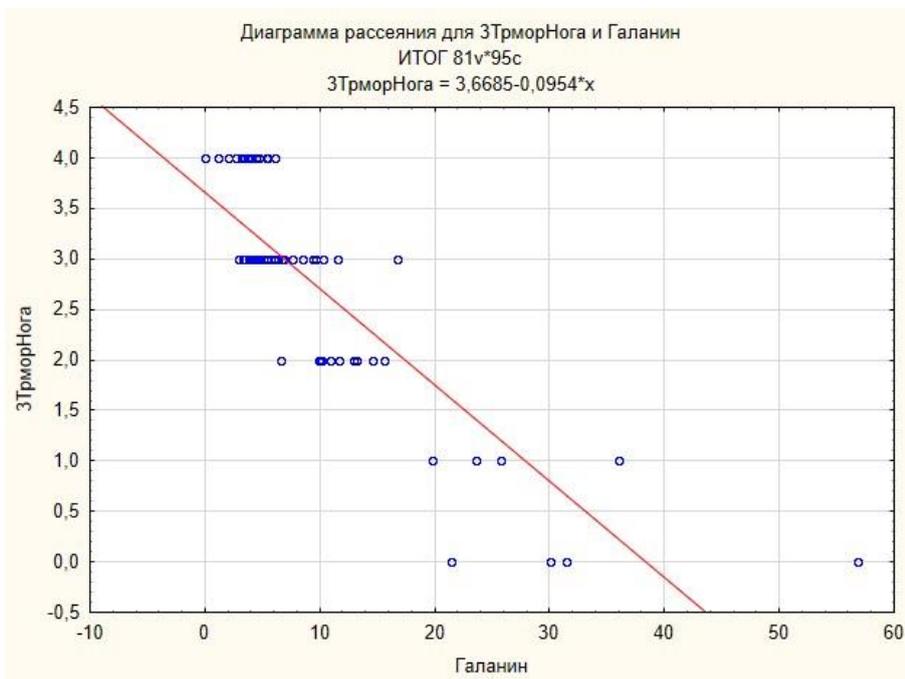


Рисунок 15а. Зависимость выраженности тремора покоя в руке от уровня галанина



клинический пример 1), проявляющиеся изменением нормальной позы во фронтальной или сагиттальной плоскостях. Важно отметить, что количественное содержание галанина значительно выше у пациентов без позных нарушений (26,9[16,4;33,8] пг/мл) в сравнении с пациентами с минимальными проявлениями (8,2[4,6;18,5] пг/мл, $p=0,018130$), что позволяет использовать его как маркер формирования постуральных деформаций. Значимых отличий количественного содержания галанина в сыворотке крови у пациентов с очень лёгкими и лёгкими нарушениями не выявлено, однако его уровень был значительно выше в группе с лёгкими позными нарушениями (8,9[4,8; 10,3] пг/мл), чем в группе с умеренной выраженностью данных симптомов (4,4[3,9;5,5] пг/мл, $p=0,000456$). У пациентов с тяжёлыми постуральными деформациями количественное содержание галанина (2[1,2;3,3] пг/мл) было также значительно ниже, чем у пациентов с умеренными нарушениями ($p=0,000830$).

С целью определения диапазона количественного содержания галанина, соответствующего определённой степени тяжести (рисунок 17) постуральных патологических поз, был проведен регрессионный анализ, в результате которого выяснилось, что при содержании сывороточного галанина выше 26 пг/мл можно говорить об отсутствии патологической позы, в то время как диапазон 8-26 пг/мл может свидетельствовать о наличии минимальных и лёгких позных нарушений, 5-8 пг/мл – об умеренных нарушениях и уровень ниже 5 пг/мл – о тяжёлых позных нарушениях (клинический пример 1).

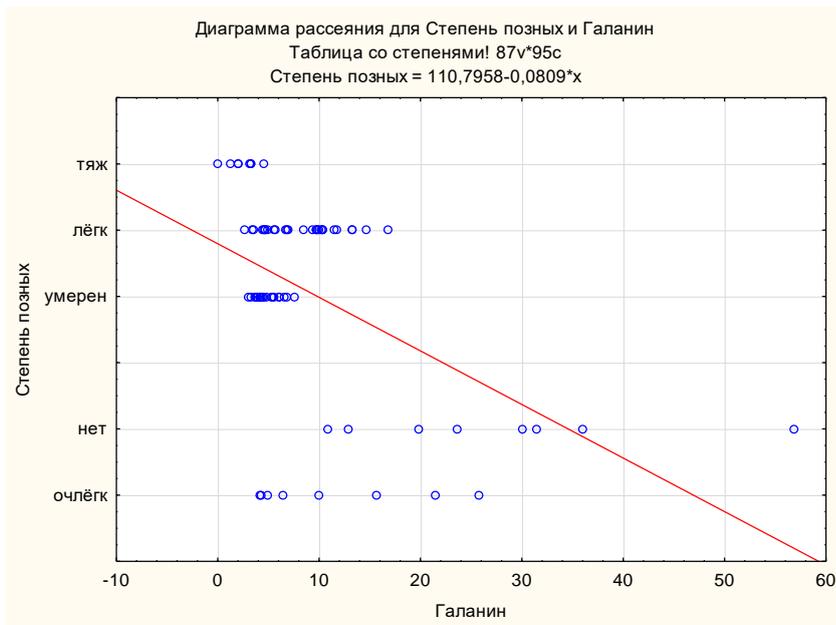


Рисунок 16. Взаимосвязь количественного содержания галанина и выраженности позных нарушений

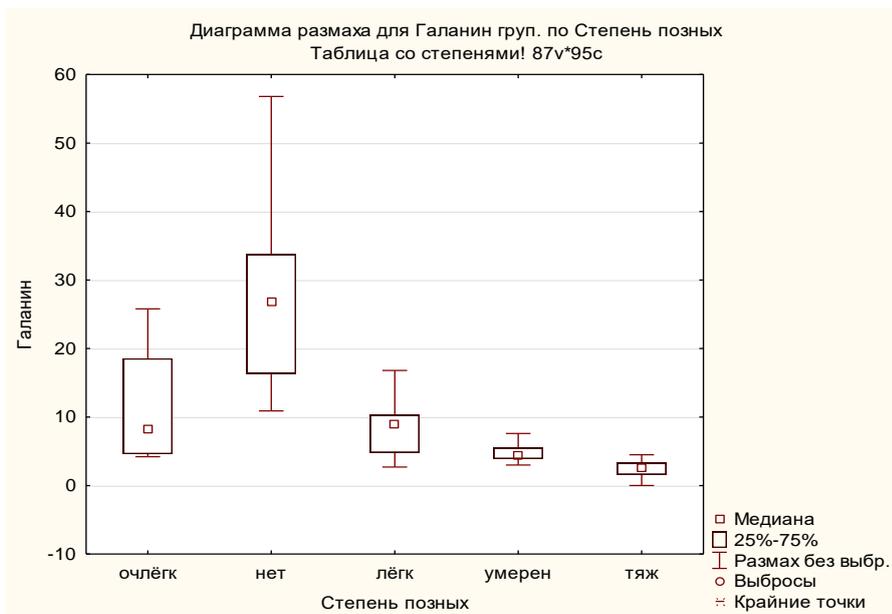


Рисунок 17. Изменение количественного содержания галанина в зависимости от степени тяжести постуральной деформации

Клинический пример 1. Пациент А., 71 год. Предъявляет жалобы на общую слабость, сильную дрожь в кистях, нижних конечностях, со слов – без акцента с какой-либо стороны. Также беспокоит неловкость движений, нарушение мелкой моторики, заторможенность и сильная скованность в конечностях, более

выраженные справа, неустойчивость, дискоординация ходьбы, которую связывает с сильным произвольным наклоном туловища кпереди, из-за чего сложно держать равновесие; отмечает снижение чувствительности к запахам, усиленное слюноотечение, запоры, часто наличие стула только при приеме слабительных средств, частое возникновение головокружения и чувства «помутнения» перед глазами при вставании, сильную дневную сонливость, эпизоды недержания мочи и частое ночное мочеиспускание, усиленную немотивированную потливость. Помимо этого, отмечает выраженную апатию и ухудшение памяти, иногда беспокоят эпизоды дезориентации в пространстве. Считает себя больным в течение 6 лет, заболевание началось с сильных тянущих болей в правом плече и изменения осанки – поза стала согбенной. Лечился у невролога по месту жительства с диагнозом «Дорсопатия», без эффекта. Позже стал отмечать возникновение дрожи в правой руке и ноге, изменился почерк и появилась замедленность. Поводом для повторного обращения к неврологу стало усиление тремора в руке. В настоящее время наблюдается в центре экстрапирамидных расстройств с диагнозом «Болезнь Паркинсона. Дрожательно-ригидная форма. Стадия 3,0 по Хен и ЯР с преобладанием в правых конечностях. Умеренные постуральные расстройства. Выраженные позные нарушения (умеренная камптокормия). Умеренный когнитивный дефицит. Выраженные вегетативные нарушения (запоры, ортостатическая гипотензия, никтурия, гипергидроз)». Постоянно принимает препараты леводопы в суточной дозе 875 мг/сут, вегетокоррекция осуществляется симптоматическими средствами.

Объективно выявляется двусторонний акинетико-ригидный синдром с акцентом справа, выраженный тремор покоя справа, слева – умеренный, выраженные постуральные расстройства: позные нарушения в виде камптокормии с углом наклона 55-60 градусов, выраженная постуральная неустойчивость, выраженные нарушения ходьбы. Также отмечается лёгкий гипергидроз, с преобладанием в области головы, шеи, кистей рук; гиперсаливация; сухость кожных покровов. родемонстрировала снижение систолического АД на 35 мм рт ст и диастолического на 20 мм рт ст от исходного (125/80 мм рт ст). Проведение

ортостатической пробы выявило снижение систолического АД на 35 мм рт ст и снижение диастолического на 20 мм рт ст от исходного уровня. По предоставленным дневникам АД, мочеиспускания, дефекации констатируются выраженные вегетативные расстройства в виде ортостатической и постпрандиальной гипотензии, никтурии (4-5 раз за ночь), запоры, что в сумме составило 34 балла по шкале оценки вегетативных нарушений при болезни Паркинсона и соответствует тяжёлой степени. Более того, по шкале Бека был зафиксирован результат в 33 балла, что соответствует тяжёлой депрессии. Количественное содержание галанина в сыворотке крови составило 2пг/мл. Клинический пример подтверждает данные о сопряжённости количественного содержания галанина с выраженностью депрессии, позных, когнитивных нарушений и степенью вегетативной дисфункции.

Примечательно, что уровень галанина продемонстрировал обратную взаимосвязь со всеми вегетативными проявлениями, включая общую выраженность вегетативных нарушений ($R = -0,84$; $p = 0,000001$) (рисунок 18), сердечно-сосудистые расстройства ($R = -0,64$; $p = 0,0000001$), нарушения мочеиспускания ($R = -0,61$; $p = 0,0000001$), желудочно-кишечные проявления ($R = -0,68$; $p = 0,0000001$), терморегуляционные ($R = -0,61$; $p = 0,0000001$) и трофические ($R = -0,62$; $p = 0,0000001$) расстройства.

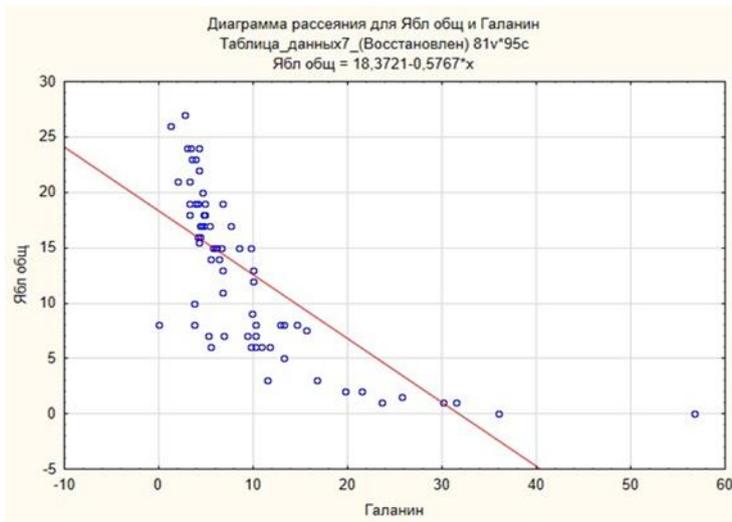


Рисунок 18. Взаимосвязь количественного содержания галанина и выраженности веггативных нарушений

Также была определена обратная связь сильной степени зависимости уровня галанина с выраженностью депрессии по шкале Бека ($R = -0,82$; $p = 0,0000001$), что отражено на рисунке 19. При анализе взаимосвязей депрессии и галанина была отмечена особенность: у пациентов с легкой депрессией уровень галанина был значительно выше ($10,9[10,1;13,1]$ пг/мл), чем у пациентов без признаков депрессии ($4,7[3,8;10,3]$, $p = 0,002000$), однако, затем, по мере ухудшения, количественное содержание галанина последовательно уменьшалось и значительно отличалось от пациентов без депрессии: при умеренной - $9,8[6,7;10,9]$ пг/мл, ($p = 0,000100$), выраженной - $4,6[4,2;5,4]$ пг/мл ($p = 0,000021$) и тяжёлой ($3,9[3,3;4,9]$ пг/мл, $p = 0,047400$) (рисунок 20, клинические примеры 1, 4).

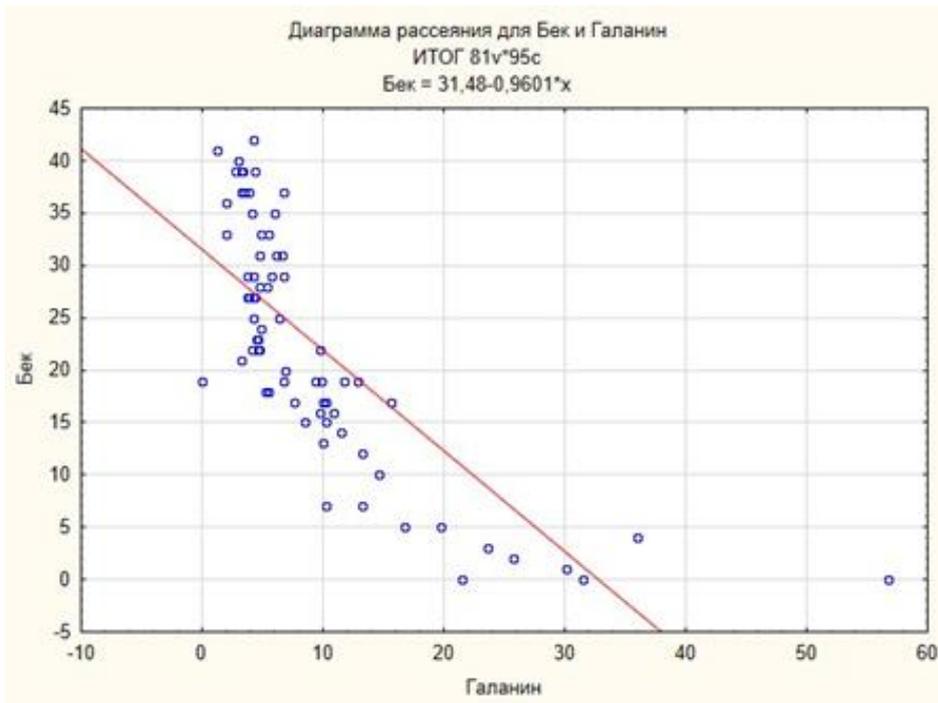


Рисунок 19. Зависимость выраженности депрессии от уровня галанина.

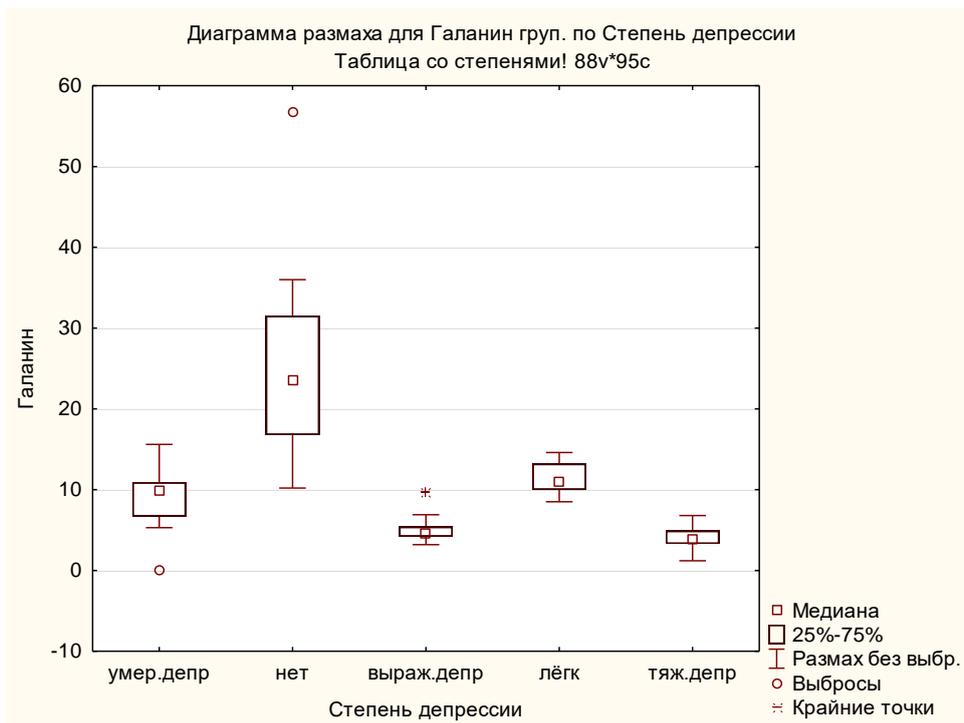


Рисунок 20. Сопоставление уровня галанина со степенью выраженности депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона

4.3. Галанин как маркер степени тяжести вегетативных расстройств при болезни Паркинсона

На основании полученных корреляций между уровнем галанина и выраженностью вегетативных нарушений был проведён дисперсионный анализ с целью сопоставления уровня галанина со степенью тяжести вегетативных расстройств по опроснику Яблонской - Федоровой (рисунок 21).

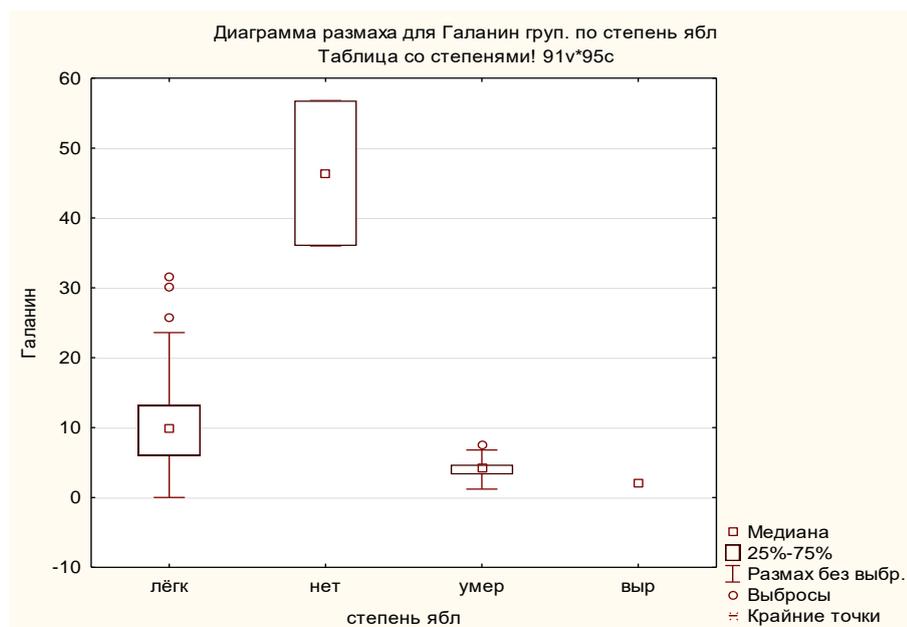


Рисунок 21. Распределение галанина в зависимости от степени тяжести вегетативных нарушений.

Как видно из рисунка 21, при значении галанина от 16 нг/мл и выше можно сделать вывод об отсутствии вегетативных нарушений, при среднем значении галанина 10-16 нг/мл диагностируется легкий уровень вегетативных нарушений, 4-10 нг/мл – умеренные нарушения, 2 нг/мл – тяжелые вегетативные нарушения. Полученные данные позволили прийти к выводу о возможности объективизации степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона (клинические примеры 2, 3, 4). Результаты данного анализа оформлены в виде продукта интеллектуальной собственности (Патент на изобретение № 2712059 РФ МПК GO1N 33/53 Способ диагностики степени тяжести вегетативных нарушений при болезни Паркинсона (соавт. Селянина Н.В.)).

Клинический пример 2. Пациент В., 74 года. Предъявляет жалобы на тремор в левых конечностях, скованность, замедленность и неловкость движений в них, изменение походки, также отмечает частые запоры. Жалобы на головокружение при вертикализации, эпизодические падения артериального давления до 85/55 мм рт ст., усиленное потоотделение, плохую переносимость жары/холода, сухость кожных покровов, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря при мочеиспускании выявлены лишь при более активном расспросе, в то время как сам пациент не связывал это с основным заболеванием. Считает себя больным 3 года. В начале заболевания изменился почерк, возникал легкий тремор при волнении. В течение этого же года был направлен на консультацию в центр экстрапирамидных расстройств, где диагностирована болезнь Паркинсона, начата леводопатерапия с титрованием до 125 мг x 3 раза в день, с положительным эффектом в отношении замедленности и ощущения скованности, улучшилась походка.

Объективно выявляется классический акинетико-ригидный синдром слева, с доминированием тремора (выраженный), явления олигокинезии и ригидности – лёгкие. Постуральные расстройства представлены умеренной неустойчивостью и умеренными позными нарушениями – согбенная поза, с трудом преодолимая усилием воли. При выполнении ортостатической пробы выявляется умеренную ортостатическую гипотензию : снижение систолического АД на 25 мм рт ст и диастолического на 10 мм рт ст от исходного (130/85 мм рт ст): снижение систолического АД на 25 мм рт ст и диастолического – на 10 мм рт ст от исходного. По предоставленным дневникам мочеиспускания, АД, дефекации и шкале оценки вегетативных нарушений при болезни Паркинсона Яблонской-Федоровой констатируется умеренная степень вегетативных расстройств (17 баллов). Определён сывороточный уровень галанина – 7,6 нг/мл.

Данный пример отражает достаточно частую тенденцию к тому, что при неярко выраженных вегетативных расстройствах пациент не предъявляет активных жалоб, не связывая это с болезнью Паркинсона, ввиду чего при лёгкой и умеренной выраженности вегетативных нарушений данный аспект игнорируется.

Определение количественного содержания галанина в сыворотке крови служит объективным критерием для выявления определённой степени тяжести вегетативной дисфункции.

Клинический пример 3. Пациентка Ч., 56 лет. Болезнь Паркинсона в течение 2,5 лет, наблюдается в центре экстрапирамидных расстройств, получает монотерапию агонистами дофаминовых рецепторов (прамипексол 1 мг по 1 таблетке х 3 раза в сутки). Предъявляет жалобы на выраженное дрожание в правых конечностях, скованность и неловкость движений в них. Жалоб, характерных для вегетативной дисфункции, не предъявляется самостоятельно, ни выявляется при более активном расспросе.

Объективно определяется умеренный тремор покоя справа, легкая гипокинезия и повышение тонуса по пластическому типу, лёгкие позные расстройства – лёгкий наклон туловища кпереди. Отмечается сухость кожных покровов, локальный гипергидроз ладоней, области головы. Ортостатическая проба продемонстрировала ортостатическую гипотензию лёгкой степени : снижение систолического АД на 15 мм рт ст и диастолического – на 10 мм рт ст от исходного : снижение систолического АД на 10 мм рт ст и диастолического на 5 мм рт ст от исходного (120/80 мм рт ст). По данным предоставленных дневников АД также выявляется лёгкая ортостатическая и постпрандиальная гипотензия, по дневнику дефекаций – запоры. Расстройств мочеиспускания не выявлено. При исследовании по шкале оценки вегетативных нарушений при болезни Паркинсона зафиксировано 6 баллов, что соответствует легкой степени вегетативной дисфункции. Количественное содержание галанина составило 11,6 пг/мл.

Данный пример иллюстрирует ситуацию, когда пациент не предъявляет жалоб со стороны вегетативной системы, в то время как при проведении исследования с помощью дневников и специализированных опросников выявляется вегетативная дисфункция, а количественное содержание сывороточного галанина является диагностически актуальным для объективного

подтверждения её наличия ввиду того, что снижается уже при лёгкой степени вегетативных расстройств, сопутствующей ранней стадии заболевания.

Клинический пример 4. Пациент В., 76 лет. Предъявляет жалобы на ощущение скованности, тянущих болей в плечах, больше в левом; замедленность движений, также более выраженную в левых конечностях, изредка отмечает возникновение мелкого тремора в покое в левой руке. В течение последних месяцев стал обращать внимание на изменение походки: сложно начать ходьбу, шаги неуверенные, появилась неустойчивость при ходьбе, ощущение «подталкивания» сзади. Жалоб на ухудшение памяти, внимания, нарушения ориентации и прочих интеллектуально-мнестических функций не выявлено. При более активном расспросе на предмет вегетативных нарушений, жалоб не выявлено.

Диагноз болезнь Паркинсона был установлен в 2016 году, хотя первые симптомы стал отмечать примерно за 1,5 года до этого в виде непостоянного тремора, возникающего в покое, мелкоамплитудного, проходящего при активных движениях в кисти, нарушение мелкой моторики, левая нога стала «отставать» при ходьбе. Обратился к врачу, когда почувствовал похожие симптомы и с правой стороны, narosla симптоматика слева. В настоящее время наблюдается в центре экстрапирамидных расстройств с диагнозом «Болезнь Паркинсона. Акинетико-ригидно-дрожательная форма. Стадия 3,0 по Хен и Яр с преимущественным вовлечением левых конечностей. Умеренная постуральная неустойчивость», получает противопаркинсоническую терапию: Леводопа/бенсеразид 200/50 мг по схеме $\frac{3}{4} + \frac{3}{4} + \frac{3}{4} + \frac{3}{4}$ с положительным эффектом, все рекомендации выполняет. Соматический анамнез не отягощён. В неврологическом статусе определяется умеренный акинетико-ригидный синдром слева, справа – менее выраженный, однако чётко выявляется правосторонняя олигокинезия и повышение тонуса по пластическому типу. На момент осмотра тремора нет. Выявлена умеренная постуральная неустойчивость. Поза нормальная. Речь смодулированная, чёткая. Пирамидных, чувствительных расстройств не выявлено. Функции тазовых органов не нарушены.

Когнитивных нарушений, депрессии согласно опросникам и вегетативных нарушений, согласно данным объективного исследования и предоставленных дневников АД, дефекации и мочеиспускания, шкалы оценки вегетативных нарушений при болезни Паркинсона, не выявлено.

Количественное содержание галанина сыворотки крови составило 56,8 пг/мл.

Данный пример демонстрирует то, что несмотря на достаточный стаж заболевания, у пациента нет объективных признаков патологической постуральной позы и вегетативной дисфункции, определение количественного содержания галанина подтверждает их отсутствие.

Таким образом, уровень галанина снижается у пациентов с БП и сопряжён с выраженностью когнитивных расстройств, депрессии, вегетативных нарушений, включая расстройства ЖКТ, сердечно-сосудистые нарушения, симптомы со стороны мочеполовой, терморегуляционной систем, трофические расстройства. Взаимосвязь галанина и двигательных расстройств выражена в меньшей степени, однако, более высокое содержание галанина ассоциировано с меньшей выраженностью тремора и поздних нарушений. Половых различий и связи со стадией заболевания, "стажем" леводопатерапии не получено. Достоверной разницы в содержании галанина в подгруппах с различными формами БП не выявлено. Определение галанина сыворотки крови можно использовать в качестве объективного критерия диагностики степени тяжести вегетативных и поздних нарушений при болезни Паркинсона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона является одним из самых частых нейродегенеративных поражений нервной системы и его распространённость неуклонно растёт, вовлекая в том числе и лиц трудоспособного возраста [37, 77].

Болезнь Паркинсона как заболевание с неизвестным причинным фактором исключает возможность проведения профилактики и этиотропной терапии. Несмотря на то, что современные методы лечения БП в последнее время расцениваются как патогенетическая терапия, они не являются таковыми в полной мере, оставаясь во многом лишь симптоматическими средствами [187]. Более того, основные противопаркинсонические препараты имеют ограниченный спектр воздействия и не оказывают терапевтического эффекта в отношении немоторных (вегетативных, эмоциональных, когнитивных) и части моторных симптомов (тяжело поддаются коррекции постуральные расстройства, постуральные деформации, тремор). Существующая на сегодняшний день концепция БП [57, 125] неоспорима, однако требует поиска дополнительных патогенетических факторов не только в аспекте возможного дополнения к существующим схемам лечения, но и объективной, в том числе ранней диагностики.

В свою очередь, диагностика на ранних премоторных этапах осложняется отсутствием ярких симптомов, стереотипным суждением о БП, как о заболевании, затрагивающем только двигательную систему, недостаточным вниманием специалистов первичного звена таких симптомов как нарушение сна, ухудшение обоняния, депрессия, минимальный ахейрокинез и редкое мигание, и, как следствие, поздней обращаемостью и постановкой диагноза.

Целью исследования явилось изучение нейропептида галанина и его возможного влияния в отношении симптомообразования моторных и немоторных проявлений БП, а также оценки его диагностического потенциала, для чего в работе была проведена количественная оценка содержания галанина у пациентов на разных стадиях БП и изучены клиничко-анамнестические особенности.

Изучение особенностей клинической картины в аспекте соотношения различных симптомов и анамнестических данных между собой, а также с лабораторными результатами, открывает новые патогенетические аспекты (взгляды) на симптомообразование моторных и немоторных проявлений БП.

Объективная количественная оценка двигательных симптомов не показала связи со "стажем" заболевания и стадией по шкале Хен и Яр. Отсутствие данной взаимосвязи можно объяснить различным темпом прогрессирования заболевания и отражением фенотипического разнообразия БП. Форма заболевания не показала влияния на выраженность двигательного дефицита, поскольку подвержена эволюции и лишь констатирует факт преобладания какого-либо из двигательных паттернов (тремор, ригидность, гипокинезия). Обобщая данные по аспекту когнитивного дефицита, следует отметить отсутствие чёткой взаимосвязи изучаемых нарушений с возрастом и стадией заболевания, что в первом случае даёт повод расценивать механизмы когнитивных особенностей обособленными от нейродегенеративного процесса, обусловленного естественным старением, а во втором случае – об относительной самостоятельности в отношении моторных проявлений.

При изучении немоторных симптомов одной из таких особенностей является уменьшение выраженности вегетативной дисфункции с возрастом. На первый взгляд, такая закономерность представляется парадоксальной, поскольку с возрастом вероятнее ожидать прогрессию заболевания и вместе с этим параллельное усугубление клинических проявлений. Однако, этот парадокс легко оправдывается отсутствием корреляции между возрастом и стадией заболевания по Хен и Яр, а также более ранним дебютом БП, который отмечается опытом последнего десятилетия [1, 13]. Последнее, в свою очередь, можно объяснить генетическими факторами, например, PARK19 и PARK20, дефект которых обуславливает такие фенотипические проявления, как раннее начало и атипичные симптомы, включая ярко проявленные вегетативные расстройства уже на ранних стадиях заболевания [26, 25, 64].

Важно отметить, что количественная оценка немоторных проявлений по УШОБП не показала связи с возрастом, стадией по Хен и Яр, временем появления явных двигательных расстройств. Такое несоответствие основным хронологическим параметрам заболевания является доказательством того, что немоторные расстройства имеют самостоятельный патогенетический и временной алгоритм развития, опережая двигательную манифестацию болезни. Положительное влияние на немоторные симптомы БП сочетанной терапии препаратами леводопы и АДР в сравнении с монотерапией последними дискуссионно и можно предполагать, что оно обусловлено улучшением эмоционального состояния больных на фоне стабилизации двигательного дефицита под влиянием леводопы. Клинический опыт говорит о том, что леводопа в большей мере способна вызвать побочные действия, маскирующие различные немоторные симптомы, но вышеописанная тенденция позволяет считать немоторные (в частности, вегетативные – ортостатическую гипотензию) симптомы самостоятельными. В пользу последнего утверждения указывает и выявленное уменьшение вегетативных проявлений по мере увеличения "стажа" леводопатерапии.

В свете выявляемости симптомов вегетативной недостаточности практически у всех исследуемых (за исключением одного человека), можно еще раз подчеркнуть значимость немоторных симптомов в аспекте их предиктивности, необходимой для ранней диагностики БП. Степень системного вегетативного поражения оказывает негативное влияние на выраженность депрессии, что вполне естественно и несомненно, будет сказываться на приверженности терапии и повседневной (двигательной, социальной) активности. Отсутствие корреляционной зависимости между вегетативными расстройствами и уровнем тревожности и лишь избирательной взаимосвязью с депрессией даёт обоснование расценивать эти симптомы как проявления периферической вегетативной недостаточности, а не психовегетативного синдрома. Вегетативная дисфункция выделяется на фоне остальных проявлений БП и при оценке качества жизни. Установлено, что автономные симптомы заболевания ухудшают качество

жизни, однако вегетативная дисфункция негативно сказывается даже на тех аспектах, где нет вовлечённости двигательной сферы (жизненная активность).

Снижение качества жизни при БП вполне ожидаемо, при этом важен факт снижения КЖ в основной группе практически в два раза в сравнении с группой контроля. Показано, что пациенты, получающие комбинированную терапию, демонстрируют более высокую оценку КЖ, что можно связать с лучшей компенсацией двигательного дефицита. Дрожательно-ригидная форма, судя по всему, в начале заболевания до её возможной эволюции в акинетико-ригидную или смешанную, при легкой или умеренной выраженности тремора, оказывает меньшее негативное влияние на повседневную жизнь и поэтому ассоциирована с более высокими баллами по опроснику КЖ.

Обобщая данные по основному объекту исследования – галанину, можно сделать уверенное заключение о том, что изучаемый нейропептид действительно сопряжён с симптомообразованием при болезни Паркинсона, поскольку продемонстрировал значительное снижение количественного содержания в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами группы контроля. Прямая зависимость уровня галанина от возраста продиктована тем, что данный нейропептид может быть участником нейродегенеративных изменений, сопровождающих процесс старения, что не противоречит гипотезе исследования и не исключает заинтересованности галанина в сопутствующей нейродегенерации при БП. Отсутствие взаимосвязи с формой заболевания объясняется тем, что собственно клиническая форма БП не является отражением степени её тяжести, поскольку молекулярно-генетические механизмы обуславливают фенотипические особенности, могут формировать паттерн заболевания в виде одной формы, но с разным темпом прогрессирования и тяжестью симптомов [64; 156]. Наличие положительной корреляции с показателями шкалы УШОБП (1 и 2), несмотря на субъективный характер этих частей шкалы, подтверждает участие галанина в развитии моторных и немоторных проявлений БП.

Касаемо объективного двигательного дефицита, фактом, заслуживающим внимания, является уменьшение выраженности тремора в конечностях на

доминирующей стороне и менее выраженные постуральные деформации («поза просителя», камптокармия, камптоцефалия, симптом «пизанской башни») у пациентов с более высоким содержанием сывороточного галанина. Эти данные представляются весьма актуальными ввиду того, что вышеперечисленные двигательные нарушения поддаются коррекции противопаркинсоническими препаратами с меньшей эффективностью, чем другие двигательные расстройства. С учётом современных представлений о патогенезе тремора при БП, это можно связать с вовлечённостью галанина в систему ингибирования избыточной импульсации на уровне тормозного премоторно-каудопаллидоталамомоторного цикла [88]. Считается, что этот цикл функционирует недостаточно ввиду дефицита церебрального дофамина и гибели дофаминергических нейронов. Можно предположить, что гибель галанинергических нейронов также ассоциирована с возрастанием треморогенной импульсации [58, 172]. Полученные данные можно рассматривать предпосылкой для изучения терапевтического потенциала галанина в отношении тремора, а также с учётом тормозных функций галанина, при других гиперкинезах, наблюдаемых у пациентов с БП.

В свете обсуждения ассоциации с позными нарушениями, следует отметить, что точный механизм их на сегодняшний день неизвестен. Но даже с учётом наличия нескольких патогенетических концепций, можно говорить об участии галанина в каждой из них. На сегодняшний день в качестве основных механизмов рассматривается влияние мышечной ригидности, дистонических феноменов и специфического миопатического воспаления мышц, а также расстройство схемы тела из-за нарушения проприоцептивных импульсов [195]. Как говорилось в предыдущих разделах, данный симптом часто игнорируется пациентом и врачами ввиду ассоциации с другими заболеваниями, возрастом, в свете чего ранняя объективная диагностика позных нарушений и их дифференциация от патологии опорно-двигательного аппарата представляется весьма актуальной. Более того, также, как и в аспекте лечения тремора, влияние галанина на постуральные деформации диктует актуальность рассмотрения этого

нейропептида в качестве возможного участия в терапевтической коррекции [99, 104, 129, 143].

Изучение влияния галанина на когнитивные функции показало снижение количественного содержания по мере углубления когнитивного дефицита. Когнитивные расстройства зачастую занимают лидирующую позицию среди немоторных проявлений БП [22]. Сопряжённость количественного содержания галанина со степенями тяжести когнитивных расстройств свидетельствует в пользу его участия в патогенезе когнитивных нарушений при БП.

Важной особенностью изучения галанина в отношении депрессивных расстройств оказалась следующая закономерность: самый высокий уровень отмечался у пациентов с лёгкой депрессией, в норме, при умеренной и тяжёлой депрессии – снижался. Меньшее содержание нейропептида в норме по сравнению с показателями при легкой степени расстройств с последующим уменьшением при умеренных и тяжёлых нарушениях можно объяснить компенсаторной реакцией на начало нейродегенеративного процесса. Ассоциация галанина с уровнями депрессии также наводит на мысль о вовлеченности галанинергических механизмов в патогенез депрессивных симптомов, наряду с серотонинергическими, дофаминергическими [19,49]. Учитывая вышеописанные особенности в изменчивости уровня галанина, его можно рассматривать как один из механизмов компенсации при повреждении нейромедиаторных систем. Известно, что депрессия является облигатным симптомом БП, снижая качество жизни больных и их родственников. Более того, может быть немоторным предиктором заболевания [21, 117]. Определение галанина в аспекте депрессивных нарушений актуально с точки зрения объективизации этих проявлений и ранней диагностики.

Многими авторами [3, 11, 23, 149, 150, 151] очерчена актуальность вегетативной дисфункции при БП. Симптомы периферической вегетативной недостаточности снижают качество жизни пациентов не в меньшей степени, чем другие проявления БП, становятся причиной инвалидизации и даже летальных исходов [36]. В ходе проведенного исследования изучена ассоциация

вегетативных нарушений не только с качеством жизни, но и с другими проявлениями и характеристиками заболевания: моторными, когнитивными, эмоциональными нарушениями, возрастом, полом, "стажем" и формой заболевания, схемой лечения. Сопоставление количественного содержания галанина с выраженностью вегетативных нарушений выявило значительную разницу в подгруппах с различными степенями тяжести, что позволяет использовать определение сывороточного галанина для объективизации симптомов вегетативной недостаточности. Снижение уровня галанина позволяет констатировать факт повреждения системы периферической вегетативной регуляции, а результаты дисперсионного анализа - объективно диагностировать степень тяжести. Важно не упускать из внимания тот факт, что в данном случае отсутствует тенденция в колебаниях сывороточного галанина, сходная с когнитивными и депрессивными расстройствами, которые предположительно связаны с компенсаторными механизмами. Отсюда можно сделать вывод, что при поражении периферического вегетативного звена при БП механизмы компенсации срабатывают слабо или искажённо, что делает вегетативную нервную систему более уязвимой. Учитывая отсутствие эффективных средств коррекции вегетативных расстройств, галанин становится перспективным направлением для исследований возможностей терапии этих нарушений.

Таким образом, резюмируя изложенное, наша гипотеза об участии галанина в симптомообразовании при БП подтвердилась, можно констатировать вовлеченность галанинэргической системы, в частности его периферического гуморального звена, в патогенетические механизмы формирования моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона. С учётом полученных данных, мы сформировали концепцию участия нейропептида галанина в патогенезе БП.

С точки зрения мультисистемного подхода к патогенезу БП, самой логичной представляется теория Н. Браак, которую мы взяли за основу при выделении гипотезы нашего исследования. Изменение концентрации галанина начинается ещё на стадии, далеко предшествующей клинической манифестации БП, а именно, при вовлечении в дегенеративный процесс интраорганных вегетативных

сплетений, где в большом количестве сосредоточены рецепторы GalR-3 (главным образом, внутрисердечные ганглии и сплетения ЖКТ). Как было описано в предыдущих разделах, 1-я стадия характеризуется поражением обонятельной луковицы и дорсального моторного ядра блуждающего нерва, где находятся галаниновые рецепторы GalR-1 и GalR-2. Поскольку численность рецепторов в связи с повреждением этих структур снижается, мы предполагаем, что уровень галанина также снижается ввиду уменьшения размеров целевого субстрата. Можно оспорить данное предположение, противопоставив ему идею о компенсаторном повышении галанина в ответ на снижение численности рецепторов, однако чёткая связь уровня галанина и вегетативных нарушений ставит под сомнение эту возможность.

По мере перехода ко 2-й стадии происходит повреждение ядер шва и голубого пятна, в которых также в норме присутствует большое количество галаниновых рецепторов. На этой стадии галанин также продолжает снижаться, поддерживая лёгкий уровень депрессии. На данной стадии происходит включение механизма обратной связи и временное повышение уровня галанина в ответ на повреждение галанинергических и серотонинергических нейронов ядер шва, поэтому у исследуемых при лёгкой депрессии галанин был ниже, чем при умеренной.

С поражением голубого пятна часто связывают сенсорные нарушения, однако, по нашему мнению, именно в связи с вовлечением голубого пятна, также связано развитие «мягких» когнитивных нарушений ввиду обширных проекций голубого пятна на гиппокамп, кору и миндалину. Здесь также возможно временное повышение концентрации галанина по алгоритму, аналогичному депрессии.

Однако на 3-й стадии происходит вовлечение ТМЯ, где в норме происходит мощный синтез галанина. В связи с этим, уровень галанина снижается более форсированно и не сдерживается компенсаторными механизмами, что ввиду наличия многочисленных влияний ТМЯ на голубое пятно, не может не сказаться на выраженности депрессии и дальнейшее снижение количественного содержания

галамина протекает соответственно степени тяжести депрессии (от умеренной к выраженной и тяжёлой). Аналогичный механизм опосредует динамику галамина в аспекте влияния на выраженность когнитивных расстройств. Ввиду повреждения ТМЯ, имеющего мощное влияние на ядро Мейнерта, гиппокамп, компенсаторные механизмы не способны остановить снижение уровня галамина. С вовлечением ТМЯ связана и индукция влияния галанинергической системы на двигательную сферу: во-первых, ввиду наличия мощных связей ТМЯ с черной субстанцией и стриатумом, во-вторых, связи с глутаматергической системой, в третьих, модулирующего воздействия ТМЯ на мозжечок и мотонейроны спинного мозга. Снижение концентрации галамина с учётом его ингибирующего влияния на глутаматергическую систему, а также модуляции тонической активности мы связываем с развитием гиперкинезов и патологических поз.

Дальнейшее прогрессирование заболевания согласно теории Н.Враак сопровождается последующим снижением уровня галамина и усугублением моторных и немоторных симптомов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с болезнью Паркинсона выявляется классический двигательный дефицит, в то время как немоторные проявления не сопряжены со стадией и формой заболевания, что говорит об их патогенетической самостоятельности.
2. В сыворотке крови пациентов с болезнью Паркинсона определяется снижение количественного содержания галанина, ассоциированного с более выраженными клиническими симптомами. По мере снижения уровня галанина усугубляются двигательные и немоторные проявления заболевания: тремор покоя и выраженность поздних нарушений, вегетативная дисфункция, когнитивный дефицит и тяжесть депрессии.
3. Характер зависимости сывороточного галанина от выраженности вегетативной дисфункции демонстрирует возможность использования количественного определения галанина в качестве метода диагностики и объективной верификации степени тяжести вегетативной дисфункции при болезни Паркинсона.
4. Выделенная концепция демонстрирует участие галанина в патогенезе болезни Паркинсона в соответствии с вовлеченностью галанинергических структур на всех последовательных стадиях заболевания и в целом, количественное содержание нейропептида галанина отражает степень тяжести моторных и немоторных проявлений болезни Паркинсона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с болезнью Паркинсона показано углубленное исследование вегетативного, когнитивного и эмоционального статуса с использованием клинических шкал и опросников с целью верификации степени тяжести немоторных проявлений.
2. Определение количественного содержания галанина сыворотки крови у пациентов с болезнью Паркинсона рекомендовано использовать в качестве дополнительного критерия определения степени тяжести вегетативных нарушений, а также верификации доклинических (начальных) проявлений автономной вегетативной дисфункции.
3. Содержание сывороточного галанина рекомендовано к использованию в качестве метода объективной диагностики постуральных деформаций, а также дифференциальной диагностики их степеней тяжести.

Список сокращений.

АД – артериальное давление

АДР – агонисты дофаминовых рецепторов

АТФ - аденозинтрифосфат

БДГ – быстры движения глаз

БП – болезнь Паркинсона

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

ГТФ - гуанинтрифосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КЖ – качество жизни

ЛТ – личностная тревожность

МАО - моноаминооксидаза

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СТ – ситуационная тревожность

ТМЯ – туберомаммилярное ядро

УШОБП – унифицированная шкала оценки при болезни Паркинсона

ЦНС – центральная нервная система

ВР - Bodily pain - интенсивность боли

ГН – general health – общее состояние здоровья

MH - Mental Health - психическое здоровье

MMSE – Mini Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

MoCa – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская когнитивная шкала)

PH - Physical health - физический компонент здоровья

RE - Role-Emotional - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP - Role-Physical Functioning - ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF – social functioning – социальное функционирование

VT – vitality – жизненная активность

Список литературы

1. Авдей, Г.М. Болезнь Паркинсона с ранним началом / Г.М. Авдей, С.Д. Кулеш, П.Г. Холёрский // Неврология и нейроиургия. Восточная Европа. – 2017. – Т.7.– №4.–С.615-619
2. Акпаров, С.Г., Немоторные проявления болезни Паркинсона как ранние признаки заболевания /С.Г. Акпаров, М.И. Назарова, С.Р. Сунгатулина С.Р., Е.А. Маханов // Вестник современных исследований. – 2019. – № 2.7 (29). – С. 8-20.
3. Аленикова О.А. Соматосенсорные и вегетативные нарушения при различных клинических формах болезни Паркинсона / О.А. Аленикова, С.А. Лихачёв, Т.В. Свинковская // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. – №2 (26). – С. 74-84.
4. Ахметжанов, В.К. Болезнь Пакинсона. Патофизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма / В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин, Б.Д. Джамантаева // Нейрохирургия и неврология Казахстана. –2016. – №2(43). – С.44-51.
5. Базян А.С. Мотивационные и эмоциональные состояния : структурные, молекулярные и клеточные механизмы // Успехи физиологических наук. – 2016.– Т.47.№1.– С.15-33.
6. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. - 3 изд. – М.: Практическая медицина, 2018. - 696 с.
7. Богданов, Р.Р. Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона / Р.Р. Богданов, С.Ю. Борисова, С.В. Котов // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39.– С. 90-96.
8. Богданов, Р.Р. Распространённость и спектр нарушений моторики желудочно-кишечного тракта у больных ранними стадиями болезни

- Паркинсона. Эффективность их диетологической коррекции / Р.Р. Богданов, Ю.В. Матюк, А.Р. Богданов с соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 10 (158). – С. 27-33.
9. Бородулина, И.В. Особенности дегенеративного поражения позвоночника у пациентов с постуральными нарушениями на фоне болезни Паркинсона. И.В. Бородулина, С.О. Арестов, А.О. Гуца // Нервные болезни. – 2019.– №2.–С. 40-45.
- 10.Бриль Е.В. Особенности болевых синдромов при болезни Паркинсона / Е.В. Бриль. Ю.Д. Удалов, М.А, Аникина с соавт. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. – Т. 12. № 4. – С. 706-712.
- 11.Василенко А.Ф. Клинические подтипы болезни Паркинсона: моторно-немоторные сопоставления: дис. ... д-р. мед. наук: 14.01.11. - Пермь, 2015. - 208 с.
- 12.Векшина, Н.Л. Гетеромерные комплексы D1-D2-дофаминовых рецепторов: обзор литературных данных / Н.Л. Векшина, П.К, Анохин, А.Г. Веретинская с соавт. // Биомедицинская химия. –2017.– Т.63.–№1.–С.5-12.
- 13.Ветрова, С.Ю. Особенности тактики ведения пациентов с болезнью Паркинсона у лиц молодого возраста (клинический случай) / С.Ю. Ветрова, Т.И. Дутова // Вселенная мозга. – 2019.– Т.1. –№3(3).–С.13-17.
- 14.Воронков, Д.Н. Морфологическая гетерогенность астроцитов черной субстанции мозга крысы / Д. Н. Воронков, Ю.В. Дикалова, Р.М. Худоерков // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015.– № 4. – С. 36–41.
- 15.Воронова, Е.А. О взаимодействии учреждений социальной защиты и здравоохранения по организации медико-социальной помощи больным хроническими прогрессирующими заболеваниями / Е.А. Воронова, М.Я, Подлужная, Г.М. Злобина с соавт. // Проблемы управления здравоохранением. – 2011. –№4. – С. 58-60.

16. Гатаулин, Р.Г. Нейропептид галанин: роль в регуляции биологических функций организма человека в норме и при патологии / Молекулярная медицина. – 2018. – Т.16. – №3. – С.3-8.
17. Гончарова, З.А. Влияние немоторных симптомов на течение болезни Паркинсона и качество жизни пациентов / З.А. Гончарова, М.А. Гельпей, Е.А. Рабаданова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – 12 (3). – С. 362–366.
18. Демченко А.В. Anxiety and depressive disorder in Parkinson's disease / Международный неврологический журнал. – 2019. – №7 (109). – С. 43-49.
19. Демчук Н.Д. Серотонинергические механизмы формирования моторно-депрессивных симптомов паркинсонизма, охарактеризованного по Паркингену, и возможность их коррекции антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина: автореф. дис. ... к. м. н. / Н.Д. Демчук. Пермь, 2005. – 25 с.
20. Демчук, Н.Д. Исследование влияния полиморфизма гена COMT на характер клинического течения болезни Паркинсона / Н.Д. Демчук, И.М. Хидиятова, Г.И. Ахмадеева с соавт. // Неврологический журнал. – 2013. – №3. – С.22-27.
21. Жукова, И.А. Когнитивные и депрессивные нарушения при болезни Паркинсона / И.А. Жукова, Ф.Ф. Гашилова, В.М. Алифирова В.М. с соавт // Сибирский консилиум. – 2007. – № 5. – С.12-16.
22. Жукова, И.А. Когнитивные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона / И. А, Жукова, Н.Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т.9, №4. – С. 54-58.
23. Жукова, Н.Г. Объективные методы оценки немоторных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона / Н.Г. Жукова, И.А. Жукова, М.А. Никитина с соавт. // В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений Руководство для врачей по материалам IV Национального

- конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – 2017.– С. 125-130.
24. Залялова, З.А. Немоторные проявления болезни Паркинсона / З.А. Залялова, Л.А. Яковлева, Э.И. Богданов // Методическое пособие для постдипломного образования. Казань, 2010. –С.34.
25. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В.В. Захаров // Consilium medicum.– 2011. - Т.13.- №2. – С.82-90
26. Иллариошкин С. Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона / С. Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 4–13.
27. Иллариошкин, С.Н. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская.–М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2011. – 360 с.
28. Каракулова, Ю.В. Активация гуморального серотонина и эндогенных нейротрофинов под влиянием терапии при диабетической периферической невропатии / Ю.В. Каракулова, Н.Б. Кайгородова, Е.А. Батуева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.–2013(3).–С.13–17.
29. Карпова Е.А. Пантокальцин в лечении и реабилитации пациентов с дегенеративными заболеваниями нервной системы // Е.А, Карпова, А.В. Карабанов, С.А. Ключников с соавт. // Нервные болезни. – 2016. – №4.– С.28-33.
30. Катунина, Е.А. Агонисты дофаминовых рецепторов: новые формы и новые возможности в лечении болезни Паркинсона / Е.А. Катунина, Н.В, Титова, Ю.Н. Бездольный с соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115.–№5.–С.34-40.

31. Ковальзон, В.М. Нейрохимия цикла бодрствование–сон и болезнь Паркинсона / В.М. Ковальзон, И.М. Завалко // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30. № 3. – С. 193.
32. Козак В.В. Современные подходы к лечению психотических расстройств при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т.116. – №10. – С.103-109.
33. Козина, Е.А. Хронические модели доклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона на мышах / Е.А. Козина, А.А. Колачева, В.С. Кудрин // Нейрохимия.– 2016.– Т. 33. № 3. – С. 222–229.
34. Куликова, О. И. Экзогенные факторы риска возникновения болезни Паркинсона / О.И. Куликова, Т.Н. Федорова, В.И. Кузнецов с соавт. // Экология человека. – 2019. – № 1.– С. 36-37.
35. Курушина, О. В. Применение транскраниальной электрической стимуляции головного мозга для коррекции немоторных проявлений болезни Паркинсона / О.В. Курушина, В.А. Рыбак, Т.Н. Сарычева Т.Н. // В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам II Национального конгресса. – М., 2011. – С. 372.
36. Лапыгин, К.Н. Болезни Паркинсона «От и до» / К.Н. Лапыгин, Е.В. Богданова, П.А. Жужгова // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №4-2.–С. 272-277.
37. Левин О.С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства: вчера, сегодня, завтра. – М., 2013. – С. 41–52.
38. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – М.: МЕДПресс-информ, 2012. – 352 с.

39. Левин, О.С. Принципы дофаминергической терапии болезни Паркинсона / О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова // Фарматека.– 2018.– № 14 (367).– С. 39-44.
40. Литвиненко, И.В. Нарушение сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журнал неврологии и психиатрии.– 2011.–№9. – С. 29-34.
41. Ляшенко, Е.А. Расстройства сна и бодрствования при болезни Паркинсона / Е.А, Ляшенко, М.Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №12. – С.72-81.
42. Макотрова Т.А. Роль $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112. – № 10. – С. 57-59.
43. Милюхина И.В. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона / Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11. №2.-С. 93-99.
44. Никитина, А.В. Поведенческие нарушения при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии / А.В. Никитина, Н.В. Фёдорова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии.– 2017.– Т.11. №1.– С.14-20.
45. Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона / Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.– 2010. – №2(4). – С. 11-17.
46. Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона как ведущий фактор ухудшения качества жизни / Медицинский Совет.– 2013. – №4. – С. 36-41.
47. Нодель М.Р. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона: комплексный подход к терапии / Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. -2012. - №1. – С. 43-48.

- 48.Нодель М.Р. Тревога при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. – 2018. – Т.23.№4.–С.176-183.
- 49.Нодель, М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20. № 1. – С. 20-27.
- 50.Похабов, Д.В. Возможности немедикаментозных методов лечения пациентов с болезнью Паркинсона / Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов., Д.Д. Похабов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – №8. – С.22-29.
- 51.Пчелина С.Н. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – №4.– С.46-47.
- 52.Рагимова А.А. Нейропсихические симптомы болезни Паркинсона на немоторной стадии / А.А. Рагимова, М.А. Самушия, А.Ф. Иволгин с соавт. // Кремлёвская медицина. Клинический вестник. –2019.– №4.–С. 45-56.
- 53.Раздорская, В.В. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор) / В.В. Раздорская, О.Н. Воскресенская, Г.К. Юдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – №12(3).– С. 379–384.
- 54.Сафандеев, В.В. Выявление латентной функциональной недостаточности дофаминергических нейронов нигростриарной системы на хронической модели болезни Паркинсона / В.В. Сафандеев, А.А. Колачева, Д.Е. Иванов с соавт. // Нейрохимия. – 2017. – Т. 34. № 4. – С. 290-295.
- 55.Сахаров, Е.В. Нестабильность конформации белка – общий компонент патогенеза болезней человека / В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т.71. №1.–С. 45-51

- 56.Сервецкий К.Л. Роль нейропептида галанина в регуляции памяти, обучения и в патогенезе паркинсонического и эпилептического синдромов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11. - М, 1994. - 18 с.
- 57.Слободин Т.Н. Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона / Т.Н. Слободин // НЕЙРОNEWS. – 2011. – №7(34). – С. 22–27.
- 58.Стариков А.С. Новая концепция патогенеза тремора при болезни Паркинсона // Нейрохирургия и неврология детского возраста. –2010. – №2 (24).– С.18-24.
- 59.Таппахов, А.А. Эпидемиология болезни Паркинсона в мире и России / А.А, Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Я. Николаева с соавт. // Забайкальский медицинский вестник . –2016. №4. – С.151-159.
- 60.Торган, Т. И. Немоторные симптомы болезни Паркинсона / Т.И. Торган, Т.В, Байдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – №2.– С. 535-538.
- 61.Украинцева, Ю.В. Циркадианная регуляция и её расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона / Ю.В. Украинцева, В.М. Ковальзон // Физиологич человека. – 2016. – Т.42. №4. – С.110-119.
- 62.Фёдорова Н.В. Леводопаиндуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: фармакотерапия и нейрохирургическое лечение / Н.В. Фёдорова, С.М. Омарова // Нервные болезни.–2017.–№1.–С.22-31.
- 63.Фёдорова, Н.В. Современные подходы к коррекции вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона / Н.В, Фёдорова, А.Ю. Яблонская // Уральский мед. Журн. – 2011. –№2. – С.79-82.
- 64.Федотова, Е.Ю. Гены АТХN2 и С9orf72 как универсальные факторы развития различных нейродегенеративных заболеваний / Е.Ю. Федотова, Н.Ю. Абрамычева, А.А. Мороз [и др.] // Неврологический журнал. – 2016. – № 6. – С. 323–329.

- 65.Чеботарёва, А.Д. Донепезил в фармакотерапии деменции / А.Д. Чеботарёва, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2019.– № 2. – С. 17-26.]
- 66.Чигалейчик, Л.А. Современные технологии изучения постуральных нарушений при болезни Паркинсона / Л.А. Чигалейчик, А.В, Карабанов, В.В. Полещук с соавт. // Вестник Российской военно-медицинской академии.– 2018.– № S3.– С. 116-117.
- 67.Шнайдер, Н.А. Генетика болезни Паркинсона / Н.А. Шнайдер, М.Р. Сапронова. – Красноярск, Железногорск: Копирка, 2013. – 108 с.
- 68.Шульженко, В.С. Способность N-концевого фрагмента нейропептида галанина уменьшать ишемическое и реперфузионное повреждение сердца крысы / В.С. Шульженко, Л.И. Серебрякова, И.М. Студнева с соавт. // Кардиологический вестник. –2016. – Т.11. –№3. – С.12-21.
- 69.Щербакова О.Г. Молекулярные механизмы дифференцированного высвобождения нейротрансмиттеров / Российский физиологический журнал 2018.-N 5.-С.536-544.
- 70.Яблонская А.Ю. Влияние вегетативных нарушений на качество жизни больных болезнью Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11. - М, 2011. - 23 с.
- 71.Яблонская А.Ю., Фёдорова Н.В. Шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Методическая разработка. Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального обучения Российская медицинская академия последипломного образования, 2011. – С.1-32.
- 72.Яковлева, Т.В. Особенности гуморальной серотониновой системы и немоторные проявления при болезни Парксинсона / Т.В. Яковлева, Ю.В.

- Каракулова, Н.Д. Демчук // Медицинский альманах.– 2017.– № 5 (50). – С. 83-86.
73. K. Camptocormia in Parkinson's disease / K. Abe, Y.Uchida, M. Notani // Parkinsons Dis.– 2010.–P. 267–640.
- 74.Alexandris, A.S. Cholinergic deficits and galaninergic hyperinnervation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease and Lewy body disorders / A.S., Alexandris L. Walker, A.K.L. Liu [et al] // Neuropathol Appl Neurobiol. – 2019 Aug 27. doi: 10.1111/nan.12577.
- 75.Armstrong, M.J. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review / M. J. Armstrong, M.S. Okun // JAMA.– 2020 Feb 11;323(6).–548-560. doi: 10.1001/jama.2019.22360.
- 76.Arshad, A.R. MicroRNAs and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease / A.R. Arshad, S.A. Sulaiman, A.A.Saperi [et al.] // Front Mol Neurosci. – 2017.– 10. – P. 352.
- 77.Ascherio, A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention / A. Ascherio, M.A. Schwarzschild // Lancet Neurol.– 2016 Nov;15(12).–P.1257-1272. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7.
- 78.Azkona, G. LRRK2 Expression Is Deregulated in Fibroblasts and Neurons from Parkinson Patients with Mutations in PINK1 / G. Azkona, R. López de Maturana, P. Del Rio // Mol Neurobiol.–2018.Jan;55(1).–P. 506-516. doi: 10.1007/s12035-016-0303-7.
- 79.Beach, T. G. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders / T. G. Beach, C. H. Adler, L. I. Sue [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2010. – Vol. 119, v 6. – P. 689–702.
- 80.Bjornevik, K. Big health data and Parkinson's disease epidemiology: Challenges and opportunities / K. Bjornevik, A. Ascherio, M.A. Schwarzschild //

- Parkinsonism Relat Disord. – 2020 Jan 7. pii: S1353-8020(20)30001-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.01.001.
- 81.Bo, Y. U. Yi-ming Study of an integrated non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease / Y. U. Bo, X. Zhi-ying, L. I. Jia-zhen [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2010. – Vol. 123, v 11. – P. 1436–1440.
- 82.Bomasang-Layno, E. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / E. Bomasang-Layno, I. Fadlon, A. Murray [et al] // Parkinsonism Relat Disord. – 2015. – Aug;21(8). – P.833-834.
- 83.Borsook, D. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia – insights gained through human functional imaging / D.A. Borsook, J. Upadhyay, E. H. Chudler [et al] // Molecular Pain. – 2010. – P.6-27.
- 84.Broen, M.P. Clinical Markers of Anxiety Subtypes in Parkinson Disease / M.P. Broen, A.F.G. Leentjens, J.T. Hinkle // J Geriatr Psychiatry Neurol. 2018.– Mar;31(2).–P. 55-62. doi: 10.1177/0891988718757369.
- 85.Brown, R.G. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy / R. Brown, L. Lacomblez ., G. Bernard // Brain. – 2010. – 133(23):2382.– P. 93.
- 86.Brundin, P. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology / P. Brundin, K. D. Dave, J. H. Kordower // Exp Neurol.–2017.– Dec;298(Pt B).–P. 225-235. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.10.003
- 87.Butala, A. Neuropsychiatric aspects of Parkinson disease psychopharmacology: Insights from circuit dynamics / A. Butala, M. Shepard, G. Pontone // Handb Clin Neurol.– 2019;165.–P. 83-121. doi: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00007-1.
- 88.Chen, J.J. Parkinson's disease: health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment / J.J. Chen // Am J Manag Care. – 2010.– 16 (4 Suppl Implications).– P. 87–93.

- 89.Chen, Y. The morphology of thalamic subnuclei in Parkinson's disease and the effects of machine learning on disease diagnosis and clinical evaluation / Y. Chen, G. Zhu , D. Liu // J Neurol Sci. 2020.– Feb 3;411:116721. doi: 10.1016/j.jns.2020.116721.
- 90.Chwieduk, C.M. Pramipexole extended release in Parkinson's disease / C.M. Chwieduk, M.P. Curran // CNS Drugs.– 2010. – 24. – P. 327–336.
- 91.Clairembault, T. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease / T. Clairembault, W.Kamphuis, L. Leclair-Visonneau [et al] // J. Neurochem. – 2014. –130.– P. 805–815.
- 92.Collins, A.L. Heterogeneity in striatal dopamine circuits: Form and function in dynamic reward seeking / A.L. Collins, B.T. Saunders // J Neurosci Res.– 2020 Feb 13. doi: 10.1002/jnr.24587.
- 93.Constantin, S. Galanin Activates G Protein Gated Inwardly Rectifying Potassium Channels and Suppresses Kisspeptin-10 Activation of GnRH Neurons / S. Constantin, S. Wray // Endocrinology.– 2016 Aug;157(8).–P.3197-3212. doi: 10.1210/en.2016-1064
- 94.Costa, J. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta– analysis of observational studies / J. Costa // J. Alzheimers. Dis. – 2010. – Vol. 20. Suppl 1. – P. 221-238.
- 95.Deas, E. Alpha-synuclein oligomers interact with metal ions to induce oxidative stress and neuronal death in Parkinson's disease. E. Deas, N. Cremades, P.R. Angelova [et al] // Antioxid. Redox. Signal. – 2016. – 24 (7). –P. 376–391.
- 96.Dereli, A.S. Adaptation of Respiratory-Related Brain Regions to Long-Term Hypercapnia: Focus on Neuropeptides in the RTN / A.S. Dereli, Z. Yaseen Z, P. Carrive [et al] / Front Neurosci.–2019 Dec 13;13.–P. 1343. doi: 10.3389/fnins.2019.01343.

97. Dissanayaka, N.N. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors / N. Dissanayaka, A. Sellbach, S. Matheson [et al] // *Movement Disorders*. – 2010. – Vol. 25, № 7. – P. 838-845.
98. Dos Santos, M.C.T. mRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease / M.C.T. Dos Santos, M.A. Barreto-Sanz, B.R.S. Correia [et al] // *Oncotarget*. – 2018. – 9(25). – P.17455-17465.
99. Drexel M. Effects of galanin receptor 2 and receptor 3 knockout in mouse models of acute seizures / M. Drexel, B. Kofler, G. Sperk // *Epilepsia*. – 2018. – Nov;59(11). – P.166-171.
100. Dubois, B. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study / B. Dubois, E. Tolosa, R. Katzenschlager [et al.] // *Mov. Disord*. – 2012. – 27 (10). – P. 1230–1238.
101. Elson J.L. Temporal-Spatial Profiling of Pedunculopontine Galanin-Cholinergic Neurons in the Lactacystin Rat Model of Parkinson's Disease / J.L. Elson, R. Kochaj, R. Reynolds // *Neurotox Res*. – 2018. – Jul;34(1). – P.16-31. doi: 10.1007/s12640-017-9846-2.
102. Emamzadeh, F.N. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions / F.N. Emamzadeh // *J Res Med Sci*. – 2016. – P. 21-29.
103. Emamzadeh, F.N. Role of Apolipoproteins and α -Synuclein in Parkinson's Disease / F.N. Emamzadeh // *J Mol Neurosci*. – 2017. – 62(3-4). – P. 344-355.
104. Endoh, T. Galanin inhibits calcium channels via G-alpha(i)-protein mediated by GalR1 in rat nucleus tractus solitarius / T. Endoh, D. Sato, Y. Wada [et al] // *Brain Res*. – 2008. – 1229. – P. 37-46.
105. Eskova, A. Galanin Signaling in the Brain Regulates Color Pattern Formation in Zebrafish / A. Eskova, H.G. Frohnhöfer, C. Nüsslein-Volhard // *Curr Biol*. – 2020 Jan 20;30(2). – P. 298-303.e3. doi: 10.1016/j.cub.2019.11.033.

106. Espay A.J. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts / A.J. Espay, F. Morgante, A. Merola [et al] // *Ann Neurol.* – 2018.–84(6).–P. 797-811.
107. Flores-Burgess, A. Galanin (1-15)-fluoxetine interaction in the novel object recognition test. Involvement of 5-HT_{1A} receptors in the prefrontal cortex of the rats / A. Flores-Burgess , C. Millón , B. Gago // *Neuropharmacology.* – 2019 Sep 1;155.–P.104-112. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.023
108. Folstein, M.F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of psychiatric research.* – 1975. – 12(3). –P. 189—198.
109. Foulds, P.G. Phosphorylated α -synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease / P.G. Foulds, J.D. Mitchell , A. Parker [et al] // *FASEB J.* – 2011. – 25(12). – P.4127-4137.
110. Fraser K.M. Diminished Dopamine: Timing, Neuroanatomy, or Drug History? / K.M. Fraser, J.L. Haight // *J Neurosci.*– 2016 May 4;36(18).–P. 4907-4909. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0731-16.2016.
111. Gerstenecker A. The Neuropsychology (Broadly Conceived) of Multiple System Atrophy, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Degeneration // *Arch Clin Neuropsychol.*–2017;Nov 1;32(7).–P. 861-875.doi: 10.1093/arclin/acx093.
112. Grippo, R.M. Dopamine Signaling in Circadian Photoentrainment: Consequences of Desynchrony / R.M. Grippo, A.D. Güler // *Yale J Biol Med.* – 2019 Jun 27;92(2).–P. 271-281.
113. Grover, S. Schizophrenia with Comorbid Idiopathic Parkinson's Disease: A Difficult Clinical Management Scenario / S. Grover, S. Sahoo, M.K. Goyal // *Indian J Psychol Med.*–2017;Nov-Dec;39(6).–P.823-827.doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_68_17.

114. Guardia-Laguarta, C. A new role for α -synuclein in Parkinson's disease: Alteration of ER-mitochondrial communication / C. Guardia-Laguarta, E. Area-Gomez, E. A. Schon [et al] // *Mov. Disord.* – 2015. – 30 (8). – P.1026–1033.
115. Halliday, G. The progression of pathology in Parkinson's disease / G. Halliday, N. Y. Ann // *Aca. Sci.* –2010 – Vol. 1184.-P.188-195.
116. Hanagasi, H.A. Dementia in Parkinson's disease / H.A. Hanagasi, Z. Tufekcioglu, M. Emre // *J Neurol Sci.*– 2017.–Mar15;374.–P.26-31.doi: 10.1016/j.jns.2017.01.012.
117. Hanganu, A. Depressive symptoms in Parkinson's disease correlate with cortical atrophy over time / A. Hanganu, M.A. Bruneau, C. Degroot // *Brain Cogn.*– 2017 Feb;111.–P. 127-133. doi: 10.1016/j.bandc.2016.11.001.
118. Heimann, A.S. NFKF is a synthetic fragment derived from rat hemopressin that protects mice from neurodegeneration / A.S. Heimann, A.C. Giardini, M.B. Sant'Anna [et al] // *Neurosci Lett.* – 2020 Jan 28;721:134765. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134765.
119. Hernandez, D.G. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus nonMendelian inheritance / D.G. Hernandez, X. Reed, A. Singleton // *J. Neurochem.* – 2016. –139 (1). – P.59–74.
120. Higley, M.J. Neuromodulation by acetylcholine: examples from schizophrenia and depression / M.J. Higley, M.R. Picciotto // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 88–95.
121. Hoehn, M. Parkinsonism: onset, progression and mortality / M.Hoehn, M. Jahr // *Neurology.* --1967. – Vol.17. – P.427-442.
122. Ifuku, M. Functional importance of inositol-1,4,5-triphosphate-induced intracellular Ca^{2+} mobilization in galanin-induced microglial migration / M. Ifuku, Y. Okuno, Y. Yamakawa [et al] // *J Neurochem.* – 2011.– 117(1). –P. 61-70.

123. Imperatore, R. Role of Orexin-a in hypertension and obesity / R. Imperatore, L. Palomba, L. Cristino // *Curr. Hypertens.* – 2017. – 19. – P.34.
124. Jain, S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease / S. Jain // *Parkinsonism and Related Disorders.* – 2011. – Vol. 17, v 2. – P. 77–83.
125. Jellinger K. A. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? // *J Neural Transm (Vienna).* 2019.– Apr;126(4).–P. 423-431. doi: 10.1007/s00702-018-1898-9.
126. Jiang, P. Dopamine prevents lipid peroxidation-induced accumulation of toxic α -synuclein oligomers by preserving autophagy-lysosomal function / M. Gan, S.H. Yen // *Front. Cell. Neurosci.* – 2013. — Vol. 7. – P. 81.
127. Karnik, V. Current status of pain management in Parkinson's disease / V. Karnik, N. Farcy, C. Zamorano // *Can J Neurol Sci.*– 2020 Jan 13.–P.1-24. doi: 10.1017/cjn.2020.13.
128. Kehagia, A. A. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine / A. A. Kehagia, C. R. Housden, R. Regenthal [et al.] // *Brain.* – 2014. – 137 (Pt 7). – P. 1986–1997.
129. Keszler G. Association between anxiety and non-coding genetic variants of the galanin neuropeptide / G. Keszler, Z. Molnár, Z.Rónai // *PLoS One.*– 2019 Dec 27;14(12):e0226228. doi: 10.1371/journal.pone.0226228.
130. Kikuchi, Y. Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson's disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion / Y. Kikuchi , T. Yasuhara [et al] // *J Cell Physiol.* – 2011. – 226(5). –P. 1390-1398.
131. Lang, R. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity / R. Lang, A.L. Gundlach, F.E. Holmes [et al] // *Pharmacol Rev.* 2015.–67(1).–P. 118-175.

132. Lawrence J. M. The Mechanism of Action of the Neuropeptide Galanin, with Special Reference to Nociception // RMIT University, Melbourne: 2014. – P. 45-76.
133. Lieberman, A. Nicotine Bitartrate Reduces Falls and Freezing of Gait in Parkinson Disease: A Reanalysis / A. Lieberman, T.E. Lockhart, M.C. Olson [et al] // *Front Neurol.*– 2019 May 7;10.–P.424. doi: 10.3389/fneur.2019.00424
134. Lohoff F.W. Deletion of the vesicular monoamine transporter 1 (vmat1/slc18a1) gene affects dopamine signaling / F. W. Lohoff, G.V. Carr, B. Brookshire // *Brain Res.* 2019 Jun 1;1712:151-157. doi: 10.1016/j.brainres.2019.01.029.
135. Lyu, C. A preliminary study on DRGs and spinal cord of a galanin receptor 2-EGFP transgenic mouse / C. Lyu, S. Xia, G. Lyu // *Neuropeptides.* 2020 Feb;79:102000. doi: 10.1016/j.npep.2019.102000.
136. Magrinelli F. Upper camptocormia in Parkinson's disease: Neurophysiological and imaging findings of both central and peripheral pathophysiological mechanisms / F. Magrinelli , C. Geroin, G. Squintani // *Parkinsonism Relat Disord.*– 2020 Jan 11;71.–P. 28-34. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.01.004.
137. Mahlkecht, P. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease / P. Mahlkecht, K. Seppi, W. Poewe // *J Parkinsons Dis.*– 2015;5(4).–P.681-97. doi: 10.3233/JPD-150685.
138. Margraf N.G. Pathophysiological Concepts and Treatment of Camptocormia / N.G. Margraf, A. Wrede, G. Deuschl // *J Parkinsons Dis.*– 2016 Jun 16; 6(3).–P.485-501. doi: 10.3233
139. Marsot, A. Levodopa in Parkinson's Disease: A Review of Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis / A. Marsot, R. Guilhaumou, J.P. Azulay // *J Pharm Pharm Sci.* – 2017;20(0). – P. 226-238. doi: 10.18433/J30H04.

140. McOmish, C.E. Clozapine-induced locomotor suppression is mediated by 5-HT_{2A} receptors in the forebrain / C. E. McOmish, A. Lira, J.A. Gingrich // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 37. – № 13. – P. 2747–2755.
141. Messanvi, F. Fronto-temporal galanin modulates impulse control / F. Messanvi, A. Perkins, J. Hoffmann [et al] // *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Feb;237(2).–P.291-303. doi: 10.1007/s00213-019-05365-2.
142. Metcalf, C.S. Preclinical evaluation of intravenous NAX 810-2, a novel GalR2-preferring analog, for anticonvulsant efficacy and pharmacokinetics / C.S. Metcalf, B.D. Klein, D.R. McDougle // *Epilepsia*. 2017.– Feb;58(2).–P. 239-246. doi: 10.1111/epi.13647
143. Millón, C. The neuropeptides Galanin and Galanin(1-15) in depression-like behaviours / C. Millón, A. Flores-Burgess, M. Narváez // *Neuropeptides*. 2017.– Aug;64. –P. 39-45. doi: 10.1016/j.npep.2017.01.004.
144. Moreno, E. Functional μ -Opioid-Galanin Receptor Heteromers in the Ventral Tegmental Area / E. Moreno, C. Quiroz, W. Rea // *J Neurosci*. –2017 Feb 1;37(5).–P.1176-1186. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2442-16.2016
145. Nakamura, Y. Analysis of Relationships between Spinal Deformity and Walking Ability in Parkinson's Disease Patients / Y. Nakamura, Y. Machida, H. Hanawa // *Spine Surg Relat Res*.– 2019;Feb 28;3(4).–P. 348-353. doi: 10.22603/ssrr.2018-0046.
146. Pagonabarraga, J. Apathy in Parkinson's Disease / J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky // *Int Rev Neurobiol*. – 2017;133.–P. 657-678. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.025.
147. Palma, J.A. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies / J.A. Palma, H. Kaufmann // *Mov Disord*. – 2018 Mar;33(3).–P. 372-390.

148. Pepeu, G. The fate of the brain cholinergic neurons in neurodegenerative diseases / G. Pepeu, M. Grazia Giovannini // *Brain Res.* 2017.– Sep 1;1670.–P. 173-184. doi: 10.1016/j.brainres.2017.06.023.
149. Pfeiffer, R.F. Gastrointestinal, Urological, and Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease / R.F.Pfeiffer // *Movement Disorders.* — 2010. –Vol. 25 (Suppl. 1). —P. 94-97.
150. Pfeiffer, R.F. Management of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease // *Semin Neurol.* –2017.– Apr;37(2).–P.176-185. doi: 10.1055/s-0037-1601568.
151. Pfeiffer, R.F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease // *Parkinsonism RelatDisord.*–2016.–Jan;22;Suppl1.–P.119-122.
152. Picciotto, M.R. Acetylcholine as neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior / M.R. Picciotto, M. J. Higley, Y.S. Mineur // *Neuron.* – 2012. – Vol. 76 (1). – P.116–129.
153. Podlasz, P. Neuroanatomical localization of galanin in zebrafish telencephalon and anticonvulsant effect of galanin overexpression / P. Podlasz, A. Jakimiuk, K. Wasowicz [et al] // *ACS Chemical Neuroscience.*–2018.–№12. – P.3049-3059.
154. Pokhabov, D.V. Is it possibility of modyfying on progression Parkinson // D.V. Pokhabov, V.G. Abramov, D.D. Pokhabov // *Neurologia.*–2017. – V.26. – №2. – P.35.
155. Pontone, G.M. Is Hoarding Behavior Driving the Association Between Obsessive-Compulsive Disorder in Elderly Parkinson Disease Patients? // *Am J Geriatr Psychiatry.*–2020Feb;28(2).–P.176-177.doi: 10.1016/j.jagp.2019.09.010.
156. Puschmann, A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations / A. Puschmann // *Parkinsonism. Relat. Disord.* – 2013. – 19 (4). – P. 407–415.

157. Puspita, L. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease / L. Puspita, S.Y. Chung, J. W. Shim // *Mol Brain*.– 2017 Nov 28;10(1).–P.53. doi: 10.1186/s13041-017-0340-9.
158. Rappold, P.M. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease / P.M. Rappold, K. Tieu // *Neurotherapeutics*. – 2010. –Vol. 7. – P.413–423.
159. Recasens, A. In vivo models of alpha-synuclein transmission and propagation / A. Recasens, A. Ulusoy, P.J. Kahle // *Cell Tissue Res*.– 2018 Jul;373(1).–P. 183-193. doi: 10.1007/s00441-017-2730-9.
160. Reuland, C.J. Synergy between plasminogen activator inhibitor-1, α -synuclein, and neuroinflammation in Parkinson's disease / C.J. Reuland, F.C. Church // *Med Hypotheses*.–2020 Jan 28;138:109602. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109602.
161. Rietdijk, C.D. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease / C.D. Rietdijk, P. Perez-Pardo, J. Garssen // *Front Neurol*. 2017 Feb 13;8:37. doi: 10.3389/fneur.2017.00037.
162. Rocha R.S.B. Analysis of autonomic modulation of heart rate in patients with Parkinson's disease and elderly individuals submitted to game therapy training / R.S.B. Rocha, L.S. De Oliveira Rocha , E.S.M. Pena [et al] // *Geriatr Gerontol Int*. 2018.– Jan;18(1).–P. 20-25. doi: 10.1111/ggi.13130.
163. Rovini, E. Wearable Sensors for Prodromal Motor Assessment of Parkinson's Disease using Supervised Learning / E. Rovini, A. Moschetti, D. Esposito [et al] // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. – 2019 Jul;2019.– P. 4318-4321. doi: 10.1109/EMBC.2019.8856804.
164. Ruppert M.C. Network degeneration in Parkinson's disease: multimodal imaging of nigro-striato-cortical dysfunction / M.C. Ruppert, A. Greuel, M. Tahmasian // *Brain*. 2020; Feb 14. pii: awaa019. doi: 10.1093/brain/awaa019

165. Rusholt, E.H.L. Pathological changes in the cerebellum of patients with multiple system atrophy and Parkinson's disease-a stereological study / E.H.L. Rusholt, L. Salvesen, B. Tesfay [et al] // *Brain Pathol.*—2019 Nov 26. doi: 10.1111/bpa.12806.
166. Rutten, S. Anxiety, depression and sleep disorders in Parkinson's disease: a complex interaction between body and mind / S. Rutten, C. Vriend, Y.D. Werf [et al] // *Tijdschr Psychiatr.*— 2020;62(1).—P. 62-
167. Ryan, B.J. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease / B.J. Ryan, S. Hoek, E.A. Fon [et al] // *Trends Biochem. Sci.* . — 2015.— Vol. 40 (4). — P. 200–210.
168. Sauerbier, A. Treatment of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease / A. Sauerbier, A. I. Coval, M. Rosa-Grilo // *Int Rev Neurobiol.* — 2017;132.— P.361-379.
169. Schapira, A.H., Jenner, P. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2011. — T. 26. — Vol. 6. — P. 1049-1055.
170. Sebastianutto, I. D1-mGlu5 heteromers mediate noncanonical dopamine signaling in Parkinson's disease / I. Sebastianutto E. Goyet, L. Andreoli // *J Clin Invest.* — 2020 Feb 10. pii: 126361. doi: 10.1172/JCI126361
171. Shadrina, M.I. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's disease / M. I. Shadrina, P.A. Slominsky, S. A. Limborska // *Int Rev Cell Mol Biol.*—2010. —Vol. 281. — P. 229-266.
172. Shahtalebi S. PHTNet: Characterization and Deep Mining of Involuntary Pathological Hand Tremor using Recurrent Neural Network Models / S. Shahtalebi, S.F. Atashzar, O. Samotus [et al] // *Sci Rep.*— 2020.— Feb 10;10(1).— P. 2195
173. Shukla, A. K. Biasing GPCR signaling from inside // *Science Signaling.* — 2014. — Vol. 7. — P.310.

174. Simon, D.K. Peripheral biomarkers of Parkinson's disease progression and Pioglitazone effects / D. K. Simon, T. Simuni, J. Elm [et al] // *J Parkinsons Dis.* – 2015. – Vol. 5(4). – P.731-736.
175. Simonet, C. The motor prodromes of parkinson's disease: from bedside observation to large-scale application / C. Simonet, A. Schrag, A. Lees // *J Neurol.* – 2019 Dec 4. doi: 10.1007/s00415-019-09642-0.
176. Šípková J. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions / J. Šípková, I. Kramáriková, S. Hynie // *Physiol Res.*– 2017, Nov 24;66(5).–P. 729-740.
177. Šípková, J. Effect of Stress on the Expression of Galanin Receptors in Rat Heart / J. Šípková, P. Šída, I. Kramáriková // *Folia Biol (Praha).* – 2017;63(3).–P. 98-104.
178. Skorvanek, M. Relationship between the MDS-UPDRS and Quality of Life: A large multicenter study of 3206 patients / M. Skorvanek, P. Martinez-Martin, N. Kovacs // *Parkinsonism Relat Disord.*–2018 Jul;52.–P.83-89. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.03.027.
179. Smith C.R. Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: a neuropsychological study / C.R. Smith, B. Cullen, M.P. Sheridan // *Acta Neurol Scand.* – 2020 Jan 31. doi: 10.1111/ane.13226.
180. Sobrido-Cameán, D. Galanin in an Agnathan: Precursor Identification and Localisation of Expression in the Brain of the Sea Lamprey *Petromyzon marinus* / D. Sobrido-Cameán, L.A. Yáñez-Guerra, F. Lamanna // *Front Neuroanat.* – 2019 Sep 13;13:83. doi: 10.3389/fnana.2019.00083.
181. Somani A. Neuropeptide depletion in the amygdala in sudden unexpected death in epilepsy: A postmortem study / A. Somani, C. Perry, S. Patodia [et al] // *Epilepsia.* –2020. – Jan 20. <https://doi.org/10.1111/epi.16425>

182. Srivanitchapoom, P. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. P. Srivanitchapoom M. Hallett / J Neurol Neurosurg Psychiatry.–2016 Jan;87(1).–P. 75-85. doi: 10.1136/jnnp-2014-310049
183. Stanojlovic, M. Pharmacological and chemogenetic orexin/hypocretin intervention ameliorates Hipp-dependent memory impairment in the A53T mice model of Parkinson's disease / M. Stanojlovic, J.P. Pallais, M.K. Lee [et al] // Mol Brain. 2019 Oct 30;12(1):87. doi: 10.1186/s13041-019-0514-8.
184. Starkstein, S. Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis / S. Starkstein, M. Dragovic, R. Jorge [et al.] // Mov. Disord. – 2011. – 26 (12). – P. 2239–2245.
185. Sun, J. Galanin Protects Rat Cortical Astrocyte from Oxidative Stress: Involvement of GalR2 and pERK1/2 Signal Pathway / J. Sun, S. Xu , H. Li //
186. Tan, L.C.S. Epidemiology of Parkinson's disease // Neurol. Asia. – 2013. – T. 18. – Vol. 3. – P. 231-238.
187. Tarakad, A. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease / A. Tarakad, J. Jankovic // Semin Neurol.– 2017.– Apr;37(2).–P. 118-126. doi: 10.1055/s-0037-1601888.
188. Titova, N. Biomarkers of Parkinson's Disease: An Introduction / N. Titova, M. A. Qamar, K. R. Chaudhuri // Int Rev Neurobiol. – 2017. – Vol.132. – P.183–196.
189. Titova, N. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? / N. Titova, C. Padmakumar, S.J.G. Lewis // Journal of Neural Transmission. – 2017. – 124. – P. 907– 914.
190. Torres, N. Neuroprotective Surgical Strategies in Parkinson's Disease: Role of Preclinical Data / N. Torres, J. Molet, C. Moro [et al] / Int J Mol Sci.– 2017 Oct 20;18(10). pii: E2190. doi: 10.3390/ijms18102190

191. Tran, A. Palmitate and Nitric Oxide Regulate the Expression of Spexin and Galanin Receptors 2 and 3 in Hypothalamic Neurons / A. Tran, N. Loganathan, E.K. McIlwraith // *Neuroscience*. 2019 Nov 12. pii: S0306-4522(19)30720-1. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.028.
192. Tripp, J.A. Mating Behavioral Function of Preoptic Galanin Neurons Is Shared between Fish with Alternative Male Reproductive Tactics and Tetrapods / J.A. Tripp, I. Salas-Allende, A. Makowski // *J Neurosci*.—2020 Feb 12;40(7).—P.1549-1559. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1276-19.2019.
193. Türk, M. Camptocormia as the presenting symptom in sporadic late onset nemaline myopathy: a case report / M. Türk , A.M. Nagel, F. Roemer F. [et al] //
194. Tysnes, O.B. Epidemiology of Parkinson's disease / O.B. Tysnes, A. Storstein // *J Neural Transm (Vienna)*.— 2017 Aug;124(8).—P. 901-905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
195. Upadhyaya, C.D. Spinal deformity and Parkinson disease: a treatment algorithm / , C.D. Upadhyaya, P.A. Starr, P.V. Mummaneni // *Neurosurg. Focus*. — 2010. — Vol. 28. — P. 5.
196. Van der Mark, M. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results // *Environ. Health Perspect*. — 2012. — Vol. 120 (3). — P. 340-347.
197. Van der Zee, S. Monoaminergic markers across the cognitive spectrum of Lewy body disease / S. Van der Zee, Y. Vermeiren, E. Franssen [et al] // *J Parkinsons Dis*.— 2018. — Vol. 8(1). — P. 71-84.
198. Vanle B. NMDA antagonists for treating the non-motor symptoms in Parkinson's disease / B. Vanle, W. Olcott, J. Jimenez J. [et al] // *Transl Psychiatry*.— 2018 Jun 15;8(1).—P. 117. doi: 10.1038/s41398-018-0162-2.

199. Vermeiren, Y. Targeting the norepinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: the locus coeruleus story / Y. Vermeiren, P. De Deyn // *Neurochem Int.* – 2017. – Vol.102. – P.22-32.
200. Villar-Piqué A. Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies / A. Villar-Piqué, T. Lopes da Fonseca, T.F. Outeiro // *J Neurochem.*– 2016.– Oct;139.– Suppl 1.–P. 240-255. doi: 10.1111/jnc.13249
201. Vitali, C. HDL and cholesterol handling in the brain / C. Vitali, C.L.Wellington, L. Calabresi // *Cardiovasc Res.* – 2014. – 103(3). – P. 405-413.
202. Wakabayashi, K. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain / K. Wakabayashi, F. Mori, K. Tanji // *Acta Neuropathol.* – 2010. – 120. – P. 1–12.
203. Ware, J.E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski [et al] // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.–1993.
204. Warner, C.B. The Role of Atomoxetine for Parkinson Disease-Related Executive Dysfunction: A Systematic Review / C.B. Warner A.A. Ottman, J.N. Brown // *J Clin Psychopharmacol.*–2018 Dec;38(6).–P. 627-631. doi: 10.1097/JCP.0000000000000963.
205. Waxman, E.A. A novel, high-efficiency cellular model of fibrillar alpha-synuclein inclusions and the examination of mutations that inhibit amyloid formation / E.A. Waxman, B.I. Giasson // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol. 113. – P. 374–388.
206. Weintraub, D. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease / D. Weintraub, S. Mavandadi, E. Mamikonyan [et al] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75. – № 5. – P. 448-455.

207. Weintraub, D. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients / D. Weintraub, J. Koester, M. Potenza [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2010. – 67. – P. 589–595.
208. Wen, M.C. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies / M.C. Wen, L.L. Chan, L.C. Tan // *Eur J Neurol.* – 2016 Jun;23(6).–P.1001-1019. doi: 10.1111/ene.13002.
209. Westbroek, W. Exploring the link between glucocerebrosidase mutations and parkinsonism / W. Westbroek, A. M. Gustafson, E. Sidransky // *Trends Mol. Med.* – 2011. – № 17. – P. 485–493.
210. Wu Z. Galanin neurons in the medial preoptic area govern parental behavior / Z. Wu, A.E. Autry, J. F. Bergan // *Nature.* 2014.– May 15;509(7500).– 325-330. doi: 10.1038/nature13307]
211. Wynick D., Small C.J., Bloom S.R., Pachnis V. Targeted disruption of the murine galanin gene // *Ann N Y Acad Sci.* – 2011.– V. 863, P. 22-47.
212. Yamawaki, R. Evaluation of cognitive function in relation to progression of Parkinson's disease / R. Yamawaki , M. Nankaku, Y. Kusano // *Am J Phys Med Rehabil.* 2020 Jan 16. doi: 10.1097/PHM.0000000000001385.
213. Yoo, H.S. Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease / H.S. Yoo, S.J. Chung, Y.H. Lee // *J Neurol.*– 2019 Jul;266(7).–P.1601-1610. doi: 10.1007/s00415-019-09297-x.