

MOLECULAR-GENETIC FEATURES OF PARKINSON'S DISEASE

Aitkulova A.M.¹, Zholdybayeva E.V.², Shashkin C.S.³, Amanbayeva D.³,
Aitasheva Z.G.¹

¹*Al-Farabi Kazakh National University,
71, al-Farabi ave., Almaty, 050040, Kazakhstan*

²*National Center for Biotechnology,
13/5, Korgalzhyn road, Astana, 010000, Kazakhstan*

³*National Neurosurgeon Center,
34/1, Turan ave., Astana, 010000, Kazakhstan
akbotamaratovna3@gmail.com*

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) was first described as a shaking palsy syndrome by James Parkinson in 1817. PD is a chronic progressive disease found in all populations of the world and is the second most common neurodegenerative disease. The major pathological feature of PD is progressive degeneration of the nigrostriatal system, which leads to the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. The degeneration of the nigrostriatal system and subsequent loss of striatal dopamine contribute to the cardinal clinical motor symptoms of PD: tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability. The most common symptoms of PD only become apparent when 50–80% of dopaminergic neurons of the substantia nigra have already degenerated. The mechanism underlying the loss of dopaminergic neurons during PD development remains unclear. Currently, there are no simple and reliable diagnostic tests for PD. Current research efforts are increasingly focused on elucidating the molecular basis of the disease. Studies have revealed the relationship between PD and environmental risk factors and genetic predisposition. Despite the identification of genes and loci involved in PD development, the molecular mechanisms that promote disease onset and progression are not fully understood.

Keywords: Parkinson's disease, dopaminergic neurons, neurodegeneration, genes

УДК616.858

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Айткулова А.М.¹, Жолдыбаева Е.В.², Шашкин Ч.С.³, Аманбаева Д.³,
Айташева З.Г.¹

¹*КазНУ имени аль-Фараби,
пр. аль-Фараби, 71, Алматы, 050040, Казахстан*

²*Национальный центр биотехнологии,
Кургальджинское шоссе, 13/5, Астана, 010000, Казахстан*

³*Национальный центр нейрохирургии,
пр. Туран, 34/1, Астана, 010000, Казахстан
akbotamaratovna3@gmail.com*

АБСТРАКТ

Болезнь Паркинсона впервые описана в 1817 году Джеймсом Паркинсоном как дрожательный паралич и занимает второе место по частоте встречаемости среди нейродегенеративных заболеваний. БП является хронической неуклонно прогрессирующей болезнью, которая встречается во всех популяциях мира. Развитие симптомов как ригидность мускулатуры, тремор, брадикинезия, нарушение позы, коррелирует с гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции мозга (ЧС), связано со снижением концентрации дофамина в полосатом теле мозга. Чаще всего симптомы БП

начинают проявляться только когда уже дегенерировано 50-80% дофаминергических нейронов ЧС мозга человека. Механизм гибели дофаминергических нейронов ЧС при БП остаётся неясным. По этой причине не существует лабораторных диагностических тестов БП. Современная медицина в поисках новых методов лечения и профилактики заболеваний все чаще обращается к молекулярно-генетическим основам болезней. Результаты проведенных исследований выявили взаимосвязь БП с факторами риска окружающей среды, условий жизни, а также генетическим риском. Несмотря на имеющиеся данные о выявленных генах и локусах, участвующих в развитии БП, молекулярные механизмы возникновения и прогрессирования этого заболевания до конца не изучены.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминергические нейроны, нейродегенерация, гены.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является одной из наиболее сложных и важных проблем современной медицины и занимает второе место по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний после болезни Альцгеймера [1].

Частота распространения данного заболевания аналогична по всему миру и составляет в среднем 1% среди лиц старше 65 лет и 4% среди лиц старше 85 лет. В настоящее время имеются данные, что БП может развиваться в более раннем возрасте – до 40 лет. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность БП в среднем по миру колеблется от 72 до 258,8 на 100 тысяч населения. По результатам эпидемиологических исследований по данной нозологии в Казахстане на 2014 год выявлено 62 случая на 100 тысяч населения. К тому же данные отражают, что БП чаще встречалась в возрастных группах старше 50 лет и чаще среди женщин (58,49%), чем среди мужчин (41,56%) [2]. По статистическим данным «Национального центра нейрохирургии» на 2016 год в Казахстане зарегистрировано 20 тыс. больных с диагнозом БП [3].

Клиническими проявлениями БП является повышенный тонус скелетной мускулатуры по экстрапирамидному типу, пониженная двигательная активность (брадикинезия), низкочастотный тремор покоя конечностей и других частей тела, постуральная неустойчивость и др.

Для понимания молекулярных процессов, обуславливающих БП, следует обратиться к физиологическим и биохимическим процессам, происходящим в мозге человека. В области четверохолмия среднего мозга находится особый центр – черная субстанция. Часть этой черной субстанции служит в качестве приемника сигналов в цепи базальных ганглий, которые отвечают за тонус (напряженность) мышц человека, за его способность сохранять определенную позу и контролировать движения. Ганглии вырабатывают гормон дофамин. Этот гормон еще называют нейромедиатором или посредником, потому как он выполняет важную функцию – обеспечивает связь между двумя областями головного мозга. Именно с его помощью центральная нервная система контролирует движения тела и тонус мышц. Наибольшее количество симптомов болезни Паркинсона проявляются, когда сокращается количество клеток, продуцирующих дофамин, и соответственно снижается или прекращается выработка этого гормона. Его недостаточное количество сказывается на связи между двумя отделами головного мозга: она становится неэффективной, что влечет за собой нарушение в координации движений [4]. Таким образом, чем больше потери дофамина, тем тяжелее проявляется заболевание. В процессе старения уровень дофамина неуклонно снижается. Каждые десять лет человек теряет 8% таких клеток. И когда их остается только 20%, начинаются расстройства, характерные для болезни Паркинсона [5].

ПАТОГЕНЕЗ БП

Современная медицина в поисках новых методов лечения и профилактики заболеваний все чаще обращается к молекулярно-генетическим основам болезней. Знание молекулярно-генетических механизмов позволяет понимать патогенез заболевания и выявлять таргетные мишени, на которые необходимо воздействовать при лечении. Группа ученых Люксембургского Университета создала молекулярную карту патогенеза БП. Данная карта представляет собой объединенную схему путей взаимодействия патогенных факторов БП на молекулярно-генетическом уровне [6]. Согласно данным карты, факторами, способствующими возникновению БП, являются: оксидативный стресс, дисфункция митохондрий, нарушения правильной сборки и деградации белка, нейровоспаление, нейротоксичность, апоптоз и потеря нейротропных факторов. Похоже, что в возникновении БП задействован не один, а несколько молекулярных путей, приводящих в совокупности к гибели дофаминергических нейронов (рис. 1).

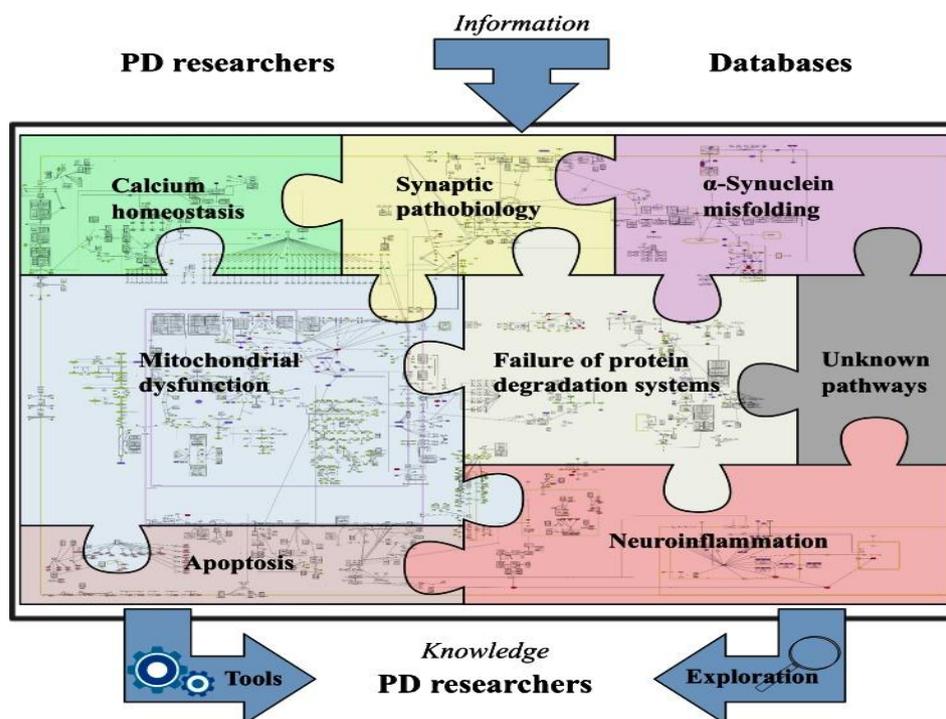


Рис.1.Молекулярная карта патогенеза БП[6]

Fig.1. Molecular Interaction Map of PD pathogenesis [6]

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция

Дофаминергические нейроны ЧС, как известно, по своей природе особенно уязвимы к метаболическому стрессу и митохондриальной дисфункции. Процесс метаболизма дофамина вызывает внутренне высокий уровень метаболического стресса и свободных активных форм кислорода и азота (ROS/RNS) в дофаминергических нейронах ЧС. ROS/RNS может привести к повреждению белков, липидов и ДНК митохондрий, что приводит к их дисфункции, в то время как митохондриальная дисфункция в свою очередь обеспечивает источник метаболического стресса и ROS/RNS-индуцированный самоускоряющийся цикл увеличения метаболического стресса в дофаминергических нейронах [7]. Митохондрии представляют собой динамическую сеть, где присутствуют важные метаболические пути – как цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование с выработкой АТФ, контролирующее метаболический стресс и гибель клеток, например, с помощью апоптоза [8]. Следовательно, клетки обладают защитной реакцией против митохондриальной дисфункции. Это особенно важно для наиболее уязвимых групп дофаминергических нейронов ЧС, которые подвергаются воздействию продолжающегося метаболического стресса. В связи с этим в последнее время активно обсуждается роль нейромеланина. Он построен по катехоламиновому метаболическому пути, и с возрастом накапливается в наиболее уязвимых дофаминергических нейронах ЧС и нейронах голубого тела мозга. С одной стороны, нейромеланин защищает нейроны от железо-катализируемого окисления дофамина, выработку ROS, метаболического стресса, и от дегенерации, в то время как выключение нейронов, по-видимому, имеет противоположный эффект на дофаминергические нейроны ЧС, вызывая активацию микроглии, нейровоспаления и нейродегенерацию [9]. Дополнительными защитными механизмами нейронов против митохондриальной дисфункции и метаболического стресса является слабое разобщение разобщающих белков (UCPs) в митохондриях, а также ряд других антиоксидантных механизмов, опосредованных функциями генов PARK [10].

Нарушения сборки и деградации белка

Как и любые другие клетки, нейроны также подвержены воздействию неправильно свернутых белков или других мутантных белков, имеющихся в клетке. После того как белки синтезируются в цитоплазме, транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ЭР), где белки шапероны ЭР сохраняют их в надлежащей форме. Скопление неправильно свернутых белков, находящихся в ЭР, является разрушительным для нейронов. Роль развернутого белкового ответа была показана при аутосомно-рецессивных формах БП и ассоциирована с мутацией гена паркина.

Ген паркина главным образом контролирует убиквитин-лигазную функцию белка, потеря которой ведет к агрегации белка паркина, последующему стрессу и гибели клеток [11]. Исследования, проведенные на белках паркин и убиквитин-концевая карбоксильная гидролаза L1 (UCH-L1), которые связаны с генетическими формами БП, подтверждают связь между образованием неправильно свернутых белков и развитием БП. В последнее время было показано, что ключевые субстраты, как HSP70, обладающие способностью модулировать токсичность, вызванную α -синуклеином, играют важную роль в свертывании и деградации белка. С другой стороны, UCH-L1 действует как фермент, который перерабатывает убиквитин в нейронах, и разрушение UCH-L1 может привести к образованию неправильно свернутых белков [12]. Таким образом, можно предположить, что подавляющее количество α -синуклеина или отсутствие зазора α -синуклеина и дальнейшей агрегации других неправильно свернутых белков может быть ключевыми механизмом, приводящим к БП.

Нейровоспаление

Одной из ключевых особенностей патологии БП является нейровоспаление. Множество исследований продемонстрировало активацию микроглии в ЧС и стриатуме у пациентов с БП и на животных моделях [13]. Хотя основной механизм активации микроглии при БП не достаточно изучен, вполне вероятно, что провоспалительные цитокины и токсичный α -синуклеин могут являться активаторами микроглии в головном мозге. Было обнаружено, что уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α увеличен в спинномозговой жидкости и базальных ганглиях пациентов с БП. Кроме того, недавние исследования предполагают, что система комплемента может играть определенную роль в патогенезе заболевания, поскольку повышенные уровни белков комплемента наблюдались в тельцах Леви при БП [14]. На мышцах было показано, что α -синуклеин или модифицированные формы белка могут индуцировать микроглию и гуморальные реакции, а когда сигнализация транскрипционного фактора NF- κ B ингибируется химически, он может выступать в роли нейропротектора дофаминергических нейронов [15].

Нейротоксичность

Роль нейротоксичности в патогенезе БП не была хорошо изучена. Глутамат является основным нейромедиатором в ЦНС млекопитающих и главным участником в процессе нейротоксичности. Установлено, что рецепторы глутамата присутствуют в избытке в дофаминергических нейронах ЧС, и они иннервируются глутаматом, которые поступают из таламуса и коры головного мозга. Нейротоксичное воздействие глутамата происходит за счет увеличения уровня внутриклеточного кальция после активации ионотропного рецептора глутамата (NMDA-рецептора) с последующим производством пероксинитрита. Это вызывает гибель дофаминергических клеток. Когда антагонисты рецептора NMDA использовались в 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП)-индуцированной модели, было установлено нейропротекторное воздействие против гибели дофаминергических клеток в ЧС, однако антагонисты имеют ограниченное применение из-за низкого потенциала и толерантности [16].

Апоптоз нейронов

Апоптоз играет ключевую роль при дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции. Первоначально исследования апоптоза проводились на посмертном мозге пациентов с БП с использованием терминальной дезоксиуридинилтрансфераза-опосредованной дУТФ, меченной на конце (TUNEL) – положительных дофаминергических нейронов [17]. Хотя роль апоптоза при БП была спорной, множество научных исследований, проведенных на мозге пациентов с болезнью Паркинсона, показали как апоптотическую, так и аутофагическую гибель клеток [18]. Данные исследований показали, что больший процент позитивных проапоптотических белков *Bax* наблюдается в мозге пациентов с БП, по сравнению с контрольной группой [19].

Роль нейротропных факторов

Недавно было установлено, что нейротропные факторы играют важную роль в выживании клеток, отсутствие этих факторов может вызвать гибель нейронов при БП. Было установлено, что такие нейротропные факторы как BDNF, GDNF и NGF резко уменьшены в черной субстанции головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона [20]. В некоторых исследованиях трофические факторы использованы в качестве нейропротекторов, так как они способны стимулировать рост и разветвление дофаминергических нейронов. В экспериментах на животных моделях было показано, что оба фактора GDNF и *neurturin* способны восстанавливать погибшие

дофаминергические нейроны при химически индуцированной БП. Клинические исследования с использованием GDNF на людях находятся еще на этапе испытаний [21].

Генетические основы БП

Исторически БП считалась спорадически возникающим заболеванием, генетически не детерминированным. Исследования семей, страдающих БП, позволили выявить генетическую компоненту этой патологии. Первым геном, для которого была доказана связь с БП, был ген α -синуклеина (*SNCA*). Генетические исследования показали, что БП имеет разные модели наследования, такие как аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная или сцепленная с X-хромосомой. На данный момент картировано 18 локусов, ассоциированных с БП (таблица 1).

PARK1/PARK4 (SNCA)

В локусе *PARK1/PARK4* локализован ген *SNCA*, кодирующий белок α -синуклеина, главный компонент телец Леви. Нарушение на этапе процессинга данного белка является пусковым механизмом молекулярного патогенетического каскада, ведущего к накоплению в клетке нерастворимых белковых комплексов и последующей прогрессирующей дегенерации соответствующей группы нейронов при БП [22]. Мутации гена *SNCA* на хромосоме 4q21-22 обуславливают дестабилизацию центральной части белковой молекулы, изменяя ее пространственную структуру и образуя β -складчатые слои, агрегирующие с аналогичными молекулами с образованием мультимолекулярных фибрилл. Эти фибрилльные мотивы формируют тельца Леви как при семейных, так и при идиопатических формах БП. Описаны как миссенс-мутации (A53T, A30P, E46K), так и дупликации и трипликации (в таком случае говорят о дополнительном локусе *PARK4*), ассоциированные с патологией БП. Миссенс-мутации и мультипликации крайне редко связаны с семейными случаями БП. Bekris et al. в своих исследованиях подчеркивает, что увеличение числа копий *SNCA* в геноме при семейных формах БП связано с повышением его экспрессии и более тяжелым течением заболевания, что позволяет предполагать наличие эффекта дозы гена [23]. В исследовании Houlden с коллегами показано, что дебют заболевания, появление тяжелой деменции и психических проблем также ассоциированы с числом копий гена *SNCA*. Клинически пациенты с *PARK1/PARK4*, связанные с БП, страдают тяжелой формой заболевания с ранним дебютом [22].

PARK2

Первая мутация в гене *PARK2*, в хромосомной области 6q25.2-27, содержащем 12 экзонов и кодирующий белок паркин, была описана Китада в 1998 году при исследовании аутосомного рецессивного ювенильного паркинсонизма [24]. Наибольшая концентрация белка паркина обнаружена в пигментных клетках компактной зоны черной субстанции. Паркин обладает свойствами убиквитин-лигазы и играет ключевую роль в клеточной деградации аномальных белков. Мутации в гене паркина ведут к нарушению функций данного фермента в черной субстанции и стриатуме, что сопровождается накоплением аномальных белковых субстратов в клетке, индукцией апоптоза и гибелью нейронов [25]. В настоящее время известно более 100 мутаций этого гена (миссенс-мутации, делеции, инсерции, перестройки и дупликации), ассоциированные с БП [26]. D.M. Кау и соавт. провели общепопуляционное генетическое исследование с целью изучения роли гетерозиготной мутации гена *PARK2* на развитие БП. В исследование вошли 2091 пациент, страдающих БП, и 1686 неврологически здоровых людей. Авторы изучили ген *PARK2* на наличие в нем делеции, мультипликации, изменения порядка чередования нуклеотидов. Гетерозиготная мутация в виде экспансии нуклеотидных повторов в гене *PARK2* была выявлена у 0,95% исследуемых из группы контроля и 0,86% среди пациентов с БП. Установлено, что изменение порядка чередования нуклеотидов у пациентов из группы контроля располагалось в экзонах 1-4, а у пациентов с БП в экзонах 2-9. По мнению исследователей, в настоящее время недостаточно подтвержденных данных о влиянии гетерозиготной мутации гена *PARK2* на развитие БП [27]. Другой группой ученых был проведен клиничко-генетический анализ семей с ювенильной формой БП в России. В исследование вошли 26 больных из 20 семей с возрастом дебюта БП до 30 лет. По полученным данным, 41% семей имели мутацию гена паркина (*PRKN*). Всего выявлено 9 мутаций: 6 из них были представлены делецией отдельных экзонов, 3 – точковыми мутациями гена *PRKN*, ведущими к сдвигу рамки считывания (*del202-203AG*) или нарушению сплайсинга (*IVS1+1G/A*) [25]. Однако, по мнению других авторов, носительство мутации гена *PRKN* даже на одной хромосоме иногда может сопровождаться развитием аутосомно-доминантной формы БП по механизму гаплонедостаточности, что подтверждено с помощью использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга. Также наличие единственной гетерозиготной мутации гена *PRKN* является фактором высокого риска развития спорадической формы БП [28].

PARK6 (PINK1)

Впервые мутации в гене *PINK1* (PTEN-индуцированная киназа I) были описаны в 2004 году Valente с соавт. [29]. Предполагается, что функция белка *PINK1* – оказывать нейропротективный

эффект на дофаминергические клетки, действуя как митохондриальная Ser/Thr протеин-киназа. На примере модели животных Wang H.L. и соавт. показали, что белок *PINK1* необходим для поддержания нормального митохондриального мембранного потенциала $\Delta\Psi$ (m) и митохондриальной морфологии дофаминергических нейронов, а также этот белок оказывает нейропротективный эффект, ликвидируя формирование ROS [30]. Большинство мутаций *PINK1* являются либо миссенс- (G309D), либо нонсенс-мутациями (W437X). Мутации в этом гене занимают второе место по числу аутосомных рецессивных случаев БП с ранним дебютом и ассоциированы с семейной формой БП. Возраст дебюта пациентов при *PINK1*, обусловленной БП, варьирует в пределах четвертого-пятого десятка лет [22]. Berthier A. и соавт. проанализировали экспрессию белка *PINK1* и его субклеточное распределение в нормальных и опухолевых тканях. Выявлена высокая экспрессия белка *PINK1* в тканях центральной нервной системы эпителиального происхождения и более низкая экспрессия в тканях мезенхимального происхождения. В нейрональных клетках белок *PINK1* располагается в виде цитоплазматических гранул либо связан с плазмемной мембраной. Более высокая экспрессия белка *PINK1* выявлена в карциномах, а более низкая – в саркомах [31].

PARK7 (DJ1)

Мутация генного локуса *PARK7*, кодирующего белок DJ1, приводит к развитию семейной формы БП с аутосомно-рецессивным типом наследования. DJ1 цитоплазматический белок, который выступает в качестве редокс-чувствительного белка семейства пептидаз C56, предотвращающего агрегацию α -синуклеина или антиоксиданта. Мутантный белок DJ1 взаимодействует с паркином, при этом паркин выступает в качестве E3-лигазы для удаления мутантного DJ1 [23]. Случаи БП, сопровождаемые нарушениями в локусе *PARK7*, очень редки, связаны с ранним дебютом в возрасте 20-30 лет [22]. Sanyal J. et al. на 300 пациентах из восточной Индии (150 больных БП, 150 лиц группы контроля) исследовали экзоны (номер 2-7) и границы интрона гена DJ1. Обнаружены шесть интронов (IVS4+30T>G, IVS4+45G>A, IVS4+46G>A, IVS4-98G>A, IVS5+31G>A и IVS5+69G>C), включая один измененный (IVS5+69G>C). Клинические особенности течения БП у пациентов, имеющих мутацию IVS5+69G>C, соответствовали БП с ранним началом, а полиморфизмы IVS4+30T>G, IVS4+45G>A и IVS4+46G>A определялись как у пациентов с БП, так и в группе контроля. Авторы пришли к выводу, что в отличие от гена паркина, мутация гена DJ1 была ограничена в определенных населенных пунктах страны и не имела ассоциации с индийской популяцией [32].

PARK8 (LRRK2)

В локусе *PARK8* расположен ген *LRRK2*, кодирующий богатую лейциновыми повторами киназу 2 или дардарин. Белок, кодируемый геном *LRRK2*, функционирует подобно тирозин киназе. Он взаимодействует с другими белками, связанными с семейными формами БП, в частности с паркином. Также предполагается прямое взаимодействие между *LRRK2* и α -синуклеином. *LRRK2* обнаруживается в цитозоле, внешней мембране митохондрий, плазматической мембране, лизосомах, эндосомах, транспортных везикулах, аппарате Гольджи, микротрубочках, синаптических везикулах, липидных рафтах.

В настоящее время известно около 100 миссенс- и нонсенс-мутаций *LRRK2*, 6 из них (R11441C, R 1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, I2020T) связаны с развитием БП. Считается, что мутация G2019S является причиной БП в 1-2% случаев среди европейцев, в 15-20% – у евреев Ашкенази, в 40% – у арабов Северной Африки [23]. Клинически большинство случаев сходны с идиопатической БП. Отличие состоит в дополнительных патологических проявлениях: быстро развивающиеся бляшки, патология языка, дегенерация черной субстанции без образования телец Леви, глиальные цитоплазматические включения. Дебют наступает в течение пятого десятка лет [22].

PARK9 (ATP13A2)

Связь локуса *PARK9* с БП была выявлена при исследовании ювенильной формы БП [22]. В этом локусе расположен ген *ATP13A2* – АТФ-аза типа 13A2. Этот белок имеет АТФ-азный домен, локализуется в мембранах лизосом. Точная функция белка не известна, однако предполагается, что мутации (G504R, T12M, G533R) влияют на процесс деградации лизосом. Также *ATP13A2* защищает клетки от токсического воздействия Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , которые являются экологическими факторами БП. Кроме того, по данным некоторых исследований, *ATP13A2* защищает от токсического воздействия α -синуклеина [33].

Важно отметить, что все вышеописанные локусы и гены связаны с семейными формами БП.

Таблица 1. Локусы и гены, ассоциированные с БП [65]

Table 1. Loci and genes associated with PD [65]

| Название локуса | Название гена | Название белкового продукта | Локализация | Генетические нарушения | Тип наследования | Возраст дебюта заболевания | Клинические проявления |
|-------------------------------------|---------------|---|---------------------|---|------------------|---|---|
| Локусы и гены, ассоциированные с БП | | | | | | | |
| PARK1/ PARK 4 | <i>SNCA</i> | α-синуклеин | 4q21 | Миссенс-мутации, дупликации, трипликации | АД | Миссенс-мутации – 30-60 лет, дупликации – 30-40 лет, трипликации – 40/50-60 лет | Миссенс-мутации – тяжелая форма БП |
| PARK 2 | <i>PRKN</i> | паркин | 6q26 (6q25.2 – q27) | Миссенс-мутации, делеции, инсерсии, перестройки, дупликации | АР | 10-50 лет | Гомозиготные или компаундные гетерозиготные фенотипы <i>PARK2</i> , сходны с идиопатической формой БП с ранним дебютом |
| PARK 6 | <i>PINK 1</i> | PTEN-индуцированная предполагаемая киназа I | 1p36.12 | Миссенс-мутации (G309D), нонсенс-мутации (W437X) | АР | 30-50 лет | Часто присутствуют атипичные признаки, такие как заметная дистония, нарушение сна, пирамидальные расстройства |
| PARK7 | <i>DJI</i> | DJ1 | 1p36.23 | L166P, M26I, D149A, E64D | АР | 20-40 лет | Атипичные проявления: дополнительные психические нарушения, дистония |
| PARK8 | <i>LRRK2</i> | дардарин | 12p12 | 40 миссенс- и нонсенс-мутаций: R11441C, R 1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, I2020T | АД | 30-50 лет | Сходство с идиопатической БП. Дополнительные патологические проявления: быстро развивающиеся бляшки, патология языка, дегенерация черной субстанции без образования телец |

| | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------------|--|------------|-------------------------------------|----|-------------------|--|
| | | | | | | | Леви, глиальные цитоплазматические включения |
| PARK9 | <i>ATP13A2</i> | АТФаза типа 13A2 | 1p36 | Миссенс-мутации: G504R, T12M, G533R | АР | 10-22 лет | Сходство с идиопатической БП |
| Дополнительные локусы и гены БП | | | | | | | |
| PARK3 | Не идентифицирован | | 2p13 | - | АД | - | - |
| PARK5 | <i>UCHL-1</i> | Убиквитин-карбоксил-терминальная эстераза L1 | 4p14 | - | АД | - | - |
| PARK10 | Не идентифицирован | | 1p32 | - | - | - | - |
| PARK11 | <i>GIGYF2</i> | GRB10, взаимодействующий с белком GYF2 | 2q36 – q37 | - | АД | - | - |
| PARK12 | Не идентифицирован | Хq21-q25 | - | Х-сцепленный | - | - | - |
| PARK13 | <i>HTRA2</i> | НтгА-сериновая пептидаза 2 | 2p13 | - | АД | - | - |
| PARK14 | <i>PLA2G6</i> | Фосфолипаза А2, группы VI | 22q13.1 | - | АР | Первые десять лет | - |
| PARK15 | <i>FBXO7</i> | F-бокс белок 7 | 22q12-q13 | - | АР | 15-17 лет | - |
| PARK17 | <i>VPS35</i> | Вакуолярный белок, сортирующий гомолог 35 | 16q12 | - | АД | 40-50 лет | - |
| | <i>GAK</i> | Циклин G-ассоциированная киназа | 4p16 | - | - | - | - |
| PARK16 | <i>RAB7L1</i> | Ras-родственный белок Rab-7L1 | 1q32 | - | - | - | - |
| | <i>NUCKS1</i> | Ядерная казеиновая киназа и субстрат1-циклин-зависимая | | - | - | - | - |

| | | | | | | | |
|--------|----------------|---|--------|---|---|---|---|
| | | киназа | | | | | |
| PARK18 | <i>HLA-DRA</i> | Главный комплекс гистосовместимости класса II, DR-альфа | 6p21.3 | - | - | - | - |

Помимо локусов PARK, известны другие гены, связанные с синдромами, сопутствующими БП или обуславливающими один из симптомов этого заболевания. К ним относятся гены: GBA, MART, ATXN2, ATXN3, POLG1. Среди них наиболее изучены гены GBA и MART. Ген глюкоцереброзидазы (GBA) известен как фактор риска развития болезни Гоше. Помимо этого показано, что мутации гена GBA являются фактором риска возникновения деменции с образованием телец Леви. GBA-мутации уменьшают уровень белка GBA в черном теле, нарушают лизосомный путь деградации белков, тем самым вызывая накопление белка α -синуклеина – один из предполагаемых факторов возникновения БП [26]. Ген MART кодирует белок TAU, основной компонент микротубулина, который играет ключевую роль в организации и целостности цитоскелета. Филаментные включения белка TAU ассоциированы с рядом нейродегенеративных заболеваний, называемых «тауопатиями», среди которых болезнь Альцгеймера, кортикобазальная дегенерация, прогрессирующий супрануклеарный паралич, фронтотемпоральная деменция с паркинсонизмом, связанный с нарушениями на хромосоме 17. Несколько работ по изучению связи между нарушением в гене MART и развитием БП указывают на то, что гаплотип H1 гена MART является фактором риска БП, что подтверждается данными полногеномного анализа поиска ассоциаций [23] (рис. 2).

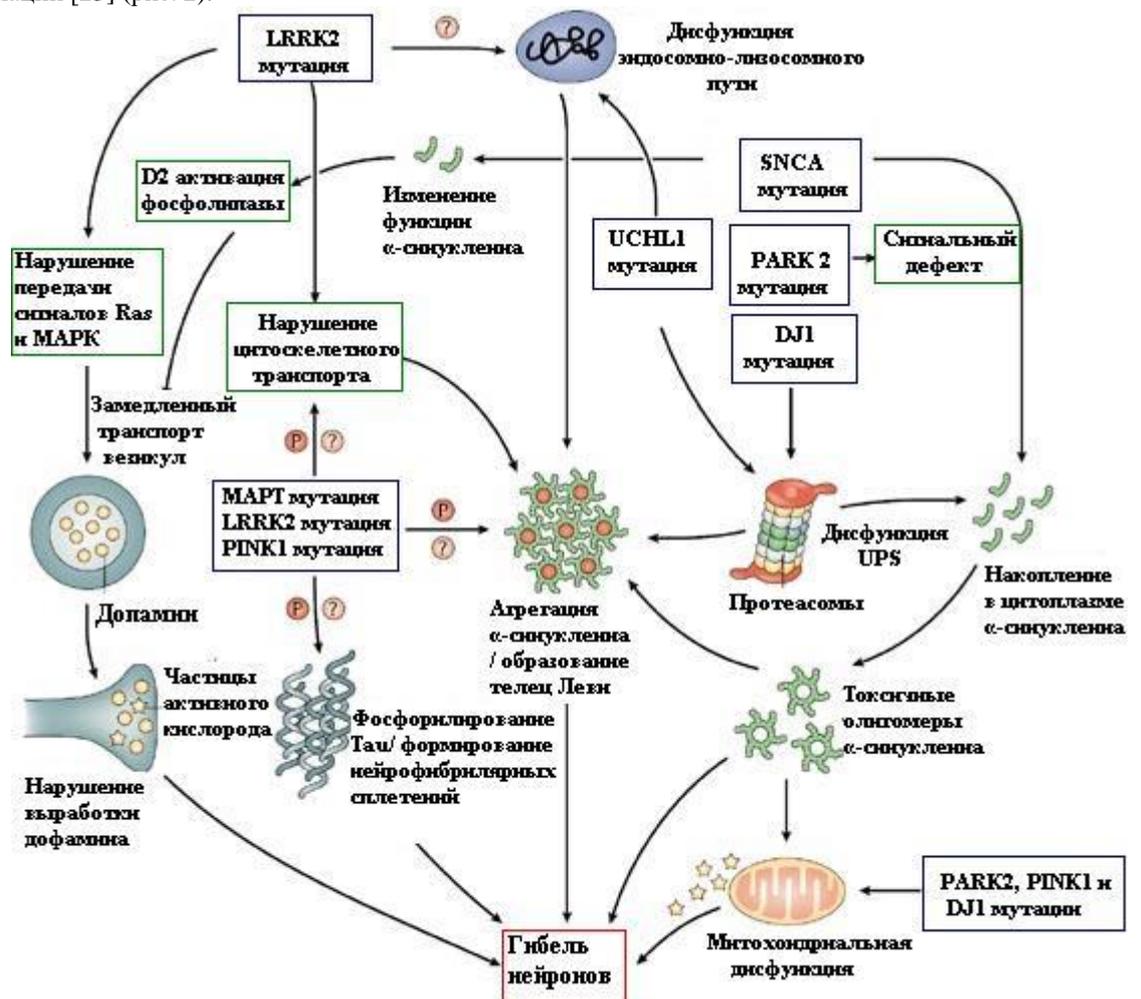


Рис.2.Молекулярно-генетические механизмы дегенерации нейронов при БП

Fig.2.Molecular-genetic mechanisms of neuronal degeneration in PD

Таким образом, в настоящее время идентифицирован ряд генов семейства PARK, ассоциированных с наследственными и спорадическими формами БП. Кроме того, происходит изучение дополнительных генов (RAB39B, VPS35,MAPT, ATXN2, ATXN3, SPG11, POLG1), вызывающих синдромы, которые сопутствуют БП. Несмотря на имеющиеся данные о выявленных генах и локусах, участвующих в развитии БП, молекулярные механизмы возникновения и прогрессирования некоторых форм этого заболевания до сих пор не известны.

Эпигенетика БП

Большое количество данных свидетельствуют о том, что эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и модификации хвостов гистонов, динамически регулируются в нейронах и играют фундаментальную роль в процессах, связанных с БП. Исследования изменений статуса метилирования гена α -синуклеина (SCNA), ассоциированного с БП, показали корреляцию со сверхэкспрессией данного белка и патологией БП. Установлено, что гипометилирование CpG-островок в промоторе SCNA и интроне 1 связано с повышенным уровнем мРНК и развитием патологического процесса [34]. Также показано, что α -синуклеин может взаимодействовать с гистонами и гистоновыми ацетил-трансферазами(НАТ), ингибируя ацетилирование НАТ. Это свойство проявляется в отношении деацетилазы гистонов SIRT2. SIRT2 вовлечен в регуляцию клеточного цикла через деацетилирование α -тубулина, участвуя в сохранении дофаминергических нейронов посредством изменения агрегации α -синуклеина. Обнаружено, что именно модификации гистонов обеспечивают моноаллельную экспрессию SNCA у гетерозигот по мутации A53T [26]. Снижение уровня дофамина при БП связано с редукцией гистона H3K4me3, в то время как постоянная терапия леводопой приводит к деацетилированию гистонов H4K5, K8, K12, K16.

В последнее время появились работы, посвященные изучению экспрессии миРНК при БП. При изучении экспрессии миРНК в черной субстанции при БП обнаружено изменение уровня миРНК miR-133b и miR-34b/c. Предполагается, что miR-133b миРНК регулирует фактор транскрипции Pitx3, вовлеченный в дифференциацию дофаминергических нейронов [35].

Несмотря на доказанное участие метилирования ДНК, модификации гистонов и миРНК в развитии БП, следует отметить, что влияние эпигенетических факторов в большей степени изучено в отношении гена SNCA, тогда как для остальных генов-участников БП этот вопрос изучен в гораздо меньшей степени.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ БП

Основным методом диагностики БП являетсянаблюдение клинической симптоматики заболевания.В частности, достаточно широко используют клинико-диагностические критерии Банка головного мозга общества БП Великобритании [36], предложенные в 1992 году британским врачом Хьюзом. Данные критерии диагностики болезни Паркинсона позволяют установить диагноз с точностью до 93% (согласно данным аутопсий):

- 1) наличие гипокинезии и как минимум одного из следующих симптомов: ригидность, тремор покоя 4-6 Гц, постуральные нарушения;
- 2) стойкий положительный эффект леводопы;
- 3) асимметричный дебют заболевания (стадия гемипаркинсонизма);
- 4) прогрессирующее течение;
- 5) отсутствие в анамнезе возможных этиологических факторов;
- 6) вторичный паркинсонизм (приём нейролептиков, достоверно перенесенный энцефалит, острые нарушения мозгового кровообращения, повторные или тяжёлыечерепно-мозговые травмы);
- 7) отсутствие следующих симптомов:
 - а) на всех стадиях заболевания:
 - отчётливой мозжечковой и/или пирамидной симптоматики;
 - надъядерного паралича зрения;
 - окулогирных кризов;
 - б) на ранних стадиях заболевания:
 - грубых постуральных расстройств;
 - грубой прогрессирующей вегетативной недостаточности;
 - грубой деменции.

Широко известно, что патогенез ряда нейродегенеративных заболеваний инициируется за много лет до проявления явных клинических симптомов [37]. Достаточно тяжело диагностировать БП на ранних стадиях заболевания, основываясь только на клинических проявлениях, поскольку ранние симптомы болезни схожи с симптомами других болезней, связанных с расстройством движения. Поэтому часто прибегают к дополнительным методам диагностики, как нейровизуализация дофаминового транспортера (DaT), являющимся дорогим, требующим инвазии и не всегда эффективным методом [38]. До настоящего времени считалось, что не существует доклинических маркеров диагностики БП. В последнее время активно проводятся исследования по изучению роли белков, липидов и микро РНК сыворотки крови как лабораторных биомаркеров диагностики БП [39,40].

Было установлено, что гиперфосфорилированный белок TAU, также два паралога MARK1 сериновая киназа 1 (BRSK1) и регулирующая аффинность микротрубочек киназа 4 (MARK4) определены как патологические маркеры, обуславливающие прогрессирование БП [41]. Также имеются исследования, доказавшие корреляцию уровня белка TAU в сыворотке крови с нарушением когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона и Альцгеймера [42]. Относительно новым инструментом для прогнозирования когнитивных нарушений у пациентов с БП является модифицированный серпин А1. Повышенный пик серпина 1 в цереброспинальной жидкости в 6 раз повышал риск возникновения слабоумия у пациентов с болезнью Паркинсона [43].

Генетические маркеры являются важным диагностическим инструментом для выявления БП на ранних стадиях заболевания, позволяя выявить людей, входящих в группу риска, также устанавливать генетические профили пациентов с болезнью Паркинсона, и в последующем проводить индивидуальное лечение, специфически компенсируя функцию, затронутую генетическим дефектом. Используя знания о взаимодействии аллельных вариантов со средовыми факторами, можно разрабатывать индивидуальные рекомендации по изменению стиля жизни, которые позволят минимизировать риск заболевания.

В настоящее время для большинства пациентов с БП диагностика, лечение и оценка прогрессирования заболевания продолжают зависеть от субъективной оценки клинических показателей, иногда с использованием стандартных шкал, но эти подходы не достаточно объективны. Таким образом, поиск объективных биомаркеров БП остается критически важной областью фундаментальной нейробиологии.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БП

Как в случае со всеми нейродегенеративными заболеваниями применяется нейропротективная/нейрорепаративная и симптоматическая терапия. Нейропротекция и нейрорепарация направлены на предупреждение развития нейродегенеративных изменений в клетках и обеспечение восстановления частично поврежденных, но жизнеспособных клеток, а также обеспечение увеличения числа нейронов. К сожалению, на сегодняшний день не существует ни одного метода лечения, ни одного препарата, обладающего выраженным нейропротективным эффектом. Поэтому основным методом лечения БП является симптоматическая терапия двигательных расстройств, целью которой является восстановление двигательной функции для нормализации жизнедеятельности пациента с БП [44].

Медикаментозная терапия

Целью медикаментозной терапии БП является восстановление баланса между дофаминергической и холинергической нейротрансмиссией, в частности, усиление дофаминергических функций или подавление холинергической гиперактивности.

На сегодняшний момент на мировом рынке доступны шесть групп лекарственных препаратов, применяемых при лечении и терапии БП: ДОФА-содержащие препараты, агонисты дофаминовых рецепторов, препараты амантадина, антихолинергические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) [45].

Как базовая терапия при БП применяются ДОФА-содержащие препараты. Леводопа, входящая в состав этой группы препаратов, превращаясь в нейротрансмиттер дофамин, восстанавливает его количество в головном мозге. Комбинация карбидопы/леводопы остается золотым стандартом противопаркинсонической терапии, она улучшает моторные нарушения, особенно на ранних стадиях заболевания, она быстро всасывается, недорогая и существенно снижает риск смерти, однако имеется огромное количество моторных и немоторных побочных эффектов [46]. Агонисты дофаминовых рецепторов позволяют снизить риски развития моторных флюктуаций и дискенезий, в связи с чем данную группу препаратов рассматривают как базовую в общей стратегии лечения БП на всех стадиях, особенно у пациентов молодого возраста.

Другие четыре группы препаратов применяются в качестве вспомогательной терапии БП. Эти препараты позволяют усилить эффективность действия ДОФА-содержащих препаратов, уменьшить частоту побочных эффектов и силу их воздействия и улучшить качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона [47].

Лечебная программа для каждого пациента должна быть индивидуализирована с учетом выраженности отдельных симптомов заболевания, степени функциональной дезадаптации, а также наличия побочных эффектов терапии. Выбор препарата и его доза зависят от возраста, степени тяжести заболевания, когнитивных нарушений, социальных факторов. Симптоматические препараты назначают методом титрования, т.е. лечение начинают с субтерапевтических доз, постепенно повышая суточную дозу и доводя ее до необходимой, при которой достигается удовлетворительный контроль двигательных нарушений [48].

Нейрохирургические методы лечения

Медикаментозная терапия дает положительный эффект, однако при длительном применении препаратов развивается привыкание и появляются побочные эффекты, такие как лекарственные экстрапирамидные расстройства, лекарственная дистония, лекарственная акатизия и другие. В этом случае прибегают к нейрохирургическим методам лечения БП. Широко распространенным методом хирургического лечения БП является глубокая стимуляция отделов головного мозга (ГСГМ). Данная процедура заключается во вживлении в пораженную область мозга особых микроэлектродов, вырабатывающих электрические импульсы, которые воздействуют на глубокие подкорковые ядра головного мозга, что стимулирует передачу нервных импульсов по двигательным волокнам. ГСГМ субталамического ядра действует синергично с препаратами и купирует симптомы БП, что позволяет уменьшить дозу леводопы, тем самым уменьшая риск медикаментозных двигательных расстройств. Однако ГСГМ в качестве лечения подходит не всем пациентам с БП. Критериями исключения при хирургическом лечении БП являются: неэффективность проводимой препаратами терапии, тяжелая инвалидизация, общемедицинские показания к хирургическому лечению и наличие деменции [49].

Клеточная терапия

Следует подчеркнуть, что консервативная медикаментозная и хирургическая терапия нацелена на улучшение моторной симптоматики заболевания. В то же время процесс нейродегенерации продолжается и болезнь прогрессирует. В 1987 году впервые была применена клеточная терапия на пациентах с болезнью Паркинсона. Основной целью клеточной терапии является замена дегенерирующих дофаминергических нейронов в черной субстанции за счет эмбриональных стволовых клеток, способных дифференцироваться в любые клетки организма. На данный момент было проведено большое количество *in vitro* и *in vivo* исследований с многообещающими результатами [50-53]. Однако исследования показывают, что имеются существенные проблемы, такие как риск развития новообразований и иммунных проблем [54]. Более того, выживаемость мезенхимальных стволовых клеток также остаётся существенной проблемой данного метода [55,56]. Индуцированные стволовые клетки в этом случае являются более подходящим материалом при клеточной терапии, поскольку исключается риск иммунного отторжения и иммуносупрессии. Недавние исследования показали, что трансплантация белок-индуцированных стволовых клеток в участки среднего мозга имели способность восстанавливать двигательные функции, дифференцируясь в дофаминергические нейроны [57].

Генная терапия

По данным исследований, некоторые недавние попытки применения генной терапии были успешны в ранней терапии БП. Группа ученых предложила метод, в котором вектор на основе аденовируса (AVV2) был использован для переноса генов пациентам с болезнью Паркинсона. Данный метод позволял получить нейрон продуцирующие нейротрансмиттеры, отличающиеся химической структурой. Две основные области воздействия вектора: субталамические нейроны, в котором AVV вектор воздействует на фермент глутаматдекарбоксилазы (GAD), который способен трансформировать глутаматергические нейроны в гамма-аминомасляную кислоту (GABA), нормализующую торможение субталамических нейронов и другой регион в хвостатом ядре полосатого тела, где этот вирусный вектор может вводиться и дифференцироваться в нейроны полосатого тела, обычно синтезирующие нейротрансмиттерный дофамин [58].

В попытке улучшить выработку дофамина в полосатом теле были исследованы и рассмотрены инъекции трицистронного вектора на основе лентивируса, кодирующего тирозингидроксилазу, декарбоксилазу ароматических аминокислот и GTP циклогидролазы в

полосатое тело. Дозозависимый эффект был выявлен с наибольшей пользой у 43% пациентов через шесть месяцев после инъекции [59].

Использование генной терапии до сих пор остается предметом споров. Однако на основе полученных положительных результатов дальнейшие исследования продолжаются.

Белковая нейропротективная терапия БП

Белковый гомеостаз поддерживается за счет координации активности синтеза белков и механизма их деградации и включает в себя правильную экспрессию, сборку, посттрансляционную модификацию, таргетирование и конечную утилизацию белка. Известно, что изменения в белковом гомеостазе связано с рядом нейродегенеративных заболеваний. Например, белок α -синуклеина является важным белком в индукции патогенеза БП. Предполагают, что образование телец Леви, выявляющихся при БП, связано с патологической агрегацией α -синуклеина, обусловленной нарушениями его метаболической деградации в клетке, расстройством его аксонального транспорта или иными факторами [60]. Предотвращение агрегации и неправильной сборки данного белка является главной целью при разработке нейропротекторной терапии БП. Предотвращение накопления неправильно свернутых белков α -синуклеина достигается путем ингибирования накопления или синтеза α -синуклеина, ускорением процесса деградации убиквитин-протеасомным или лизосомным путями или воздействия на межмолочные химические молекулы, участвующие в процессе синтеза α -синуклеина [61].

Немоторные нарушения при БП

У людей с БП по мере прогрессирования заболевания проявляются сопутствующие немоторные нарушения, такие как деменция, психозы, тревожно-депрессивные нарушения, диссомнии, утомляемость, нарушение речи и другие. По данным исследований, выраженность этих синдромов не зависит от возраста и пола больных, а также от основных моторных проявлений заболевания. Установленная сопряженность эмоциональных, диссомнических, вегетативных нарушений и усталости свидетельствует об их коморбидности и общности механизмов формирования [62].

Недавние исследования показывают наличие некоторого сходства синдрома Паркинсона и болезни Альцгеймера (БА). Делает схожими БА и БП появление экстрапирамидных симптомов, которые проявляются нарушениями в виде затруднённых и замедленных движений, спастичности во всём теле. Причиной этих симптомов является вторичное поражение чёрной субстанции мозга. Первичная локализация патологических очагов в мозге при этих болезнях определяет различные клинические проявления деменции [63]. Поражение подкорковых структур вызывает симптомы ослабления внимания и преобладание депрессивных эпизодов при БП, а при БА первостепенным в интеллектуальных нарушениях является дефицит памяти и мышления. При этом больные не могут себя обслужить, не узнают родственников, забывают названия предметов.

Наукой доказано участие дофаминергических систем в патогенезе шизофрении. Нейролептики, которые блокируют дофаминовые структуры в мозге, используют для лечения шизофрении. Побочным эффектом такой терапии является развитие паркинсонизма. В некоторых случаях эффективность нейролептической терапии оценивают по появлению спастического синдрома, сходного с БП [64].

Следует подчеркнуть, что имеются данные по взаимосвязи БП с эпилепсией. Однако общие патогенетические факторы этого явления до сих пор точно не установлены. Среди предполагаемых факторов рассматривают нарушение норадренергической системы, нейропатологические изменения гиппокампа и его иннервации от голубого пятна, подавление автофагии. Кроме того, известно, что при некоторых эпилептических синдромах регистрируются изменения компонентов дофаминергической системы. В то же время при болезни Паркинсона некоторые противосудорожные препараты оказывают нейропротективное воздействие на дофаминергические нейроны [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БП является одной из наиболее сложных и важных проблем современной медицины. Несмотря на огромное количество исследований по генетике БП, точный механизм нейродегенерации остается неизвестным, что обуславливает проблему отсутствия маркеров ранних этапов заболевания, а также лечения БП. В настоящее время в отношении БП наблюдается интерес к выявлению новых генетических и эпигенетических факторов, которые позволили бы не только углубить понимание молекулярной основы развития патологий болезни, но и создать новые диагностические тесты, основанные на легкодоступном биологическом материале. Ранняя

диагностика позволит проводить у пациентов активное профилактическое лечение и своевременно начать адекватную симптоматическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Twelves D., Perkins K.S.M., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2003. – №18. – P. 19-31.
2. Аканова А.А. Эпидемиологические и клинико-генетические особенности болезни Паркинсона у пациентов Казахстана на примере города Алматы: дисс. ... докт. по мед.– Алматы, 2015. – 143 с.
3. http://pharmnews.kz/news/v_nacionalnom_centre_nejrokhirurgii_provedeno_130_operacij_pacientam_s_boleznju_parkinsona/2016-04-12-9744.
4. Christopher G. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2011. – №1.–P. 1-15.
5. Alvaro Sanchez-Ferro et al. New Methods for the Assessment of Parkinson's Disease (2005 to 2015): A Systematic Review // *Movement Disorders.* – 2016. – Vol. 00, №00. –P. 1-10.
6. Kazuhiro A. Fujita & Marek Ostaszewski et al. Integrating Pathways of Parkinson's Disease in a Molecular Interaction Map // *Mol Neurobiol.* – 2014. –№49. – P. 88-102.
7. Surmeier D.J., Guzman J.N., Sanchez J., Schumacker P.T. Physiological phenotype and vulnerability in Parkinson's disease // *Cold Spring Harb. Perspect Med.*2. – 2012. – P. 1-27.
8. Perier C., Bove J., Vila M. Mitochondria and programmed cell death in Parkinson's disease: apoptosis and beyond // *Antioxid. Redox Signal.*– 2012. – №16. – P. 883-895.
9. Zucca F.A., Segura-Aguilar J., Ferrari E. et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease // *Prog. Neurobiol.* – 2015. – P. 1-101.
10. Sanchez-Padilla J., Guzman J.N., Ilijic E. et al. Mitochondrial oxidant stress in locus coeruleus is regulated by activity and nitric oxide synthase // *Nat. Neurosci.* – 2014.– №17. – P. 832-840.
11. Hoozemans J.J., Van Haastert E.S., Eikelenboom P. et al. Activation of the Unfolded Protein Response in Parkinson's Disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – №354. – P. 707-711.
12. Moore D.J., West A.B., Dikeman D.A. et al. Parkin Mediates the Degradation-Independent Ubiquitination of Hsp70 // *J. Neurochem.* – 2008. – №105. – P. 1806-1819.
13. Sarkar S., Chigurupati S., Raymick J. et al. Neuroprotective Effect of the Chemical Chaperone, Trehalose in a Chronic Mptp-Induced Parkinson's Disease Mouse Model // *Neurotoxicology.* – 2014.– №44. – P. 250-262.
14. Goldknopf I.L., Bryson J.K., Strelets I. et al. Abnormal Serum Concentrations of Proteins in Parkinson's Disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. –Vol. 389. – P. 321-327.
15. Theodore S., Cao S., Mclean P.J., Standaert D.G. Targeted Overexpression of Human Alpha-Synuclein Triggers Microglial Activation and an Adaptive Immune Response in a Mouse Model of Parkinson Disease // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2008. – №67. – P. 1149-1158.
16. Sumit Sarkar, James Raymick and Syed Imam. Neuroprotective and Therapeutic Strategies against Parkinson's Disease: Recent Perspectives // *Int J Mol Sci.* – 2016.– №17. – P. 1-31.
17. Hirsch E.C., Hunot S., Damier P. et al. Glial Cell Participation in the Degeneration of Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease // *Adv. Neurol.* – 1999. – №80. – P. 9-18.
18. Mattson M.P. Neuronal Life-and-Death Signaling, Apoptosis, and Neurodegenerative Disorders // *Antioxid. Redox Signal.* – 2006.– №8. – P. 1997-2006.
19. Vera Dias, Eunsung Junn, and M. Maral Mouradian. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease // *J Parkinsons Dis.* – 2013. – №3. – P. 461-491.
20. Chauhan N.B., Siegel G.J., Lee J.M. Depletion of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Substantia Nigra Neurons of Parkinson's Disease Brain // *J. Chem. Neuroanat.* – 2001. – №21. – P. 277-288.
21. Lang A.E., Gill S., Patel N.K., Lozano A. et al. Randomized Controlled Trial of Intraputamenal Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Infusion in Parkinson Disease // *Ann. Neurol.* – 2006. – №59. –P. 459-466.
22. Houlden H., Singleton A.B. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* – 2012. –№124.– P. 325-338.
23. Bekris L.M., Mata I.F., Zabetian C.P. The genetics of Parkinson disease // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* – 2010.– №23.– P. 228-242.
24. Kitada T., Asakawa S., Hattori N., Matsumine H. et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism // *Nature.* – 1998. – Vol. 392. – P. 605-608.
25. Загородская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2004.– №8. – С. 66-72.
26. Coppede F. Genetics and epigenetics of Parkinson's disease // *ScientificWorldJournal.* – 2012. – P. 1-12.

27. Kay D.M., Stevens C.F., Hamza T.H. et al. A comprehensive analysis of deletions, duplications, and copy number variations in PARK2 // *Neurology*. – 2010. – №75. – P. 1189-1194.
28. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шандрина М.И. и др. Гетерогенность sporadic болезни Паркинсона: молекулярный подход к решению проблемы // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007. – №1. – С.23-30.
29. Valente E.M., Abou-Sleiman P.M., Caputo V. et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1 // *Science*. – 2004. – P. 1158-1160.
30. Wang H.L., Chou A.H., Wu A.S. et al. PARK6 PINK1 mutants are defective in maintaining mitochondrial membrane potential and inhibiting ROS formation of substantia nigra dopaminergic neurons // *Biochim Biophys Acta*. – 2011. – №6. – P. 674-684.
31. Berthier A., Navarro S., Jiménez-Sáinz J. et al. PINK1 displays tissue-specific subcellular location and regulates apoptosis and cell growth in breast cancer cells // *Hum Pathol*. – 2011. – Vol. 42(1). – P. 75-87.
32. Sanyal J., Sarkar B., Banerjee T.K. et al. Evaluating intra-genetic variants of DJ-1 among Parkinson's disease patients of Eastern India // *Neurol Res*. – 2011. – Vol. 33. – P. 349-353.
33. Shaun Martin, Sarah van Veen, Tine Holemans, Seyma Demirsoy et al. Protection against Mitochondrial and Metal Toxicity Depends on Functional Lipid Binding Sites in ATP13A2 // *Parkinsons Dis*. – 2016. – P. 1-11.
34. Habibi E., Masoudi-Nejad A., Abdolmaleky H.M., Haggarty S.J. Emerging roles of epigenetic mechanisms in Parkinson's disease // *Funct. Integr. Genomics*. – 2011. – №11. – P. 523-537.
35. Marques S.C.F., Oliveira C.R., Pereira C.M.F., Outeiro T.F. Epigenetics in neurodegeneration: A new layer of complexity // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psych*. – 2011. – №35. – P. 348-355.
36. Hughes A.J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1992. – Vol. 55, №3. – P. 181-184.
37. Carmen G. Characterization of Movement Disorder Phenomenology in Genetically Proven, Familial Frontotemporal Lobar Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLOS ONE*. – 2016. – №21. – P. 1-20.
38. Fernandez H.H. Nonmotor complications of Parkinson disease // *Cleveland clinic Journal of Medicine*. – 2012. – Vol.79, №2. – P. 14-18.
39. Cassandra A DeMarshall. Potential utility of autoantibodies as blood-based biomarkers for early detection and diagnosis of Parkinson's disease // *Immunology Letters*. – 2015. – Vol.168, №1. – P. 80-88.
40. Adler C.H., Beach T.G., Hentz J.G. et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – P. 406-12.
41. Matenia D., Mandelkow E.M. The tau of MARK: a polarized view of the cytoskeleton // *Trends in biochemical sciences*. – 2009. – №34. – P. 332-42.
42. Yannick Kronmuset al. Naturally Occurring Autoantibodies against Tau Protein Are Reduced in Parkinson's Disease Dementia // *PLoS One*. – 2016. – №11. – P. 1-15.
43. Steffen Halbgebauer et al. Modified serpinA1 as risk marker for Parkinson's disease dementia: Analysis of baseline data // *Sci Rep*. – 2016. – №6. – P. 1-8.
44. Truong D.D., Bhidayasiri R., Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease // *J Neurol Sci*. – 2008. – Vol.266. – P. 216-228.
45. Щедеркин Р.И. Лечение болезни Паркинсона // *ФАРМиндекс-Практик*. – 2005. – №7. – С. 38-47.
46. Stacy M., Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2006. – Vol.30. – P. 1-23.
47. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study // *Brain*. – 2000. – Vol.123. – P. 2297-2305.
48. Артемьев Д.В. Современный подход к лечению начальных стадий болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2005. – №11. – С. 55-59.
49. Шашкин Ч.С., Шпеков А.С., Калиев А.Б., Джамантаева Б.Д., Комаров Ж.И. Болезнь Паркинсона в нейрохирургической практике // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2013. – №1. – С. 17-21.
50. Li J.Y., Christophersen N.S., Hall V., Soulet D., Brundin P. Critical Issues of Clinical Human Embryonic Stem Cell Therapy for Brain Repair // *Trends Neurosci*. – 2008. – №31. – P. 146-153.
51. Barker R.A. Developing Stem Cell Therapies for Parkinson's Disease: Waiting Until the Time Is Right // *Cell Stem Cell*. – 2014. – №15. – P. 539-542.
52. Mochizuki H., Choong C.J., Yasuda T. The Promises of Stem Cells: Stem Cell Therapy for Movement Disorders // *Parkinsonism Relat. Disord*. – 2014. – №20 (Suppl. S1). – P. 128-131.
53. Lindvall O., Kokaia Z. Prospects of Stem Cell Therapy for Replacing Dopamine Neurons in Parkinson's Disease // *Trends Pharmacol. Sci*. – 2009. – №30. – P. 260-267.
54. Fricker-Gates R.A., Gates M.A. Stem Cell-Derived Dopamine Neurons for Brain Repair in Parkinson's Disease // *Regen. Med*. – 2010. – №5. – P. 267-278.

55. Glavaski-Joksimovic A., Bohn M.C. Mesenchymal Stem Cells and Neuroregeneration in Parkinson's Disease // *Exp. Neurol.* – 2013. – Vol. 247. – P. 25-38.
56. Mathieu P., Roca V., Gamba C., del Pozo A., Pitossi F. Neuroprotective Effects of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells in an Immunocompetent Animal Model of Parkinson's Disease // *J. Neuroimmunol.* – 2012. – Vol. 246. – P. 43-50.
57. Rhee Y.H., Ko J.Y., Chang M.Y. et al. Protein-Based Human Ips Cells Efficiently Generate Functional Dopamine Neurons and Can Treat a Rat Model of Parkinson Disease // *J. Clin. Investig.* – 2011. – №121. – P. 2326-2335.
58. Bjorklund A., Kirik D. Towards a Neuroprotective Gene Therapy for Parkinson's Disease: Use of Adenovirus, AAV and Lentivirus Vectors for Gene Transfer of Gdnf to the Nigrostriatal System in the Rat Parkinson Model // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 886. – P. 82-98.
59. Eberling J.L., Jagust W.J., Christine C.W. et al. Results from a Phase I Safety Trial of Haad Gene Therapy for Parkinson Disease // *Neurology.* – 2008. – №70. – P. 1980-1983.
60. Qiao L., Hamamichi S., Caldwell K.A. et al. Lysosomal Enzyme Cathepsin D Protects Against Alpha-Synuclein Aggregation and Toxicity // *Mol. Brain.* – 2008. – P. 1-18.
61. Masliah E., Rockenstein E., Adame A. et al. Effects of Alpha-Synuclein Immunization in a Mouse Model of Parkinson's Disease // *Neuron.* – 2005. – №46. – P. 857-868.
62. Торган Т.И. Синдром утомляемости при болезни Паркинсона и его влияние на качество жизни // *Пермский медицинский журнал.* – 2012. – №6. – С. 11-17.
63. Weintraub D., Dietz N., Duda J.E., Wolk D.A. et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease // *Brain.* – 2012. – №135. – P. 170-180.
64. Morgante F., Barbui C., Tinazzi M. Parkinsonian axial signs in schizophrenia // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2016. – P. 1-4.
65. Белоцерковская Е.В. Роль минисателлитного повтора UPS29 в модуляции экспрессии гена АСАР3 при эпилепсии и болезни Паркинсона: дисс. ... канд.биол.наук. – СПб, 2014. – 124с.

REFERENCES

- Twelves D., Perkins K.S.M., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2003, no. 18, pp. 19-31.
- Akanova A.A. *Epidemiologicheskie i kliniko-geneticheskie osobennosti bolezni Parkinsona u pacientov Kazakhstana na primere Almaty*. Diss. dok. med. [Epidemiological, clinical and genetic features of Parkinson's disease patients on the example of Kazakhstan, Almaty]. Almaty, 2015, 143 p.
- http://pharmnews.kz/news/v_nacionalnom_centre_nejrokhirurgii_provedeno_130_operacij_pacientam_s_boleznju_parkinsona/2016-04-12-9744.
- Christopher G. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2011, no. 1, pp. 1-15.
- Alvaro Sanchez-Ferro et al. New Methods for the Assessment of Parkinson's Disease (2005 to 2015): A Systematic Review. *Movement Disorders*, 2016, vol. 00, no. 00, pp. 1-10.
- Kazuhiro A. Fujita & Marek Ostaszewski et al. Integrating Pathways of Parkinson's Disease in a Molecular Interaction Map. *Mol Neurobiol.*, 2014, no. 49, pp. 88-102.
- Surmeier D.J., Guzman J.N., Sanchez J. and Schumacker P.T. Physiological phenotype and vulnerability in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med*, 2012, no. 2, pp. 1-27.
- Perier C., Bove J. and Vila M. Mitochondria and programmed cell death in Parkinson's disease: apoptosis and beyond. *Antioxid. Redox Signal*, 2012, no. 16, pp. 883-895.
- Zucca F.A., Segura-Aguilar J., Ferrari E. et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol*, 2015, pp. 1-101.
- Sanchez-Padilla J., Guzman J.N., Ilijic E. et al. Mitochondrial oxidant stress in locus coeruleus is regulated by activity and nitric oxide synthase. *Nat. Neurosci.*, 2014, no. 17, pp. 832-840.
- Hoozemans J.J., Van Haastert E.S., Eikelenboom P. et al. Activation of the Unfolded Protein Response in Parkinson's Disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, no. 354, pp. 707-711.
- Moore D.J., West A.B., Dikeman D.A. et al. Parkin Mediates the Degradation-Independent Ubiquitination of Hsp70. *J. Neurochem.*, 2008, no. 105, pp. 1806-1819.
- Sarkar S., Chigurupati S., Raymick J. et al. Neuroprotective Effect of the Chemical Chaperone, Trehalose in a Chronic Mptp-Induced Parkinson's Disease Mouse Model. *Neurotoxicology*, 2014, no. 44, pp. 250-262.
- Goldknopf I.L., Bryson J.K., Strelets I. et al. Abnormal Serum Concentrations of Proteins in Parkinson's Disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2009, vol. 389, pp. 321-327.
- Theodore S., Cao S., Mclean P.J., Standaert D.G. Targeted Overexpression of Human Alpha-Synuclein Triggers Microglial Activation and an Adaptive Immune Response in a Mouse Model of Parkinson Disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*, 2008, no. 67, pp. 1149-1158.
- Sumit Sarkar, James Raymick and Syed Imam. Neuroprotective and Therapeutic Strategies against Parkinson's Disease: Recent Perspectives. *Int J Mol Sci.*, 2016, no. 17, pp. 1-31.

17. Hirsch E.C., Hunot S., Damier P., Brugg B. et al. Glial Cell Participation in the Degeneration of Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease. *Adv. Neurol.*, 1999, no. 80, pp. 9-18.
18. Mattson M.P. Neuronal Life-and-Death Signaling, Apoptosis, and Neurodegenerative Disorders. *Antioxid. Redox Signal.*, 2006, no.8, pp. 1997-2006.
19. Vera Dias, Eunsung Junn, and M. Maral Mouradian. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.*, 2013, no.3, pp. 461-491.
20. Chauhan N.B., Siegel G.J., Lee J.M. Depletion of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Substantia Nigra Neurons of Parkinson's Disease Brain. *J. Chem. Neuroanat*, 2001, no. 21, pp. 277-288.
21. Lang A.E., Gill S., Patel N.K., Lozano A. et al. Randomized Controlled Trial of Intraputamenal Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Infusion in Parkinson Disease. *Ann. Neurol.*, 2006, no.59, pp.459-466.
22. Houlden H., Singleton A.B. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 2012, no.124, pp. 325-338.
23. Bekris L.M., Mata I.F., Zabetian C.P. The genetics of Parkinson disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 2010, no. 23, pp. 228-242.
24. Kitada T., Asakawa S., Hattori N. et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.*, 1998, vol. 392, pp. 605-608.
25. Zagorodskaya T.B., Illarioshkin S.N., Solominskii P.A. et al. Clinical and genetic analysis of juvenile Parkinsonism in Russian. *Journal of Neurology and Psychiatry.*, 2004, no.8, pp. 66-72.
26. Coppede F. Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *ScientificWorldJournal*, 2012, pp. 1-12.
27. Kay D.M., Stevens C.F., Hamza T.H. et al. A comprehensive analysis of deletions, duplications, and copy number variations in PARK2. *Neurology.*, 2010, no.75, pp.1189-1194.
28. Illarioshkin S.N., Solominskii P.A. et al. The heterogeneity of sporadic Parkinson's disease: a molecular approach to the problem. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2007, no. 1, pp. 23-30.
29. Valente E.M., Abou-Sleiman P.M., Caputo V. et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 2004, pp. 1158-1160.
30. Wang H.L., Chou A.H., Wu A.S. et al. PARK6 PINK1 mutants are defective in maintaining mitochondrial membrane potential and inhibiting ROS formation of substantia nigra dopaminergic neurons. *Biochim Biophys Acta.*, 2011, no.6, pp. 674-684.
31. Berthier A., Navarro S., Jiménez-Sáinz J. et al. PINK1 displays tissue-specific subcellular location and regulates apoptosis and cell growth in breast cancer cells. *Hum Pathol.*, 2011, no. 42, pp. 75-87.
32. Sanyal J., Sarkar B., Banerjee T.K. et al. Evaluating intra-genetic variants of DJ-1 among Parkinson's disease patients of Eastern India. *Neurol Res*, 2011, vol. 33, pp. 349-353.
33. Shaun Martin, Sarah van Veen, Tine Holemans, Seyma Demirsoy et al. Protection against Mitochondrial and Metal Toxicity Depends on Functional Lipid Binding Sites in ATP13A2. *Parkinsons Dis.*, 2016, pp. 1-11.
34. Habibi E., Masoudi-Nejad A., Abdolmaleky H.M., Haggarty S.J. Emerging roles of epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *Funct. Integr. Genomics*, 2011, no.11, pp. 523-537.
35. Marques S.C.F., Oliveira C.R., Pereira C.M.F., Outeiro T.F. Epigenetics in neurodegeneration: A new layer of complexity. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psych.*, 2011, no. 35, pp. 348-355.
36. Hughes A.J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, vol. 55, no. 3, pp. 181-184.
37. Carmen G. Characterization of Movement Disorder Phenomenology in Genetically Proven, Familial Frontotemporal Lobar Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 2016, no. 21, pp. 1-20.
38. Fernandez H.H. Nonmotor complications of Parkinson disease. *Cleveland clinic Journal of Medicine*, 2012, vol. 79, no. 2, pp. 14-18.
39. Cassandra A DeMarshall. Potential utility of autoantibodies as blood-based biomarkers for early detection and diagnosis of Parkinson's disease. *Immunology Letters*, 2015, vol.168, no. 1, pp. 80-88. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.imlet.2015.09.010>.
40. Adler C.H., Beach T.G., Hentz J.G. et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology*, 2014, vol. 83, pp. 406-12.
41. Matenia D., Mandelkew E.M. The tau of MARK: a polarized view of the cytoskeleton. *Trends in biochemical sciences*, 2009, no. 34, pp. 332-42.
42. Yannick Kronimuset al. Naturally Occurring Autoantibodies against Tau Protein Are Reduced in Parkinson's Disease Dementia. *PLoS One*, 2016, no. 11, pp. 1-15.
43. Steffen Halbgebauer et al. Modified serpinA1 as risk marker for Parkinson's disease dementia: Analysis of baseline data. *Sci Rep.*, 2016, no. 6, pp. 1-8.

44. Truong D.D., Bhidayasiri R., Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *J Neurol Sci.*, 2008, vol.266, pp. 216-228.
45. Schederkin R.I. Parkinson's disease treatment. *PharMindex – Practice*, 2005, no. 7, pp. 38-47.
46. Stacy M., Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.*, 2006, vol. 30, pp. 1-23.
47. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain*, no.123, pp. 2297-2305.
48. Artemyev D.V. Modern approach to the treatment of early stages of Parkinson's disease. *J. Neurology and psychiatry*, 2005, no. 11, pp. 55-59.
49. Shashkin C.S. et al. Parkinson's disease in neurosurgeon practice. *J. Neurosurgeon and neurology of Kazakhstan*, 2013, no. 1, pp. 17-21.
50. Li J.Y., Christophersen N.S., Hall V., Soulet D., Brundin P. Critical Issues of Clinical Human Embryonic Stem Cell Therapy for Brain Repair. *Trends Neurosci*, 2008, no.31, pp. 146-153.
51. Barker R.A. Developing Stem Cell Therapies for Parkinson's Disease: Waiting Until the Time Is Right. *Cell Stem Cell*, 2014, no.15, pp. 539-542.
52. Mochizuki H., Choong C.J., Yasuda T. The Promises of Stem Cells: Stem Cell Therapy for Movement Disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.*, no.20 (Suppl. S1), pp. 128-131.
53. Lindvall O., Kokaia Z. Prospects of Stem Cell Therapy for Replacing Dopamine Neurons in Parkinson's Disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2009, no.30, pp. 260-267.
54. Fricker-Gates R.A., Gates M.A. Stem Cell-Derived Dopamine Neurons for Brain Repair in Parkinson's Disease. *Regen. Med.*, 2010, no.5, pp. 267-278.
55. Glavaski-Joksimovic A., Bohn M.C. Mesenchymal Stem Cells and Neuroregeneration in Parkinson's Disease. *Exp. Neurol.*, 2013, vol. 247, pp. 25-38.
56. Mathieu P., Roca V., Gamba C. et al. Neuroprotective Effects of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells in an Immunocompetent Animal Model of Parkinson's Disease. *J. Neuroimmunol.*, 2012, vol. 246, pp. 43-50.
57. Rhee Y.H., Ko J.Y., Chang M.Y. et al. Protein-Based Human Ips Cells Efficiently Generate Functional Dopamine Neurons and Can Treat a Rat Model of Parkinson Disease. *J. Clin. Investig.*, 2011, no. 121, pp. 2326-2335.
58. Bjorklund A., Kirik D. Towards a Neuroprotective Gene Therapy for Parkinson's Disease: Use of Adenovirus, AAV and Lentivirus Vectors for Gene Transfer of Gdnf to the Nigrostriatal System in the Rat Parkinson Model. *Brain Res.*, 2000, vol. 886, pp. 82-98.
59. Eberling J.L., Jagust W.J., Christine C.W. et al. Results from a Phase I Safety Trial of Haad Gene Therapy for Parkinson Disease. *Neurology*, 2008, no.70, pp. 1980-1983.
60. Qiao L., Hamamichi S., Caldwell K.A. et al. Lysosomal Enzyme Cathepsin D Protects Against Alpha-Synuclein Aggregation and Toxicity. *Mol. Brain*, 2008, pp. 1-18.
61. Masliah E., Rockenstein E., Adame A. et al. Effects of Alpha-Synuclein Immunization in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuron*, 2005, no. 46, pp. 857-868.
62. Torgan T.I. Fatigue syndrome in Parkinson's disease and its impact on quality of life. *Perm Med. Journal*, 2012, no. 6, pp. 11-17.
63. Weintraub D., Dietz N., Duda J.E. et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain*, 2012, no.135, pp. 170-180.
64. Morgante F., Barbui C., Tinazzi M. Parkinsonian axial signs in schizophrenia. *Parkinsonism Relat Disord.*, 2016, pp. 1-4.
65. Belocerkovskaya E.V. *Role minisatelitnogo povtora UPS29 v modulyacii expressii gena ACAP3 pri epilepsii i bolezni Parkinsona*. Dokt. Diss. [The Role of minisatellite repeat UPS 29 in the modulation of gene expression ACAP3 in epilepsy and Parkinson's disease]. Saint-Petersbourg, 2014, 124 p.

ПАРКИНСОН АУРУЫНЫҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

**Айтқұлова А.М.¹, Жолдыбаева Е.В.², Шашкин Ч.С.³, Аманбаева Д.³,
Айташева З.Г.¹**

¹КазНУ имени аль-Фараби

пр. аль-Фараби 71, Алматы, 050040, Казахстан

²Национальный центр биотехнологии

Коргалжинское шоссе 13/5, Астана, 010000, Казахстан

³Национальный центр нейрохирургии

пр. Туран 34/1, Астана, 010000, Қазақстан
akbotamaratovna3@gmail.com

ТҮЙІН

Паркинсон ауруы 1817 жылы Джеймс Паркинсонмен шайқау сал синдромы деп сипатталған. Сонымен қатар ПА нейродегенеративті аурулар арасында пайда болу жиілігі бойынша екінші орында. Ол әлемнің барлық популяциясынан табылған тұрақты созылмалы үдемелі ауру болып табылады. ПА белгілері дамуы (бұлшық қаттылығы, тремор, брадикинезия, қалып бұзылуы), ми қара субстанциясындағы дофаминергетикалық нейрондардың жоғалуына ұштасып, мидың стриатум денесіндегі дофамин концентрациясының төмендеуімен байланысты. Көбінесе ПА белгілері дофаминергетикалық нейрондардың 50-80% азғындағанда ғана пайда бола бастайды. ПА себепкер болатын ми қара субстанциясындағы дофаминергетикалық нейрондардың жойылу механизмі осы уақытта әлі де айқындалмаған. Сондықтан ПА анықтайтын зертханалық диагностикалық тестілер жоқ. Ауруларды алдын ала анықтау және емдеу жаңа әдістерін іздеу үшін заманауи медицина барған аурудың молекулалық-генетикалық негіздеріне бұрып отыр. Зерттеулердің нәтижелері ПА қоршаған орта факторларымен, өмір сүру жағдайы және генетикалық қауіптілігі қарым-қатынасын анықтады. ПА дамуына қатысты анықталған гендер және локустар бойынша деректер болғанымен, аурудың туындауы мен дамуының молекулалық механизмдері толық түсінікті емес.

Негізгі сөздер: Паркинсон ауруы, дофаминергетикалық нейрондар, нейрондардың жойылуы, гендер.