

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ (14.01.11)

УДК 616-079.5

<https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.62-67>**МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА****М.Б. Кидалов, Е.В. Савченко**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск

Для цитирования: Кидалов М.Б., Савченко Е.В. Методы ранней диагностики болезни Паркинсона // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С. 62–67. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.62-67>

Поступила: 20.12.2019

Одобрена: 23.01.2020

Принята: 16.03.2020

В настоящее время диагностика болезни Паркинсона осуществляется преимущественно на основании клинической картины. Однако уже задолго до развития моторных нарушений в организме больного можно обнаружить ряд изменений, характерных для паркинсонизма. В обзоре литературы представлены методики тестирования, позволяющие выявить немоторные нарушения, которые могут рассматриваться как предикторы заболевания, а также освещен вопрос использования лабораторных исследований биомаркеров паркинсонизма для ранней диагностики. В качестве методики, наиболее приемлемой для практического применения, предложено использовать сочетание обонятельного теста с заполнением опросника о вегетативных нарушениях. Данные, полученные в ходе тестирования, рекомендуется трактовать как признак крайне высокой вероятности развития клинических проявлений болезни Паркинсона и, следовательно, как повод к началу профилактической терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ранняя диагностика; немоторные нарушения; биомаркеры.

METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE**M.B. Kidalov, E.V. Savchenko**

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

For citation: Kidalov MB, Savchenko EV. Methods for early diagnosis of Parkinson's disease. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2020;(1-2):62-67. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.62-67>

Received: 20.12.2019

Revised: 23.01.2020

Accepted: 16.03.2020

Currently, the diagnosis of Parkinson's disease is carried out mainly on the ground of clinical picture. However, long before the development of motor disorders, a number of signs characteristic of parkinsonism can be detected. The review of the literature presents methods to detect non-motor disorders that can be considered as predictors of the disease and it also discusses the issue of the laboratory studies of specific biomarkers for early diagnosis. We suggested to use the combination of olfactory test and questionnaire about vegetative disorders as the most relevant solution for clinical practice. It is recommended to interpret the test data as a sign of extremely high probability of the development of clinical manifestations of Parkinson's disease, and, therefore, as a reason to start preventive therapy.

Keywords: Parkinson's disease; early diagnosis; non-motor disorders; biomarkers.

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое нейродегенеративное заболевание, которое встречается примерно у 2 % населения в возрасте старше 60 лет и у 4 % старше 80 лет [9]. Патоморфологические исследования мозга показывают, что болезнь Паркинсона развивается по стадиям и берет свое начало в каудальных отделах ствола и обонятельных луковицах. Лишь спустя несколько лет после начала заболевания происходит вовлечение

в патологический процесс нейронов черной субстанции, что ведет к появлению двигательных нарушений [8]. Патоморфология заболевания обуславливает наличие длительного латентного периода, когда пациента беспокоят скорее вегетативные нарушения, чем моторные [5]. Однако диагностика заболевания остается клинической, базируясь на характерных двигательных проявлениях. По данным международных обзоров, даже

в специализированных клиниках, занимающихся двигательными расстройствами и имеющих доступ к различным современным методам исследования, частота ошибок в диагностике БП колеблется от 10 до 20 % [3]. Поздняя диагностика приводит к тому, что лечение становится неэффективным, а двигательные расстройства неминуемо прогрессируют, снижая качество жизни пациента [7]. На сегодняшний день особенно актуальной становится проблема распознавания болезни до того, как моторные симптомы начнут преобладать в клинической картине. В связи с этим среди ученых активно ведется поиск методов диагностики болезни Паркинсона в период немоторных проявлений.

Ядром клинической картины БП является триада двигательных симптомов — гипокинезия, ригидность мышц, тремор покоя. Эти признаки являются неоспоримым диагностическим критерием БП, однако в 95 % случаев их сопровождает еще один симптом — нарушение когнитивных функций. У пациентов с легкими когнитивными нарушениями (20–30 %) выявляются нейродинамические нарушения в виде замедленности, аспонтанности (брадифрения), снижения внимания и работоспособности, но они хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учет времени выполнения. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (18–40 %) наряду с нейродинамическими присутствуют регуляторные расстройства, отражающие дисфункцию лобных долей [1]. Соответственно, у них нарушается выполнение даже тех тестов, в которых не вводилось ограничение времени [8]. Выявить когнитивные расстройства и легкой степени, и умеренной помогает тест Montreal Cognitive Assessment (MoCA), в котором присутствуют задания обеих категорий: задания на скорость и без учета времени. Определение когнитивных способностей — важная часть диагностики паркинсонизма на ранней стадии, однако этот признак достаточно часто встречается при других патологиях нервной системы, поэтому при опросе пациента стоит учитывать ряд других жалоб: наличие запора, трудности в мочеиспускании и ряд других немоторных нарушений [29]. Для определения тяжести немоторных симптомов используется опросник Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMS Quest) и шкала Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) [13, 23]. Включение опросника NMS Quest в комплекс стандартного обследования не обременительно для врача, поскольку его заполняет сам пациент. Обладая данной информацией, врач может определить

немоторные симптомы, более всего беспокоящие пациента.

Еще в 1975 г. Ансари и Джонсон предложили связь между обонятельной дисфункцией и возникновением БП [12]. По данным, полученным в мультицентровом исследовании, проведенном в Австрии, Германии и Нидерландах, 96,7 % из 400 пациентов с БП имели выраженные нарушения обоняния [6]. Для определения обонятельной способности пациентам было предложено пройти стандартизированный тест Sniffin' Sticks с 12 идентификаторами. Впоследствии в 2016 г. японскими учеными было проведено исследование, основанное на сопоставлении данных ольфактометрических тестов и изображений магнитно-резонансной томографии. Было выявлено, что расстройства обоняния при БП связаны с атрофией структур лимбической системы — миндалевидных ядер и грушевидной коры [25]. Таким образом, обонятельная система считается источником патологии, а гипосмия наблюдается чаще, чем моторные симптомы при БП, и может предшествовать им на несколько лет [6, 11, 18, 22].

В исследовании, проведенном китайскими учеными в 2019 г., была рассмотрена корреляция между тяжестью гипосмии в продромальный период БП и клиническими проявлениями вегетативных немоторных симптомов среди южно-китайской популяции больных БП [29]. Пациенты были распределены на две группы согласно результатам теста: в первую группу вошли пациенты с выраженным обонятельным дефицитом, во вторую — пациенты без гипосмии. Для оценки тяжести вегетативных проявлений был использован китайский вариант опросника SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's Disease — Autonomic question naire). Результаты исследования демонстрируют, что пациенты с БП, имеющие нарушения обоняния, зафиксированные с помощью тестирования, имеют те или иные проявления других немоторных симптомов БП, в том числе расстройства пищеварения, мочевыделения, кровообращения. Это исследование может положить начало дальнейшему изучению связи вегетативных симптомов БП на ранних стадиях и гипосмии как наиболее вероятного признака начала заболевания. Перспективность такого подхода подтверждается и гипотезой Браака, которая предполагает периферическое начало заболевания с выявлением ранних отложений альфа-синуклеина.

Фосфорилирование, расслаивание и аномальное накопление альфа-синуклеина играют значительную роль в патогенезе БП [17].

Известно, что на сегодняшний день есть возможность обнаружить альфа-синуклеин в биологических субстанциях: цереброспинальной жидкости и плазме. Это дало предпосылки для изучения внеклеточного альфа-синуклеина в качестве маркера БП, однако недостаток всех предыдущих исследований заключался в том, что до определенного момента лабораторно невозможно было определить, фосфорилирован белок или нет. Это имеет огромное значение для диагностики БП, потому что примерно 90 % альфа-синуклеина в тельцах Леви фосфорилировано в Ser-129, тогда как всего 4 % альфа-синуклеина в нормальном мозге имеет подобную структуру. Имея это в виду, был создан новый иммунологический тест по типу «сандвич», в котором заячьи поликлональные антитела распознавали N-конец молекулы альфа-синуклеина для захвата, затем в тест-систему поступали мышинные моноклональные антитела, направленные на эпитоп, распознающий фосфорилированные Ser-129 для обнаружения. Однако проблема заключается в том, что предположительно нормальные физиологические формы протеина имеют структуру тетрамера. Это означает, что одна молекула может быть помечена дважды. Если это действительно так, тогда система «двойных антител» может дать ложноположительный результат [26]. Таким образом, наличие фосфорилированного альфа-синуклеина в биологических субстанциях можно считать достаточно надежным диагностическим признаком БП, однако методика его обнаружения, существующая на данный момент, еще нуждается в доработке.

Еще одним перспективным маркером, который можно использовать для ранней диагностики, является содержание уратов, образующихся в печени и тонком кишечнике. Ураты играют мощную антиоксидантную роль, удаляя синглетный кислород, гидроксильные радикалы, гидроксильную перекись и пероксинитрит. Хотя биологические механизмы, приводящие к развитию БП, еще не были полностью открыты, ряд исследований показал, что они, вероятно, включают в себя повреждения, вызванные окислительным стрессом [20, 27]. Пониженное содержание уратов в крови пациентов, находящихся в группе риска после прохождения теста Sniffin' Sticks или заполнения опросника о вегетативных нарушениях, может служить поводом к разработке профилактических мер для данного пациента.

Однако множество попыток разработать систему ранней диагностики БП с помощью поиска биомаркеров в биологических жидкостях

заканчивались неудачей. Ошибкой этой методики было то, что поиск маркеров производился у пациентов на клинической стадии заболевания, без гарантии, что обнаруженные диагностические признаки будут характерны и для преклинической и продромальной стадии заболевания [31]. Была предложена методика, в которой маркерами заболевания стали аминокислоты, катехоламины и их метаболиты в плазме, а также экспрессия генов на лимфоцитах. Методика была воспроизведена в группе пациентов на ранней стадии БП, в контрольной группе, а также мышцах, получавших нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин для воссоздания картины клинической и продромальной стадии БП. Исследование показало, что из 13 маркеров, обнаруженных у пациентов, 7 характерны и для мышечной на клинической стадии, а 3 — для мышечной и на клинической, и на продромальной стадии БП. Предположительно, обнаружение одинаковых маркеров у мышечной на обеих стадиях указывает на общность патогенеза. Это означает, что как минимум три маркера, обнаруженных у животных и людей, — снижение концентрации L-3,4-дигидроксифенилаланина и дигидроксифенилуксусной кислоты и повышение экспрессии гена D3-рецепторов — являются специфическими для продромальной и преклинической стадий и подходят для ранней диагностики БП [16].

С конца XX в. в мире активно ведутся исследования генов, участвующих в развитии БП. МикроРНК, которые были впервые описаны в 1993 г., представляют собой группу однополовых, некодирующих, малых молекул, которые могут регулировать экспрессию своих целевых генов путем деградации транспортной РНК или ингибирования трансляции [21]. Почти все гены, ответственные за развитие БП, регулируются ими, поэтому эти микроРНК считают важным звеном патогенеза заболевания. Экспрессия микроРНК обычно изменяется в зависимости от прогрессирования БП и конкретной стадии заболевания. Дисфункция этих микроРНК может привести к ряду проблем, включая гиперэкспрессию альфа-синуклеина, повышение регуляции патогенного белка LRRK2 и даже гибель дофаминергических нейронов [15, 28, 30]. Еще в 2011 г. Мартинс и соавт. [24] обнаружили, что 18 микроРНК были недостаточно экспрессированы у пациентов с БП, когда провели исследование экспрессии микроРНК, а также установили, что miR-26a, miR-30b и miR-30c потенциально коррелировали с восприимчивостью к БП. Позже, используя микрочипы для глобального анализа экспрессии микроРНК,

ученые нашли 4 оптимальных биомаркера-кандидата: miR-450b-3p, miR-505, miR-626 и miR-1826 [19]. Недавно было выявлено еще 50 новых типов микроРНК у пациентов с БП. Среди них был значительно повышен показатель miR-4639-5P. Важно отметить, что он не имеет ничего общего с полом, возрастом начала заболевания, тяжестью моторных симптомов БП и лечением L-дофамином, что делает эту микроРНК потенциальным биомаркером для доклинической диагностики БП [14].

В последнее время все большее значение придается взаимодействию микроорганизмов, населяющих кишечник, которые, возможно, запускают аутоиммунное воспаление, которое становится морфологическим субстратом периферической нейродегенерации. Развитие получили исследования количественного и качественного анализа микробиома желудочно-кишечного тракта, показавшие различия в составе микрофлоры здоровых людей и больных паркинсонизмом. Так, при БП выявлено значимое снижение популяции бактерий семейства *Prevotellaceae* при сравнении с контрольной группой. На уровне родов микроорганизмов установлено, что относительно преобладание «противовоспалительных», продуцирующих бутират бактерий *Blautia*, *Coprococcus* и *Roseburia* более характерно для группы контроля, а «провоспалительных» протеобактерий рода *Ralstonia* — для пациентов с БП. Метагеномный анализ генов микроорганизмов, ответственных за метаболизм и биосинтез липосахаридов, также указывал на наличие у пациентов провоспалительного дисбиоза, способного индуцировать локальный синтез альфа-синуклеина и последующее развитие нейродегенеративного процесса [10]. Для определения биологического разнообразия кишечной микрофлоры обследуемых осуществлялся забор кала, и из образцов, прошедших этап контроля качества, выделяли тотальную метагеномную ДНК микробиоты, после чего с помощью прибора MiSeq устанавливали таксономическую принадлежность представителей микрофлоры. Исследование достоверно продемонстрировало связь между характерным составом микробиома больных паркинсонизмом и клиническими проявлениями заболевания, однако теория о том, что подобный состав микробиома можно обнаружить и на ранних стадиях БП, на сегодняшний день не имеет доказательной базы. Помимо этого, дороговизна и сложность типирования бактерий могут стать серьезным препятствием на пути к использованию этого метода диагностики в практике врача-невролога.

Ввиду экономических трудностей и временных ограничений в диагностике применение большинства из предложенных методов обнаружения паркинсонизма на немоторной стадии является невозможным в ближайшее время. Самым доступным методом диагностики стоит считать тесты, заполняемые самим пациентом во время приема. Для диагностики и определения прогрессирования немоторных нарушений существует большое количество шкал и методик, наиболее точные из которых предполагают совмещение обязательного теста с заполнением опросника о вегетативных нарушениях. Данные, полученные в ходе тестирования, следует трактовать как признак крайне высокой вероятности развития клинических проявлений болезни Паркинсона, и, следовательно, повод к началу профилактической терапии. Однако тестирование является достаточно субъективным методом, поэтому вопрос создания новых, более объективных способов качественной оценки немоторных нарушений остается открытым [9].

Таким образом, все более перспективной становится разработка лабораторных тестов, за основу которых взяты достоверные и предполагаемые биохимические маркеры, выявляемые задолго до начала клинических проявлений. Биомаркеры, лежащие в основе патогенеза нейродегенерации, предполагается обнаруживать в цереброспинальной жидкости, плазме и кале. Организация сбора биологического материала и дальнейшего лабораторного исследования также может стать серьезным препятствием на пути использования данных методов диагностики паркинсонизма в практике невролога. Неоднозначным остается вопрос и о тактике врача в случае обнаружения болезни, так как методов профилактики, способных гарантированно избежать пациента от дальнейшего развития моторных проявлений, на данный момент не существует. Можно сделать вывод, что дальнейшие исследования ученых должны быть направлены в том числе и на разработку превентивной терапии, способной максимально снизить риск развития моторных нарушений в группах, отобранных с помощью предлагаемых тестов и оптимизированных вариантов биохимических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Акпаров С.Г., Назарова М.И., Сунгатулина С.Р., и др. Немоторные проявления болезни Паркинсона как ранние признаки заболевания // Вестник

- Казахского национального медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 5–7. [Ақаров SG, Nazarova MI, Sungatulina SR, et al. Nemotornye proyavleniya Bolezni Parkinsona kak rannie priznaki zabolevaniya. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2012;(2):5-7. (In Russ.)]
2. Алексеева Н.С., Иллариошкин С.Н., Пономарева Т.А., и др. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. – 2012. – Т. 17. – № 1. – С. 10–14. [Alekseeva NS, Illarioshkin SN, Ponomareva TA, et al. The olfactory disturbance in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2012;17(2):5-7. (In Russ.)]
 3. Ахметжанов В.К., Шашкин Ч.С., Джамантаева Б.Д. Болезнь Паркинсона. Патофизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2016. – № 2. – С. 44–51. [Akhmetzhanov VK, Shashkin ChS, Dzhamantaeva BD. Parkinson's disease: Pathophysiology of extrapyramidal system. Modern concepts of the causes and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neyrokhirurgiya i neurologiya Kazakhstana*. 2016;(2):44-51. (In Russ.)]
 4. Бойко А.В., Пономарев В.В., Мазуренко Е.В., Михневич И.И. Иммунные механизмы депрессивных нарушений при болезни Паркинсона // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 159–164. [Boiko AV, Ponomarev VV, Mazurenko EV, Mikhnevich II. Influence of neuroinflammation on depressive symptoms in Parkinson's disease. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudratsvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018;16(2):159-164. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-2-159-164>.
 5. Ермолаева А.В., Баранова Г.А. Экстрапирамидная система, координация движений и их расстройства: учебное пособие. – Пенза: Пензенский государственный медицинский университет, 2015. – 70 с. [Ermolaeva AV, Baranova GA. Ekstrapiramidnaya sistema, koordinatsiya dvizheniy i ikh rasstroystva: uchebnoe posobie. Penza: Penzenskiy gosudarstvennyy medicinskiy universitet; 2015. 70 p. (In Russ.)]
 6. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Ижболдина О.П., и др. Анализ методов оценки обоняния у пациентов с болезнью Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2015. – Т. 115. – № 6-2. – С. 44–49. [Zhukova IA, Zhukova NG, Izhboldina OP, et al. Methods foreval uatingofol factory function in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii*. 2015;115(6-2):44-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156244-49>.
 7. Катунина Е.А., Титова Н.В., Авакян Г.Н. Методы диагностики болезни Паркинсона на ранних стадиях // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2010. – Т. 110. – № 12. – С. 112–118. [Katunina EA, Titova NV, Avakian GN. Methods of diagnosis early stage of Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii*. 2010;110(12):112-118. (In Russ.)]
 8. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению // *Практическая медицина*. – 2017. – Т. 1. – № 1. – С. 45–51. [Levin OS, Artemyev DV, Bril EV, Kuluva TK. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;1(1):45-51. (In Russ.)]
 9. Повереннова И.Е., Калинин В.А., Шpileва С.А. Диагностика немоторных нарушений при болезни Паркинсона // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2018. – № 3. – С. 93–97. [Poverennova IE, Kalinin VA, Shpileva SA. Diagnostics of non-motor disturbance in Parkinson's disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2018;(3):93-97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-93-97>.
 10. Тяхт А.В., Алифинова В.М., Жукова Н.Г., и др. Связана ли микрофлора кишечника с болезнью Паркинсона? // *Бюллетень Сибирской медицины*. – 2016. – Т. 15. – № 5. – С. 134–146. [Tyakht AV, Alifirova VM, Zhukova NG, et al. Is gut microbiota associated with Parkinson's disease? *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2016;15(5):134-146. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-5-134-146>.
 11. Alexander K, Nigmatullina R, Zalyalova Z, et al. Upgraded methodology for the development of early diagnosis of parkinson's disease based on searching blood markers in patients and experimental models. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3437-3450. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1315-2>.
 12. Ansari K, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*. 1975;28(9):493-497. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(75\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0021-9681(75)90058-2).
 13. Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006;21(7):916-923. <https://doi.org/10.1002/mds.20844>.
 14. Chen Y, Gao C, Sun Q, et al. MicroRNA-4639 is a regulator of DJ-1 expression and a potential early diagnostic marker for Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:232. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00232>.
 15. Chmielarz P, Konovalova J, Najam SS, et al. Dicer and microRNAs protect adult dopamine neurons. *Cell Death Dis*. 2017;8(5):e2813. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.214>.
 16. Jiang F, Wu Q, Sun S, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers for Parkinson's disease. *FEBS Open Bio*. 2019;9(8):1460-1468. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12687>.
 17. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, et al. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(1):13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.242>.
 18. Goldman J, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(4):434-441. <https://doi.org/10.1097/WCO.000000000000112>.

19. Hosaka T, Yamashita T, Tamaoka A, Kwak S. Extracellular RNAs as biomarkers of sporadic amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3148. <https://doi.org/10.3390/ijms20133148>.
20. Hwang R. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2013;22(1):11-17. <https://doi.org/10.5607/en.2013.22.1.11>.
21. Khodadadian A, Hemmati-Dinarvand M, Kalantary-Charvadeh A, et al. Candidate biomarkers for Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother.* 2018;104:699-704. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.026>.
22. Khoo T, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(3):276-281. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827deb74>.
23. Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol.* 2015;22(1):37-43. <https://doi.org/10.1111/ene.12165>.
24. Martins M, Rosa A, Guedes L. Convergence of miRNA expression profiling, alpha-synuclein interacton and GWAS in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011;6(10):203-206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025443>.
25. Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, et al. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:54-60. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.024>.
26. Foulds P, Mann DM, Allsop D. Phosphorylated alpha-synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease and related disorders. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012;12(2):115-117.
27. Perfeito R, Cunha-Oliveira T, Rego A. Revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease—resemblance to the effect of amphetamine drugs of abuse. *Free Radic Biol Med.* 2012;53(9):1791-1806. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.569>.
28. Rassa M, del Giudice MG, Sanna S, et al. Role of LRRK2 in the regulation of dopamine receptor trafficking. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179082>.
29. Wang XY, Han YY, Li G, Zhang B. Association between autonomic dysfunction and olfactory dysfunction in Parkinson's disease in southern. *BMC Neurology.* 2019;19(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1243-4>.
30. Zhang Z, Cheng Y. MiR-16-1 promotes the aberrant alpha-synuclein accumulation in Parkinson disease via targeting heat shock protein. *Scientific World J.* 2014;2014:938348. <https://doi.org/10.1155/2014/938348>.

■ Информация об авторах

Максим Борисович Кидалов — доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск. E-mail: mbkidalov@mail.ru.

Елена Владиславовна Савченко — студентка 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск. E-mail: lena.savchenko.99@gmail.com.

■ Information about the authors

Maksim B. Kidalov — Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: mbkidalov@mail.ru.

Elena V. Savchenko — 4th year student of the medical faculty, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: lena.savchenko.99@gmail.com.