

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет»  
имени Марата Оспанова

УДК 616.858- 07: 378.245.2

На правах рукописи

**УТЕГЕНОВА АЙГЕРИМ БЕРКИНОВНА**

**Совершенствование ранней диагностики болезни Паркинсона  
с выявлением фосфорилированного альфа-синуклеина  
в биоптате кожи пациентов**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научный консультант  
кандидат медицинских наук,  
Ермагамбетова А.П.

Зарубежный консультант  
MD, PhD,  
M.Slawomir  
(Познань:Познаньский  
Университет  
Медицинских Наук  
имени Марцинковского)

Республика Казахстан  
Актобе, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	3
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	4
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	10
1.1 Современные взгляды на эпидемиологические, этиопатогенетические механизмы развития болезни Паркинсона .....	10
1.2 Клинические проявления и диагностика болезни Паркинсона.....	14
1.3 Современные методы исследования в диагностике болезни Паркинсона	19
1.4 Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона .....	20
<b>2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	32
2.1 Общая характеристика исследования.....	32
2.2 Клинические методы исследования.....	33
2.3 Иммуногистохимические методы исследования .....	33
2.4 Статистическая обработка данных .....	37
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	38
3.1 Клинические проявления немоторных и моторных симптомов болезни Паркинсона.....	38
3.2 Оценка частоты встречаемости немоторных и моторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от стадии заболевания.....	49
3.3 Результаты иммуногистохимического исследования .....	63
3.4 Результаты однофакторного прогнозирования риска развития болезни Паркинсона.....	70
<b>ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	73
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	78
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	80
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А – Акты внедрения</b> .....	94
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Диагностические критерии болезни Паркинсона Банка головного мозга Общества по изучению болезни Паркинсона Великобритании</b> .....	98
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В – Диагностические критерии болезни Паркинсона Международного общества изучения двигательных расстройств (2015)</b> ...	100
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Шкала Хен и Яра (1967), цит. по Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS)</b> .....	103
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Шкала Шваба и Ингланда (ШИ) Ф.И.О. больного</b> ..	104
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Унифицированная шкала оценки БП</b> .....	105
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Ж – Монреальская шкала оценки когнитивных функций</b> .....	107
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ И – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)</b> ..	108
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ К – Казахоязычной версии монреальской шкалы когнитивных функций (MoCA)</b> .....	109

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты: ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно- исследовательской работе. Структура и правила оформления(изменения от 2006 г.).

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.01.2022 г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении государственных общеобязательных стандартов образования всех уровней образования от 31 октября 2018 года №604 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 1 ноября 2018 года, №17669).

ГОСТ 7.32-2017. (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. (Межгосударственный стандарт). Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 8.417-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования и правила

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Альфа-синуклеин** – цитозольный белок, который в большом количестве содержится в нейронах, а также в некоторых других типах клеток, таких как эритроциты и эндотелиальные клетки.

**Болезнь Паркинсона (БП)** – медленно прогрессирующее хроническое нейродегенеративное неврологическое заболевание, характерное для лиц старшей возрастной группы.

**Деменция с тельцами Леви** – деменция, клинически определяющаяся синдромом паркинсонизма и возникновением прогрессирующего когнитивного расстройства уже в течение первого года заболевания.

**Дофамин** – нейромедиатор, вырабатываемый в мозге. По химической структуре дофамин относят к катехоламинам. Дофамин является биохимическим предшественником норадреналина (и адреналина).

**Иммуногистохимия** – это метод локализации специфических антигенов в тканях, основанный на распознавании антигена соответствующим антителом и выявления результатов этого связывания на светооптическом уровне.

**Нейромедиатор** – биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса от нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами, а также, например, от нейронов к мышечной ткани.

**Нейродегенеративные заболевания** – медленно прогрессирующие наследственные или приобретённые заболевания нервной системы, характеризующиеся гибелью нейронов.

**Прогрессирующий надъядерный паралич** – нейродегенеративное заболевание, характеристика которого включает сочетание прогрессирующего акинетико-ригидного синдрома, постуральной неустойчивости с частыми падениями, надъядерной офтальмоплегией, псевдобульбарным синдромом и деменцией лобного типа.

**Чёрная субстанция** – составная часть экстрапирамидной системы, находящаяся в области четверохолмия среднего мозга. Играет важную роль в регуляции моторной функции, тонуса мышц, осуществлении статокINETической функции участием во многих вегетативных функциях: дыхании, сердечной деятельности, тонусе кровеносных сосудов.

**Экстрапирамидная система** – совокупность структур (образований) головного мозга, участвующих в управлении движениями, поддержании мышечного тонуса и позы, минуя кортикоспинальную (пирамидную) систему. Структура расположена в больших полушариях и стволе головного мозга.

**Эссенциальный тремор** – часто встречающееся медленно прогрессирующее неврологическое заболевание, сопровождающееся непроизвольным дрожанием конечностей тела (чаще рук, реже головы).

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

БП	– Болезнь Паркинсона
НДЗ	– Нейродегенеративные заболевания
SNCA	– Sinuclein alpha – ген кодирующий альфа-синуклеин
ИГХ	– Иммуногистохимия
MPT	– Магнитно-резонансная томография
ЦНС	– Центральная нервная система
HLA- система	– Human Leucocyte Antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)
MDS- UPDRS	– Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Унифицированная Шкала Оценки Болезни Паркинсона Международного Общества Расстройств Движений
ROC- анализ	– Receiver Operating Characteristics analysis (анализ «рабочей характеристики приемника»)
AUC	– Area under the ROC-Curve (площадь под кривой)
Se	– Sensitivity (чувствительность)
Sp	– Specificity (специфичность)
СМЖ	– Спинальная жидкость
$\alpha$ Syn	– Альфа-синуклеин
RT-QuIC	– Real-Time Quaking-Induced Conversion (индуцированная вибрацией конверсия в режиме реального времени)
pS129	– Phosphorylated $\alpha$ -synuclein (фосфорилированный на серине 129)
PMCA	– Protein Misfolding Cyclic Amplification (циклическая амплификация неправильного свертывания белка)
ПЭТ	– Позитронно-эмиссионная томография
ОФЭКТ	– Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
МСА	– Мультисистемная атрофия
ПНП	– Прогрессирующий надъядерный паралич

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Болезнь Паркинсона (БП) является наиболее распространенным видом паркинсонизма. Паркинсонизм – термин, отражающий группу неврологических расстройств, при которых наблюдаются двигательные расстройства, такие как замедленность, ригидность и тремор. По частоте встречаемости среди нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) БП уступает болезни Альцгеймер [1]. Патогенез БП обусловлен накоплением и агрегацией патологического белка - альфа-синуклеина ( $\alpha$ Syn). При этом происходит нарушение пространственной структуры альфа-синуклеина с формированием нерастворимых белковых агрегатов с последующей нейродегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции. В настоящее время БП диагностируется лишь клинически, не существует специфических инструментальных и лабораторных маркеров заболевания [2].

БП имеет в своем развитии доклиническую стадию, проявляющуюся немоторными симптомами (запор, потеря обоняния, тревога, депрессия); раннюю (стабильную) и продвинутую стадии, характеризующиеся моторными симптомами (тремор, брадикинезия, ригидность). Наиболее затруднительным является постановка диагноза на доклинической стадии, поскольку немоторные проявления БП, по большей части, являются неспецифическими [3].

Как известно, морфологическая верификация диагноза БП основывается на обнаружении телец Леви в дофаминергических нейронах черной субстанции при аутопсийных исследованиях. Однако в настоящее время представляется возможным прижизненная морфологическая диагностика БП с применением иммуногистохимических методов исследований биоптатов из периферических тканей для выявления альфа-синуклеина, который может выступать в качестве биомаркера БП [4]. При поддержке Фонда Майкла Джей Фокса Fox Foundation for Parkinson's Research) с 2013 года по настоящее время продолжается крупное мультицентровое исследование по выявлению  $\alpha$ Syn в периферических тканях для дальнейшей разработки унифицированных методов выявления альфа-синуклеина в периферических тканях [5].

Под руководством R. Freeman впервые были получены результаты прижизненной кожной биопсии у пациентов, страдающих БП. Ими была проведена биопсия кожи латеральных поверхностей верхней и нижней конечности. По итогам исследования патологический белок  $\alpha$ Syn был выявлен более чем в 90% случаев в отличие от контрольной группы. При этом, кожная биопсия по выявлению  $\alpha$ Syn из области задней поверхности шеи, груди, живота и спины показали неоднородные результаты: в ряде случаев  $\alpha$ Syn был выявлен, в других – отсутствовал. По мнению авторов, подобные результаты можно объяснить неравномерной утратой кожных вегетативных нервов, накапливающих в себе  $\alpha$ Syn [6].

Анализ изученных нами литературных данных показал, что в настоящее время актуальной проблемой является разработка критериев диагностики немоторных проявлений БП на доклинической стадии и вопросы дифференциальной диагностики с клинически схожими заболеваниями.

Выявление патологического белка  $\alpha$ Synс помощью кожной биопсии может рассматриваться в качестве метода прижизненной диагностики БП, что и явилось обоснованием проведения данного исследования.

#### **Цель исследования**

На основе изучения клинических проявлений болезни Паркинсона и результатов иммуногистохимического анализа с выявлением фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов разработать подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту и тяжесть немоторных и моторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от стадии заболевания.
2. Определить диагностическую значимость фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов в качестве биомаркера болезни Паркинсона.
3. Определить подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона на основании выявления альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов.

#### **Научная новизна**

Впервые в Казахстане проведено иммуногистохимическое исследование по выявлению фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов с болезнью Паркинсона с целью гистопатологической верификации диагноза и ранней диагностики заболевания. Изучена диагностическая значимость альфа-синуклеина в качестве биомаркера болезни Паркинсона.

#### **Практическая значимость**

1. Полученные результаты клинического и иммуногистохимического исследования позволят разработать подходы к ранней диагностики болезни Паркинсона с акцентированием внимания на немоторные симптомы заболевания.
2. Выявление альфа-синуклеина с помощью иммуногистохимического исследования в биоптате кожи пациентов с подозрением на болезнь Паркинсона может рассматриваться в качестве биомаркера болезни Паркинсона.
3. Результаты исследования могут служить основанием для внесения дополнений в клинические протоколы диагностики и лечения болезни Паркинсона.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Частота встречаемости немоторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона увеличивается по мере прогрессирования заболевания. Немоторные и моторные симптомы прогрессируют у пациентов с болезнью Паркинсона на более поздних стадиях болезни.
2. У пациентов с болезнью Паркинсона в дермальном биоптате в 95,7% случаев выявляется фосфорилированный альфа-синуклеин. Диагностический тест по выявлению альфа-синуклеина в коже пациентов БП имеет высокую чувствительность и специфичность. Фосфорилированный альфа-синуклеин определяется у пациентов с болезнью Паркинсона на ранней стадии заболевания.

3. У лиц с наличием показателя "Альфа-синуклеин  $\geq 1,0$ " риск развития болезни Паркинсона увеличивается в 8,91 раз, что может служить предиктором развития болезни Паркинсона и способствовать ранней диагностике заболевания.

**Апробация работы. Результаты проведенного исследования доложены на:**

1. "Abstracts of The IX Annual International Scientific-Practical Conference; Medicine Pressing Questions" May06-08, 2020, Baku, Azerbaijan. «Клинические проявления болезни Паркинсона на примере пациентов г.Актобе» Утегенова А.Б. ISBN: 978-81-942709-5-9; DOI: 10.21467/abstracts.97.

2. Международная научно-практическая конференция: «Нейродегенеративные заболевания: диагностика, интенсивная терапия, коморбидность, реабилитация». «Вопросы дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора» 10.12.2020 г. г.Уфа.

3. Международная научно-практическая конференция: «Пожилой пациент на амбулаторном приеме» Башкортостан. 24.02.2021 г. Доклад: «Общие особенности диагностики и лечения пожилого пациента с болезнью Паркинсона: данные международных гайдлайнов».

4. Annals of Anatomy. «Severity of depression in Parkinson's disease on the example of patients in Aktobe».Aigerim B. Utegenova, Volume 230S-2020. Aktobe, Kazakhstan, May 27-31, 2021.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 11 научных печатных работ, из них 2 статьи- в издании индексированном в информационной базе Scopus –«Georgian Medical News»; 4 статьи - в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК; 5 тезисов – в сборниках международных конференций (в том числе зарубежных – 3, из них индексируемых в базе Scopus - 1).

**Внедрение результатов исследования.** Материалы исследования внедрены в практическое здравоохранение – в работу городской поликлиники №1. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры неврологии (ПриложениеА).

**Исследование проведено в рамках НТП** «Определение содержания патологических белков в биоптате кожи пациентов с нейродегенеративными заболеваниями с целью разработки алгоритма дифференциальной диагностики с клинически схожими заболеваниями», финансируемого МЗ РК на 2019-2021гг.0113РКИ0244 от 29.05.2019г.

**Личный вклад автора.** Разработка цели и задач научного исследования, проведение набора данных и обследования пациентов, непосредственный анализ регистрационных карт пациентов, интерпретация результатов иммуногистохимического исследования, статистическая обработка результатов исследования, формулирование выводов и рекомендаций.

**Структура и объем диссертации.** Объём диссертации – 94 страницы машинописного текста, включая титульный лист, содержание, нормативные ссылки, определения, обозначения и сокращения, введение, основная часть, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованных



источников. В конце диссертации приложения. Структура диссертации: разделов - 3, рисунков - 35, таблиц - 13. Список использованных источников – 225, из них зарубежных-222, отечественных-3.

## 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные взгляды на эпидемиологические, этиопатогенетические механизмы развития болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона – это комплексное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, впервые описанное Джеймсом Паркинсоном в 1817 году в «Эссе о дрожательном параличе». По частоте встречаемости среди нейродегенеративных заболеваний БП занимает лидирующие позиции после болезни Альцгеймера [7]. Продолжительность жизни населения увеличивается с каждым годом, вместе с ней растет заболеваемость БП [8].

По данным Pringsheim с соавт. возрастная распространенность БП варьируется между 41 и 1903 на 100 000 жителей в возрасте от 40 до 49 и старше 80 лет соответственно. По данным метаанализа, проведенного Hirsch с соавторами, заболеваемость БП в возрастной группе старше 40 лет превалирует среди мужского населения и составляет 61,2 случая на 100 000 человеко-лет. Среди женского населения данный показатель ниже в 1,6 раза и составляет 37,6 на 100 000 человеко-лет [9, 10, 11].

К факторам, повышающим риск развития БП, преимущественно у мужчин, некоторые авторы относят употребление большого количества молока и молочных продуктов [12]. Воздействие пестицидов, повышающих риск развития БП, связана с открытием нейротоксического эффекта метаболита 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, который преобразуется в организме в пропаркинсоническую молекулу со структурой, аналогичной гербициду паракват [13]. По результатам ряда исследований [14] было обнаружено токсическое действие метамфетамина на дофаминергические нейроны черной субстанции. Метамфетамин связывается с пресинаптическим транспортером дофамина, тем самым увеличивая внеклеточную концентрацию дофамина. Результаты экспериментальных работ продемонстрировали повреждение дофаминергических нейронов в черной субстанции животных, аналогичные патологическим изменениям в мозге пациентов с БП [15, 16].

Диагностированная меланома входит в число повышенных факторов риска БП, это связано с отложениями альфа-синуклеина как в коже пациентов с БП, так и пациентов с меланомой [17]. Черепно-мозговая травма может привести к нарушению гематоэнцефалического барьера, длительному воспалению мозга, нарушению функции митохондрий, увеличению высвобождения глутамата и накоплению альфа-синуклеина в головном мозге, что может способствовать увеличению заболеваемости БП [18]. Значительное увеличение риска развития БП среди лиц с сахарным диабетом 2 типа было зарегистрировано в Финляндии, в Дании и Тайване. Возможная связь между БП и диабетом состоит в хроническом воспалении и оксидативном стрессе при диабете, а также возможной регуляторной роли инсулина в активности дофаминергической системы головного мозга. Однако, в двух крупных проспективных американских когортах не было обнаружено никакой связи между диабетом и риском развития БП [19, 20]. Более высокая частота БП у мужчин, чем у женщин, свидетельствует о существовании гормональных детерминант риска болезни Паркинсона [21].

Помимо факторов риска развития БП, существуют протективные факторы БП. Низкий риск БП у курильщиков был отмечен в нескольких проспективных исследованиях, а также у лиц употребляющих жевательный табак. Результаты этих исследований показали, что риск БП снижается до 70% с увеличением продолжительности курения и увеличивается со временем после отказа от курения у бывших курильщиков [22]. Были проведены исследования, результаты которых выявили обратную корреляционную связь между курением родителей и риском развития БП у детей [23]. Потенциальный терапевтический эффект никотина, который является нейропротектором в некоторых животных моделях болезни Паркинсона исследуется в рандомизированном исследовании у пациентов с ранней болезнью Паркинсона (т. е. 18 месяцев с момента постановки диагноза) [24]. Результаты нескольких когортных исследований показали низкий риск заболевания БП у лиц, регулярно употреблявших кофе по сравнению с теми, кто его не пил. Нейропротективный эффект кофеина, антагониста аденозиновых рецепторов, был доказан в экспериментальных моделях болезни Паркинсона и, вероятно, опосредован блокадой рецепторов аденозина A2A. Данный эффект был сильнее у самцов, чем у самок мышей, и, как и у женщин, вероятно существует взаимодействие между кофеином и эстрогенами у грызунов [25].

Данные лабораторных исследований клеточных моделей БП у грызунов выявили протективную роль при БП мочевой кислоты - конечного продукта метаболизма пуринов, таких как аденозин. Мочевая кислота у грызунов защищала от дофаминергической дегенерации нейронов [26, 27].

На сегодняшний день известно, что лишь 5-10% случаев БП являются семейными или генетически обусловленными, остальные 90% считаются спорадическими или идиопатическими. Причиной семейных форм БП являются мутации следующих генов: ген кодирующий синуклеин - SNCA, Parkin 2 - PARK2, PTEN-индуцированная предполагаемая киназа 1 - PINK1, PARK7, киназа с высоким содержанием лейцина 2 - LRRK2, антиген стромальных клеток костного мозга 1 - BST1, тау протеин связанный с микротрубочками - MAPT, в то время как различные генетические дефекты в других локусах могут представлять собой локусы восприимчивости, связанные со спорадической БП без семейного анамнеза [28-33]. Менделевские варианты с высокой пенетрантностью (например, гены SNCA, LRRK2, PINK1, PARK7) объясняют менее 10% семейного БП [34, 35]. В дополнение к мутациям первичных генов, ответственных за синуклеопатию, связанную с БП, большинство выявленных до сих пор дефектных локусов связаны с патогенными путями, приводящими к преждевременной нейродегенерации при БП [36,37].

В патогенезе БП основная роль принадлежит накоплению  $\alpha$ -синуклеину, дисфункции митохондрий, аутофагическим повреждениям и оксидативному стрессу [38]. Дупликация или трипликация дикого типа гена SNCA также вызывает форму БП, указывая на то, что повышение уровня нормального альфа-синуклеина достаточно, чтобы вызвать заболевание [28, р. 390; 31, р. 72; 39-41, 42, 43]. Фосфорилирование альфа-синуклеина на серине 129 (S129) модулирует аутофагический клиренс и проявляется в виде включений в тельцах Леви [44,

45]. Мутации в гене LRRK2, ассоциированные с БП, также вызывают дисрегуляцию аутофагии [46]. Некоторые исследования, описывающие пути, участвующие в митофагии, опосредованной parkin/PINK1, также способствовали возрождению «митохондриальной теории БП» [47, 48].

В последние 5 лет были изложены результаты исследований генов-кандидатов, ассоциированных с БП в различных когортах: RAD51B[49], DYRK1A[50], CHCHD2 [51], VPS35 [52], RAB39B [53], TMEM230 [54,55].

По данным Olanow и соавторов в последнее время БП рассматривается в качестве прионоподобных заболеваний. Укорочение теломер в результате неспособности полностью реплицировать концы линейных хромосом является одним из признаков старения, что также может способствовать развитию патологии БП [56-59, 60-62].

В настоящее время известно, что альфа - синуклеин участвует в развитии болезни Паркинсона (БП), деменции с тельцами Леви (которые содержат агрегаты  $\alpha$ Syn в качестве основного компонента), множественной системной атрофии, нейродегенерации с накоплением железа в мозге I типа, диффузной болезни тельца Леви и варианте болезни Альцгеймера с тельцами Леви [41, р. 5;63, 64, 65]. Альфа-синуклеин встречается вместе с близкородственными  $\beta$ - и  $\gamma$ -изоформами, но это единственная форма, связанная с БП. Альфа-синуклеин представляет собой цитозольный белок, который в большом количестве содержится в нейронах, а также в некоторых других типах клеток, таких как эритроциты и эндотелиальные клетки, хотя его функция в последних типах неясна. В нейронах альфа-синуклеин присутствует в ядре и терминалях аксонов, причем в последних он находится в наибольшей концентрации, где влияет на распределение белков SNARE (большая группа белков, осуществляющих слияние внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной (экзоцитоз) или органеллой-мишенью, такой как лизосома) и кластеризацию синаптических везикул [41, р. 4; 66-68].

Результаты многих исследований демонстрируют разные представления о структуре альфа-синуклеина. Альфа-синуклеин изначально развернут и принимает третичную структуру при определенных биохимических взаимодействиях. В результате многочисленных исследований было обнаружено, что аномальная агрегация белка токсична для дофаминергических нейронов, приводя к нейродегенерации при с БП. Окислительный стресс, сверхэкспрессия и мутации генов связанных с БП могут влиять на конформационные изменения  $\alpha$ -синуклеина и его агрегацию. Некоторые из этих олигомерных форм альфа-синуклеина могут активировать нейровоспалительную реакцию и, что более важно, могут "сеять" и распространять патологический  $\alpha$ -синуклеин от клетки к клетке [6, р. 726; 69, 70]. Ряд исследователей поддерживает концепцию спирально свернутого тетрамера, в то время как другие авторы утверждают, что  $\alpha$ Syn существует преимущественно в виде неупорядоченного мономера [71, 72, 73].

В экспериментальных исследованиях на мышах, лишенных  $\alpha$ Syn, наблюдалось изменение высвобождения дофамина с уменьшением содержания его в стриатуме и ослаблением дофамин-зависимого локомоторного ответа на

амфетамин, что позволяет предположить, что  $\alpha$ Syn действует как пресинаптический, зависящий от активности регулятор нейротрансмиссии дофамина [74-76, 77]. Примечательно, что локализация  $\alpha$ Syn на конце аксона является очень динамичной, характеризуется быстрым обменом белками между соседними синапсами. Такая динамичность альфа-синуклеина частично объясняется принадлежностью к прионоподобным заболеваниям [78, 79].

По данным ряда исследований выявлено, что альфа-синуклеин отделяется от мембраны синаптических пузырьков после экзоцитоза, ведя себя как растворимый белок, который быстро диффундирует из синапса (рисунок 1) [80, 81-90].

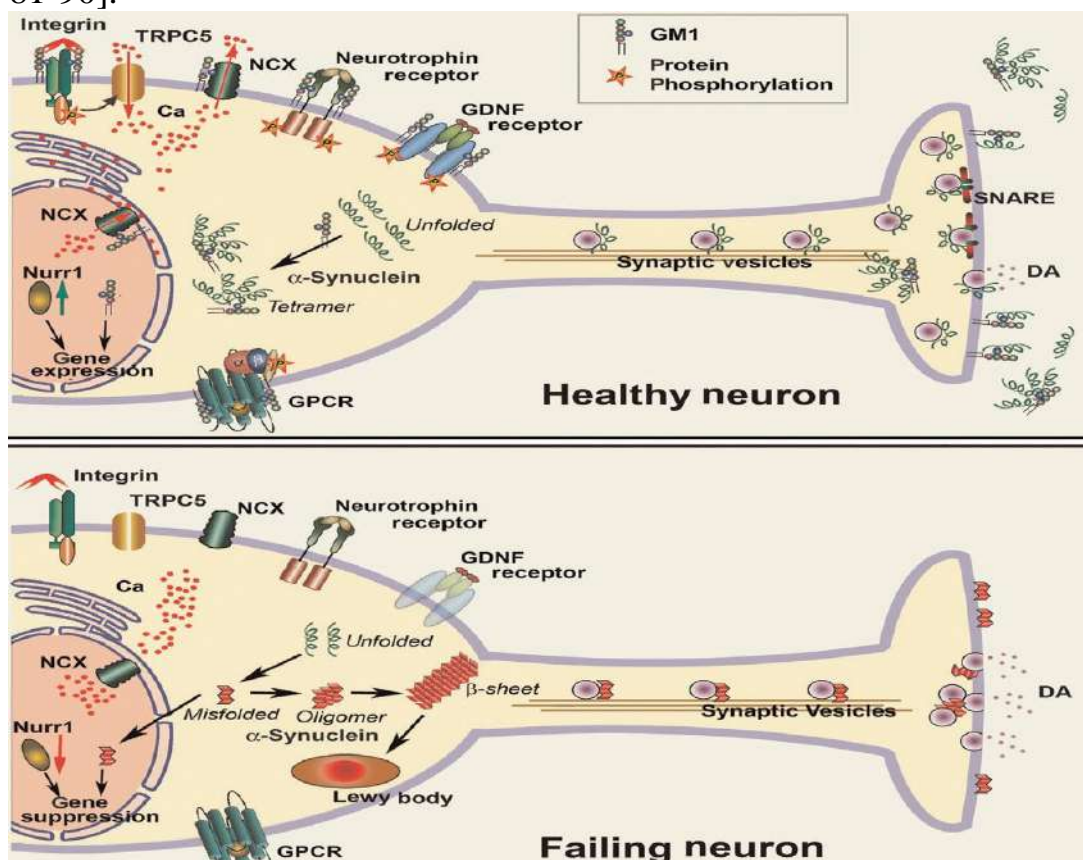


Рисунок 1 – Различные формы альфа-синуклеина в здоровых и патологически измененных нейронах

Примечание – Составлено по источнику [80, p. 435-436]

Результаты многочисленных исследований показывают роль блуждающего нерва в качестве шоссе между желудочно-кишечным трактом и нижними отделами ствола головного мозга для транзита альфа-синуклеина [56, p. 311]. Несколько исследований показали, что ваготомия и аппендэктомия потенциально могут снизить риск развития БП. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше выяснить роль желудочно-кишечной микробиоты и дисбактериоза, инфекции и воспаления в инициации агрегация альфа-синуклеина и его распространение в центральную нервную систему как патогенетический механизм развития БП [91-94, 95-98].

Верификация БП проводится по результатам патоморфологического исследования головного мозга, при котором выявляется повреждение черной субстанции. Впервые К.Н. Третьяков в 1919 г. проведя аутопсийное морфологическое исследование головного мозга, выявил патоморфологический субстрат БП – поражение черной субстанции. У больных БП в поврежденных и депигментированных структурах головного мозга наблюдались клеточные включения – тельца Леви, основным белковым компонентом которых является альфа-синуклеин [5, р. 225].

Брааком с соавт. был предложен стадийный патологический процесс развития БП, коррелировавший с клиническими стадиями заболевания. Согласно данной гипотезе нейродегенеративный процесс при БП в головном мозге проходит шесть этапов и начинается с обонятельной луковицы и обонятельного тракта, где образуется альфа-синуклеин, в последующем мигрирующий трансневральным путем в близлежащие структуры головного мозга, связанные с обонятельными луковицами. Наряду с поражением структур обонятельного анализатора, авторами было выявлено накопление агрегатов  $\alpha$ Syn в мейсснеровом и ауэрбаховом сплетениях. Таким образом, можно предположить, что процесс нейродегенерации начинается с обонятельного анализатора и кишечника, продолжаясь с вовлечением в процесс моторного ядра вагуса, что обуславливает клиническую манифестацию БП в виде гипосмии и запоров [5, р. 226; 99-102, 103, 104]. На второй стадии развивается дегенерация супрахиазматического ядра передней гипоталамической области, что клинически выражается диссомнией, эмоционально-аффективными нарушениями и болевым синдромом [38, р. 69]. Третья стадия характеризуется дегенерацией непосредственно черной субстанции, что клинически выражается депрессивным расстройством, психическими и аффективными проявлениями [105]. На четвертой стадии снижается количество нейронов черной субстанции, подвергаются дегенерации переднемедиальные отделы височной доли и область гиппокампа. На данном этапе развиваются двигательные симптомы, мнестические расстройства, утрата личностной инициативы [106]. На пятой и шестой стадиях в нейронах черной субстанции, коры головного мозга и лимбических отделов мозга появляются тельца Леви [104, р. 122].

## **1.2 Клинические проявления и диагностика болезни Паркинсона**

БП характеризуется моторными и немоторными симптомами. Моторные проявления болезни составляют брадикинезия, тремор, мышечная ригидность и нарушение постуральных рефлексов. Известно, что моторные нарушения при БП проявляются при потере почти 80% дофаминергических клеток в нигростриатальной системе. Однако, до настоящего времени не разработаны достоверные лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные методы диагностики БП. Постановка диагноза БП проводится на основании анализа клинической картины [107].

Основополагающим двигательным симптомом БП является брадикинезия в сочетании с одним из следующих симптомов: тремор покоя, мышечная ригидность и постуральная неустойчивость. Брадикинезия может вовлекать не только крупные мышечные группы, но и мелкие мышцы, например проявляться

гипомимией и микрографией. Выявить у больного БП брадикинезию не представляет трудностей, однако на начальных стадиях заболевания брадикинезия часто незаметна. По данным Gibb and Lees, брадикинезия была описана как декрементальная медлительность в инициации произвольных движений [108].

Мышечная ригидность при БП отличается своим пластическим характером повышения по типу «зубчатого колеса», при этом происходит одновременное сокращение мышц-антагонистов и агонистов. Тремор покоя чаще имеет частоту 4-6 Герц. Частота тремора при БП может варьировать. Так, в начале БП у более молодых лиц тремор может быть высокой частоты [109].

В настоящее время при БП описано три типа тремора: 1-ый тип - классический паркинсонический тремор – изолированный тремор покоя частотой 4-6 Гц или тремор покоя в сочетании с постуральным (кинетическим) тремором той же частоты; 2-ой тип - постуральный тремор большей частоты (до 9 Гц), который может преобладать над тремором покоя; 3-ий тип – преимущественно постуральный (кинетический) тремор с частотой 4-9 Гц. Тремор действия при БП подразделяется на паркинсонический тремор II и III типа и характеризуется более высокой частотой (>1,5 Гц) по сравнению с тремором покоя. Также стоит отметить, что тремор действия при БП без компонента тремора покоя (т.е. III тип) может быть единственным патогномичным симптомом при ранней БП [110].

Постуральные нарушения у больных БП складываются из комплексного нарушения походки, статики и позы. По данным Virmani и соавторов 25-60% пациентов испытывают «замораживание» движений, обычно через несколько лет после начала заболевания [111].

Целевой группой Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств (MDS) предложено разделить **раннюю стадию** БП на три стадии:

- **доклиническую** БП (нейродегенеративные процессы начались, но явных симптомов или признаков нет). Для выявления факторов риска доступны генетическое тестирование и консультирование;

- **продромальную** БП (симптомы и признаки присутствуют, но еще недостаточны для лечения и определения заболевания);

- **клиническую** БП (диагноз БП, основанный на наличии классических двигательных признаков) [112]. Симптомы на **ранней клинической стадии** включают одностороннюю легкую дрожь, некоторые трудности при ходьбе и

легкую гипомимию. Эти симптомы не сильно мешают повседневной жизни пациентов и не всегда очевидны [113]. (рисунок 2)

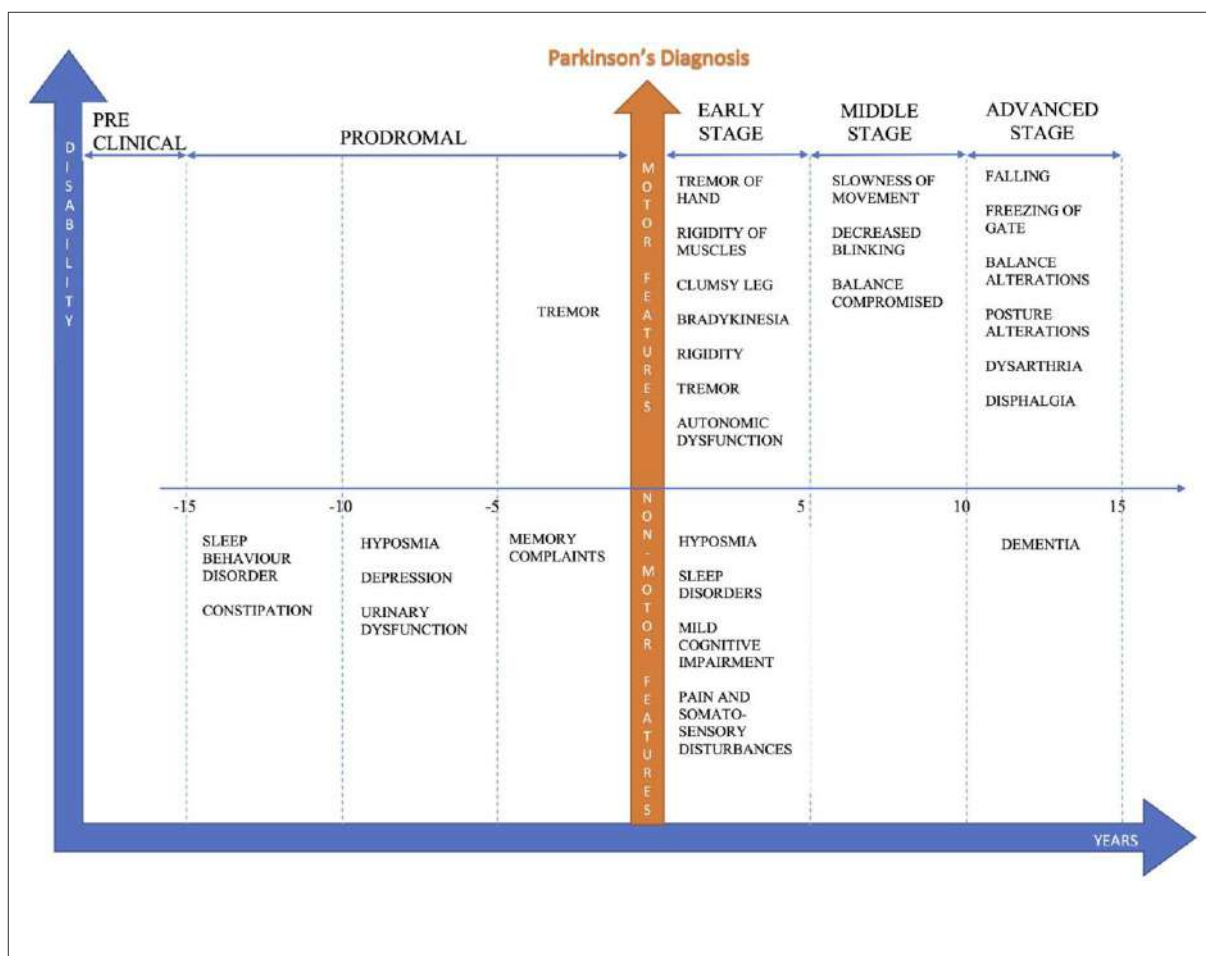


Рисунок 2 – Симптомы и стадии до и после постановки диагноза БП  
Примечание – Составлено по источнику [114].

Критерии продромальной стадии болезни Паркинсона были разработаны с расчетом вероятности продромальной стадии заболевания с использованием первичной вероятности и отношений правдоподобия, рассчитанных для каждого маркера. Факторы риска и продромальные маркеры определялись целевой группой как достоверно ассоциированные с болезнью при наличии минимум двух проспективных когортных исследований. К маркерам риска относятся: мужской пол, регулярное воздействие пестицидов, воздействие профессиональных растворителей, отказ от употребления кофеина и курения, наличие БП у родных братьев или сестер в возрасте до 50 лет или с известной генной мутацией и гиперэхогенность черной субстанции. К продромальным маркерам были отнесены: расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ), подтвержденные полисомнографией либо положительный скрининговый опросник РПБДГ со специфичностью более 80%, отклоняющаяся от нормы дофаминергическая ПЭТ/ОФЭКТ, возможный подпороговый паркинсонизм (UPDRS>3, исключая двигательный тремор), потеря обоняния, запор, чрезмерная дневная сонливость, симптоматическая



гипотензия, тяжелая эректильная дисфункция, дисфункция мочевыводящих путей и депрессия. Для клинициста, наблюдающего нового пациента, осведомленность об общих симптомах БП наиболее полезна для подтверждения предполагаемого клинического диагноза БП [ 112 p. 1603].

Вышеизложенные критерии были обновлены той же целевой группой в 2019 г., были произведены поправки имеющихся факторов риска и маркеров, а также были добавлены новые факторы риска, такие как: сахарный диабет (II тип), когнитивный дефицит, гиподинамия, низкий уровень уратов в плазме крови у мужчин. В обновленных критериях от 2019 г. было опубликовано несколько инновационных маркеров с убедительными и патофизиологически правдоподобными доказательствами, которые еще больше подтверждают концепцию продромального БП. Одним из числа тех, которые представляют особый интерес, относятся биопсия тканей: было показано, что фосфорилированный  $\alpha$ -синуклеин при биопсии кожи чувствителен (55%-100%), а также высокоспецифичен (>90%) при БП и продромальном БП [115].

В 2001 году была создана Целевая группа Общества по изучению двигательных расстройств (MDS) для разработки рейтинговых шкал при болезни Паркинсона, задачами которой являются: 1) критическая оценка существующих шкал, 2) выявление клинических проявлений, которые неадекватно оцениваются, 3) разработка рекомендаций по использованию или модификации имеющихся в настоящее время шкал. Исследования результатов оценки по шкале Хен-Яра, проведенные целевой группой MDS, доказали, что переход от одной стадии БП к другой по шкале Хен-Яра имеет клиническую значимость. Так, 1-я и 2-я стадии БП по шкале Хен-Яра соответствуют ранней БП; 3-я стадия - умеренной БП; 4-я и 5-я стадии соответствуют прогрессирующей БП [116].

Немоторные проявления БП возникают до манифестации моторных симптомов и включают в себя нарушение поведения в REM-фазу (rapid eye movement-быстрые движения глаз) сна, гипосмию, депрессию, запоры, утомляемость, аномалии цветового зрения, эректильную дисфункцию, когнитивные нарушения [117-119]. Чаще всего симптомы заболевания начинаются с одной стороны тела. Контралатеральные симптомы появляются в течение нескольких лет. У больных БП нарушается осанка, появляется сутулость [3, p. 502; 120-124]. Различные немоторные проявления заболевания могут начаться уже за 10 или более лет до постановки диагноза БП [108 p.748; 109 p.307; 110 p.30].

Гипосмия часто является одним из первых проявлений БП, а обонятельные луковицы (наряду с нижним отделом ствола мозга) считаются местами индукции патологического альфа-синуклеина, который в дальнейшем распространяется через ростральные части ствола мозга до коры головного мозга. Эти наблюдения, а также простота оценки и низкая затратность измерения обонятельной функции, способствуют большому интересу к изучению обоняния как потенциальному биомаркеру БП [125].

Пациенты с БП часто не замечают наличия дефицита обоняния. Такие результаты были получены при исследовании НМС при БП, где 72% пациентов с БП не знали о своих обонятельных нарушениях до тестирования, а в другом

исследовании 63% пациентов показали снижение количественных показателей обонятельных тестов. Эти данные подчеркивают необходимость проведения объективного тестирования для точного определения индивидуальной обонятельной функции. Оценка обонятельных способностей в клинических условиях обычно состоит из заданий на идентификацию запаха, дискриминацию запаха и пороговое определение запаха [100, p. 201].

Тестирование для выявления обонятельной дисфункции может применяться для дифференциальной диагностики идиопатической БП от таупатий (прогрессирующего надъядерного паралича, кортико-базальной дегенерации), а также от паркинсонизма недегенеративной этиологии, включая сосудистый и лекарственный паркинсонизм, сосудистый паркинсонизм и ЭТ [126].

Важно отметить, что нарушение обоняния может помочь в выявлении «преморной» стадии БП, что имеет важное значение для своевременного проведения нейропротекции и болезнь-модифицирующей терапии. Также стоит отметить выявление обонятельной дисфункции может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования заболевания. Современные данные свидетельствуют о потенциальной роли гипосмии для прогнозирования будущих когнитивных нарушений у пациентов [125 p. 528].

В настоящее время проводятся исследования по проведению клинической биопсии обонятельных луковиц и радиологических методов в качестве биомаркеров БП. Сенсорные симптомы часто встречаются при БП. Снижение или потеря обоняния выявляется по крайней мере у 80% пациентов, и это часто проявляется задолго до появления двигательных симптомов [127].

Депрессия и тревога также могут возникнуть задолго до постановки диагноза. Немоторные симптомы проявляются нарушениями вегетативной функции, нарушениями сна, когнитивными и психическими нарушениями, а также сенсорными симптомами. Депрессия и тревога являются распространенными симптомами при БП. Результаты проведенного метаанализа выявили, что одна треть пациентов имела клинически значимую депрессию, в то время как выраженная депрессия была зарегистрирована в 17% случаев. Проявления тревоги и депрессия могут быть купированы дофаминергической терапией, также возможны рецидивы при длительном клиническом течении заболевания. [128].

Вегетативная дисфункция может присутствовать у пациентов до постановки диагноза БП, проявляться при прогрессировании заболевания или быть вызвана медикаментозным лечением [129].

Ортостатическая гипотензия поражает 30-40% больных страдающих БП, и определяется как падение систолического и/или диастолического артериального давления при стоянии или наклоне головы вверх [130- 132].

Немоторные симптомы включают нарушения функции желудочно-кишечного тракта, при этом запоры являются наиболее распространенным заболеванием, встречающимся в 70-80% случаев. Пациенты также могут испытывать трудности с эвакуацией прямой кишки из-за дисфункции сфинктера прямой кишки [133-135].

Пациенты с БП часто предъявляют жалобы на нарушения контроля мочеиспускания, которые включают увеличение частоты мочеиспускания, недержание мочи. У мужчин нередко отмечается эректильная дисфункция уже на ранних стадиях БП [136, 137].

Известно, что нейродегенерация при БП влияет на анатомические структуры и центральные нейромедиаторы, участвующие в модуляции физиологического цикла сна. Полисомнографические данные показали изменения в архитектуре волн сна по сравнению с пациентами без НДЗ в качестве контрольной группы, также эти симптомы могут быть обусловлены медикаментозным лечением различных симптомов, связанных с БП [138]. Зрительные галлюцинации и иллюзии встречаются у 40% пациентов с БП, которые могут быть обусловлены приемом антипаркинсонических препаратов, однако визуальные галлюцинации также могут возникать до начала дофаминергической терапии [100, р. 203; 111, р. 6; 139-141].

На какой-либо из стадий БП у пациентов наступает ухудшение со стороны когнитивных функций и деменция. Прогрессирование деменции коррелирует с распространением нейропатологических изменений в корковых структурах головного мозга. Шестилетнее лонгитюдное исследование 141 пациента с БП со средней продолжительностью заболевания 5 лет и средним возрастом 69 лет продемонстрировало, что кумулятивный риск развития деменции увеличивается с 8,5% в первый год заболевания до почти 50% к шестому году болезни [142-145].

### **1.3 Современные методы исследования в диагностике болезни Паркинсона**

Поскольку анатомическим субстратом БП является черная субстанция, то нейровизуализация может прижизненно выявить наличие патологического процесса, даже на ранних, доклинических стадиях. К ним относят позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), протонную магнитно-резонансную спектроскопию. При проведении ПЭТ с <sup>18</sup>F-флюородопой, последний накапливается в пресинаптических дофаминергических терминалях, количество которых при БП прогрессирующе уменьшается [146-149].

Современные методы МРТ, такие как диффузно – взвешенная визуализация, спектроскопия, метод маркирования артериальных спинов (ASL – перфузия), функциональная МРТ в состоянии покоя, показывают перспективность для обнаружения и различения случаев БП от других форм паркинсонизма [66, р. 577]. Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет непосредственно визуализировать широкий спектр эндогенных соединений, таких как дофамин, гамма-аминомасляная кислота, глутамат, N-ацетиласпартат и глутатион [148, р.505;150]. Визуализация с помощью ПЭТ или ОФЭКТ диагностирует изменения в головном мозге *in vivo* на молекулярном уровне. У пациентов с БП ПЭТ и ОФЭКТ-визуализация пресинаптической дофаминергической функции показали выраженное снижение везикулярного транспортера моноамина типа 2 (VMAT2), транспортера дофамина (DAT) и L-ароматической аминокислотной декарбоксилазы (L-AAAD)[151,152-155].

Патогномоничной характеристикой БП является нарушение функции симпатической нервной системы. Снижение поглощения сердечного 123 I-метайодбензилгуанидина (123 I-МИБГ) SPECT было выявлено при исследовании пациентов с БП [156]. Используя ПЭТ-визуализацию с 18 F-флудеоокси-глюкозой (18 F-ФДГ), паттерны регионального метаболизма мозга могут быть измерены с помощью карты региональных аномалий известных специфических шаблонов заболеваний, полученных в когортах пациентов с установленным диагнозом БП. Паттерн, связанный с БП, характеризовался повышенной активностью в базальных ганглиях, мосту и мозжечке с одновременным снижением метаболизма глюкозы в премоторной, моторной и задней теменной коре. Несмотря на значительные доказательства эффективности нейровизуализации при оценке пациентов с БП, ни один из доступных в настоящее время методов нейровизуализации не может быть рекомендован как рутинный метод в диагностике БП [157-159].

Исследования показали, что большинство пациентов с болезнью Паркинсона имеют аномальную ультразвуковую гиперэхогенность черной субстанции. Транскраниальное ультразвуковое сканирование головного мозга выявляет гиперэхогенный сигнал от черной субстанции в 90% больных БП с 3-4 стадией заболевания. Данные оригинальных исследований и метаанализа продемонстрировали более широкую гиперэхогенную зону в черной субстанции больных с идиопатической БП [160, 161]. Возможной причиной данного феномена может быть отложение железа в среднем мозге [162], из-за изменения метаболизма железа [163,164], мутации в белках участвующих в метаболизме железа, нейровоспалительные процессы, такие как активация микроглии и глиоз. Фондом Майкла Джей Фокса был создан консорциум, который работает над разработкой ПЭТ-трейсера, обладающего высоким сродством и специфичностью к агрегированной форме  $\alpha$ -syn. Прижизненная визуализация  $\alpha$ -syn в головном мозге затруднена относительно небольшим размером телец Леви и нейритов в сочетании с низким разрешением большинства ПЭТ-сканеров. Таким образом, за 20 лет, прошедших с момента выявления  $\alpha$ -syn, был достигнут значительный прогресс в определении полезности  $\alpha$ -syn в качестве диагностического и все более прогностического биомаркера болезни Паркинсона [165].

#### **1.4 Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона**

Известно, что  $\alpha$ -syn генетически и патогенетически обуславливает развитие БП. В связи с этим, в настоящее время альфа-синуклеин рассматривается как перспективный кандидат в биомаркеры БП [67, p. 124; 72, p. 253; 166].

Для выявления общего  $\alpha$ -syn, его олигомерных и фосфорилированных патологических изоформ в спинномозговой жидкости (СМЖ), плазме и слюне используются методы иммуноферментного анализа (ИФА), вестерн-блот, масс-спектрометрия или анализ Luminex [167].

Идентификация олигомеризации  $\alpha$ -syn может способствовать ранней диагностике БП, т.к. олигомеризация  $\alpha$ -syn предшествует гибели нейронов при

БП. Результаты многочисленных исследований выявили, что  $\alpha$ -syn может откладываться в периферических тканях до или одновременно с его накоплением в головном мозге. В последующем это послужило основанием для проведения новых исследований, направленных на выявление агрегатов  $\alpha$ -syn в периферических тканях, наиболее удобных для биопсии в рутинных клинических условиях. Белок  $\alpha$ -Syn может быть обнаружен в СМЖ, в связи с этим количественная оценка  $\alpha$ -syn в СМЖ стала широко используемым методом в исследовании биомаркеров БП. В исследовании проведенном Shahnawaz с соавторами были опубликованы результаты иммунохимических методов измерения общего  $\alpha$ -syn в СМЖ, где авторы подчеркнули важность использования общих эталонных образцов СМЖ для минимизации расхождений и стандартизации результатов [168]. Исследования СМЖ для определения  $\alpha$ -syn в дальнейшем были расширены изучением различных вариантов  $\alpha$ -syn в ликворе. В ходе исследований были выявлены различия между пациентами с БП и здоровыми лицами в уровнях фосфорилированного  $\alpha$ -syn, в то время как не было обнаружено различия уровня мономеров  $\alpha$ -syn. Обнаружение различных форм  $\alpha$ -syn, таких как pS129  $\alpha$ -syn (фосфорилированный на серине 129) имеют важную роль для чувствительности и специфичности диагностики БП. При этом обнаружена отрицательная корреляционная связь между содержанием t  $\alpha$ -syn (total-общий) и когнитивных функций в то время как pS129  $\alpha$ -syn положительно коррелировал с тяжестью заболевания, однако ряд исследователей не выявили существенных корреляций [169].

Вышеизложенные исследования показали, что оценка различных форм  $\alpha$ -syn в ликворе может рассматриваться как метод помогающий в идентификации биомаркеров БП. Результаты многочисленных исследований выявили значительные различия в измеренных уровнях  $\alpha$ -syn, это может объясняться несколькими факторами, включая технические причины, такие как обработка образцов ликвора, а также случайное загрязнение крови в ликворе во время люмбальной пункции. Учитывая высокую концентрацию  $\alpha$ -syn в крови, это может привести к завышению измеренных уровней  $\alpha$ -syn в ликворе. Кроме того, различные методы количественной оценки  $\alpha$ -syn могут быть причиной различий между исследованиями [170].

В настоящее время разработаны новые методы обнаружения белковых агрегатов в биологических жидкостях, такие как индуцированная вибрацией конверсия в режиме реального времени (RT-QuIC) и циклическая амплификация неправильного свертывания белка (PMCA). Эти методы направлены на обнаружение различных белковых агрегатов и основываются на способности амилоидного посева неправильно свернутых фибрилл индуцировать рекомбинантный нативный  $\alpha$ -syn агрегироваться в сигнал. В первоначальном исследовании RT-QuIC использовалась для определения агрегации  $\alpha$ -syn в ликворе больных БП и здоровых лиц и продемонстрировали высокую чувствительность (90%) и специфичность почти в 100%, в последующих исследованиях время анализа RT-QuIC было сокращено и чувствительность диагностики возросла до 93% при исследовании пациентов с БП и здоровых лиц [68, p. 8; 174].

Shahnawaz и соавторы использовали РМСА для измерения посевной активности  $\alpha$ -syn в ликворе пациентов с БП и контрольной группы, состоящей из пациентов с болезнью Альцгеймера и другими нейродегенеративными заболеваниями или неврологическими расстройствами, исключая ДТЛ и МСА. Анализ показал чувствительность 88% и специфичность 94% и выявил отрицательную корреляцию со стадией Хен-Яра у пациентов с БП, что указывает на связь данного потенциального диагностического биомаркера с прогрессированием заболевания и фенотипической тяжестью [171].

В своем исследовании Mollenhauer и соавторы провели лонгитюдное исследование когорты пациентов с болезнью Паркинсона De Novo (DeNoPa), состоящей из пациентов с БП, не принимавших лекарства и здоровых людей соответствующего возраста. Используя две различные системы ИФА, авторы выявили значительное снижение  $\alpha$ -syn в СМЖ у пациентов с БП de novo по сравнению со здоровыми контрольными группами. Другая группа оценивала уровень  $\alpha$ -syn в ликворе у пациентов с ранней стадией БП не принимавших дофаминергическую терапию и здоровых контрольных групп из когорты Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI), демонстрируя значительное снижение  $\alpha$ -syn в ликворе у пациентов с БП по сравнению со здоровыми контрольными группами. Многофакторный регрессионный анализ показал корреляцию снижения уровня  $\alpha$ -syn в ликворе с увеличением двигательной тяжести. Данное исследование подтвердило два посевных анализа: RT-QuIC и РМСА для измерения олигомерного  $\alpha$ -syn в ликворе пациентов с БП и здоровых контрольных групп и свидетельствовало о надежности, воспроизводимости данных методов исследования для получения высокоточных результатов при диагностике БП [172].

В целом эти исследования демонстрируют многообещающий потенциал двух анализов агрегации посевов для революционной диагностики БП. Помимо поперечных исследований было проведено несколько лонгитюдных исследований на различных когортах для оценки способности  $\alpha$ -syn в СМЖ использоваться в качестве маркера прогрессирования БП. Маркеры прогрессирования особенно важны, учитывая значительную вариабельность прогрессирования заболевания у отдельных пациентов и важность установления тяжести функционального снижения. Снижение  $\alpha$ -syn в ликворе отражает либо увеличение внутриклеточной агрегации  $\alpha$ -syn, дегенерацию нейронов, высвобождающих  $\alpha$ -syn либо снижение скорости экспрессии гена SNCA в ответ на снижение экзоцитоза  $\alpha$ -syn, вызванного БП-ассоциированной клеточной сигнализацией. Полученные результаты продемонстрировали, что  $\alpha$ -syn в ликворе как единое лабораторное значение может служить информативным диагностическим и прогностическим маркером БП [173].

В нескольких исследованиях использовалась когорта из исследования DATATOR (Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism), которое представляет собой плацебо-контролируемое клиническое исследование с участием пациентов с ранним БП. В данном исследовании пациенты, не получающие медикаментозное лечение с ранней стадией БП были включены в исследование и рандомизированы для лечения: 1) активным депренилом; 2)

активным токоферолом; 3) активными депренилом и токоферолом или 4) плацебо. Были получены исходные данные, после чего пациенты были экстенсивно охарактеризованы с регулярными интервалами в течение 2 лет до конечной точки, отмеченной необходимостью заместительной терапии дофамином [79, p. 10].

В одном исследовании связь между тяжестью и прогрессированием заболевания  $\alpha$ -syn и БП оценивалась путем обследования более 300 пациентов из когорты DATATOR и наблюдения за ними в течение восьми лет. Дизайн исследования состоял из двух фаз: 1-ая фаза охватывала продолжительность от начала и до конца исследования; 2-ая фаза составила период от начала терапии леводопой и до конца исследования. Уровень  $\alpha$ -syn в ликворе значительно прогнозировал прогрессирование когнитивных симптомов в течение 2-ой фазы, но не в течение 1-ой фазы. При этом было отмечено значительное снижение уровня  $\alpha$ -syn в течение двух лет наблюдения у пациентов с БП. Majbour и соавторы (2016) изучили содержание различных форм  $\alpha$ -syn, таких как олигомерный, pS129 и общий  $\alpha$ -syn в ликворе пациентов из когорты DATATOR. Интересно, что в течение двух лет наблюдения в исследовании DATATOR наблюдалось значительное увеличение олигомерного и общего уровней  $\alpha$ -syn. Однако наблюдалось продольное снижение уровней pS129- $\alpha$ -syn. Данные результаты свидетельствуют о том, что оценка специфических форм  $\alpha$ -syn относительно общего  $\alpha$ -syn может быть полезна в качестве биомаркера прогрессирования БП [174].

Несмотря на преимущества биомаркеров СМЖ, основным недостатком является то, что ликвор не так легко доступен в большинстве клинических условий, в то время как сбор крови считается менее инвазивным и, следовательно, предпочтительным для рутинного мониторинга. Несколько достижений произошло в изучении уровней  $\alpha$ -syn в крови, концептуально включая сыворотку, плазму или клеточные компартменты. В большом количестве исследований оценивались уровни общего  $\alpha$ -syn в сыворотке и плазме крови в качестве потенциального биомаркера БП. В первоначальном исследовании сообщалось о повышении уровня  $\alpha$ -syn в плазме крови пациентов с БП по сравнению со здоровыми контрольными группами. Однако последующие исследования показали, что уровни общего  $\alpha$ -syn либо увеличиваются, либо снижаются, либо существенно не отличаются между сравниваемыми группами [175].

С целью дифференциальной диагностики БП от других видов синуклеинопатий, ряд зарубежных ученых начали исследовать периферические ткани, такие как слюнные железы, слизистая оболочка кишечника на наличие альфа-синукленина. В результате данных исследований аналогичных тканей были получены неоднородные результаты. Возможно это связано с различиями в подготовке образцов, методе анализа, в связи с этим необходимы унифицированные подходы и стандартизация диагностики. При выполнении этих условий возрастет воспроизводимость исследований в независимых лабораториях [91, p. 1568; 103, p. 198; 176].

В настоящее время учеными разных стран активно исследуются иммуногистохимические методы исследований биоптатов из сигмовидной кишки, кожи, подчелюстных слюнных желез для выявления  $\alpha$ -syn для прижизненной диагностики БП. Выявленный в результате многочисленных исследований альфа-синуклеин может достоверно рассматриваться в качестве биологического маркера заболеваний. Вызывает определенные сложности гистологическая дифференцировка патологического и нормального периферического  $\alpha$ -syn в биоптатах. Эти трудности возможно обусловлены различными методологиями исследований (вид исследования, критерии включения и исключения), различная локализация места и глубины биопсии, среды для хранения материала, применение неспецифических антител, а также игнорирование методов слепой репликации в независимых лабораторий [177, 178].

При поддержке Фонда Майкла Джей Фокса Fox Foundation for Parkinson's Research с 2013 года по настоящее время продолжается крупное мультицентровое исследование по выявлению  $\alpha$ Syn в периферических тканях для дальнейшей разработки унифицированных методов выявления альфа-синуклеина в периферических тканях [5, p. 225].

Основывающиеся на гипотезе Браака исследования были проведены Beach с соавторами, которые провели иммуногистохимический анализ образцов обонятельных луковиц от умерших пациентов с БП с использованием антител против pS129- $\alpha$ -syn. У 55 пациентов из 58 образцы показали положительное окрашивание с 95%-ной чувствительностью и 91%-ной специфичностью по сравнению с соответствующими возрасту умершими контрольными группами без БП в 55 случаях из 58. При проведении иммуногистохимического анализа общего  $\alpha$ -syn в образцах обонятельного эпителия пациентов с БП, пациентов без БП с гипосмией, пациентов без БП с аносмией и здоровых лиц показал практически одинаковый уровень экспрессии  $\alpha$ -syn и распределение по различным группам. По результатам исследования окрашивание pS129- $\alpha$ -syn было выявлено зарегистрировано в обонятельном эпителии шести из восьми пациентов с БП и не было выявлено у здоровых лиц в контрольной группе. Данный факт позволяет предположить, что pS129- $\alpha$ -syn в обонятельной луковице может служить средством диагностики БП [177, p. 133].

В пилотном исследовании изучалось наличие патологического  $\alpha$ -syn в биоптатах слюнных желез пациентов с БП по сравнению со здоровыми контрольными группами, сопоставимыми по возрасту. Иммуногистохимический анализ показал наличие общего  $\alpha$ -syn у двух из трех пациентов с БП. У здоровых исследуемых из контрольной группы альфа-синуклеин в биоптате слюнных желез не был выявлен. Таким образом, обнаружение pS129- $\alpha$ -syn в обонятельной слизистой оболочке, по-видимому, является более точным биомаркером для БП, чем общая экспрессия  $\alpha$ -syn. Слюнотечение и гипосаливация наблюдается на ранних стадиях БП, что позволяет предположить вовлеченность вегетативных волокон в слюнных железах [106, p. 710].



Ретроспективное аутопсийное исследование поднижнечелюстной железы, проведенное у пациентов с БП по сравнению с контрольными лицами без БП, показало наличие  $\alpha$ -syn у 100% пациентов с БП и его отсутствие у контрольных лиц. Аналогично, иммуногистохимический анализ pS129- $\alpha$ -syn у пациентов с БП по сравнению со здоровыми исследуемыми из группы контроля, сопоставимым по возрасту выявил наличие  $\alpha$ -syn у всех пациентов с БП, но не в контроле [71, p. 65; 177, p. 135]

В нескольких пилотных исследованиях была проанализирована иммунореактивность pS129- $\alpha$ -syn в нервных волокнах, полученных из биопсии слюнных желез пациентов с БП и здоровых контрольных групп. Было обнаружено что pS129- $\alpha$ -syn наблюдался у пяти из семи пациентов с БП, у контрольной группы pS129- $\alpha$ -syn выявлен не был. Данные результаты исследования позволяют рекомендовать данный тест по выявлению  $\alpha$ -syn в биоптатах подчелюстных желез в качестве диагностического исследования БП [69, p. 4; 178, p. 189].

Наличие запора у 60% пациентов с БП подтолкнуло исследователей к пониманию роли изучения роли энтерической нервной системы в развитии БП с помощью биопсии толстой кишки. Французскими учеными Derkinderen и соавторами были впервые проведены прижизненные исследования для выявления  $\alpha$ -syn в толстом кишечнике в 2008г. Ими было обнаружено наличие фосфорилированного  $\alpha$ -syn в тирозин-гидроксилаза-положительных нейрональных волокнах расположенных в ростокаудальном направлении мейсснеровского сплетения. Аналогичные результаты по локализации нервных волокон были получены при аутопсии пациентов страдавших БП. При проведении статистической обработки полученных результатов Derkinderen и соавт. выявили сильную положительную взаимосвязь количественных показателей альфа-синуклеина и моторных проявлений по оценке шкалы UPDRS (III), однако не обнаружено связи уровня содержания альфа-синуклеина с длительностью заболевания [179].

Lebouvier и соавторы провели иммуногистохимический анализ восходящей и нисходящей ободочной кишки пациентов с БП по сравнению со здоровыми контрольными группами, используя антитела против pS129  $\alpha$ -syn. У 72% пациентов с БП наблюдалось положительное окрашивание на  $\alpha$ -syn pS129 и наличие телец Леви, чего не было выявлено среди лиц контрольной группы. Кроме того, в пилотном исследовании был проведен иммуногистохимический анализ образцов биопсии толстой кишки, полученных от пациентов с БП за два-пять лет до начала БП, а также здоровых контрольных групп с использованием антител против  $\alpha$ -syn. При этом, в 100% случаев БП было выявлено наличие  $\alpha$ -syn, в то время как у лиц контрольной группы  $\alpha$ -syn выявлен не был. Это позволяет предположить, что обнаружение  $\alpha$ -syn в биоптате слизистой оболочки толстой кишки может быть биомаркером премоторной стадии БП [180].

Однако более поздние исследования дали противоречивые результаты. Antunes и соавт. продемонстрировали отсутствие разницы в окрашивании  $\alpha$ -syn биоптатов правой и левой толстой кишки пациентов с идиопатическим БП и здоровых контрольных групп [91, p. 1569]. Аналогично, Chung и соавт. не

наблюдали различий в иммунореактивности  $\alpha$ -syn в тканях слизистой оболочки желудка и толстой кишки, полученных от пациентов с БП и здоровых контрольных групп [176, p.2129; 179, p.245].

При проведении биопсии сигмовидной кишки у пациентов с ранними немоторными проявлениями БП Shannon и соавт выявили похожие результаты с детекцией альфа-синуклеина. Различные показатели количественного содержания альфа-синуклеина у независимых исследователей может объясняться неспецифичными антителами для патологических форм белка альфа-синуклеина [166, p. 3].

Dabby с соавт. в 2006 году проводили научное исследование с изучением состояния автономных нервных волокон при БП и изучали биоптаты кожи 22 пациентов с БП и 19 здоровых людей из контрольной группы. В данном случае кожная биопсия проводилась на уровне выше 10 см от латеральной лодыжки. Для изучения поврежденных нервных волокон использовался панаксональный маркер PGP 9.5. В результате этого исследования у 20 (90,9%) пациентов с БП была выявлена потеря автономных нервных волокон [181].

Группа итальянских ученых под руководством Nolano в 2008 году исследовали биоптаты кожи из кончиков пальцев, бедра и дистальных частей ног 18 пациентов с БП и 30 здоровых людей с определением периферических сенсорных нервов. Результаты исследования во всех случаях БП выявили потерю свободных и инкапсулированных нервных окончаний [182].

Последующие исследования были расширены за счет изучения денервации нервных волокон при БП, а также и за счет исследования биоптата кожи на предмет наличия патологического белка альфа-синуклеина. Так, японские ученые под руководством Miki (2010 год) одними из первых представили результаты исследования, посвященного выявлению альфа-синуклеина в коже пациентов. Данные научные работы были начаты после впечатляющих результатов ИГХ-исследований, направленных на выявление патологического белка альфа-синуклеина в аутопсийном материале кожи пациентов с БП, проведенных Ikemura с соавт. В своей работе Miki с соавт. исследовали кожу 20 пациентов с БП, при этом биоптаты кожи были взяты из кожи груди и кожи дистального отдела нижней конечности. В аналогичных исследованиях биопсия кожи включала в себя эпидермис подслизистого слоя дермы выбранной анатомической области. В результате фосфорилированный альфа-синуклеин был обнаружен только у 2 из 20 пациентов. Далее было проведено ретроспективное исследование аутопсийных образцов кожи брюшной полости 142 пациентов с БП, при этом альфа-синуклеин накапливался в 70% случаев. Столь значительная разница между аутопсией и биопсией объяснялась различиями в местах взятия образцов тканей, размерах исследуемого биоптата кожи и количестве исследованных срезов. Также, низкий процент выявляемости альфа-синуклеина в биопсийных образцах может быть связан с денервацией периферических вегетативных нервов в коже пациентов с БП [183].

Гарвардские ученые под руководством Wang в 2013 году исследовали биоптаты кожи из проксимальной части бедра и дистальной части нижней конечности 20 пациентов с БП и 14 здоровых лиц. В результате исследования,

накопления альфа-синуклеина было обнаружено у всех 20 пациентов с БП. Локализация отложений альфа-синуклеина отмечалась в вегетативных нервных волокнах по всему дермальному слою и не была обнаружена в ноцицептивных сенсорных волокнах (внутриэпидермальных волокнах). Больше отложение альфа-синуклеина и более высокие коэффициенты альфа-синуклеина присутствовали в нервных волокнах, окружающих потовые железы и иннервирующих мышцы, выпрямляющие волосы пациентов с БП [67, p. 122].

Под руководством R. Freeman были получены результаты прижизненной кожной биопсии у пациентов, страдающих БП. Ими была проведена биопсия кожи латеральных поверхностей верхней и нижней конечности. По итогам исследования патологический белок  $\alpha$ Syn был выявлен более чем в 90% случаев в отличие от контрольной группы. При этом, кожная биопсия по выявлению  $\alpha$ Syn из области задней поверхности шеи, груди, живота и спины показали неоднородные результаты: в ряде случаев  $\alpha$ Syn был выявлен, в других – отсутствовал. По мнению авторов, подобные результаты можно объяснить неравномерной утратой кожных вегетативных нервов, накапливающих в себе  $\alpha$ Syn. В связи с тем, что пациенты с БП страдают вегетативной дисфункцией в виде повышенного или пониженного потоотделения, возможно данные симптомы отражают патологические изменения в кожных нервах [184].

Группа итальянских ученых под руководством Donadio опубликовала результаты исследований с участием 21 пациента с БП, 20 пациентов с атипичным паркинсонизмом и 30 здоровых лиц без нейродегенеративных заболеваний. В данном исследовании биоптаты кожи были получены из паравертебральной области на уровне 8-го шейного позвонка, бедра и дистальной части нижней конечности. Отложения альфа-синуклеина было обнаружено в 100% случаях БП в образцах кожи, полученных из области шеи. В биоптатах кожи из области бедра и дистальной части нижней конечности альфа-синуклеин был обнаружен в 52 и 24% случаях соответственно. У пациентов с атипичным паркинсонизмом и у здоровых людей скоплений альфа-синуклеина выявлено не было ни в одном случае. Альфа-синуклеин был обнаружен в субэпидермальном сплетении или вокруг волосяных фолликулов, напротив в эпидермальных нервных волокнах аномальных отложений выявлено не было [6, p. 727].

В 2016 году были опубликованы результаты дальнейших исследований Donadio и соавт. с участием 16 пациентов с БП, 14 пациентов с синдромом ортостатической гипотензии и 15 здоровых лиц. Локализация биопсии была подобной исследованию 2014 года. У пациентов с БП наблюдался значительный проксимально-дистальный градиент в виде снижения накопления альфа-синуклеина по направлению от проксимальных сегментов тела к дистальным участкам. Биоптаты кожи из шейного отдела позвоночника продемонстрировали большую выраженность накопления альфа-синуклеина по сравнению с образцами кожи, взятыми из бедра и дистальных отделов нижней конечности. Однако у пациентов с синдромом ортостатической гипотензии наблюдались равномерные отложения альфа-синуклеина, вне зависимости от локализации кожной биопсии [6, p. 725; 185].

Группа немецких ученых под руководством Doppler провели ряд исследований с разными выборками пациентов. В 2014 году авторами были опубликованы результаты исследования с участием 31 пациента с БП и 35 здоровых лиц. Биопсия кожи проводилась в паравертебральной области 12-го грудного позвонка, проксимальной и дистальной части нижней конечности и указательного пальца. При этом, накопления альфа-синуклеина были обнаружены в 51,6% случаев; среди лиц контрольной группы отложений альфа-синуклеина выявлено не было. Локализация отложений альфа-синуклеина выглядела следующим образом: большинство отложений было локализовано в мелких вегетативных волокнах, иннервирующих кровеносные сосуды (n=8), потовые железы (n=4) и мышцы, выпрямляющие волосы (n=4). Также отложения альфа-синуклеина были выявлены в пучках кожных нервов (n=2), соматосенсорных волокнах субэпидермального сплетения и дермальных сосочков (n=4), во внутриэпидермальных нервных волокнах (n=2). В миелиновых волокнах отложений фосфорилированного альфа-синуклеина не отмечалось. В вегетативных волокнах отложения фосфорилированного альфа-синуклеина были обнаружены у пациентов на всех стадиях заболевания, в то время как четыре пациента с поражением соматосенсорных волокон находились на более поздних стадиях заболевания (3-я и 4-я стадии по шкале Хен-Яра) [64, p. 1689].

В 2015 году было опубликовано исследование Doppler с соавт., где участвовало 30 пациентов с БП, 15 пациентов с различными таупатиями, 12 пациентов с мультисистемной атрофией и 39 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Кожные биоптаты были получены из паравертебральной области в области 12-го грудного позвонка, проксимальной и дистальной части нижней конечности, однако размер биоптата составил 5 мм в отличие от 3 мм в предыдущем исследовании. При этом, альфа-синуклеин был обнаружен в 67% случаях с МСА и БП. В случаях таупатий и в контрольной группе альфа-синуклеин выявлен не был. Отмечается, что у пациентов с БП альфа-синуклеин был наиболее сконцентрирован в вегетативных волокнах, тогда как при МСА - в немиелинизированных соматосенсорных волокнах [186].

В 2017 году были опубликованы результаты исследования под руководством Doppler, где приняли участие 18 пациентов с расстройством поведения в фазе REM-сна – rapid eye movement, 25 пациентов с ранней стадией БП. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Биопсия кожи проводилась в паравертебральных зонах в области 7-го шейного и 12-го грудного позвонков, проксимальных и дистальных отделов нижней конечности. Таким образом, было получено 4 образца кожи от одного исследованного. Альфа-синуклеин был выявлен в кожных нервных волокнах в 55,6% случаях с расстройством поведения в фазе REM-сна; в 69,2% в группе пациентов с БП; в 91,7% случаев БП 2 стадии. У лиц контрольной группы отложений альфа-синуклеина не было выявлено ни в одном из 20 образцов. Большинство альфа-синуклеин-позитивных кожных нервных волокон были вегетативными волокнами вокруг кровеносных сосудов (6 пациентов с расстройством поведения в фазе REM-сна, 18 пациентов с БП); мышц, выпрямляющих волосы (1 пациент

с расстройством поведения в фазе REM-сна, 4 пациента с БП) и потовых желез (2 пациента с расстройством поведения в фазе REM-сна, 6 пациентов с БП) [187].

Продолжением работы немецких ученых стало исследование, проведенное Zange, целью которого было исследование дифференциации БП от МСА на основании результатов иммуногистохимического анализа биоптатов кожи исследованных лиц. В данное исследование были включены 10 пациентов с БП, 10 пациентов с МСА и 6 пациентов с ЭТ. Биоптат был получен из кожи с вентральной поверхности предплечья. При этом было выявлено, что в группе пациентов с БП фосфорилированный альфа-синуклеин накапливался в нервных волокнах, иннервирующих вегетативные структуры кожи: потовые железы (n=7), мышцы выпрямляющие волосы (n=8), артериальные сосуды. В то же время кожные нервные волокна пациентов с МСА не содержали альфа-синуклеин [76, p. 10].

Наименьшую выборку пациентов исследовали испанские ученые под руководством Navarro-Otano: 6 пациентов с БП и 6 здоровых лиц. Биопсия кожи проводилась в области проксимальных отделов нижней конечности. При этом отложений альфа-синуклеина не удалось обнаружить ни в одном случае основной и контрольной групп. Результаты данного исследования позволяют предположить, что вегетативная иннервация кожи у пациентов с БП снижена [188].

В 2018 году были опубликованы результаты исследования швейцарских ученых под руководством Melli, где были исследованы 19 пациентов с БП, 13 пациентов с атипичным паркинсонизмом и 17 здоровых лиц из контрольной группы. Биоптаты кожи были получены из паравертбральной области 8-го шейного позвонка, бедра и дистального отдела нижней конечности. Из каждого участка биопсии было получено по 2 образца. Результаты иммуногистохимического анализа на выявление альфа-синуклеина продемонстрировали 56% чувствительности и 100% специфичности теста относительно контрольной группы. Было выявлено, что альфа-синуклеин у пациентов с БП накапливался в нервных волокнах, иннервирующих вегетативные структуры кожи; потовых железах; мышцах, выпрямляющих волосы; артериальных сосудах [189].

Рядом зарубежных исследователей было продолжено изучение кожных биоптатов, в исследовании итальянских ученых Antelmi и соавторов было выявлено отложение патологического  $\alpha$ Syn в нервных окончаниях эпидермиса в 75% случаев пациентов с идиопатическим расстройством поведения REM-сна. Авторы сделали заключение что биопсия кожи может рассматриваться в качестве относительно безопасного и чувствительного метода диагностики в продромальной стадии всех видов синуклеинопатий [176, p. 2129].

Doppler и соавтор. было проведен иммуногистохимический анализ дермальных биоптатов с использованием антител против общего  $\alpha$ -syn пациентов с БП и исследуемых контрольных групп. В результате было выявлено повышенное окрашивание  $\alpha$ -syn в биоптатах у пациентов с БП по сравнению с лицами из группы контроля. При исследовании посмертных образцов кожи умерших пациентов с БП и лиц контрольной группы с выявлением общей

экспрессию  $\alpha$ -syn, было выявлено интенсивное окрашивание  $\alpha$ -syn в кожных образцах брюшной полости и скальпа пациентов с БП по сравнению с контрольной группой [64, p. 1689].

Схожие с вышеизложенными результатами исследования выводы были получены при определении pS129- $\alpha$ -syn в нервных окончаниях кожи пациентов с идиопатической БП и лиц контрольной группы состоящей из здоровых лиц и лиц с предполагаемой БП. Иммуногистохимическое исследование выявило наличие pS129- $\alpha$ -syn у всех пациентов с идиопатической БП, в то время как у пациентов с предполагаемой БП и у лиц контрольной группы не было выявлено. Однако, в при дальнейшем исследовании, этими же учеными было проведено на другой выборке пациентов с БП, отложения pS129  $\alpha$ -syn присутствовали у 16 пациентов из 31. У здоровых лиц pS129  $\alpha$ -syn не был обнаружен [190].

В последующем все исследования проведенные с применением иммуногистохимического анализа для выявления альфа-синуклеина в коже были выполнены на образцах тканей, полностью фиксированных формалином и имбибированных в парафин. Данная методика фиксации и хранения биоптатов экономична и доступна в общеклинических условиях. Наряду с большими преимуществами эта методика фиксации в формалине имеет свои недостатки. Малые размеры биоптатов не пригодны для фиксации в формалине, так как они имеют меньшую чувствительность к иммуногистохимическому методу [4, p. 158; 5, p. 226; 176, p. 2130; 183, p. 358; 186, p. 538; 189, p. 1398].

Таким образом, подытоживая вышеизложенные исследования, можно сделать вывод о том, что все исследования направленные на выявление патологического белка  $\alpha$ -syn в прижизненной диагностике, обобщили ряд выводов. Одним из выводов явилось то, что количественный показатель патологического альфа-синуклеина обнаруженный в биоптатах кожи показал высокую специфичность и чувствительность в качестве диагностического теста. Как известно, высокая специфичность наиболее важна для диагностической ценности биомаркера в особенности на ранних стадиях заболевания, до манифестации двигательных симптомов БП. Таким образом, биопсия кожи пациентов с БП для определения альфа-синуклеина, является легким, легковоспроизводимым и минимально инвазивным способом диагностики по сравнению способов получения образцов из других периферических тканей.

В настоящее время вопрос изучения биомаркеров БП является актуальной проблемой современной клинической неврологии. Привлекательность альфа-синуклеина как потенциального биомаркера БП очевидна из большого количества проведенных исследований. Его патологическое накопление как вследствие цитотоксического, так и защитного (устранение поврежденных клеточных компонентов) механизмов тесно связано с дегенеративным процессом [68, p. 4].

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

Данная научная работа выполнена в рамках внутривузовского финансирования научно-технического проекта «Определение содержания патологических белков в биоптате кожи пациентов с нейродегенеративными заболеваниями с целью разработки алгоритма дифференциальной диагностики с клинически схожими заболеваниями». Номер госрегистрации: 0113РКИ0244 от 29.05.2019 г.

Участие пациентов в исследовании соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Было получено заключение локальной биоэтической комиссии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова за №6 от 20.06.2022 г. Дизайн исследования: одномоментное поперечное исследование. Для проведения данного поперечного исследования была использована сплошная выборка - пациенты с диагнозом «Болезнь Паркинсона», состоящие на диспансерном учете в городских поликлиниках.

*Критерии включения в исследование.* В основную группу были включены лица с болезнью Паркинсона в возрасте старше 18 лет.

*В контрольную группу* вошли относительно здоровые лица старше 18 лет без нейродегенеративных заболеваний в анамнезе.

*Критерии исключения из исследования.* Из основной группы исключались лица, страдающие другими неврологическими заболеваниями; с суб- и декомпенсированной соматической патологией; больные инфекционными и онкологическими заболеваниями; больные с заболеваниями крови и кроветворных органов; беременные; лица младше 18 лет.

*Из контрольной группы исключались* лица, страдающие хроническими заболеваниями нервной системы и тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации; больные инфекционными и онкологическими заболеваниями; больные с заболеваниями крови и кроветворных органов; беременные; лица младше 18 лет.

На начало исследования, в 2018 году, в городе Актобе по данным РЦРЗ на диспансерном учете в городских поликлиниках состояло 188 пациентов с диагнозом G20 «Болезнь Паркинсона». По направлению неврологов городских поликлиник г. Актобе нами было осмотрено 169 пациентов с направительным диагнозом «Болезнь Паркинсона». Диагноз «Болезнь Паркинсона» был выставлен на основании критериев «United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank» [117, p. 182] (Приложение Б) и диагностических критериев MDS (Movement Disorder Society) 2015г. [119, p. 1596] (Приложение В).

В результате клинический диагноз БП, согласно вышеуказанным критериям, был подтвержден у 125 пациентов, из них 50 мужчин и 75 женщин. Средний возраст больных БП составил  $63,73 \pm 9,10$  лет. Давность заболевания -  $3,72 \pm 3,63$  лет.

Пациенты с другими, клинически схожими, заболеваниями составили 44 человека. Таким образом, диагноз «Эссенциальный тремор» был выставлен 34 пациентам; сосудистый паркинсонизм был выявлен у 8 пациентов;

прогрессирующий надъядерный паралич был выявлен у одного пациента; деменция с тельцами Леви также была выявлена у одного пациента. В связи с этим данные пациенты не были включены в исследования.

У всех пациентов с БП (n=125) было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Осмотр пациентов включал в себя объективное неврологическое исследование с оценкой немоторных и моторных симптомов БП и оценкой по специфическим шкалам и опросникам.

К моменту проведения иммуногистохимического исследования 75 пациентов с БП отказались от дальнейшего участия в исследовании (боязнь перед инвазивной процедурой кожной биопсии), 3 пациента скончались. Таким образом, биопсия кожи с определением альфа-синуклеина методом иммуногистохимического анализа была проведена 47 пациентам с БП.

Для применения нового диагностического метода исследования необходимым условием является сравнение его эффективности и точности с результатами «золотого стандарта» диагностики заболевания. Однако, при условии отсутствия «золотого стандарта» возможно участие контрольной группы здоровых лиц для обеспечения **специфичности** (число корректных отрицательных результатов обследования к общему числу контрольной группы) и **точности диагностического теста** (доля правильных результатов теста (т.е. сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов) среди всех обследованных пациентов); **оценки ложноположительных результатов** (контрольная группа позволяет исследователям оценить, сколько здоровых людей тест классифицирует как больных); **оценки практической применимости** (насколько тест может быть полезным в реальных клинических условиях, где могут встречаться и здоровые пациенты) [191, 192].

Посмертная патоморфологическая диагностика остается золотым стандартом диагностики идиопатической болезни Паркинсона отличительными признаками которой являются аномальное отложение агрегатов альфа-синуклеина в нейронах черной субстанции, следовательно, полная диагностическая достоверность не может быть достигнута в течение жизни [193]. В проведенном нами исследовании, при отсутствии «золотого стандарта» прижизненной диагностики болезни Паркинсона, для обеспечения диагностической точности теста (выявление альфа-синуклеина в кожных биоптатах) была отобрана контрольная группа здоровых лиц (n=20) без БП. По данным ряда зарубежных работ, посвященных выявлению альфа-синуклеина в периферических тканях, включение в исследования здоровых лиц контрольной группы было обязательным [184, p.508; 185, p.945; 186, p.538; 187, p.107; 189, p.1398].

Контрольная группа формировалась при скрининге общей популяции здоровых добровольцев, у которых не было выявлено нейродегенеративных заболеваний в момент исследования и в анамнезе. Средний возраст здоровых лиц контрольной группы составил  $61,4 \pm 10,2$  лет. Количество мужчин в контрольной группе составило 5 человек, женщин - 15 человек.



## 2.2 Клинические методы исследования

В процессе клинического исследования проводился неврологический осмотр по общепринятой схеме с оценкой состояния черепно-мозговой иннервации, двигательной, экстрапирамидной систем, чувствительной, координаторной сфер, высших мозговых функций.

*Клиническое исследование пациентов с БП включало в себя оценку по шкалам:*

- шкала Хен-Яра для определения стадии БП[194](Приложение Г);
- шкала **Швааба и Ингланда для определения уровня повседневной активности и способности пациентов к самообслуживанию**[195] (Приложение Д);
- унифицированная шкала оценки БП, модифицированная Международным обществом изучения двигательных расстройств (MDS-UPDRS) для определения степени выраженности немоторных и моторных проявлений БП[196](Приложение Е);
- монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) для оценки степени когнитивных расстройств[197] (Приложение Ж);
- госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) для определения уровня тревоги и депрессии[198](Приложение И).

## 2.3 Иммуногистохимические методы исследования

Иммуногистохимические исследования проводились в специализированной лаборатории Познаньского университета медицинских наук (Польша). Научная работа выполнена на основании Приложения к Меморандуму о сотрудничестве между медицинским университетом Кароля Марцинковского (Познань, Польша) и Западно-Казахстанским медицинским университетом им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан). Данное исследование проведено в рамках научно-технического проекта научно-исследовательской работы кафедры неврологии ЗКМУ им. М. Оспанова (регистрационный номер №116РК00511).

Для участия в исследовании у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

*Биопсия кожи.* Пункционная биопсия кожи проводилась 47 пациентам и 20 здоровым лицам в области проксимальных отделов нижней конечности, на латеральной поверхности бедра на 15 см выше коленной чашечки трехмиллиметровым дермопанчем (Miltex 33-33 Standard Biopsy Punch, 3,0 mm). Предварительно была проведена местная анестезия 2% раствором лидокаина. Образцы кожи сразу же фиксировали в 4% параформальдегиде, растворенном в 0,1 М фосфатном буфере в пробирках Эппендорфа. Условия хранения биоптата – при комнатной температуре. В последующем фиксированные биоптаты кожи были отправлены в лабораторию кафедры нейрохимии и невропатологии Познаньского университета

медицинских наук, где проводился иммуногистохимический анализ с определением альфа-синуклеина в срезах, пропитанных парафином.

В лаборатории биоптаты кожи разрезали на 5-миллиметровые срезы с помощью микротомы Leica (LeicaSM2010R). Первым этапом срезы были депарафинизированы с использованием ксилола и 99%-ного этилового спирта. После промывки дистиллированной водой в течение 5 минут срезы инкубировали в цитратном буфере, состоящем из 0,1 М цитрата натрия и 0,1 М лимонной кислоты pH = 6,0. Необходимое время инкубации для извлечения антигена - 15 минут при 90°C. Далее срезы охлаждались в течение 2 часов при комнатной температуре и дважды промывались в дистиллированной воде в течение 5 минут.

На следующем этапе срезы дважды промывались в течение 10 минут фосфатной буферной солью (PBS), содержащей 0,25% TritonX (Sigma-Aldrich). Срезы инкубировали в течение 60 минут с 5% бычьим сывороточным альбумином (BSA, Sigma-Aldrich) для блокирования связывания неспецифических антител. Затем, в течение ночи срезы инкубировали при 4°C с антителом, конъюгированным с анти-альфа-синуклеинфлюорисцентным изотиоцианатом (FITC, поликлональные кроличьи антитела Bioss, bs-0968R-FITC) в разведении 1:100 с буфером разбавления (1% BSA в PBS).

По окончании срезы промывались трижды в течение 5 минут в забуференной фосфатной соли и в течение 5 минут дистиллированной водой с последующим помещением их в глицерин.

*Оценка экспрессии альфа-синуклеина.* Лабораторную диагностику иммуногистохимического анализа альфа-синуклеина в биоптатах кожи проводили на основе флуоресцентной микроскопии, для чего был использован микроскоп Z1 Axioimager (Zeiss) и лицензионное программное обеспечение Axiovision (Zeiss). Интенсивность флуоресценции выражала экспрессию альфа-синуклеина и оценивалась по 4-бальной системе, где общая анализируемая площадь биоптата при 20-кратном увеличении оценивалась как:

- 0 баллов - отсутствие специфической флуоресценции;
- 1 балл- площадь до 25%-слабая флуоресценция;
- 2 балла- площадь от 26 до 50% -умеренная флуоресценция;
- 3 балла- площадь более 50%- сильная флуоресценция.

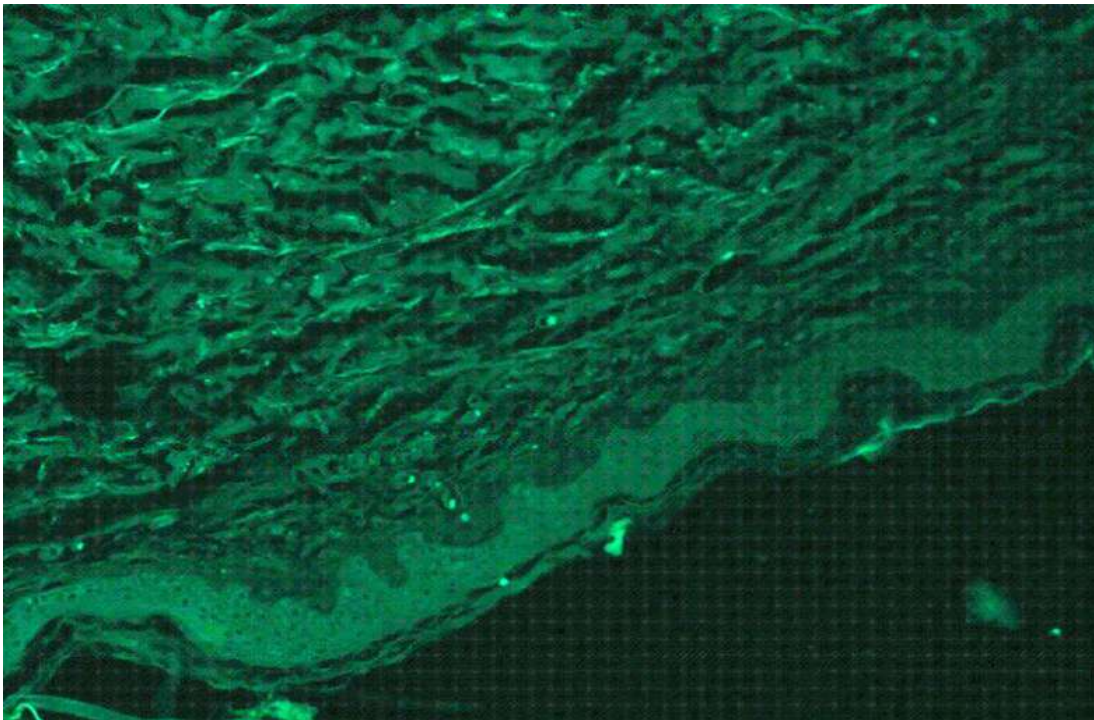


Рисунок 3 – Оценка “0” для иммунофлуоресценции альфа-синуклеина

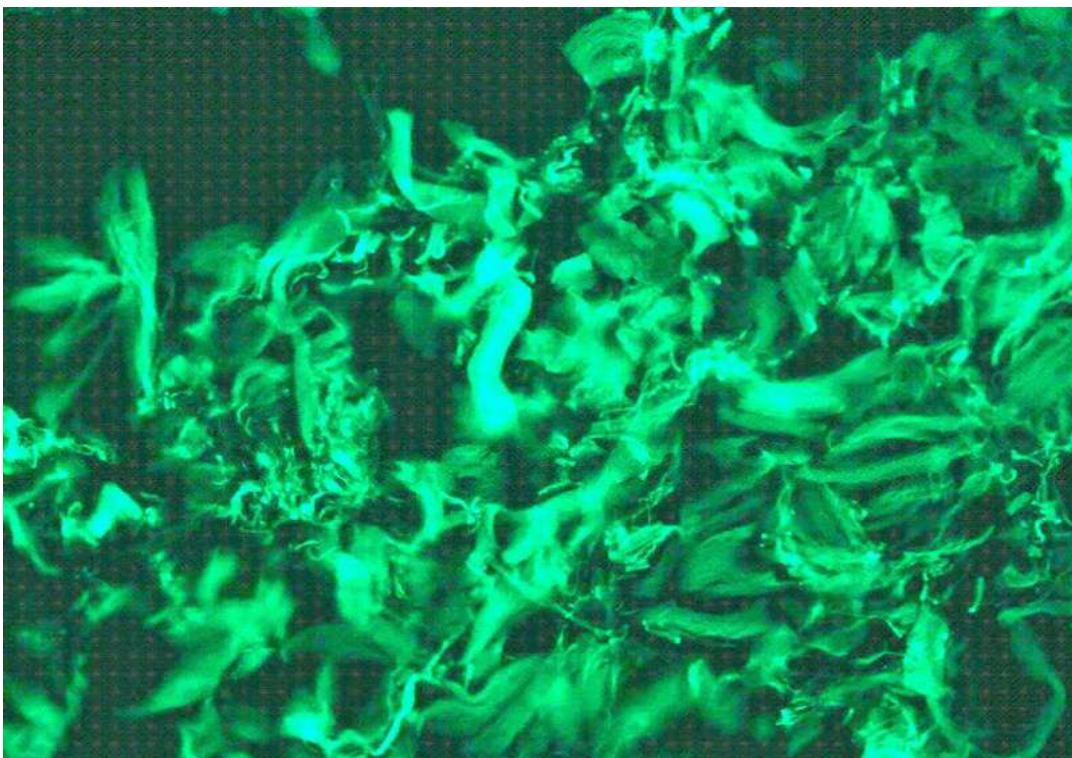


Рисунок 4 – Оценка «1» для иммунофлуоресценции альфа-синуклеина

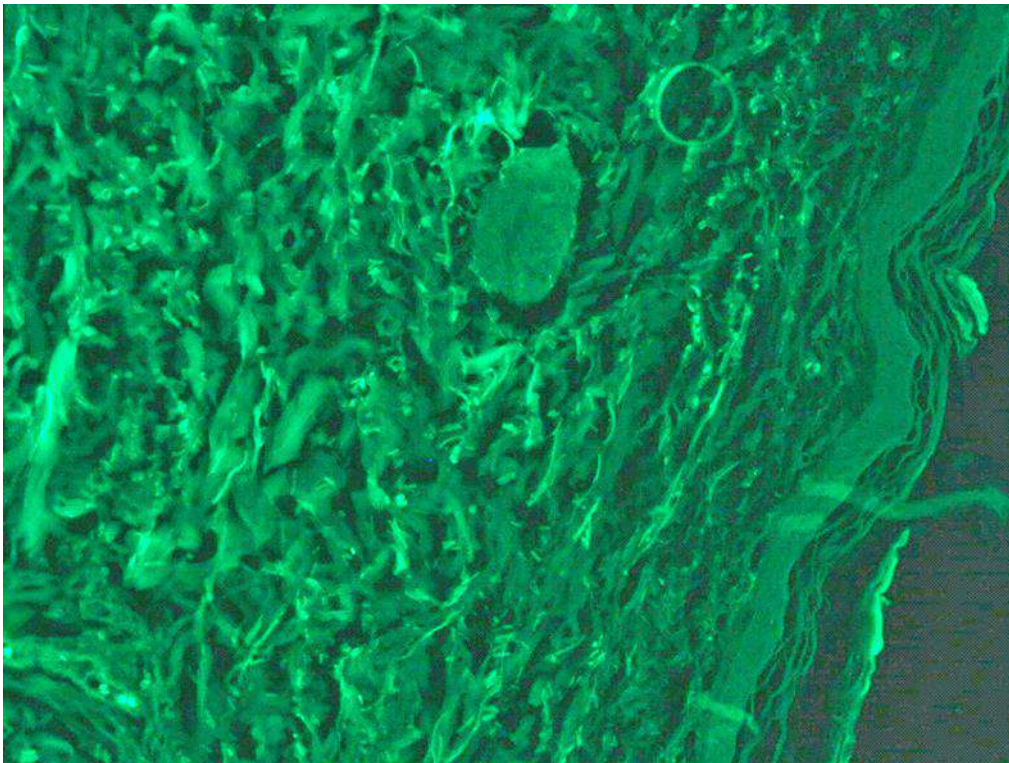


Рисунок 5 – Оценка «2» для иммунофлуоресценции альфа-синуклеина

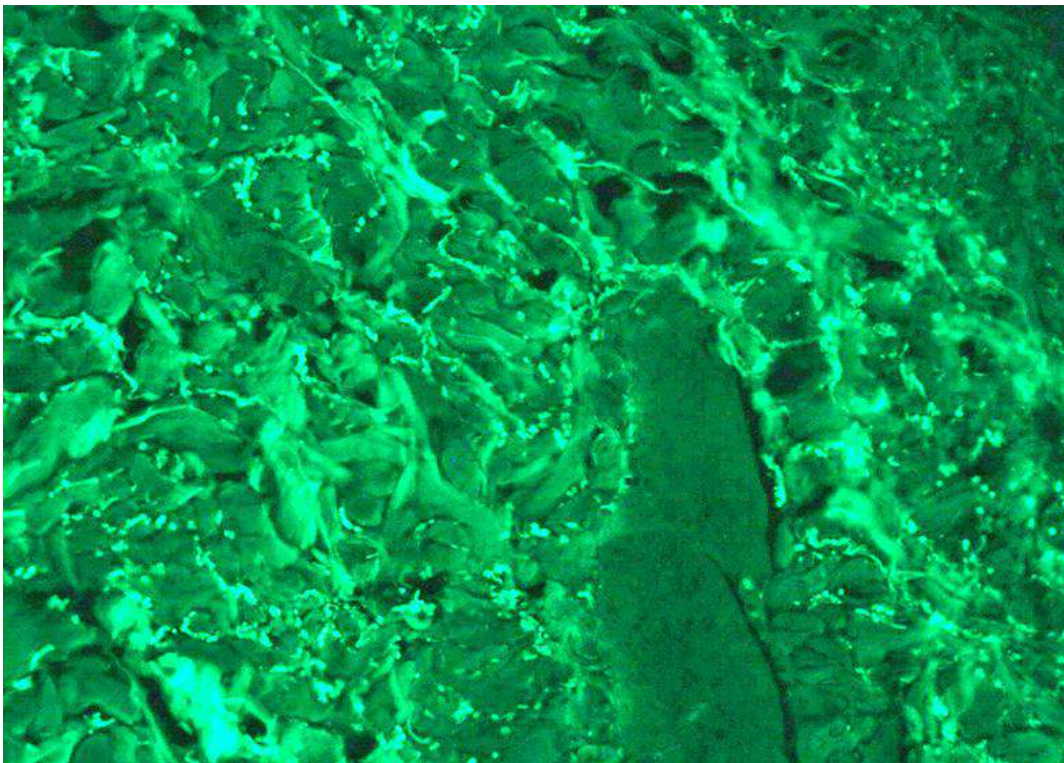


Рисунок 6 – Оценка «3» для иммунофлуоресценции альфа-синуклеина

## 2.4 Статистическая обработка данных

Для описания количественных переменных применялись среднее значение и стандартное отклонение в виде « $M \pm S$ ». В графиках для количественных показателей среднее арифметическое представлено точкой, медиана - горизонтальным отрезком, межквартильный размах - прямоугольником, минимальные и максимальные значения представлены вертикальными отрезками. Сопоставления двух групп по количественным переменным осуществлялись с помощью параметрического критерия t-Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным показателям проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для определения статистической достоверности различий между группами для бинарных и номинальных шкал использовался метод Хи-квадрат Пирсона. Анализ взаимосвязей между переменными осуществлялся с помощью непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для оценки диагностической эффективности прогностической модели количественного показателя альфа-синуклеина был проведен ROC - анализ. Статистическая значимость влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат).

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

## 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинические проявления немоторных и моторных симптомов болезни Паркинсона

Клинически диагноз БП определяется на основании выявления классической тетрады симптомов: брадикинезия, как кардинальный симптом, в сочетании с одним или несколькими следующими симптомами: тремор, мышечная ригидность, постуральная неустойчивость.

У всех исследованных нами пациентов с БП (n=125) была выявлена брадикинезия (100%). Замедленность движений в повседневной активности пациентов проявлялась нарушением мелкой моторики, например: застегивание пуговиц, использование столовых приборов и проведение гигиенических процедур; потеря или уменьшение активности спонтанных движений, жестикуляций; монотонная и гипофоничная речь; дизартрия; гипомимия; снижение моргания.

Мышечная ригидность отмечалась у 55,2% (n=69) пациентов с БП. Повышение мышечного тонуса характеризовалось мышечной ригидностью по типу «зубчатого колеса» в вовлеченной половине тела. Исследованные пациенты описывали ригидность как тугоподвижность в плечевых суставах, скованность в поясничном отделе позвоночника, затруднение поворотов в постели. Также у пациентов с БП отмечались затруднения со вставанием со стульев, кровати. Мышечную скованность сопровождали болевые симптомы в крупных суставах верхних и нижних конечностей.

Тремор у исследованных пациентов с БП был выявлен в 93,6% (n=117) случаев, был односторонним, выраженным в дистальных отделах рук. У ряда пациентов отмечался тремор покоя рук по типу «скатывания пилюль». Часто пациенты отмечали исчезновения тремора покоя при действии или во время сна (со слов родственников). Некоторые пациенты отмечали чувство выраженного «внутреннего» дрожания, которое было не связано с «наружным» видимым тремором.

Постуральная неустойчивость была выявлена у 18,5% (n=23) пациентов с БП и наблюдалась у пациентов с 3-ей стадией и выше по шкале Хен-Яра. Проба на выявление постуральной неустойчивости проводилась согласно инструкции, входящей в блок «Исследование двигательной сферы» шкалы MDS-UPDRS 3. Постуральная неустойчивость определялась при отталкивании пациента с широко расставленными ногами назад за плечи. В норме пациент удерживал равновесие или делал более двух шагов назад. Отсутствие какой-либо постуральной реакции указывало на аномальную постуральную реакцию. Постуральная неустойчивость являлась причиной падений у пациентов.

У 4,8% (n=6) пациентов с БП были выявлены постуральные деформации, которые проявлялись аномальными осевыми позами: антероколлизом – выраженное сгибание шеи вперед, сколиозом и камптокормией. Камптокормия характеризовалась крайним сгибанием грудного и поясничного отдела позвоночника.

У 12,8% (n=16) обследованных нами пациентов с БП было выявлено

«замораживание» походки, которое проявлялось акинезией в начале движения при ходьбе в виде внезапной и кратковременной неспособности к дальнейшему движению. Пациенты отмечали нерешительность и неспособность двигать ногами в определенных ситуациях, таких как поворот через узкий проход, пересечение оживленных улиц, приближение к месту назначения.

Частота встречаемости симптомов у пациентов с БП представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Частота встречаемости основных симптомов БП у исследованных пациентов

Симптомы	Всего	Число случаев, абс	Доля случаев, %
Брадикинезия	125	125	100,0
Мышечная ригидность	125	69	55,2
Тремор	125	117	93,6
Постуральная неустойчивость	125	23	18,4
Вегетативная дисфункция	125	82	65,6
Гипосмия	125	63	50,4

Оценка по шкале Хен-Яра оценивает тяжесть и прогрессирование заболевания (рисунок 7). На момент обследования у 72-х пациентов была отмечена 1-я (*ранняя*) стадия заболевания, характеризующаяся односторонними проявлениями синдрома паркинсонизма. У 30-и пациентов с БП была выявлена 2-ая (*ранняя*) стадия заболевания, при которой происходят двусторонние проявления без постуральной неустойчивости. У 19-и пациентов была отмечена 3 (*умеренная*) стадия, характеризующаяся двусторонней симптоматикой и легкой постуральной неустойчивостью и колебаниями при ходьбе, однако пациенты физически не зависели от окружающих. У 3-х пациентов была диагностирована 4-я (*прогрессирующая*) стадия, характеризующаяся тяжелой инвалидизацией пациента с выраженными симптомами, но пациент может встать и ходить без посторонней помощи в «хорошие» дни или часы. И у лишь у 1-го пациента была выявлена 5-ая (*прогрессирующая*) стадия заболевания, для которой характерна тяжелая инвалидизация и прикованность к инвалидному креслу или постели. Таким образом, 81,6% исследованных нами пациентов с БП находились на ранней стадии заболевания.

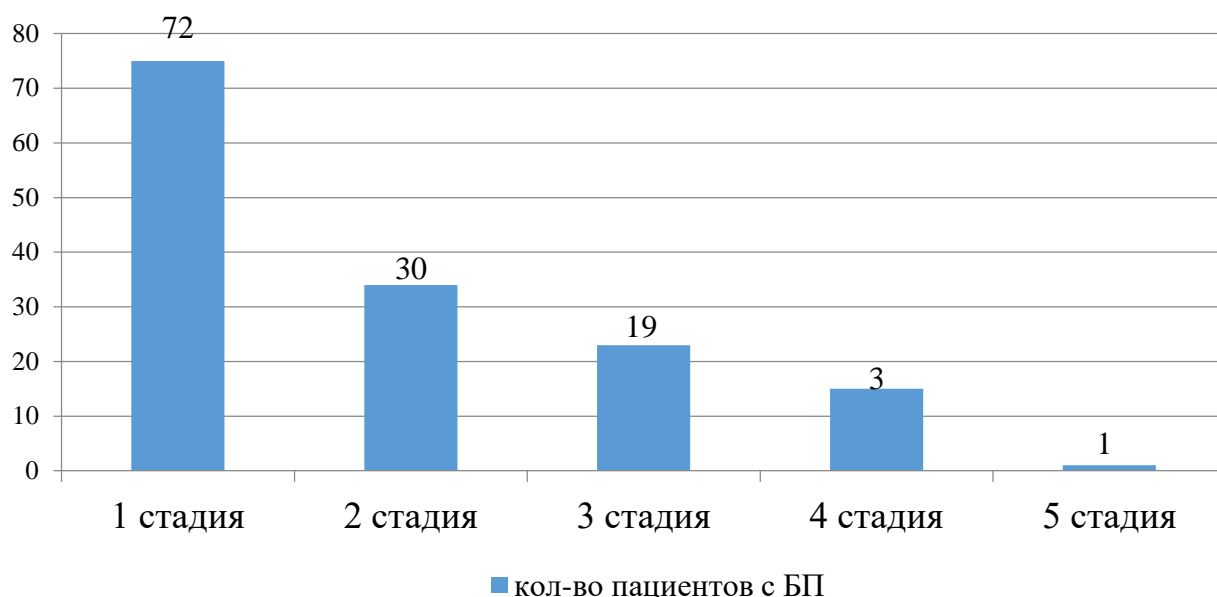


Рисунок 7 – Количество пациентов с БП по шкале Хен-Яра

Результаты клинического осмотра с применением специализированных шкал при БП и скрининговых тестов для определения тревожности, депрессии и когнитивных нарушений представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов с БП по оценочным шкалам

Шкала	N (%)	M ± S	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Хен-Яр	125 (100,00%)	1,69 ± 0,93	1,00 [1,00;2,00]	(1,00; 5,00)
Швааба-Ингланда	125 (100,00%)	81,12 ± 15,72	80,00 [70,00;90,00]	(10,00; 100,00)
MDS-UPDRS	125 (100,00%)	33,71 ± 23,62	29,00 [17,00;43,00]	(5,00; 153,00)
MDS-UPDRS-1	125 (100,00%)	7,37 ± 5,67	7,00 [3,00;11,00]	(0,00; 33,00)
MDS-UPDRS 2	125 (100,00%)	7,91 ± 7,03	6,00 [3,00;11,00]	(1,00; 45,00)
MDS-UPDRS 3	125 (100,00%)	17,90 ± 12,38	14,00 [10,00;22,00]	(4,00; 75,00)
MDS-UPDRS 4	125 (100,00%)	0,53 ± 2,17	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 15,00)
MoCA	125 (100,00%)	21,04 ± 4,76	22,00 [18,00;24,00]	(6,00; 29,00)
HADS 1	125 (100,00%)	5,98 ± 4,00	5,00 [3,00;8,00]	(0,00; 19,00)
HADS 2	125 (100,00%)	7,89 ± 4,26	7,00 [5,00;11,00]	(0,00; 21,00)

Как видно из таблицы 2, средний балл по шкале Хен-Яра у пациентов с БП составил 1,69±0,93. При данной стадии характерны односторонние проявления синдрома паркинсонизма в сочетании с вовлечением аксиальной мускулатуры.

Средний балл по шкале Швааба-Ингланда у пациентов с БП составил



81,12±15,72 балла, при этом показателе время на выполнение ежедневных задач по самообслуживанию и поддержанию чистоты в доме увеличено, больной осознает наличие проблемы. Пациентам при этом требовалось больше времени на проведение ежедневных гигиенических процедур, повседневные рутинные действия, такие как одевание, приготовление и прием пищи, уборка и складывание постели. Некоторые пациенты отмечали частичную зависимость от членов семьи для выполнения гигиенических процедур, приготовление пищи и походов в поликлинику.

*Оценка немоторных и моторных симптомов по шкале MDS-UPDRS.*

При оценке по шкале *MDS-UPDRS* общий суммарный балл у пациентов с БП составил 33,71±23,62 балла.

Для оценки немоторных симптомов была использована шкала *MDS-UPDRS (1-я часть)*. При этом, среднее количество баллов по 1-й части составило 7,37±5,67 баллов, что интерпретировалось как легкая степень немоторных нарушений.

Когнитивные нарушения различной степени выраженности были выявлены у 89,5% и выражались в виде брадифрениии, нарушения краткосрочной памяти, внимания, зрительно-пространственных и исполнительных функций памяти, абстрактного мышления.

Симптомы тревоги были выявлены у 89,5% больных. Отмечались также эмоциональная лабильность, боязливость и обидчивость.

Нарушения сна были диагностированы у 47,7% пациентов и выражались в основном инсомнией, ранними пробуждениями и фрагментацией ночного сна.

Усталость была выявлена у 47% пациентов с БП и выражалась крайним утомлением, слабостью, истощением, упадком сил наступающее в результате выполнения привычной для больного нагрузки и ограничивающее его функциональную активность.

У 44,7% исследуемых лиц возникали болевые ощущения различной степени выраженности, такие как: боль в спине, головная боль, распространенная суставная боль. Пациенты отмечали покалывание в мышцах вовлеченных конечностей.

На апатию предъявляли жалобы 35,8% пациентов. При этом пациенты отмечали замкнутость, ограничение общения, потерю аппетита, безынициативность.

Дневная сонливость была выявлена у 35,8% пациентов была обусловлена недостаточным количеством дневного сна, при этом у некоторых пациентов не было сопротивления дневному сну, засыпание происходило даже во время активных действий.

Запоры были диагностированы у 28,3% пациентов с БП и характеризовались отсутствием стула более 3-х дней, при этом для опорожнения кишечника больные использовали слабительные средства на регулярной основе.

Головокружение при вставании отмечались у 22,3% пациентов с БП и сопровождалось головной болью, мышечной слабостью, потерей координации и шумом в ушах.

Депрессивные расстройства были диагностированы у 12,6% пациентов и

проявлялись преимущественно в виде астенического и тревожного состояния вариантов депрессии. Ведущими симптомами были ситуационно обусловленные: подавленное настроение, снижение уровня интересов и трудности в принятии решений.

Синдром дофаминовой дизрегуляции был диагностирован у 4,4% пациентов с БП. Симптомы проявлялись при избыточном приеме препаратов леводопы без назначения врача. Пациенты при этом самовольно повышали количество препарата, обосновывая это выраженной скованностью и усилением тремора, а также неэффективностью препаратов. Синдром проявлялся перееданием, пандингом.

Нарушение мочеиспускания были выявлены у 2,9% пациентов. Нарушения проявлялись недержанием мочи, чувством неполного опорожнения пузыря. Возникали императивные позывы на мочеиспускание.

Галлюцинации и психоз были выявлены у 2,2% пациентов проявлялись чаще всего в виде зрительных галлюцинаций, при этом они отмечали ощущение присутствия кого-то или чего-то еще, сзади или сбоку, то есть вне поля зрения.

При оценке моторных аспектов повседневной жизни пациентов по шкале **MDS-UPDRS (2-я часть)** средний балл составил  $7,91 \pm 7,03$ . Наиболее чаще отмечались нарушение речи в виде дизартрии; слюнотечение и ухудшение почерка из-за тремора. Также пациенты отмечали трудности при переодевании, застегивании пуговиц из-за олигокинезии. При вставании с постели пациенты отмечали, что встать удавалось не с первого раза, а также была необходимость упора на руки. Некоторые пациенты отмечали застывания при ходьбе, которое они описывали как внезапное «приклеивание» стоп к полу.

При оценке моторных симптомов БП у пациентов по шкале **MDS-UPDRS (3-я часть)** средний балл составил  $17,90 \pm 12,38$ . У пациентов отмечались ослабление модуляции голоса, уменьшение частоты мигания. При пассивном сгибании конечностей отмечалась ригидность мышц. Выявлялась олигокинезия вовлеченной конечности при пробе постукивания пальцами и кистевых движениях. Была выявлена постуральная неустойчивость и туловищная брадикинезия. При оценке тремора был выявлен в большинстве случаев постуральный и тремор покоя.

При оценке моторных осложнений по шкале **MDS-UPDRS (4-я часть)** средний балл составил  $0,53 \pm 2,17$ . В данном блоке учитывались анамнестические и объективные данные моторных осложнений: дискинезий и моторных флюктуаций, включавших дистонию периода «выключения». Дискинезию пациенты описывали как мышечные подергивания и спазмы в руках и ногах. Моторные флюктуации в виде дистонии «включения» описывались пациентами как время начала действия противопаркинсонических препаратов. При этом пациенты ощущали повышение подвижности и работоспособности. Дистонии «выключения» пациенты ощущали как усиление тремора и снижение скорости движений.

Оценка когнитивных функций проводилась при помощи шкалы *MoCA*, при этом средний балл составил  $21,04 \pm 4,76$  баллов. У 85,7% пациентов отмечались затруднения при выполнении заданий с использованием зрительно-

конструктивных и исполнительных навыков. В данном случае пациенты допускали ошибки при создании альтернирующего пути (*рисование линии, идущей от цифры к букве в возрастающем порядке*). При выполнении задания «Копирование куба» затруднения отмечались у 71,4% исследуемых, при этом допускались следующие ошибки: разная длина линий, изображение куба было не трехмерным, были нарисованы дополнительные линии.

Оценка выполнения теста рисования часов. В 64,3% случаев была допущена одна и более из следующих ошибок: неправильно располагались цифры на циферблате; пациенты дополнительно разделяли циферблат на сектора; часовая стрелка была равна по длине минутной стрелке; неправильно указывалась часовая стрелка - «десять минут двенадцатого»; (на цифре 12 вместо 11).

57,4% пациентов не смогли назвать носорога при выполнении задания «Называние трех животных». Оценка краткосрочной памяти заключалась в двухкратном повторении 5-и слов (в начале теста и через 5 минут). При оценке краткосрочной памяти сразу после называния слов при первой попытке 85,7% пациентов не смогли вспомнить 2 слова из 5 названных; при отсроченном воспроизведении (через 5 минут) 92,8% пациентов затруднились вспомнить 2 и более слова.

Задание на внимание заключалось в правильном назывании озвученного цифрового ряда в прямом порядке. Данное задание было затруднительным для 64,3% пациентов: были допущены ошибки в виде пропуска цифр при назывании. При выполнении задания назвать цифровой ряд в обратном порядке 87,1% пациентов не смогли справиться с заданием и называли озвученный цифровой ряд в прямом порядке.

Для оценки внимания исследователь прочитывал список букв, а исследуемый должен был хлопнуть в ладоши только при назывании буквы «А». При выполнении задания у пациентов была отмечена замедленная реакция на вербальные команды - 28,5% пациентов производили хлопок ладошами при назывании другой буквы. Выполнение серийного счета (последовательное вычитание 7 из 100) вызвало затруднения у 50% пациентов со второго цикла, при вычитании 7 из 86. Следующее задание заключалось в повторении двух предложений: «Я знаю только одно, что Иван - это тот, кто может сегодня помочь» и «Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате». При этом 84,2% исследованных пациентов пропускали союзы и слова, а также меняли местами слова. При оценке беглости речи необходимо было назвать максимальное количество слов (не менее 11), начинающихся на букву «Л» в течение одной минуты. С этим заданием не справились 82,8% пациентов, при этом было названо менее 6 слов. Нарушение абстрактного мышления было выявлено у 34,2% исследованных. В процессе выполнения задания пациенты должны были назвать общий признак между словами «поезд-велосипед», «часы-линейка». Нарушения ориентации во времени и пространстве были выявлены в 5,7% случаев, при этом исследованные ошибались при указании текущей даты и года. Таким образом, пациенты с БП, в большинстве случаев, демонстрировали нарушения со стороны зрительно-конструктивных/исполнительных навыков,

краткосрочной памяти, абстрактного мышления [199].

Средний балл по шкале *HADS 1* и *HADS2* составил  $5,98 \pm 4,00$  и  $7,89 \pm 4,26$  баллов соответственно. Тревожность у пациентов с БП была интерпретирована как норма, однако была диагностирована субклиническая депрессия. Симптомы депрессии у исследованных выражались в виде постоянного ощущения усталости, чувства вины, эмоциональной лабильности, тоски, напряженности, страхе смерти. По анализу мировой и отечественной литературы, депрессия являлась облигатным признаком БП, к которой приводило прогрессирование болезни. В свою очередь наличие и выраженность депрессии ухудшали моторные симптомы БП [200-202].

Для оценки взаимосвязи между данными возраста, давности заболевания и показателями моторных и немоторных проявлений, уровня тревоги и депрессии, когнитивных расстройств у пациентов с БП применялся корреляционный анализ, представленный в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели связи переменных у пациентов с БП (коэффициенты корреляции Спирмена)

Диагноз	Шкалы	Возраст	Давность заболевания	MDS-UPDRS	Хен-Яр	HADS 2	MDS-UPDRS 2
Болезнь Паркинсона	Хен-Яр	0,08	0,64**	0,74**	1	0,3**	0,72**
	Швааба-Ингланда	-0,22*	-0,47**	-0,8**	-0,72**	-0,38**	-0,74**
	MDS-UPDRS 3	0,14	0,47**	0,91**	0,69**	0,45**	0,76**
	MoCA	-0,33**	-0,08	-0,44**	-0,25**	-0,25**	-0,42**
	MDS-UPDRS-1	0,11	0,47**	0,83**	0,53**	0,54**	0,68**
<p>* – статистическая значимость на уровне <math>p \leq 0,05</math>;  ** – статистическая значимость на уровне <math>p \leq 0,01</math></p>							

Анализ таблицы 3 свидетельствовал о наличии статистически значимой прямой корреляционной связи между тяжестью БП с давностью заболевания ( $R_s=0,64$ ,  $p \leq 0,01$ ). Выявленная связь имела заметную тесноту по шкале Чеддока. При клинической интерпретации данного результата можно сделать вывод, что с увеличением продолжительности заболевания тяжесть заболевания БП по шкале Хен-Яра возрастала (рисунок 8).

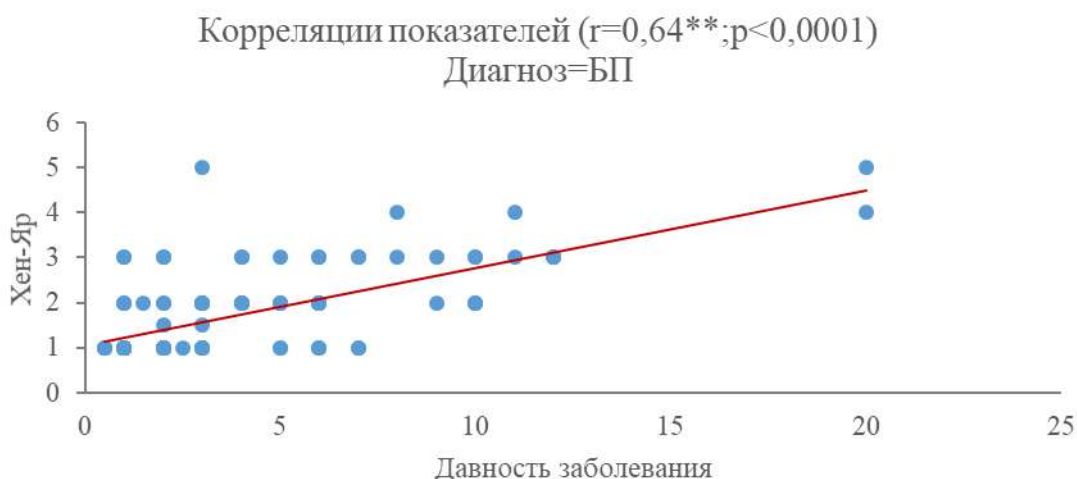
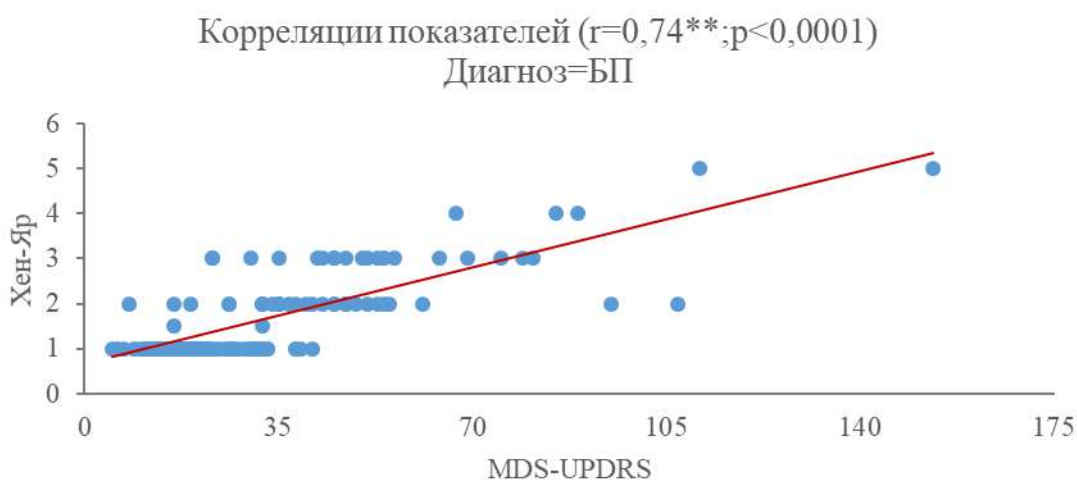


Рисунок 8 – График корреляционной связи между шкалой Хен-Яра и давностью заболевания

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между выраженностью немоторных и моторных проявлений БП с тяжестью заболевания ( $R_s=0,74, p\leq 0,01$ ). Выявленная связь имела высокую тесноту по шкале Чеддока. Таким образом, немоторные и моторные проявления БП по шкале MDS-UPDRS усугублялись с нарастанием тяжести заболевания по шкале Хен-Яра (рисунок 9).



повседневной активности имели менее выраженные моторные проявления (рисунок 10).

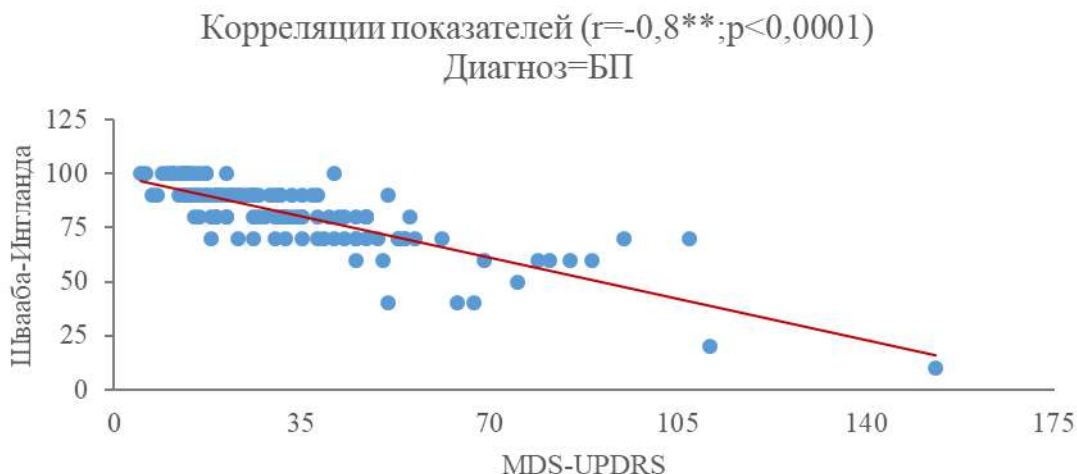


Рисунок 10 – График корреляционной связи между шкалой Швааба-Ингланда и шкалой MDS-UPDRS

Была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между выраженности немоторных симптомов с уровнем депрессии ( $R_s=0,54$ ,  $p\leq 0,01$ ). Выявленная связь имела заметную тесноту по шкале Чеддока. Таким образом, при возрастании выраженности депрессии по шкале HADS отмечался рост немоторных проявлений по шкале MDS-UPDRS 1 (рисунок 11).

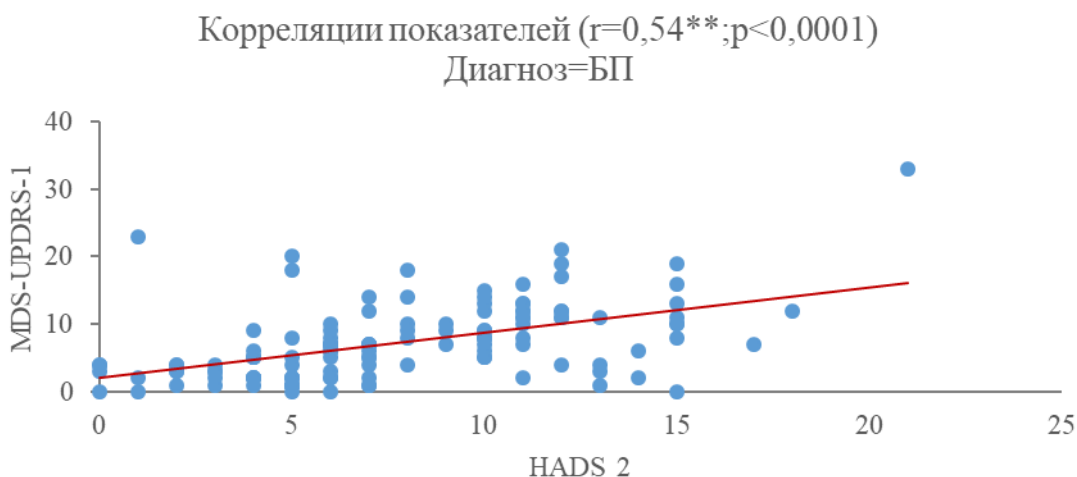


Рисунок 11 – График корреляционной связи между шкалами MDS-UPDRS-1 и HADS 2

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между выраженностью двигательных нарушений с тяжестью заболевания ( $R_s=0,69$ ,  $p \leq 0,01$ ). Выявленная связь имела заметную тесноту по шкале Чеддока, что свидетельствовало об усугублении выраженности двигательных симптомов БП по шкале MDS-UPDRS-3 с прогрессированием тяжести заболевания по шкале Хен-Яра (рисунок 12).

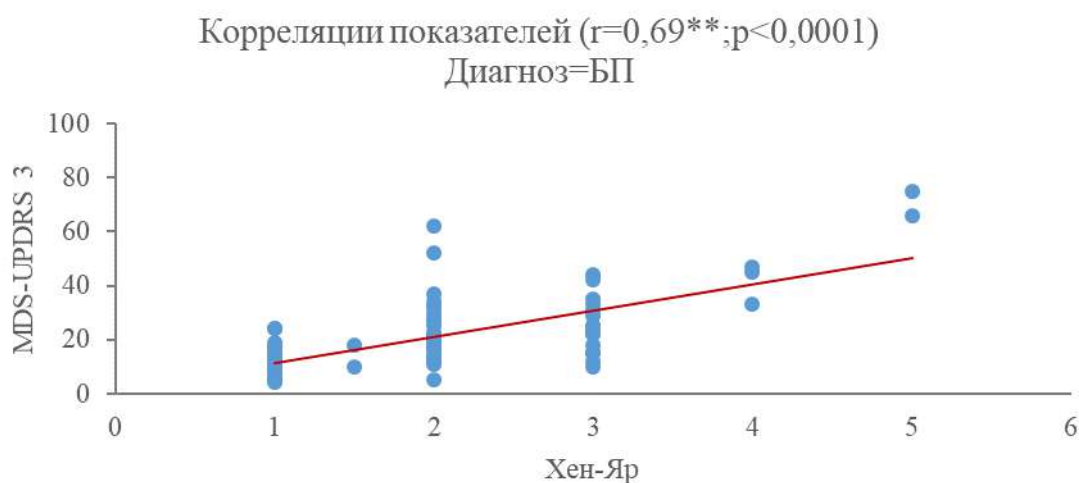


Рисунок 12 – График корреляционной связи между шкалами MDS-UPDRS 3 и Хен-Яра

Была установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между выраженностью когнитивных нарушений с возрастом исследованных пациентов с БП ( $R_s=-0,33$ ,  $p \leq 0,01$ ). Выявленная связь имела умеренную тесноту по шкале Чеддока. Таким образом, с увеличением возраста исследованных лиц отмечалось снижение когнитивных показателей по шкале MoCA (рисунок 13).

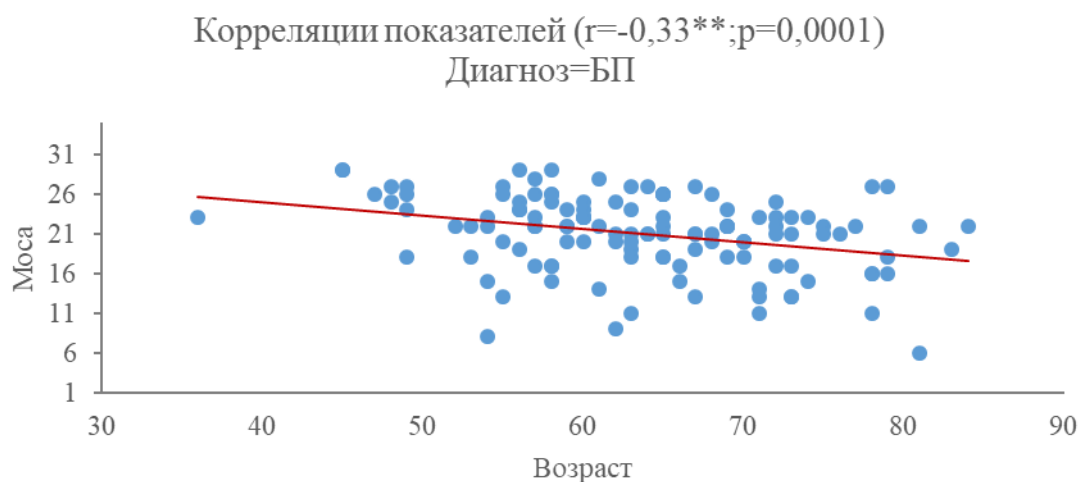


Рисунок 13 – График корреляционной связи между шкалой МосА и возрастом

Также была выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь между выраженностью когнитивных нарушений и уровнем моторных аспектов повседневной жизни ( $R_s=-0,42$ ,  $p\leq 0,01$ ). Выявленная связь имела умеренную тесноту по шкале Чеддока. В данном случае у пациентов с высокими показателями когнитивных функций по шкале МоСА наблюдались менее выраженные нарушения моторных аспектов повседневной жизни по шкале MDS-UPDRS-2 (рисунок 14).

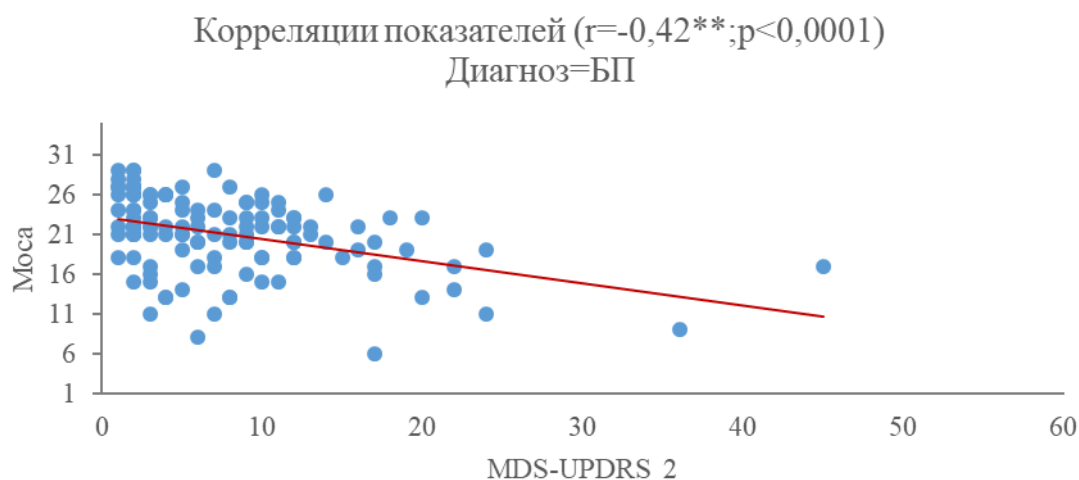


Рисунок 14 – График корреляционной связи между шкалами Моса и MDS-UPDRS 2



### 3.2 Оценка частоты встречаемости немоторных и моторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от стадии заболевания

В данной подглаве представлены результаты оценки частоты встречаемости клинических данных 125 пациентов с БП, которые были разделены на 3 группы по стадиям заболевания по шкале Хен-Яра:

- 1 - пациенты с БП на 1-й стадии;
- 2 - пациенты с БП на 2-й стадии;
- 3 - пациенты с БП на 3-й и более стадиях.

При этом, 1-я и 2-я стадии БП по шкале Хен-Яра соответствуют *ранней* БП; 3-я стадия - *умеренной* БП; 4-я и 5-я стадии соответствуют *прогрессирующей* БП [116, p.1026]. Распределение пациентов по полу представлено в таблице 4

Таблица 4 – Показатели пола у групп пациентов с БП по стадиям

Пол	Хен-Яр			Уровень P, (df=2)
	1 (N=72)	2(N=30)	3 и более (N=23)	
Женский	47 (65,28%)	14 (46,67%)	15 (65,22%)	0,1913
Мужской	25 (34,72%)	16 (53,33%)	8 (34,78%)	

Различий по полу среди групп пациентов с БП на разных стадиях заболевания не было выявлено.

Подробный анализ выявленных различий между клиническими проявлениями БП у пациентов с различными стадиями заболевания представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительный анализ оценки клинических проявлений у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра.

Шкала	Хен-Яра			Уровень P
	1-я стадия (N=72) <sub>1</sub>	2-я стадия (N=30) <sub>2</sub>	3-я и более (N=23) <sub>3</sub>	
	Личные данные			
1	2	3	4	5
Возраст, лет	63,26 ± 9,13	64,10 ± 9,68	64,70 ± 8,53	0,7357 p <sub>1-2</sub> =0,8202 p <sub>1-3</sub> =0,8270 p <sub>2-3</sub> =0,9992
Давность заболевания, лет	2,23 ± 2,61	4,45 ± 2,61	7,43 ± 4,56	<0,0001* p <sub>1-2</sub> <0,0001* p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> =0,3057

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
<b>Шкалы</b>				
Швааба- Ингланда	88,61 ± 11,66	77,67 ± 6,79	62,17 ± 17,83	<0,0001* p <sub>1-2</sub> <0,0001* p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> =0,0771
MDS-UPDRS	21,81 ± 13,61	42,83 ± 19,88	59,09 ± 27,84	<0,0001* p <sub>1-2</sub> <0,0001* p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> =0,2809
MDS-UPDRS-1	5,21 ± 4,31	8,63 ± 4,24	12,48 ± 7,25	<0,0001* p <sub>1-2</sub> =0,0021* p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> =0,3048
MDS-UPDRS 2	4,26 ± 3,24	10,90 ± 6,84	15,43 ± 8,26	<0,0001* p <sub>1-2</sub> <0,0001* p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> =0,1786
MDS-UPDRS 3	12,24 ± 7,62	22,97 ± 12,04	29,04 ± 14,67	<0,0001* p <sub>1-2</sub> <0,0001* p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> =0,4696
MDS-UPDRS 4	0,10 ± 0,63	0,33 ± 1,30	2,13 ± 4,43	0,0012 p <sub>1-2</sub> =0,9530 p <sub>1-3</sub> =0,2293 p <sub>2-3</sub> =0,4637
Тревожность	5,94 ± 4,20	5,40 ± 2,71	6,87 ± 4,75	0,6586 p <sub>1-2</sub> =0,9787 p <sub>1-3</sub> =0,7272 p <sub>2-3</sub> =0,6953
Депрессия	6,83 ± 4,24	9,10 ± 3,82	9,61 ± 4,03	0,0036* p <sub>1-2</sub> =0,0447* p <sub>1-3</sub> =0,0189* p <sub>2-3</sub> =0,8911
MoCA	21,81 ± 4,64	20,63 ± 4,15	19,17 ± 5,43	0,0747 p <sub>1-2</sub> =0,3881 p <sub>1-3</sub> =0,1084 p <sub>2-3</sub> =0,7588
* – статистически значимые различия на уровне p≤0,05 Примечание – Критерий Краскела-Уоллиса				

Анализ таблицы 5 выявил статистически значимые различия по следующим показателям:

- давность заболевания имела статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с БП на различных стадиях заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что давность заболевания у пациентов со 2-ой ( $p < 0,0001$ ) и 3-ей ( $p < 0,0001$ ) стадиями БП по шкале Хен-Яра была более длительной по сравнению с пациентами с 1-ой стадией заболевания (рисунок 15);

- уровень повседневной активности по шкале **Швааба-Ингланда** демонстрировал статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ) между пациентами с БП на различных стадиях заболевания. Уровень повседневной активности снижался у пациентов с БП при прогрессировании заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что уровень повседневной активности по шкале Швааба-Ингланда при 2-ой ( $p < 0,0001$ ) и 3-ей ( $p < 0,0001$ ) стадиях по шкале Хен-Яра был ниже чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 16);

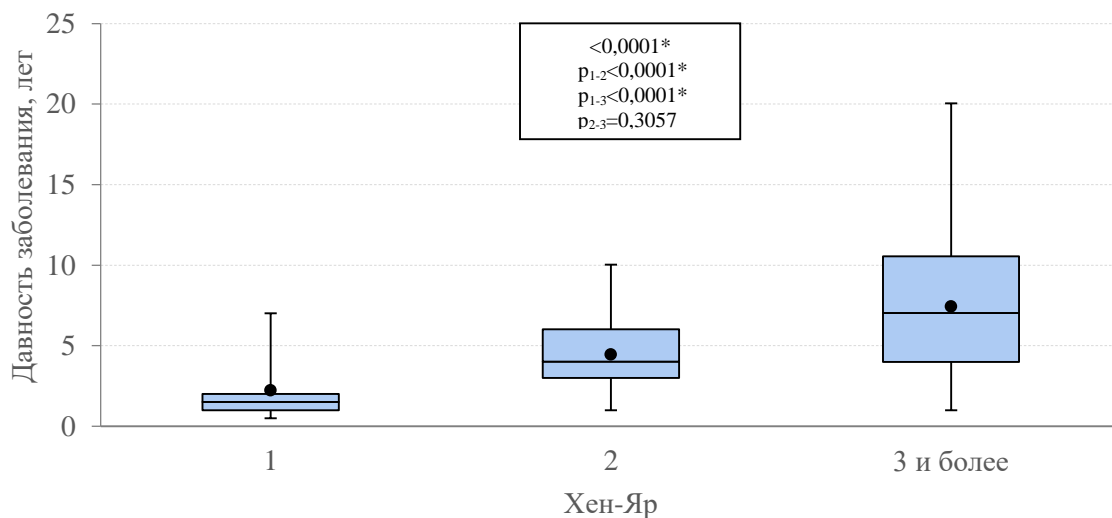
- тяжесть немоторных и моторных симптомов по шкале **MDS-UPDRS** статистически значимо различалась ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. Отмечалось ухудшение вышеуказанных симптомов при прогрессировании заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что тяжесть немоторных и моторных симптомов по шкале MDS-UPDRS при 2-ой ( $p < 0,0001$ ) и 3-ей ( $p < 0,0001$ ) стадиях по шкале Хен-Яра была выраженнее, чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 17);

- тяжесть немоторных симптомов по шкале **MDS UPDRS-1** статистически значимо различалась ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. Отмечалось ухудшение немоторных симптомов при прогрессировании заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что тяжесть немоторных симптомов по шкале MDS-UPDRS-1 при 2-ой ( $p = 0,0021$ ) и 3-ей ( $p < 0,0001$ ) стадиях по шкале Хен-Яра была выраженнее чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 18);

- тяжесть моторных аспектов повседневной жизни пациентов по шкале **MDS-UPDRS -2** статистически значимо различалась ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. Отмечалось ухудшение моторных аспектов при прогрессировании заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что тяжесть моторных аспектов по шкале MDS-UPDRS -2 при 2-ой ( $p < 0,0001$ ) и 3-ей ( $p < 0,0001$ ) стадиях по шкале Хен-Яра была выраженнее чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 19);

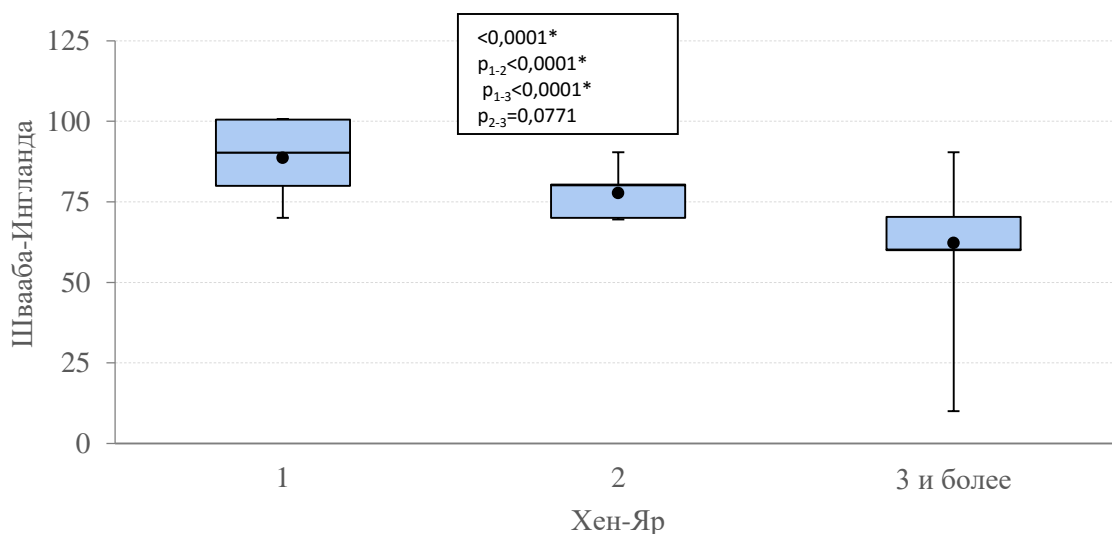
- тяжесть моторных симптомов БП по шкале **MDS-UPDRS-3** статистически значимо различалась ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. Отмечалось ухудшение моторных симптомов при прогрессировании заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что тяжесть моторных симптомов по шкале MDS-UPDRS-3 при 2-ой ( $p < 0,0001$ ) и 3-ей ( $p < 0,0001$ ) стадиях по шкале Хен-Яра была выраженнее чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 20);

- уровень депрессии имел статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ) между пациентами с БП на различных стадиях заболевания. Пациенты имели более выраженный уровень депрессии по шкале **HADS-2** с прогрессированием стадии по шкале Хен-Яра. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что уровень депрессии при 2-ой ( $p = 0,0447$ ) и 3-ей ( $p_{1-3} = 0,0189$ ) стадии по шкале Хен-Яра была существенно больше, чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 21).



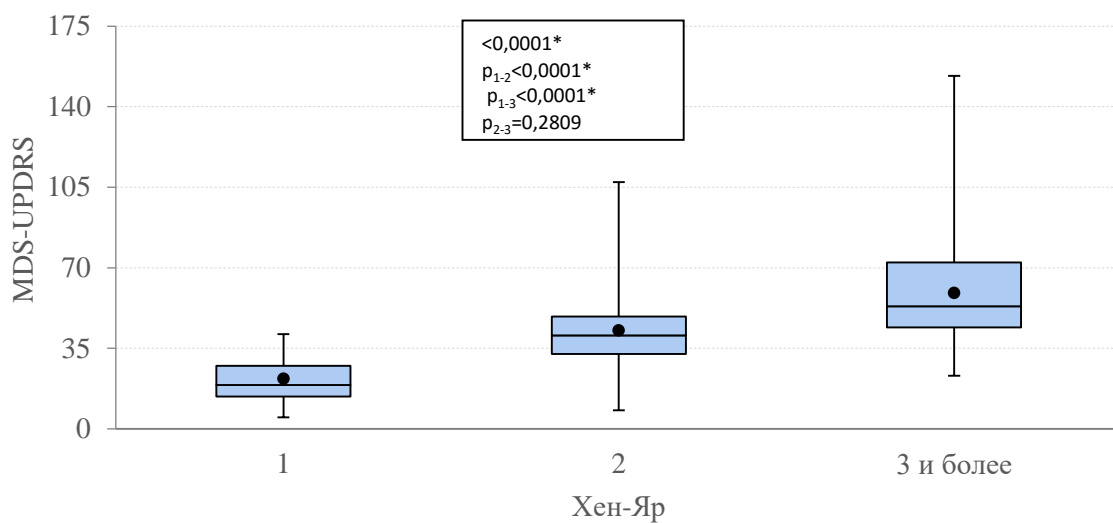
\* – статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$

Рисунок 15 – Давность заболевания у пациентов на различных стадиях заболевания по шкале Хен-Яра



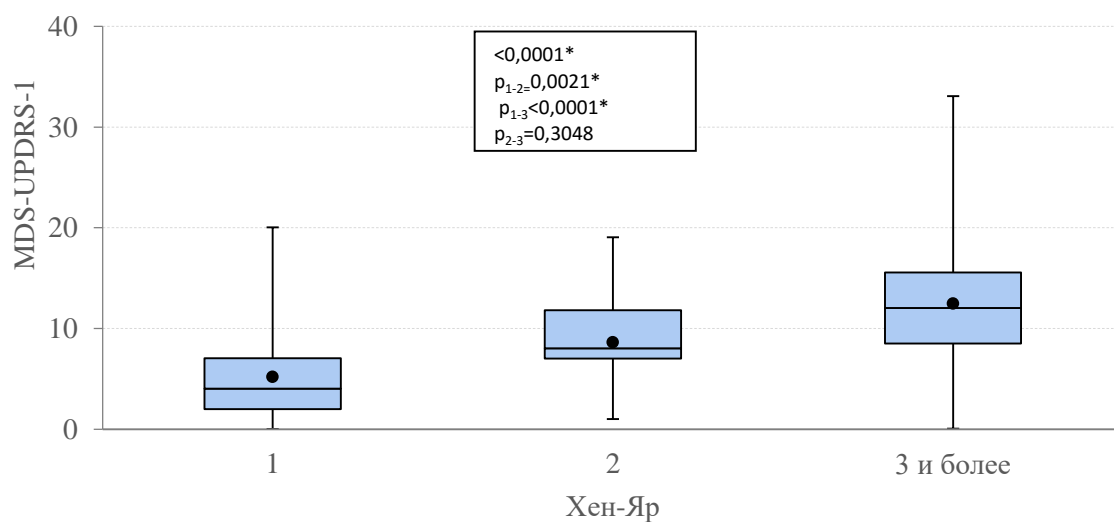
\* – статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$

Рисунок 16 – Уровень повседневной активности у пациентов на различных стадиях заболевания по шкале Хен-Яра



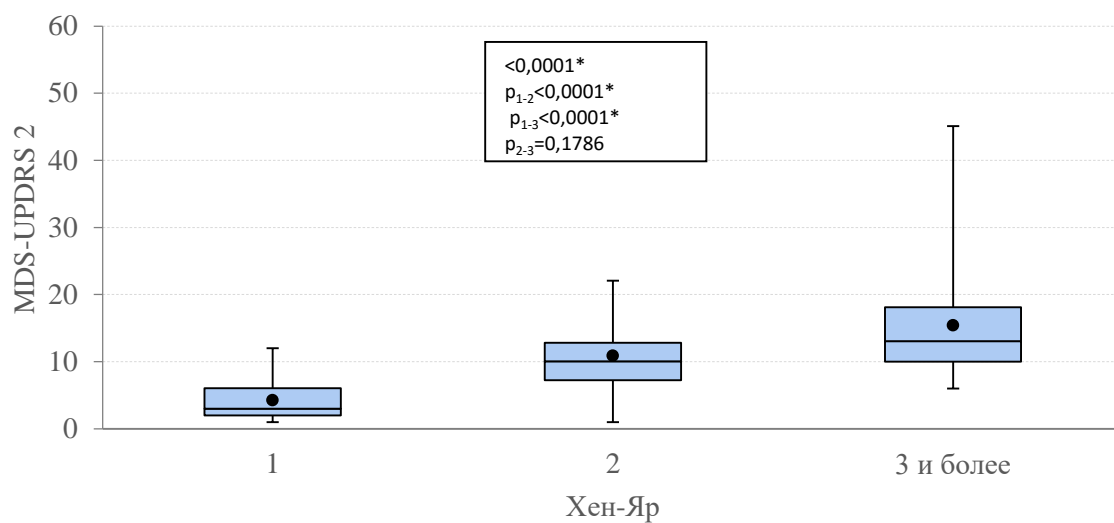
\* – статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$

Рисунок 17 – Тяжесть немоторных и моторных симптомов у пациентов на различных стадиях заболевания по шкале MDS-UPDRS



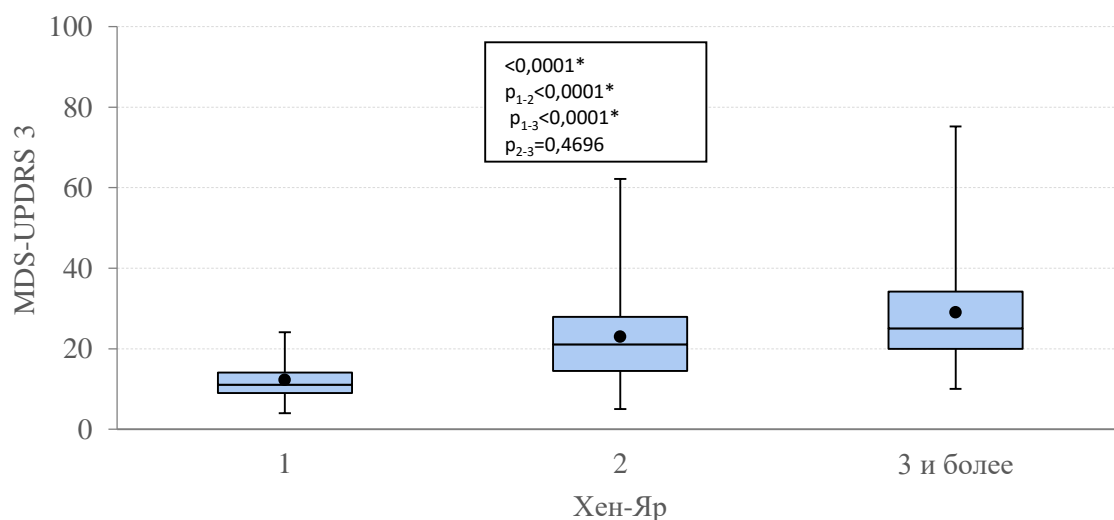
\* – статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$

Рисунок 18 – Тяжесть немоторных симптомов у пациентов на различных стадиях заболевания по шкале по шкале MDS-UPDRS-1



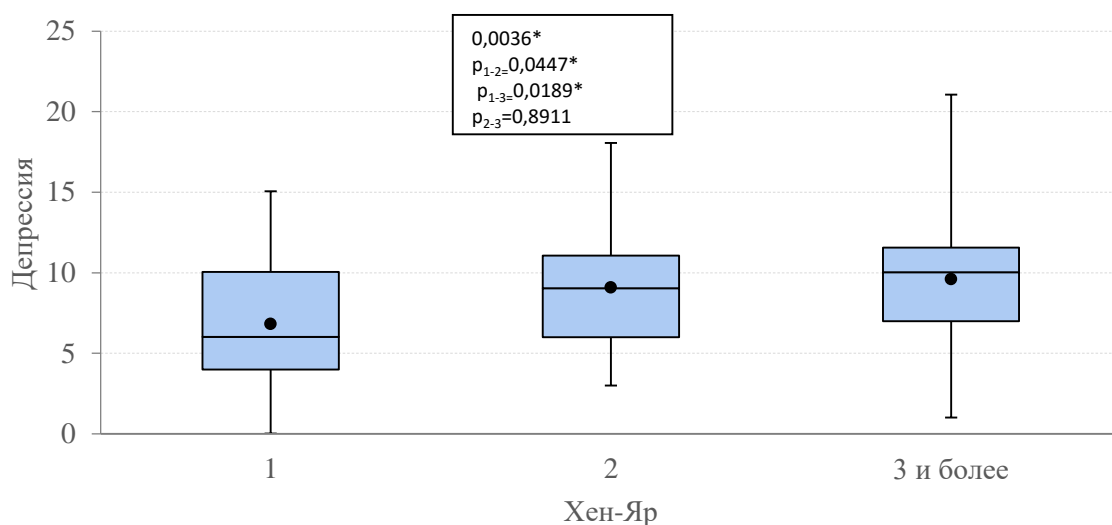
\* – статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$

Рисунок 19 – Выраженность моторных аспектов повседневной жизни пациентов у пациентов на различных стадиях заболевания по шкале по шкале MDS-UPDRS-2



\* – статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$

Рисунок 20 – Тяжесть моторных симптомов у пациентов на различных стадиях заболевания по шкале по шкале MDS-UPDRS-3



\* – статистическая значимость на уровне  $p \leq 0,05$

Рисунок 21 – Уровень депрессии у пациентов на различных стадиях заболевания по шкале по шкале HADS-2

В результате сравнения выраженности клинических проявлений по специфическим шкалам у пациентов с БП на разных стадиях заболевания по шкале Хен-Яра отмечается нарастание тяжести немоторных и моторных симптомов по мере прогрессирования стадии.

В результате оценки частоты встречаемости моторных симптомов у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания были выявлены статистически значимые различия между группами представленные в таблице 6.

Таблица 6 – Частота встречаемости двигательных симптомов у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

Показатель, период	Хен-Яр			Всего	Уровень P (df=2)
	1-я стадия (N=72) <sub>1</sub>	2-я стадия (N=30) <sub>2</sub>	3-я и более (N=23) <sub>3</sub>		
1	2	3	4	5	6
<b>Моторные симптомы</b>					
Тремор	68 (94,44%)	28 (93,33%)	21 (91,30%)	117	0,8643 $p_{1-2}=0,8280$ $p_{1-3}=0,5899$ $p_{2-3}=0,7817$
Ригидность	25 (34,72%)	27 (90,00%)	17 (73,91%)	69	<0,0001* $p_{1-2}<0,0001^*$ $p_{1-3}=0,0010^*$ $p_{2-3}=0,1221$

Продолжение таблицы 6.

1	2	3	4	5	
Постуральная неустойчивость	0 (0,00%)	0 (0,00%)	23 (100%)	23	<0,0001* p <sub>1-2</sub> =1,0000 p <sub>1-3</sub> <0,0001* p <sub>2-3</sub> <0,0001*
* – статистически значимые различия на уровне p≤0,05 Примечание – Хи-квадрат Пирсона					

Анализ таблицы 6 с данными анализа частоты проявлений моторных симптомов БП у пациентов выявил статистически значимые различия по следующим показателям:

-частота встречаемости мышечной ригидности имела статистически значимые различия (p<0,0001) между пациентами с БП на различных стадиях заболевания. Ригидность чаще выявлялась при прогрессировании стадии по шкале Хен-Яра. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что частота встречаемости мышечной ригидности при 2-ой (p<0,0001) и 3-ей (p=0,0010) стадиях была выше чем при 1-ой стадии по шкале Хен-Яра;

-частота встречаемости постуральной неустойчивости имела статистически значимые различия (p<0,0001) между пациентами с БП на различных стадиях заболевания. Постуральная неустойчивость чаще выявлялась при прогрессировании стадии по шкале Хен-Яра. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что частота встречаемости постуральной неустойчивости при 3-ей стадии была выше чем при 1-ой (p<0,0001) и 2-ой (p<0,0001) стадиям заболевания по шкале Хен-Яра.

В результате оценки частоты встречаемости немоторных симптомов у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания были выявлены статистически значимые различия между группами представленные в таблице 7.

Таблица 7 – Частота встречаемости немоторных симптомов по шкале MDS-UPDRS-1 у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

Показатель, Период	Хен-Яр			Всего	Уровень P (df=2)
	1-я стадия (N=72) <sub>1</sub>	2-я стадия (N=30) <sub>2</sub>	3-я и более (N=23) <sub>3</sub>		
1	2	3	4	5	6
<b>MDS UPDRS1</b>					
Когнитивные нарушения	61 (84,72%)	29 (96,67%)	22 (95,65%)	112	0,1136 p <sub>1-2</sub> =0,0880 p <sub>1-3</sub> =0,1695 p <sub>2-3</sub> =0,8477



Продолжение таблицы 7.

1	2	3	4	5	6
Галлюцинации и психоз	1 (1,39%)	1 (3,33%)	1 (4,35%)	3	0,6709 $p_{1-2}=0,5187$ $p_{1-3}=0,3895$ $p_{2-3}=0,8477$
Депрессия	5 (6,94%)	8 (26,67%)	3 (13,04%)	16	0,0250* $p_{1-2}=0,0065*$ $p_{1-3}=0,3592$ $p_{2-3}=0,2255$
Тревога	61 (84,72%)	29 (96,67%)	21 (91,30%)	111	0,2003 $p_{1-2}=0,0880$ $p_{1-3}=0,4239$ $p_{2-3}=0,4024$
Апатия	21 (29,17%)	13 (43,33%)	11 (47,83%)	45	0,1690 $p_{1-2}=0,1667$ $p_{1-3}=0,0993$ $p_{2-3}=0,7447$
Проявление синдрома дофаминовой дизрегуляции	2 (2,78%)	2 (6,67%)	2 (8,70%)	6	0,4411 $p_{1-2}=0,3566$ $p_{1-3}=0,2186$ $p_{2-3}=0,7817$
Нарушение сна	26 (36,11%)	19 (63,33%)	15 (65,22%)	60	0,0081* $p_{1-2}=0,0116*$ $p_{1-3}=0,0141*$ $p_{2-3}=0,8873$
Дневная сонливость	17 (23,61%)	16 (53,33%)	12 (52,17%)	45	0,0035* $p_{1-2}=0,0035*$ $p_{1-3}=0,0096*$ $p_{2-3}=0,9332$
Боль и другие сенсорные ощущения	24 (33,33%)	16 (53,33%)	16 (69,57%)	56	0,0055* $p_{1-2}=0,0594$ $p_{1-3}=0,0022*$ $p_{2-3}=0,2311$
Нарушение мочеиспускания	2 (2,78%)	1 (3,33%)	1 (4,35%)	4	0,9319 $p_{1-2}=0,8797$ $p_{1-3}=0,7078$ $p_{2-3}=0,8477$

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6
Запоры	14 (19,44%)	11 (36,67%)	10 (43,48%)	35	0,0395* $p_{1-2}=0,0654$ $p_{1-3}=0,0209^*$ $p_{2-3}=0,6153$
Головокружение при вставании	7 (9,72%)	11 (36,67%)	10 (43,48%)	28	0,0003 $p_{1-2}=0,0011^*$ $p_{1-3}=0,0002^*$ $p_{2-3}=0,6153$
Усталость	25 (34,72%)	15 (50,00%)	19 (82,61%)	59	0,0003* $p_{1-2}=0,1499$ $p_{1-3}<0,0001^*$ $p_{2-3}=0,0141^*$
* – статистически значимые различия на уровне $p \leq 0,05$ Примечание – Хи-квадрат Пирсона					

Анализ таблицы 7 с данными сравнительного анализа частоты встречаемости немоторных симптомов по шкале MDS-UPDRS-1 в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра выявил статистически значимые различия по следующим показателям:

- частота встречаемости депрессии имела статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ) между пациентами с БП на различных стадиях заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что частота встречаемости депрессии при 2-ой ( $p = 0,0065$ ) стадии по шкале Хен-Яра была существенно больше чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 22);

- частота встречаемости нарушений сна демонстрировала статистически значимые различия ( $p = 0,0081$ ) между пациентами с БП на различных стадиях заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что нарушения сна при 2-ой ( $p = 0,0116$ ) и 3-ей ( $p = 0,0141$ ) стадии встречались чаще, чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 23);

- частота встречаемости дневной сонливости статистически значимо различалась ( $p = 0,0035$ ) у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что дневная сонливость при 2-ой ( $p = 0,0035$ ) и 3-ей ( $p = 0,0096$ ) стадии по шкале Хен-Яра встречалась чаще чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 24);

- частота встречаемости боли и других сенсорных ощущений статистически значимо различалась ( $p = 0,0055$ ) у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что частота встречаемости боли и других сенсорных ощущений при 3-ой ( $p = 0,0022$ ) стадии по шкале Хен-Яра была выше чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 25);

- частота встречаемости запоров статистически значимо различалась ( $p=0,0395$ ) у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что запоры при 3-ой ( $p=0,0209$ ) стадии по шкале Хен-Яра встречались чаще чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 26);

- частота встречаемости головокружения при вставании статистически значимо различалась ( $p=0,0003$ ) у пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что Головокружения при вставании при 2-ой ( $p=0,0011$ ) и 3-ей ( $p=0,0002$ ) стадии по шкале Хен-Яра встречались чаще чем при 1-ой стадии заболевания (рисунок 27);

- частота встречаемости усталости имела статистически значимые различия ( $p=0,0003$ ) между пациентами с БП на различных стадиях заболевания. При дальнейшем сравнении групп попарно было установлено, что усталость при 3-ей стадии по шкале Хен-Яра встречалась чаще чем при 1-ой ( $p<0,0001$ ) и 2-ой ( $p=0,0141$ ) стадиях заболевания (рисунок 28).

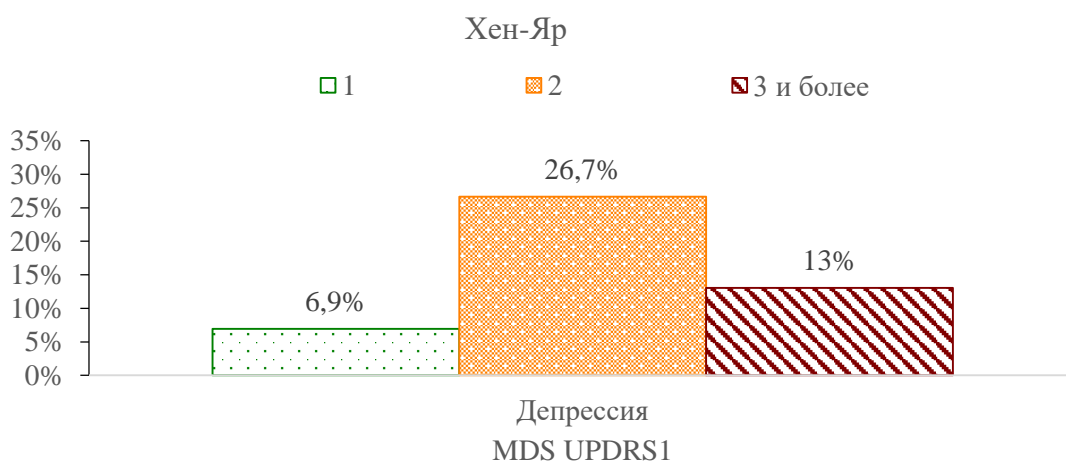


Рисунок 22 – Частота встречаемости депрессии у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

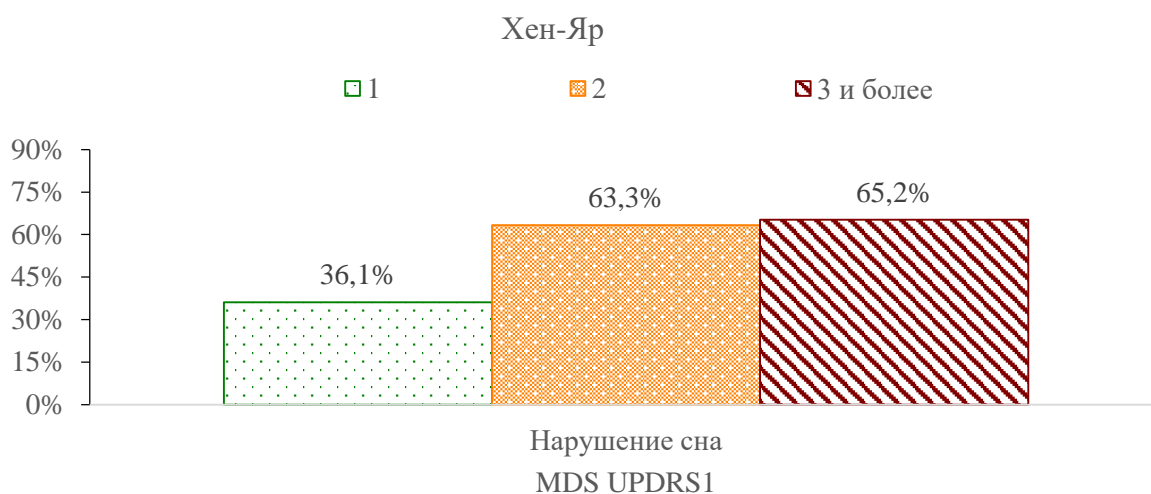


Рисунок 23– Частота встречаемости нарушений сна у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

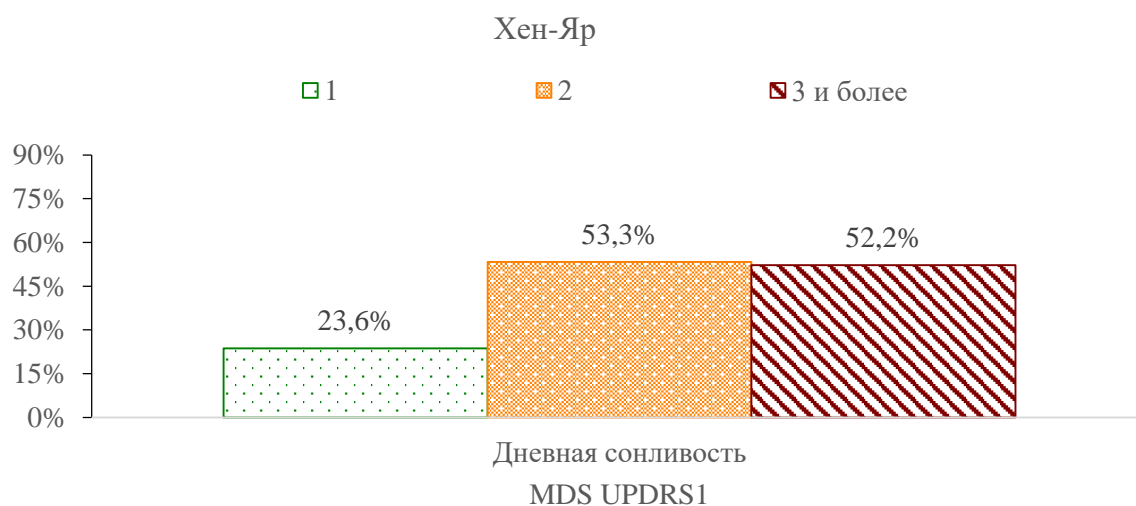


Рисунок 24– Частота встречаемости дневной сонливости у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

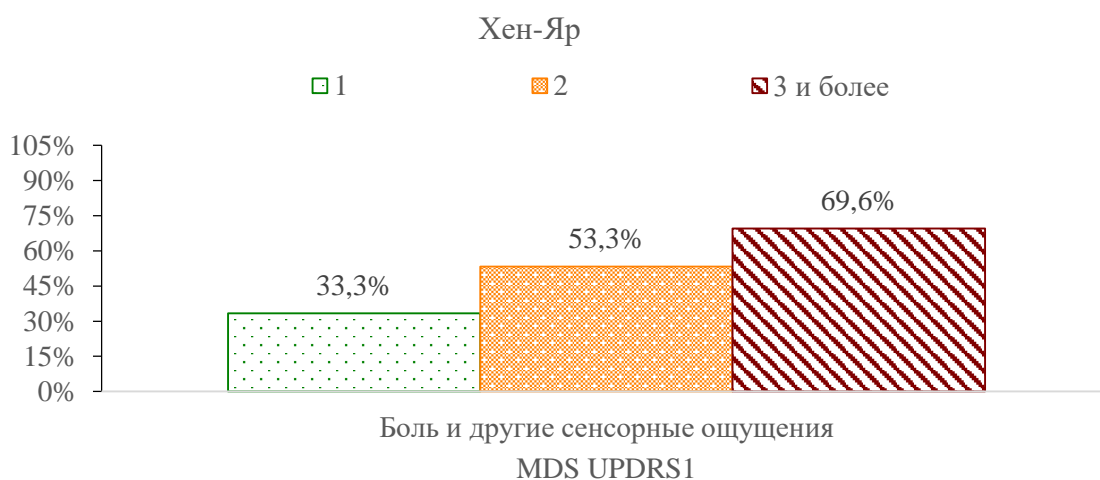


Рисунок 25– Частота встречаемости боли и других сенсорных ощущений у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

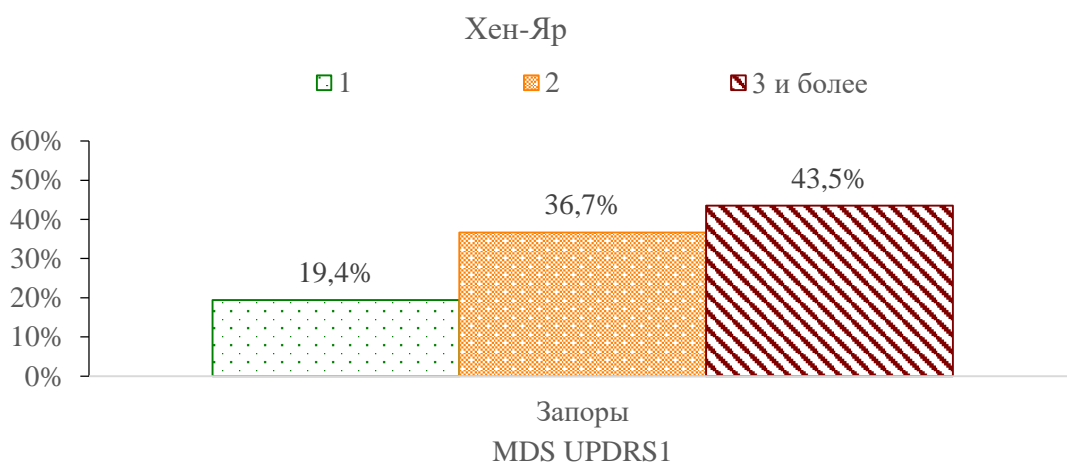


Рисунок 26 – Частота встречаемости запоров у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

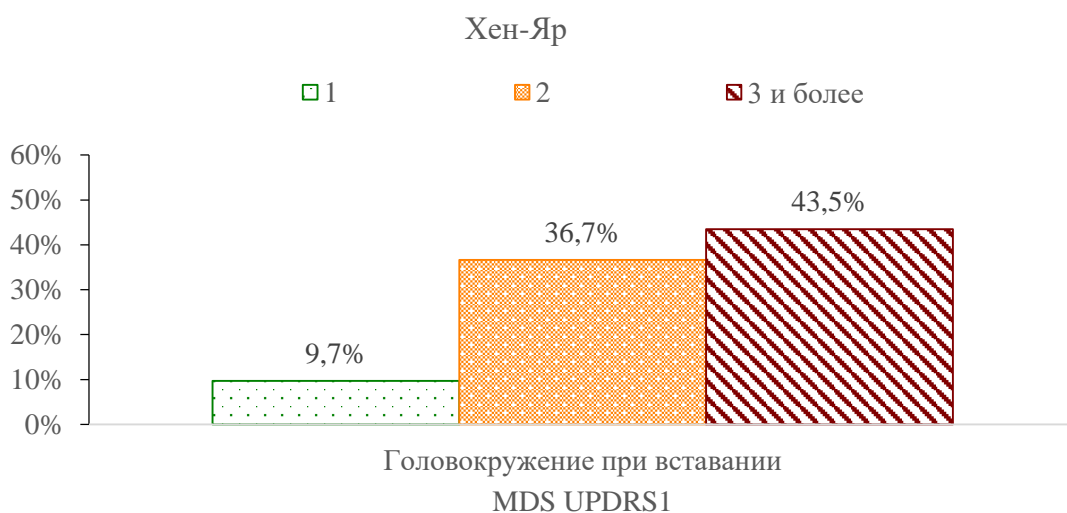


Рисунок 27 – Частота встречаемости головокружения при вставании у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

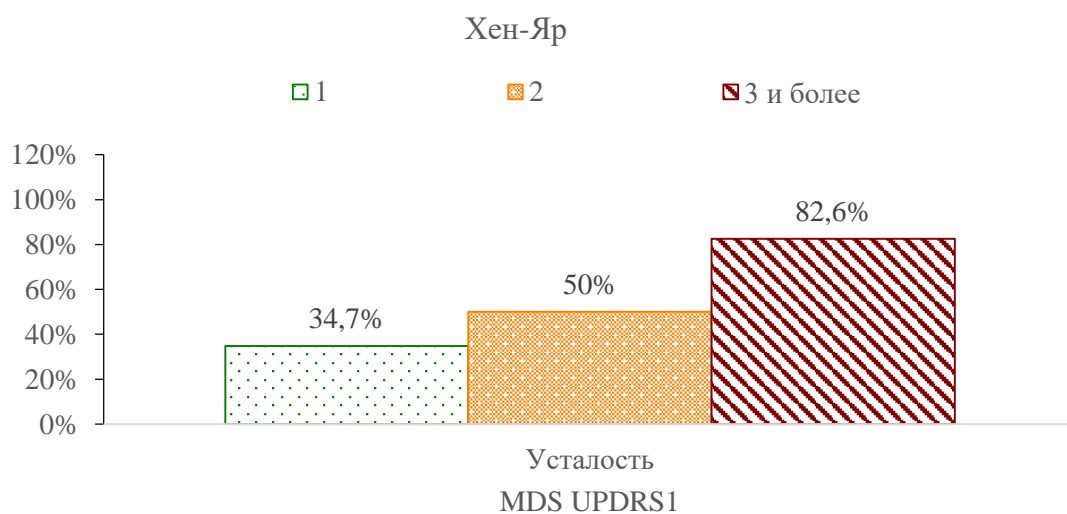


Рисунок 28 – Частота встречаемости усталости у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

*Лингво-культурная адаптация казахоязычной Монреальской шкалы оценки когнитивных функций – Montreal cognitive assessment (MoCA)*

Для проведения нейропсихологического тестирования у казахоязычных пациентов нами была проведена лингво-культурная адаптация данной шкалы. Лингвокультурная адаптация оригинальной версии Монреальской шкалы оценки когнитивных функций – Montreal cognitive assessment (MoCA) (версия 7.1) с оценкой психометрических свойств разработанной казахоязычной версии.

В исследовании приняли участие 50 пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона в соответствии с клиническими критериями MDS-2015г. с диагностированными умеренными когнитивными нарушениями согласно клинических рекомендаций Movement disorder society [203].

На первом этапе были получены критерии для компетенций переводчика от разработчиков шкалы MoCA Version: 7.1 Ziad Nasreddine MD FRCP: 1) переводчик должен быть медицинским работником, имеющим опыт в нейропсихологическом тестировании; 2) переводчик должен быть сотрудником университета; 3) переводчик должен быть уроженцем страны, где говорят на этом языке; 4) переводчик должен свободно владеть языком, на который будет проводиться перевод.

Следующим, вторым этапом, было заключено соглашение с разработчиком шкалы MoCA Version:7.1 Ziad Nasreddine MD FRCP о соответствии потенциальных переводчиков выдвинутым им критериям. В рамках процедуры валидизации перевод шкалы MoCA был осуществлен с английского языка на казахский язык тремя независимыми переводчиками: двумя специалистами-неврологами казахской национальности, свободно владеющих английским языком, а также одним профессиональным переводчиком без медицинского образования. В последующем все три варианта перевода обсуждались членами рабочей группы в составе двух неврологов, свободно владеющих английским языком. Далее по каждому пункту шкалы проводилось голосование.

Затем, на третьем этапе, профессиональный переводчик, незнакомый с английской версией шкалы MoCA ранее, провел обратный перевод казахоязычной версии на английский язык. Обратная переведенная версия была пересмотрена с учетом лингвистических и семантических эквивалентов и была одобрена создателями шкалы.

На четвертом этапе проведено пилотное испытание окончательной казахской версии MoCA на 50 пациентах с БП.

Критерии включения пациентов в исследование: клинически «достоверная» болезнь Паркинсона (MDS-2015); знание казахского языка, письменное согласие на участие в нейропсихологическом тестировании. Критерии исключения: пациенты с диагнозами: синдром паркинсонизма, эссенциальный тремор, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера, нежелание участвовать в исследовании.

Участие пациентов в исследовании соответствовало принципам Хельсинской декларации. Было получено заключение локальной биоэтической комиссии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата

Оспанова за №20 от 09.04.2019г., заседание №3. Объем репрезентативной выборки (n=50) соответствовал общепринятым рекомендациям и был достаточным при допущении отклонения выборочного среднего от теоретически истинного на 0,26 балла [204]. Метод test-retest устойчивости шкалы MoCA не применяли в связи с тем, что пациенты уже знакомы с этим тестом, и могут помнить большую часть своих ответов после предыдущего заполнения.

В результате проведенного нами статистического анализа, коэффициент альфы Кронбаха составил 0,75. Согласно статистическим концепциям, при значении коэффициента альфы Кронбаха в пределах 0,7-0,8 возможно применение данного теста в исследовательских целях; при значении более 0,9 – в клинической практике [205]. Результаты представленного исследования согласуются с данными зарубежных авторов.

Валидация шкалы MoCA была проведена Yali Zhai на пациентах китайской популяции, где коэффициент альфы Кронбаха составил 0,862 (P<0,001) [206]. Данные валидации на японской популяции, проведенной Fujiwara альфа Кронбаха MoCA как показатель внутренней согласованности составила 0,74 [207]. По данным Razali и соавторов валидация шкалы MoCA-VM среди малазийских пациентов продемонстрировала внутреннюю согласованность со значением 0,8 [208]. Подобные результаты представили бразильские исследователи Cláudia и соавторов: коэффициент альфы Кронбаха для MoCA-BR в представленных исследованиях составил 0,75 [209].

Результатом данного исследования явилась лингвокультурная адаптация официальной казахоязычной версии монреальской шкалы когнитивных функций (MoCA) для оценки когнитивного статуса пациентов с БП, что позволит расширить участие казахоговорящих лиц в научных исследованиях с целью диагностики когнитивных нарушений у пациентов с БП и другими заболеваниями нервной системы. Казахоязычная официальная версия шкалы представлена на сайте [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org) (Приложение К).

### 3.3 Результаты иммуногистохимического исследования

Кожная биопсия для проведения иммуногистохимического анализа по выявлению альфа-синуклеина была проведена 47 пациентам с БП и 20 здоровым лицам контрольной группы. Количество женщин в основной группе (n=47) - 30 человек (63,8%), мужчин - 17 человек (36,1%). Количество женщин в контрольной группе (n=20) - 15 человек (75%), мужчин - 5 человек (25%) представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Возрастные показатели лиц основной и контрольной групп

Группа	N (%)	Возраст	P=0,66
Основная	47 (100%)	61,6±8,38	
Контрольная	20 (100%)	61,4± 10,2	

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрастным показателям.

По результатам иммуногистохимического анализа нами было выявлено наличие отложений альфа-синуклеина в биоптатах кожи у 95,74 % пациентов основной группы и у 15 % здоровых лиц контрольной группы, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Частота встречаемости альфа-синуклеина в основной и контрольной группах

Показатель, период	Группа		Уровень Р (df=1)
	основная (N=47)	контрольная (N=20)	
Альфа-синуклеин качественный, есть	45 (95,74%)	3 (15%)	<0,0001*
* – статистически значимые различия на уровне $p \leq 0,05$ Примечание – Хи-квадрат Пирсона			

Количественные показатели альфа-синуклеина в биоптатах кожи исследованных лиц оценивались по интенсивности флюоресценции альфа-синуклеина (от 0 до 3 баллов) и имели статистически значимые различия между основной и контрольной группами ( $p < 0,0001$ ) представлены в таблице 10 (рисунок 29)

Таблица 10 – Экспрессия альфа-синуклеина в основной и контрольной группах

Показатель	Группа		Уровень Р
	основная (N=47)	контрольная (N=20)	
Альфа-синуклеин, количественный	2,31 ± 0,78	0,15 ± 0,37	<0,0001*
* – статистически значимые различия на уровне $p \leq 0,05$ Примечание – U-тест Манна Уитни			



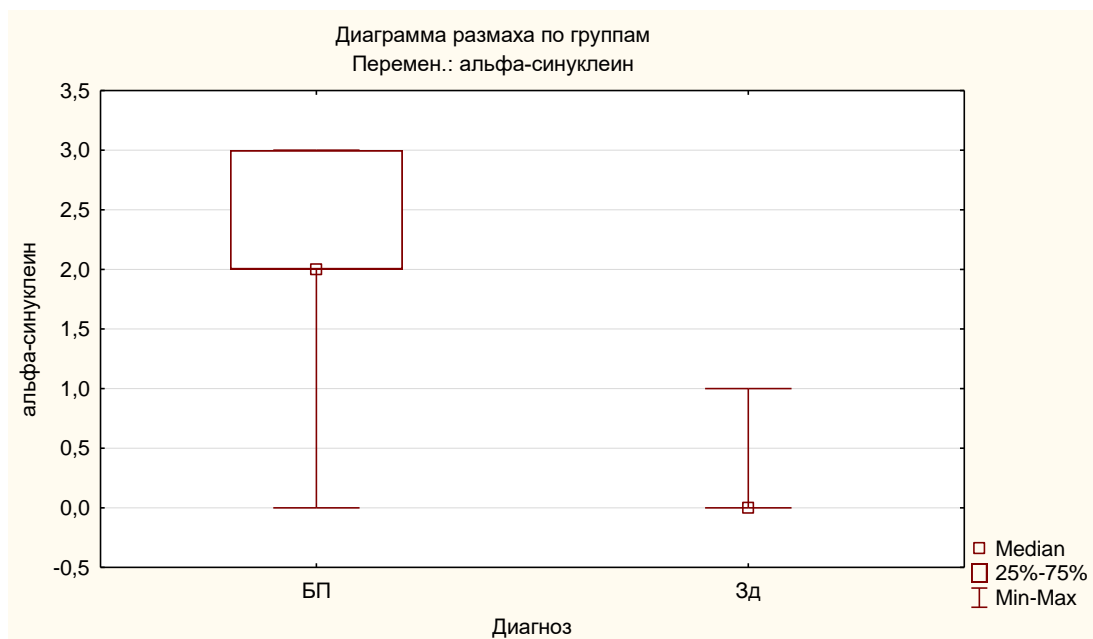


Рисунок 29 – Экспрессия альфа-синуклеина в биоптатах кожи пациентов с БП и контрольной группы

В результате оценки частоты встречаемости альфа-синуклеина в каждом биоптате пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра статистически значимых различий не было выявлено, представлено в таблице 11 (рисунок 30).

Таблица 11 – Частота встречаемости альфа-синуклеина у пациентов с БП на разных стадиях заболевания

Показатель	Хен-Яр			Всего	Уровень P (df=2)
	1 (N=34)	2 (N=9)	3 и более (N=4)		
Наличие альфа-синуклеина	32 (94,12%)	9 (100,00%)	4 (100,00%)	45	0,6708
Примечание – Хи-квадрат Пирсона					

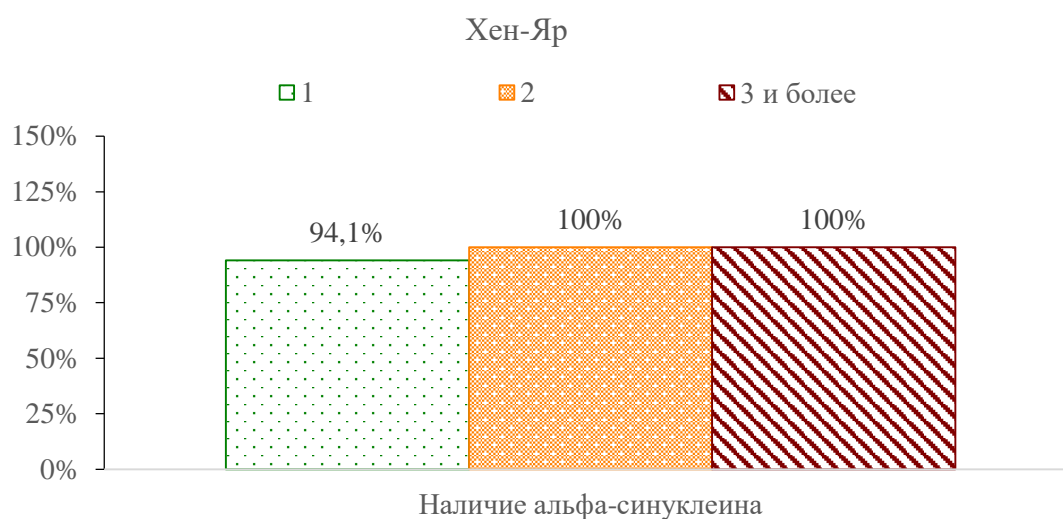


Рисунок 30 – Частота встречаемости альфа-синуклеина у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

Количественные показатели альфа-синуклеина в биоптатах кожи пациентов с БП на различных стадиях заболевания по шкале Хен-Яра не имели статистически значимых различий, представлено в таблице 12 (рисунок 31).

Таблица 12 – Оценка экспрессия альфа-синуклеина у пациентов с БП на разных стадиях заболевания

Показатель	Хен-Яр			Уровень P (df=2)
	1 (N=34)	2 (N=9)	3 и более (N=4)	
Альфа-синуклеин	2,24 ± 0,82	2,56 ± 0,53	2,50 ± 1,00	0,4759

Примечание – U-тест Манна Уитни

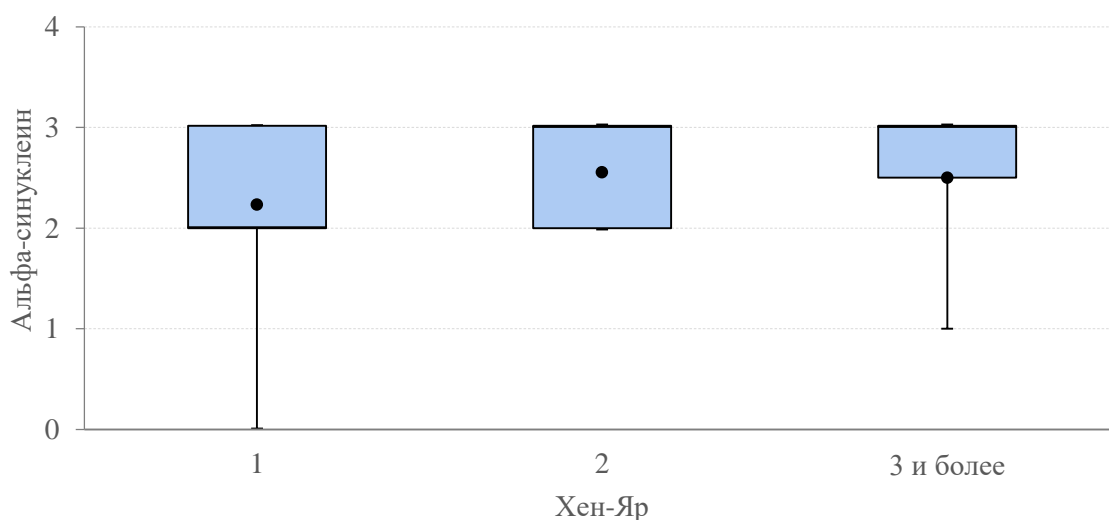


Рисунок 31 – Экспрессия альфа-синуклеина у пациентов с БП в зависимости от стадии по шкале Хен-Яра

Для оценки клинической информативности прогностической значимости количественного показателя альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов с БП был проведен ROC-анализ (receiver operating analysis). Экспрессия альфа-синуклеина в биоптатах кожи показала AUC=0,971, P<0,001 с чувствительностью 89,4% и **специфичностью** 100%. При этом уровень отсечки показателя альфа-синуклеина составил cut-off≥1. Индекс Юдена=0,8936 (рисунок 32).

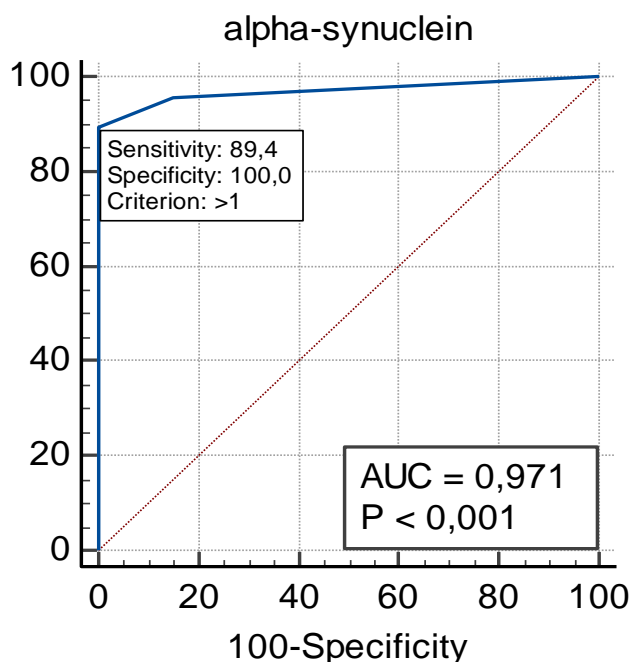


Рисунок 32 –ROC-анализ качественного и количественного показателя альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов с БП

В проведенном нами исследовании наблюдалась тенденция к более высоким показателям альфа-синуклеина (Me 3) у пациентов более старшего возраста (Me 65; IQR 57,5 - 69,5), в то время как у более молодых пациентов (Me 56; IQR 41,5 - 63,2; P = 0,0571) были выявлены более низкие показатели альфа-синуклеина (Me 2). Не было выявлено корреляции между интенсивностью экспрессии альфа-синуклеина и длительностью заболевания.

По мере прогрессирования заболевания отмечалась более выраженная экспрессия белка альфа-синуклеина. При этом была выявлена экспрессия альфа синуклеина при 1-ой стадии -  $2,24 \pm 0,82$ , при 2-ой стадии  $2,56 \pm 0,53$ , при 3-ей стадии  $-2,50 \pm 1,00$ .

У пациентов с БП с более высокой степенью повседневной активности по шкале Швааба и Ингланда отмечалась более выраженная экспрессия белка альфа-синуклеина. Так, отмечалась тенденция к более высокой экспрессии альфа-синуклеина (Me 3) у пациентов с оценкой по шкале Швааба-Ингланда (Me

80; IQR 60,0-85,0) и (Me 2) у пациентов с оценкой по шкале Швааба-Ингланда (Me 70; IQR 0,0-80,0) ( $P=0,0542$ ).

В результате исследования нами не было обнаружено различий по количественным показателям немоторных и моторных проявлений по шкале MDS-UPDRS у пациентов с БП с различной выраженностью экспрессии альфа-синуклеина. При оценке результатов корреляционного анализа не было выявлено корреляции между экспрессией альфа-синуклеина и выраженностью немоторных и моторных проявлений по шкале MDS-UPDRS, уровнем повседневной активности по шкале Швааба-Ингланда, выраженностью когнитивных нарушений по шкале МОСА, тревожности по шкале HADS-1 и депрессии по шкале HADS-2 и длительностью заболевания. Возможно это связано с тем, что в основном кожная биопсия была проведена пациентам с ранними стадиями заболевания (91,1%), у которых средние баллы по клиниметрическим показателям были невысокими.

Следующим этапом был проведен анализ локализации отложений альфа-синуклеина в слоях кожи. В результате иммуногистохимического анализа экспрессии альфа-синуклеина в биоптатах слоев кожи было выявлено отсутствие альфа-синуклеина в эпидермисе, потовых железах, мышцах выпрямляющих волосы - *m. arrector pili* (рисунок 33).

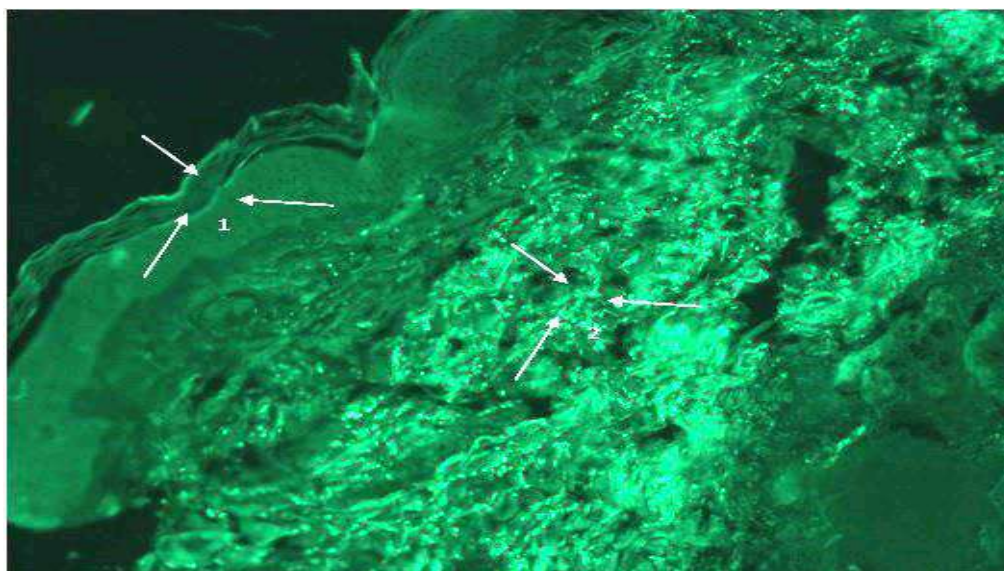


Рисунок 33 – Экспрессия альфа-синуклеина в эпидермисе не обнаружена (1), только в строме дермы (2)

В сосудах слоев кожи также не было обнаружено патологических накоплений белка альфа-синуклеина (рисунок 34).

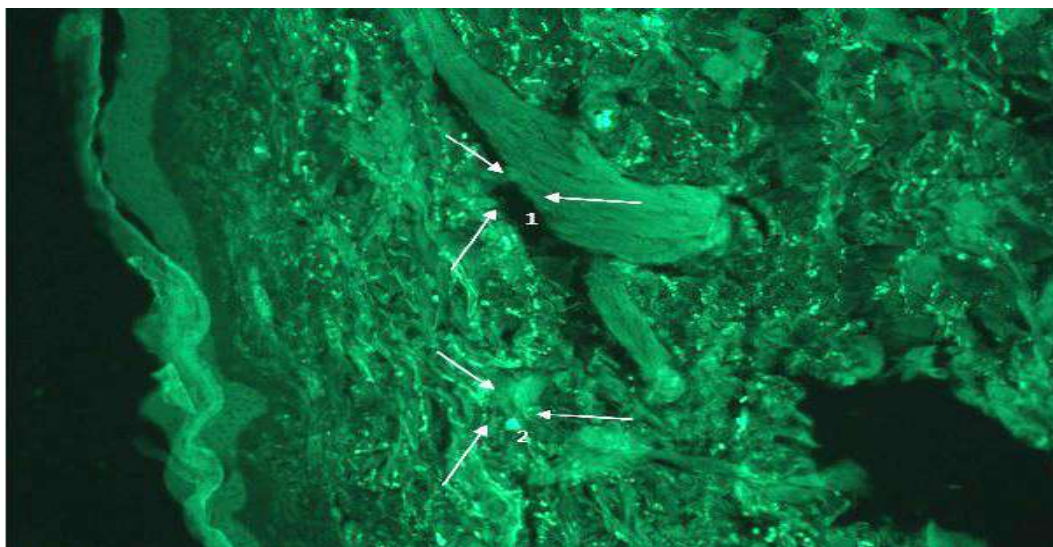


Рисунок 34 – Экспрессия альфа-синуклеина в m. arrectorpile обнаружена (1), только в строме дермы (2)

Экспрессия альфа-синуклеина наблюдалась только в нервных окончаниях дермальной стромы (рисунок 35).

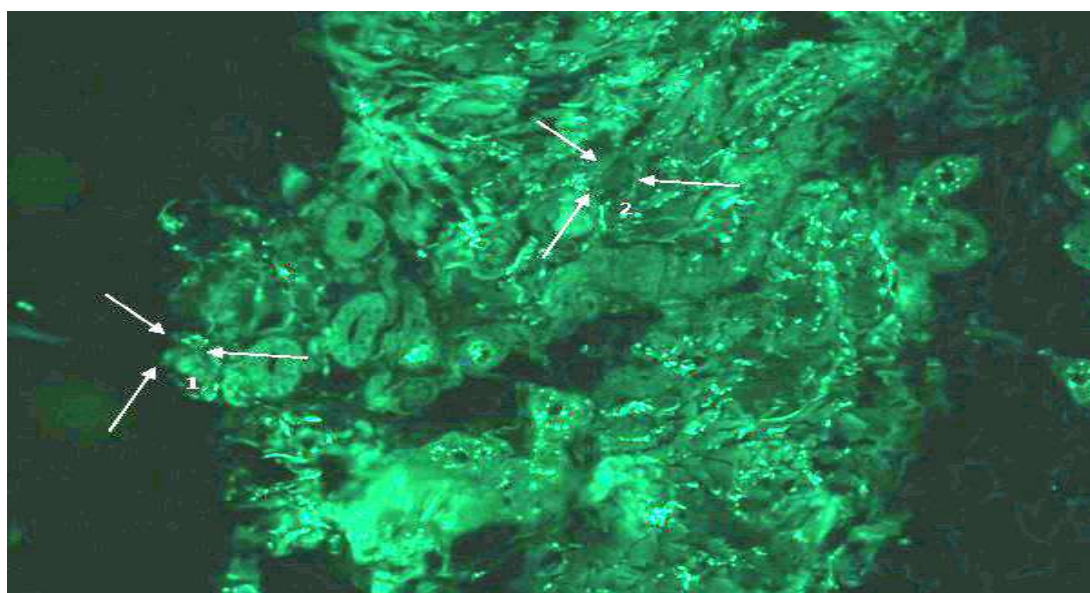


Рисунок 35 – Экспрессия альфа-синуклеина в потовых железах не обнаружена (1), только в строме дермы (2)

### 3.4 Результаты однофакторного прогнозирования риска развития болезни Паркинсона

В данной подглаве проведен анализ результатов однофакторного анализа рисков, связанных с развитием болезни Паркинсона. Анализ базировался на данных, представленных в предшествующих разделах исследования. Главной целью этой подглавы является выявление статистически значимых факторов,

оказывающих влияние на вероятность развития БП, и определение диапазона уровней рисков.

В таблице 13 представлены данные о факторе, оказывающем статистически значимое влияние на развитие болезни Паркинсона.

Таблица 13 – Результаты однофакторного прогнозирования

Фактор	БП: частота (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень Р
	Фактор: Нет	Фактор: Есть			
Альфа-синуклеин $\geq$ 1,0	2 (10,5%)	45 (93,8%)	83,2 (67,8; 98,6)%	8,91 (2,40; 33,11)	<0,0001

Результаты однофакторного анализа рисков целевого показателя «БП» свидетельствуют о значимом влиянии показателя «Альфа-синуклеин  $\geq$  1,0» на вероятность развития БП. При наличии показателя «Альфа-синуклеин  $\geq$  1,0» риск развития болезни Паркинсона увеличивался в 8,91 раз ((95% ДИ: 2,40; 33,11),  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, на основании полученных результатов исследования можно предложить ряд подходов к ранней диагностике болезни Паркинсона:

1. Внедрение использованного в данном исследовании метода сбора биоптата кожи с последующим анализом на предмет наличия альфа-синуклеина в качестве ключевого элемента ранней диагностики болезни Паркинсона.
2. Установление порогового значения уровня альфа-синуклеина ( $\text{cut-off} \geq 1$ ) в биоптате кожи может облегчить интерпретацию результатов и повысить точность диагностики болезни Паркинсона. Для лиц с уровнем альфа-синуклеина выше порогового значения обеспечить динамическое наблюдение врачами-неврологами с целью предоставления своевременной медицинской помощи и улучшения прогноза заболевания.
3. Обеспечение информирования пациентов о выявленных рисках развития болезни Паркинсона и возможности ранней диагностики заболевания. Консультации и обучение пациентов с повышенным риском развития болезни Паркинсона методам по изменению образа жизни (наращивание физического и когнитивного потенциала) могут послужить в качестве протективного фактора и способствовать повышению качества жизни пациентов.

В обновленных критериях MDS по изучению продромальных маркеров БП от 2019г. было опубликовано несколько инновационных маркеров с убедительными и патофизиологически правдоподобными доказательствами, которые еще больше подтверждают концепцию продромального БП. Одним из них является биопсия кожи с определением фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина

с чувствительностью от 55% до 100% и высокой специфичностью (>90%) при БП и продромальном БП [115, р. 1466]. Таким образом, результаты данного исследования подтверждают, что биопсия кожи является наиболее толерантным способом биопсии периферических тканей с целью ранней диагностики болезни Паркинсона и гистопатологической верификацией заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данной научной работе проведены клиническое и иммуногистохимическое исследование с выявлением альфа-синуклеина в биоптатах кожи у пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона. По результатам клинического исследования неврологический статус пациентов с БП включал немоторные и моторные симптомы заболевания.

У пациентов с БП были выявлены следующие НМС: когнитивные нарушения различной степени выраженности были выявлены у 89,5% пациентов, симптомы тревоги были выявлены у 89,5% больных, нарушения сна были диагностированы у 47,7% пациентов, усталость была выявлена у 47% пациентов, у 44,7% исследуемых лиц возникали болевые ощущения и другие сенсорные нарушения, на апатию предъявляли жалобы 35,8% пациентов, дневная сонливость была выявлена у 35,8% пациентов, запоры были диагностированы у 28,3% пациентов, головокружение при вставании отмечались у 22,3% пациентов, депрессивные расстройства были диагностированы у 12,6% пациентов, синдром дофаминовой дисрегуляции был диагностирован у 4,4% пациентов с БП, нарушение мочеиспускания были выявлены у 2,9% пациентов, галлюцинации и психоз были выявлены у 2,2% пациентов. Частота встречаемости немоторных симптомов в нашем исследовании согласуется с результатами ряда исследований посвященных изучению домоторных проявлений БП [85, p. 5; 115, p. 1247; 129, p. 629; 210-213].

Результаты данного исследования согласовываются с результатами научных работ ряда исследователей. Так, результаты исследований Krishnan[214] и Witjas[215] продемонстрировали наличие хотя бы одного из НМС в течении заболевания у 100% пациентов. Наряду с этим, авторы подчеркивают, что у 68-88% здоровых людей пожилого возраста также могут наблюдаться НМС как элемент естественного старения. Для избежания гипердиагностики НМС у пациентов с БП необходимо применение специализированных шкал. Однако у пациентов с БП, как правило, количество различных НМС выражено чаще и тяжелее по сравнению со здоровыми лицами [216].

В представленном исследовании проведен сравнительный анализ частоты встречаемости немоторных симптомов по шкале MDS-UPDRS-1 в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра. Были выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости депрессии, которая чаще встречалась у пациентов со 2-ой стадией заболевания. Нарушения сна, дневная сонливость при 2-ой и 3-ей стадии встречались чаще, чем при 1-ой стадии заболевания. Боли и другие сенсорные ощущения чаще наблюдались при 3-ей стадии по шкале Хен-Яра по сравнению с 1-ой стадией заболевания. Частота встречаемости Запоров была выше при 3-ей стадии по шкале Хен-Яра по сравнению с 1-ой стадии заболевания. Головокружение при вставании при 2-ой и 3-ей стадии по шкале Хен-Яра встречалось чаще, чем при 1-ой стадии заболевания. Частота встречаемости Усталости была выше при 3-ей стадии по шкале Хен-Яра по сравнению с 1-ой и 2-ой стадиях заболевания. Аналогичные



результаты лонгитюдных исследований были представлены Ergo с соавт. [3, p. 510], изучавших влияние НМС на качество жизни. Авторы выявили, что немоторные симптомы усиливались по мере прогрессирования заболевания. По данным Mailliet [217] с соавт. гипосмия, быстрое движение глаз, нарушение поведения во сне, депрессия, запоры становились выраженнее по мере прогрессирования заболевания.

При оценке когнитивных функций средний балл по шкале MoCA составил  $21,04 \pm 4,76$  при норме от 26 и выше. Нами была выявлена умеренно отрицательная взаимосвязь между выраженностью когнитивных нарушений и возрастом пациентов с БП ( $R_s = -0,33$ ,  $p \leq 0,01$ ). Полученные нами результаты оценки когнитивных функций согласовываются с данными отечественной и зарубежной литературы, посвященных вопросам изучения причин развития когнитивных расстройств при БП, закономерностей взаимосвязей когнитивных нарушений с возрастом и длительностью заболевания [112, p.82; 136, p.1098; 218].

Среди исследованных нами пациентов с БП в 100% случаев была выявлена брадикинезия. Частота встречаемости других симптомов БП распределилась следующим образом: мышечная ригидность (55,2%); тремор (93,6%); постуральная неустойчивость (18,5%). При проведении сравнительного анализа частоты проявлений моторных симптомов БП у пациентов в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра было выявлено что частота встречаемости мышечной ригидности при 2-ой и 3-ей стадиях была выше чем при 1-ой стадии по шкале Хен-Яра. Частота встречаемости постуральной неустойчивости при 3-ей стадии была выше чем при 1-ой и 2-ой стадиям заболевания по шкале Хен-Яра.

У 4,8% пациентов были выявлены постуральные деформации, в 12,8% случаев было выявлено «замораживание» походки, которое проявлялось акинезией в начале движения при ходьбе.

Средний балл по шкале Хен-Яра у пациентов с БП составил  $1,69 \pm 0,93$  (стадии заболевания 1,0-2,0). Средний балл по шкале Швааба-Ингланда у пациентов с БП составил  $81,12 \pm 15,72$  балла, что свидетельствует о снижении скорости выполнения повседневных дел в 2 раза.

При исследовании корреляции количественных показателей шкал давности заболевания с возрастом пациентов с БП были выявлены следующие виды взаимосвязей: наблюдалась умеренная положительная корреляционная связь между стадией заболевания по шкале Хен-Яра с давностью заболевания ( $R_s = 0,64$ ,  $p \leq 0,01$ ); выявлена сильная положительная корреляционная связь выявилась между количественными показателями моторных и немоторных проявлений БП (шкала MDS-UPDRS) и стадией заболевания (Хен-Яра) ( $R_s = 0,74$ ,  $p \leq 0,01$ ). При исследовании корреляции между уровнем повседневной активности пациентов с БП (шкала Швааба-Ингланда) и количественными показателями моторных и немоторных проявлений БП (MDS-UPDRS) была выявлена сильной тесноты отрицательная связь ( $R_s = -0,8$ ,  $p \leq 0,01$ ). Степень двигательных нарушений (MDS-UPDRS-3) умеренно положительно коррелировала со стадией заболевания (Хен-Яра) ( $R_s = 0,69$ ,  $p \leq 0,01$ ) и

имела положительную среднюю тесноты связь со стадией заболевания (Хен-Яра) ( $R_s=0,69$ ,  $p \leq 0,01$ ).

При сравнительном анализе оценки клинических показателей по специфическим шкалам пациентов с БП в зависимости от стадии заболевания по шкале Хен-Яра были выявлены статистически значимые различия:

- уровень повседневной активности по шкале Швааба-Ингланда при 2-ой и 3-ей стадии по шкале Хен-Яра был ниже чем при 1-ой стадии заболевания;

- тяжесть немоторных и моторных симптомов по шкале MDS UPDRS при 2-ой и 3-ей стадии по шкале Хен-Яра была выраженнее чем при 1-ой стадии заболевания;

- тяжесть немоторных симптомов по шкале MDS UPDRS-1 при 2-ой и 3-ей стадии по шкале Хен-Яра была выраженнее чем при 1-ой стадии заболевания;

- тяжесть моторных аспектов повседневной жизни пациентов по шкале *MDS-UPDRS* -2 при 2-ой и 3-ей стадии по шкале Хен-Яра была выраженнее чем при 1-ой стадии заболевания;

- тяжесть моторных симптомов БП по шкале *MDS-UPDRS*-3 при 2-ой и 3-ей стадии по шкале Хен-Яра была выраженнее чем при 1-ой стадии заболевания;

- уровень депрессии при 2-ой и 3-ей стадии по шкале Хен-Яра была существенно больше чем при 1-ой стадии заболевания.

Результаты настоящего исследования показали клиническую пользу анализа экспрессии альфа-синуклеина в диагностике и мониторинге болезни Паркинсона. Аккумуляция патологического белка альфа-синуклеина в коже было выявлено в 45 из 47 случаев БП, что составило 95,7%. Из них 91,1% ( $n=41$ ) составили пациенты с 1-ой и 2-ой (ранней) стадией БП. Количественные показатели альфа-синуклеина в биоптатах кожи исследованных лиц имели статистически значимые различия между основной и контрольной группами ( $p < 0,0001$ ).

Клиническая информативность прогностической значимости количественного показателя альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов с БП продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность этого теста, 89,4% и 100% соответственно.

По данным литературы чувствительность диагностического теста по определению альфа-синуклеина в биоптатах кожи варьируется от 55% до 100%, а специфичность составляет 100% [219]. Таким образом, ROC-анализ, проведенный в нашем исследовании, привел к схожим значениям.

Также в нашем исследовании альфа-синуклеин был выявлен у 3-х здоровых людей из контрольной группы. Однако выраженность экспрессии альфа-синуклеина ( $0,15 \pm 0,37$ ) была статистически значимо ниже ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой ( $2,31 \pm 0,78$ ). По результатам ряда исследований по выявлению альфа-синуклеина в коже пациентов с БП и здоровых лиц контрольной группы, у последних альфа-синуклеин не был обнаружен ни у одного здорового лица из группы контроля [176, p. 2128; 185, p. 945; 186, p. 543]. Аналогичные нашим результаты получены Gibbons с соавт., изучавших диагностические подходы в определении скопления альфа-синуклеина в коже пациентов с БП и здоровых лиц контрольной группы [184,

р.506]. В исследовании, изучавшем определение альфа-синуклеина в коже пациентов с БП, пациентов с меланомой и у здоровых лиц контрольной группы, наряду с выявлением альфа-синуклеина у лиц основных групп, также была выявлена низкая экспрессия белка и у лиц контрольной группы [184, р.506]. Данные результаты согласовываются с результатами нашей работы. По мнению ряда авторов наличие альфа-синуклеина в биоптатах кожи здоровых лиц контрольной группы объясняется тем, что альфа-синуклеин может экспрессироваться на очень низких уровнях в здоровой нервной ткани [17, р.726; 220,221].

В нашем исследовании альфа-синуклеин не был обнаружен в эпидермисе, потовых железах, сальных железах, мышцах, выпрямляющих волоски, что отличается от результатов аналогичных исследований. Нами была выявлена экспрессия альфа-синуклеина только в нервных окончаниях в строме дермы. Эти результаты вероятно обусловлены тем, что отложения альфа-синуклеина присутствовали не в холинергических и адренергических вегетативных нервных окончаниях желез и мышц, поднимающих волоски, а в нервных пучках глубокой дермы. В работах китайских ученых под руководством Хан было выявлено, что при болезни Паркинсона наблюдается миграция альфа-синуклеина между кожными структурами. Авторы предположили, что по мере прогрессирования БП отложение альфа-синуклеина уменьшается в вегетативных ганглиях дермы, но увеличивается в вегетативных нервных окончаниях [222].

Экспрессия альфа-синуклеина только в нервных окончаниях в строме дермы и отсутствие белка в эпидермисе может быть обусловлено выраженными процессами дегенерации эпидермиса. Дегенерация эпидермиса, в свою очередь, может объясняться двумя причинами: 1) уменьшение плотности эпидермальных нервных окончаний с возрастом; 2) накопление альфа-синуклеина [223].

В работах Vesné с соавт., посвященных влиянию возраста и анатомической локализации на плотность сенсорной иннервации эпидермиса человека было проанализировано 82 образца биоптатов кожи, полученных во время хирургических вмешательств пациентов разного возраста (20-93 года). Были исследованы четыре анатомических участка: 2 из области лица (верхнее веко и преаурикулярная область) и 2 из области туловища (живот и область груди). Эпидермальную иннервацию выявляли с помощью маркера нервных клеток - белкового продукта гена PGP 9.5. Базальную мембрану окрашивали антителами к коллагену IV типа. Затем, используя анализ изображений, рассчитывали площадь эпидермиса, занятую нервными окончаниями. В результате была прослежена тенденция к снижению эпидермальной иннервации кожи лица с возрастом.

В области живота эпидермальная иннервация кожи не зависела от возраста; в коже груди отмечалось увеличение степени иннервации с возрастом. Количество эпидермальных нервов в исследованных областях лица (пальпебральная и преаурикулярная области) было значительно выше, чем в коже живота и груди. Эпидермис в области верхнего века демонстрировал самое высокое отношение площади поверхности нервных волокон к площади поверхности эпидермиса. Различия в плотности эпидермальных нервов могут

объяснить разный порог чувствительности в разных частях тела. Снижение пространственной дискриминации с возрастом может быть связано с уменьшением плотности эпидермальных нервов [224].

Oliveira с соавт. исследовали влияние олигомерного альфа-синуклеина на нейросферу и реконструированные 3D-модели эпидермиса человека. При этом была обнаружена экспрессия  $\alpha$ -Syn,  $\beta$ -амилоида и белка-предшественника амилоида в 3D-модели эпидермиса человека. В данной работе олигомерный  $\alpha$ -Syn снижал регенерацию 3D-модели эпидермиса человека, которая измерялась процентом пролиферации клеток и толщиной базального слоя. Однако это не влияло на рост нейритов нейросферы. Олигомерный  $\alpha$ -Syn не уменьшал количество человеческих неонатальных эпидермальных кератиноцитов, но, как и в случае с 3D-моделью эпидермиса, также снижал пролиферацию человеческих неонатальных эпидермальных кератиноцитов.

Авторы подтвердили, что эффект снижения пролиферации обусловлен олигомерными видами альфа-синуклеина, но не мономерными. Для изучения эффекта токсического действия олигомерного альфа-синуклеина на эпидермис в течение 24 часов проводилось «заражение» 3D-модели эпидермиса человека экзогенными 10 мкм олигомерными  $\alpha$ -Syn или 1 мкм агрегированного бета-амилоида или 20 нг/мл фактор некроза опухоли. В результате наблюдения было выявлено, что некоторые обработанные 3D-модели эпидермиса человека были тоньше контрольных. При этом истончение волокон может быть связано с нарушением пролиферации клеток. Таким образом, 3D-модели эпидермиса человека, инфицированные олигомерным  $\alpha$ -Syn, имели более тонкий пролиферативный слой ( $55,02 \pm 3,53$  мкм) по сравнению с контрольными 3D-модели эпидермиса человека ( $67,5 \pm 2,58$  мкм,  $p < 0,001$ )[225].

В нашем исследовании статистически значимых корреляций экспрессии альфа-синуклеина с давностью заболевания, клинометрическими данными обнаружено не было. Данные результаты возможно связаны с тем, что в нашем исследовании 91,1% пациентов с БП находились на ранней стадии заболевания, с легкими нарушениями немоторных и моторных симптомов оцененных специфическими шкалами. В аналогичных нашему исследованиях пациенты с БП были на 3 и 4 стадиях заболевания, с выраженными немоторными и моторными симптомами, в которых авторы показали, что в биоптатах кожи экспрессия альфа-синуклеина коррелирует с тяжестью и продолжительностью болезни Паркинсона и с вегетативной дисфункцией, проявлявшейся запорами, артериальной гипотензией и нарушением мочевыделительной функции. Участие в исследованиях пациентов с 3, 4 стадиями БП по шкале Хен-Яра рассматривалось авторами как ограничение исследования. В связи с этим было рекомендовано включать в подобные исследования пациентов с БП на 1 и 2 стадии по шкале Хен-Яра [176, p. 2127; 185, p. 943; 186, p. 542].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе были изучены клинико-иммуногистохимические характеристики пациентов с БП. В данном исследовании нами проведена оценка частоты встречаемости немоторных и моторных симптомов по специфическим шкалам. Была проведена биопсия кожи пациентов с болезнью Паркинсона и здоровых лиц контрольной группы с определением фосфорилированного альфа-синуклеина с помощью иммуногистохимического исследования.

Таким образом, на основании полученных результатов проведенного нами исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. В результате оценки частоты встречаемости немоторных симптомов болезни Паркинсона в зависимости от стадии заболевания была выявлена более высокая частота встречаемости депрессии ( $p=0,0250$ ), нарушения сна ( $p=0,0081$ ), дневной сонливости ( $p=0,0035$ ), боли и других сенсорных ощущений ( $p=0,0055$ ), запоров ( $p=0,0395$ ), головокружения при вставании ( $p=0,0003$ ) и усталости ( $p=0,0003$ ) по шкале MDS-UPDRS-1 по мере возрастания стадии болезни Паркинсона по шкале Хен-Яра. В результате оценки выраженности немоторных и моторных симптомов в зависимости от стадии заболевания отмечалось снижение уровня повседневной активности по шкале Швааба-Ингланда ( $p<0,0001$ ), прогрессирование тяжести немоторных и моторных симптомов по шкале MDS-UPDRS ( $p<0,0001$ ), усиление выраженности депрессии по шкале HADS-2 ( $p<0,0001$ ) по мере нарастания стадии заболевания по шкале Хен-Яра.

2. Альфа-синуклеин в биоптате кожи пациентов с болезнью Паркинсона был выявлен в 95,7% случаях, из которых пациенты с ранними стадиями заболевания составили 91,1%, что свидетельствует о наличии взаимосвязи развития болезни Паркинсона с отложениями патологического альфа-синуклеина в коже пациентов. Диагностический тест по выявлению альфа-синуклеина в коже пациентов БП имеет высокую чувствительность и специфичность в 89,4% и 100% соответственно с пороговым значением cut-off  $\geq 1$ . Полученные результаты позволяют рассматривать альфа-синуклеин в качестве гистопатологического биомаркера болезни Паркинсона и могут быть использованы для раннего выявления заболевания.

3. На основе результатов однофакторного прогнозирования рисков развития болезни Паркинсона было выявлено, что у лиц с наличием показателя "Альфа-синуклеин  $\geq 1,0$ " риск развития болезни Паркинсона увеличивался в 8,91 раз ((95% ДИ: 2,40; 33,11),  $p<0,0001$ ). Выявление альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов может служить предиктором развития болезни Паркинсона и способствовать ранней диагностике заболевания.

### Практические рекомендации

1. С целью улучшения диагностики болезни Паркинсона необходимо проведение консультаций и динамического наблюдения пациентов в условиях специализированных кабинетов / центров дегенеративных заболеваний нервной системы.

2. Пациентам с подозрением на болезнь Паркинсона рекомендовать проведение биопсии кожи для определения альфа-синуклеина с целью подтверждения диагноза.

3. При наличии у пациентов с болезнью Паркинсона депрессии, нарушения сна, дневной сонливости, боли и других сенсорных ощущений, запоров, головокружения при вставании, усталости врачам-неврологам амбулаторного звена рекомендовано проводить динамическую оценку немоторных симптомов по шкале MDS-UPDRS-1 для своевременной коррекции терапии.

4. Врачам-неврологам проводить информирование пациентов с подозрением на болезнь Паркинсона о выявленных рисках развития и возможности ранней диагностики заболевания; консультации и обучение пациентов с риском развития болезни Паркинсона методам по изменению образа жизни.

5. Полученные результаты научного исследования могут быть использованы в оформлении методических рекомендаций для врачей-неврологов и в образовательной программе резидентуры «Неврология взрослая, детская».

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Armstrong M.J., Okun M.S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review // *Jama*. – 2020. – Vol. 323(6). – P. 548-560.
- 2 Abbas M.M., Z. Xu, Tan L.C.S. Epidemiology of Parkinson's Disease-East Versus West // *Mov Disord Clin Pract*. – 2018. – Vol. 5(1). – P. 14-28.
- 3 Barone P., R. Erro, Picillo M. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease // *Int Rev Neurobiol*. – 2017. – Vol. 133. – P. 499-516.
- 4 Утегенова А.Б., Утепкалиева А.П., Кабдрахманова Г.Б. и др. Альфа-синуклеин как иммуногистохимический маркер болезни Паркинсона // *Фармация Казахстана*. – 2022. – №4. – С. 154-162.
- 5 Утегенова А.Б., Утепкалиева А.П., Кабдрахманова Г.Б. К вопросу о диагностике и лечении болезни Паркинсона // *West Kazakhstan Medical Journal*. – 2019. – Vol.4(61). – P. 219-228.
- 6 Donadio V. et al. Skin sympathetic fiber  $\alpha$ -synuclein deposits: a potential biomarker for pure autonomic failure // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80. – P. 725-732.
- 7 Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology // *Clin Geriatr Med*. – 2020. – Vol. 36(1). – P. 1-12.
- 8 Ascherio A., Schwarzschild M.A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention // *Lancet Neurol*. – 2016. – Vol. 15(12). – P. 1257-1272.
- 9 Pringsheim T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Mov Disord*. – 2014. – Vol. 29(13). – P. 1583-1590.
- 10 Hirsch L. et al. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Neuroepidemiology*. – 2016. – Vol. 46(4). – P. 292-300.
- 11 Belvisi D. et al. Modifiable risk and protective factors in disease development, progression and clinical subtypes of Parkinson's disease: What do prospective studies suggest? // *Neurobiol Dis*. – 2020. – Vol. 134. – P. 1-41.
- 12 Chen H. et al. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease // *Am J Epidemiol*. – 2007. – Vol. 165(9). – P. 998-1006.
- 13 Tanner C.M. et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease // *Environ Health Perspect*. – 2011. – Vol. 119(6). – P. 866-872.
- 14 Curtin K. et al. Methamphetamine/amphetamine abuse and risk of Parkinson's disease in Utah: a population-based assessment // *Drug Alcohol Depend*. – 2015. – Vol. 146. – P. 30-38.
- 15 Guilarte T.R. et al. Methamphetamine-induced deficits of brain monoaminergic neuronal markers: distal axotomy or neuronal plasticity // *Neuroscience*. – 2003. – Vol. 122(2). – P. 499-513.
- 16 Callaghan R.C. et al. Incidence of Parkinson's disease among hospital patients with methamphetamine-use disorders // *Mov Disord*. – 2010. – Vol. 25(14). – P. 2333-2339.
- 17 Rodriguez-Leyva I. et al. The Presence of Alpha-Synuclein in Skin from Melanoma and Patients with Parkinson's Disease // *Mov Disord Clin Pract*. – 2017. – Vol. 4(5). – P. 724-732.

- 18 Fang F. et al. Head injury and Parkinson's disease: a population-based study // *Mov Disord.* – 2012. – Vol. 27(13). – P. 1632-1635.
- 19 Simon K.C. et al. Hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and risk of Parkinson disease // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69(17). – P. 1688-1695.
- 20 Palacios N. et al. Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease // *Mov Disord.* – 2011. – Vol. 26(12). – P. 2253-2259.
- 21 Ascherio A. et al. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen // *Am J Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160(10). – P. 977-984.
- 22 Thacker E.L. et al. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68(10). – P. 764-768.
- 23 O'Reilly E.J. et al. Smoking and Parkinson's disease: using parental smoking as a proxy to explore causality // *Am J Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169(6). – P. 678-682.
- 24 Quik M., O'Neill M., Perez X.A. Nicotine neuroprotection against nigrostriatal damage: importance of the animal model // *Trends Pharmacol Sci.* – 2007. – Vol. 28(5). – P. 229-235.
- 25 Xu K. et al. Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease // *J Neurosci.* – 2006. – Vol. 26(2). – P. 535-541.
- 26 Chen X. et al. Disrupted and transgenic urate oxidase alter urate and dopaminergic neurodegeneration // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – Vol. 110(1). – P. 300-305.
- 27 Gong L. et al. Neuroprotection by urate on 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease: linking to Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway // *J Neurochem.* – 2012. – Vol. 123(5). – P. 876-885.
- 28 Lill C.M. Genetics of Parkinson's disease // *Mol Cell Probes.* – 2016. – Vol. 30(6). – P. 386-396.
- 29 Lardenoije R. et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration // *Prog Neurobiol.* – 2015. – Vol. 131. – P. 21-64.
- 30 Coppedè F. Genetics and epigenetics of Parkinson's disease // *ScientificWorldJournal.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-12.
- 31 Hernandez D.G., Reed X., Singleton A.B. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance // *J Neurochem.* – 2016. – Vol. 139, Suppl 1. – P. 59-74.
- 32 Hill-Burns E.M. et al. Identification of genetic modifiers of age-at-onset for familial Parkinson's disease // *Hum Mol Genet.* – 2016. – Vol. 25. – P. 3849-3862.
- 33 Chen Y., Xu R. Phenome-based gene discovery provides information about Parkinson's disease drug targets // *BMC Genomics.* – 2016. – Vol. 17, Suppl 5). – P. 493-1-493-13.
- 34 Verstraeten A., Theuns J., Van Broeckhoven C. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era // *Trends Genet.* – 2015. – Vol. 31(3). – P. 140-149.
- 35 Chang D. et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci // *Nat Genet.* – 2017. – Vol. 49(10). – P. 1511-1516.



- 36 Nuytemans K. et al. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update // *Hum Mutat.* – 2010. – Vol. 31(7). – P. 763-780.
- 37 Zhang M. et al. Genome-wide pathway-based association analysis identifies risk pathways associated with Parkinson's disease // *Neuroscience.* – 2017. – Vol. 340. – P. 398-410.
- 38 Braak H. et al. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology // *Neurosci Lett.* – 2006. – Vol. 396(1). – P. 67-72.
- 39 Lill C.M., Klein C. Epidemiology and causes of Parkinson's disease // *Nervenarzt.* – 2017. – Vol. 88(4). – P. 345-355.
- 40 Mandemakers W. et al. TMEM230: How does it fit in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease? // *Mov Disord.* – 2017. – Vol. 32(8). – P. 1159-1162.
- 41 Nussbaum R.L. Genetics of Synucleinopathies // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2018. – Vol. 8(6). – P. 1-9.
- 42 Cheng L. et al. SNCA rs356182 variant increases risk of sporadic Parkinson's disease in ethnic Chinese // *J Neurol Sci.* – 2016. – Vol. 368. – P. 231-234.
- 43 Migdalska-Richards A., Schapira A.H. The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease // *J Neurochem.* – 2016. – Vol. 139, Suppl 1. – P. 77-90.
- 44 Ferrazza R. et al. LRRK2 deficiency impacts ceramide metabolism in brain // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2016. – Vol. 478(3). – P. 1141-1146.
- 45 Kleinknecht A. et al. C-Terminal Tyrosine Residue Modifications Modulate the Protective Phosphorylation of Serine 129 of  $\alpha$ -Synuclein in a Yeast Model of Parkinson's Disease // *PLoS Genet.* – 2016. – Vol. 12(6). – P. 1-39.
- 46 Bang Y. et al. LRRK2 interferes with aggresome formation for autophagic clearance // *Mol Cell Neurosci.* – 2016. – Vol. 75. – P. 71-80.
- 47 Zhang C.W. et al. Parkin Regulation and Neurodegenerative Disorders // *Front Aging Neurosci.* – 2015. – Vol. 7. – P. 1-15.
- 48 Buhlman L.M. Parkin loss-of-function pathology: Premature neuronal senescence induced by high levels of reactive oxygen species? // *Mech Ageing Dev.* – 2017. – Vol. 161(Pt A). – P. 112-120.
- 49 Sandor C. et al. Whole-exome sequencing of 228 patients with sporadic Parkinson's disease // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 1-8.
- 50 Cen L. et al. Association of DYRK1A polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in Chinese Han population // *Neurosci Lett.* – 2016. – Vol. 632. – P. 39-43.
- 51 Funayama M. et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14(3). – P. 274-282.
- 52 Mohan M., Mellick G.D. Role of the VPS35 D620N mutation in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2017. – Vol. 36. – P. 10-18.

- 53 Shi C.H. et al. A novel RAB39B gene mutation in X-linked juvenile parkinsonism with basal ganglia calcification // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31(12). – P. 1905-1909.
- 54 Deng H.X. et al. Identification of TMEM230 mutations in familial Parkinson's disease // *Nat Genet.* – 2016. – Vol. 48(7). – P. 733-739.
- 55 Wen K.X. et al. The Role of DNA Methylation and Histone Modifications in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(12). – P. 1-31.
- 56 Breen D.P., Halliday G.M., Lang A.E. Gut-brain axis and the spread of  $\alpha$ -synuclein pathology: Vagal highway or dead end? // *Mov Disord.* – 2019. – Vol. 34(3). – P. 307-316.
- 57 Liddle R.A. Parkinson's disease from the gut // *Brain Res.* – 2018. – Vol. 1693(Pt B). – P. 201-206.
- 58 Olanow C.W., Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? // *Mov Disord.* – 2013. – Vol. 28(1). – P. 31-40.
- 59 Schapira A.H. et al. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384(9942). – P. 545-555.
- 60 Boulos C. et al. Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence? // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11(8). – P. 1-24.
- 61 Chen H., Ritz B. The Search for Environmental Causes of Parkinson's Disease: Moving Forward // *J Parkinsons Dis.* – 2018. – Vol. 8(s1). – P. 9-17.
- 62 Delamarre A., Meissner W.G. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease // *Presse Med.* – 2017. – Vol. 46. – P. 175-181.
- 63 Miller D.B., O'Callaghan J.P. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64, Supl 1. – P. S40-S46.
- 64 Doppler K. et al. Distinctive distribution of phospho-alpha-synuclein in dermal nerves in multiple system atrophy // *Mov Disord.* – 2015. – Vol. 30(12). – P. 1688-1692.
- 65 Iodice V. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences // *J Neurol Sci.* – 2011. – Vol. 310(1-2). – P. 133-138.
- 66 Schocke M.F. et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58(4). – P. 575-580.
- 67 Wang Y. et al. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease // *Sci Transl Med.* – 2012. – Vol. 4(121). – P. 1-9.
- 68 Wang Z. et al. Skin  $\alpha$ -Synuclein Aggregation Seeding Activity as a Novel Biomarker for Parkinson Disease // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 78(1). – P. 1-11.
- 69 Devic I. et al. Salivary  $\alpha$ -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease // *Brain.* – 2011. – Vol. 134(Pt 7). – P. e178-1-e178-8.
- 70 Donadio V. et al. Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease // *Neurology.* – 2014. – Vol. 82(15). – P. 1362-1369.

71 Malek N. et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Vol. 130(2). – P. 59-72.

72 Villar-Piqué A., Lopes da Fonseca T., Outeiro T.F. Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies // *J Neurochem.* – 2016. – Vol. 139(1). – P. 240-255.

73 Galvagnion C. The Role of Lipids Interacting with  $\alpha$ -Synuclein in the Pathogenesis of Parkinson's Disease // *J Parkinsons Dis.* – 2017. – Vol. 7(3). – P. 433-450.

74 Wang N. et al.  $\alpha$ -Synuclein in cutaneous autonomic nerves // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81(18). – P. 1604-1610.

75 Xuan Q. et al. Post-translational modifications of  $\alpha$ -synuclein contribute to neurodegeneration in the colon of elderly individuals // *Mol Med Rep.* – 2016. – Vol. 13(6). – P. 5077-5083.

76 Zange L. et al. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy // *Brain.* – 2015. – Vol. 138(Pt 8). – P. 2310-2321.

77 Rocha E.M., De Miranda B., Sanders L.H. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease // *Neurobiol Dis.* – 2018. – Vol. 109(Pt B). – P. 249-257.

78 Spillantini M.G. et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies // *Nature.* – 1997. – Vol. 388(6645). – P. 839-840.

79 Stewart T. et al. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease: correlation depends on disease severity // *Acta Neuropathol Commun.* – 2015. – Vol. 3. – P. 1-11.

80 Ledeen R.W., Wu G. Gangliosides,  $\alpha$ -Synuclein, and Parkinson's Disease // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2018. – Vol. 156. – P. 435-454.

81 Alexoudi A., Alexoudi I., Gatzonis S. Parkinson's disease pathogenesis, evolution and alternative pathways: A review // *Rev Neurol (Paris).* – 2018. – Vol. 174(10). – P. 699-704.

82 Antony P.M. et al. The hallmarks of Parkinson's disease // *Febs j.* – 2013. – Vol. 280(23). – P. 5981-5993.

83 Baird J.K. et al. The key role of T cells in Parkinson's disease pathogenesis and therapy // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2019. – Vol. 60. – P. 25-31.

84 Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18(3). – P. 1-29.

85 Chia S.J., Tan E.K., Chao Y.X. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(7). – P. 1-14.

86 Cunningham L.A., Moore D.J. Endosomal sorting pathways in the pathogenesis of Parkinson's disease // *Prog Brain Res.* – 2020. – Vol. 252. – P. 271-306.

87 De Baat C. et al. Parkinson's disease: pathogenesis, aetiology, symptoms, diagnostics, and its course // *Ned Tijdschr Tandheelkd.* – 2018. – Vol. 125(10). – P. 509-515.

- 88 De Virgilio A., et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation // *Autoimmun Rev.* – 2016. – Vol. 15(10). – P. 1005-1011.
- 89 Falkenburger B.H., Saridaki T., Dinter E. Cellular models for Parkinson's disease // *J Neurochem.* – 2016. – Vol. 139(1). – P. 121-130.
- 90 Foltynie T., Kahan J. Parkinson's disease: an update on pathogenesis and treatment // *J Neurol.* – 2013. – Vol. 260(5). – P. 1433-1440.
- 91 Antunes L. et al. Similar  $\alpha$ -Synuclein staining in the colon mucosa in patients with Parkinson's disease and controls // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31(10). – P. 1567-1570.
- 92 Caputi V., Giron M.C. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19(6). – P. 1-19.
- 93 Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20(17). – P. 1-26.
- 94 Gershanik O.S. Does Parkinson's disease start in the gut? // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2018. – Vol. 76(2). – P. 67-70.
- 95 Spielman L.J., Gibson D.L., Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases // *Neurochem Int.* – 2018. – Vol. 120. – P. 149-163.
- 96 Titova N., et al. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? // *J Neural Transm.* – 2017. – Vol. 124(8). – P. 907-914.
- 97 Yang D. et al. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease // *Front Neurol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1-13.
- 98 Zhu S. et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders // *J Neuroinflammation.* – 2020. – Vol. 17(1). – P. 1-20.
- 99 Doty R.L., Deems D.A., Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration // *Neurology.* – 1988. – Vol. 38(8). – P. 1237-1244.
- 100 McAuley J.H., Gregory S. Prevalence and clinical course of olfactory hallucinations in idiopathic Parkinson's disease // *J Parkinsons Dis.* – 2012. – Vol. 2(3). – P. 199-205.
- 101 Saito Y. et al. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31(1). – P. 135-138.
- 102 Witt M. et al. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease // *Mov Disord.* – 2009. – Vol. 24(6). – P. 906-914.
- 103 Braak H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiol Aging.* – 2003. – Vol. 24(2). – P. 197-211.
- 104 Braak H. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology // *Cell Tissue Res.* – 2004. – Vol. 318(1). – P. 121-134.
- 105 Del Tredici K. et al. Where does parkinson disease pathology begin in the brain // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2002. – Vol. 61(5). – P. 413-426.
- 106 Del Tredici K. et al. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 119(6). – P. 703-713.

107 Deeb W., Nozile-Firth K., Okun M.S. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities // *Handb Clin Neurol.* – 2019. – Vol.167. – P. 257-277.

108 Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* –1988. – Vol.51(6). –P. 745-752.

109 Choi S.M., et al. Comparison of the Brain Volume in Essential Tremor and Parkinson's Disease Tremor Using an Automated Segmentation Method // *Eur Neurol.* – 2015. – Vol.73(5-6). –P. 303-309.

110 Berardelli A., et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease // *Eur J Neurol.* –2013. – Vol.20(1). – P. 16-34.

111 Virmani T., et al. Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease // *Mov Disord.*–2015. – Vol.30(14). – P. 1874-1884.

112 Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Joseph L, Lang AE, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2015 Oct;30(12):1600-11

113 Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan // *Mov Disord.*–2007.- Vol.22(1).- P.41-7. doi: 10.1002/mds.21198. PMID: 17115387.

114 Jacob D, Guerrini L, Pescaglia F, Pierucci S, Gelormini C, Minutolo V, Fratini A, DiLorenzo G, Petersen H and Gargiulo P (2023) Adaptation strategies and neurophysiological response in early-stage Parkinson's disease: BioVRSea approach. *Front. Hum. Neurosci.* 17:1197142. doi: 10.3389/fnhum.2023.1197142

115 Heinzl S., et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease // *Mov Disord.* –2019. – Vol. 34(10). – P. 1464-1470

116 Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations // *Mov Disord.* –2004. – Vol.19(9).–P.1020-8. doi: 10.1002/mds.20213. PMID: 15372591.-

117 Hughes A.J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1992. – Vol. 55(3). – P. 181-184.

118 Koh J., Ito H. Differential diagnosis of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders // *Nihon Rinsho.*–2017. – Vol. 75(1). – P. 56-62

119 Postuma R.B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord.* – 2015. – Vol. 30(12). – P. 1591-1599

120 Armstrong R.A. Visual symptoms in Parkinson's disease // *Parkinsons Dis.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-9.

- 121 BayulkemK., Lopez G. Clinical approach to nonmotor sensory fluctuations in Parkinson's disease // *J Neurol Sci.* – 2011. – Vol. 310. – P. 82-85.
- 122 CersósimoM.G., et al. Hyposialorrhea as an early manifestation of Parkinson disease // *Auton Neurosci.* – 2009. – Vol.150(1-2). – P. 150-151
- 123 ChaudhuriK.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5(3). – P. 235-245.
- 124 Chen H., et al. Research on the premotor symptoms of Parkinson's disease: clinical and etiological implications // *Environ Health Perspect.* – 2013. – Vol.121(11-12). – P. 1245-1252
- 125 ReichmannH. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease // *Neurosci Bull.* – 2017. – Vol.33(5). –P. 526-534.
- 126 KhooT.K., et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease // *Neurology*, –2013. – Vol.80(3). –P. 276-281.
- 127 Pont-SunyerC., et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study) // *Mov Disord.* –2015. Vol.30(2). –P. 229-237.
- 128 KhanM.A., Quadri S.A., Tohid H. A comprehensive overview of the neuropsychiatry of Parkinson's disease: A review // *Bull Menninger Clin.* – 2017. – Vol. 81(1). – P. 53-105.
- 129 ChenZ., Li G., Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Neurobiol Dis.* – 2020. – Vol. 134. – P. 1-65.
- 130 GoldsteinD.S. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease // *Clin Auton Res.* – 2006. – Vol. 16(1). – P. 46-54.
- 131 Asenbaum S. et al. [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease // *J Neural Transm (Vienna).* – 1998. – Vol. 105(10-12). – P. 1213-1228.
- 132 JostW.H., Augustis S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: no correlation with the duration of the disease // *Parkinsonism Relat Disord.* –2015. – Vol. 21(3). – P. 314-316.
- 133 FasanoA., et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease // *Lancet Neurol.* –2015. – Vol. 14(6). – P. 625-639.
- 134 Klingelhoefer L., Reichmann H. The Gut and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease // *Int Rev Neurobiol.* –2017. – Vol. 134. – P. 787-809.
- 135 Leclair-VisonneauL. et al. Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease // *Journal of Neurology.* –2018. – Vol. 265(4). – P. 933-941.
- 136 SakakibaraR. et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease // *Parkinsons Dis.* –2011. – Vol(2011). – P. 1-22.
- 137 Yeo L. et al. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review // *Int Urol Nephrol.* –2012. – Vol. 44(2). – P. 415-424.
- 138 Larsen J.P., Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management // *CNS Drugs.* –2001. – Vol. 15(4). – P. 267-275.
- 139 ArchibaldN.K. et al. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia // *Mov Disord.* – 2011. – Vol. 26(13). – P. 2387-2395.

- 140 Chang A., Fox S.H. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76(11). – P. 1093-1118.
- 141 Nebe A., Ebersbach G. Selective diplopia in Parkinson's disease: a special subtype of visual hallucination? // *Mov Disord*. – 2007. – Vol. 22(8). – P. 1175-1178.
- 142 Aarsland D. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75(12). – P. 1062-1069.
- 143 Aarsland D. et al. Cognitive decline in Parkinson disease // *Nat Rev Neurol*. – 2017. – Vol. 13(4). – P. 217-231.
- 144 Choi H.S. et al. Deep learning based low-cost high-accuracy diagnostic framework for dementia using comprehensive neuropsychological assessment profiles // *Bmc Geriatrics*. – 2018. – Vol. 18. – P. 1-12.
- 145 Gomperts S.N. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia // *Continuum (Minneapolis, Minn)*. – 2016. – Vol. 22(2). – P. 435-463.
- 146 Planetta P.J. et al. Free-water imaging in Parkinson's disease and atypical parkinsonism // *Brain*. – 2016. – Vol. 139(2). – P. 495-508.
- 147 Wu T. et al. Parkinson's disease-related spatial covariance pattern identified with resting-state functional MRI // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2015. – Vol. 35(11). – P. 1764-1770.
- 148 Benamer T.S. et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group // *Mov Disord*. – 2000. – Vol. 15(3). – P. 503-510.
- 149 Benamer H.T. et al. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations // *Mov Disord*. – 2003. – Vol. 18(9). – P. 977-984.
- 150 Peppard R.F. et al. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia // *Arch Neurol*. – 1992. – Vol. 49(12). – P. 1262-1268.
- 151 Jennings D.L. et al. (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis // *Arch Neurol*. – 2004. – Vol. 61(8). – P. 1224-1229.
- 152 Benamer T.S. et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group // *Mov Disord*. – 2000. – Vol. 15(3). – P. 503-510.
- 153 Tang C.C. et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis // *Lancet Neurol*. – 2010. – Vol. 9. – P. 149-158.
- 154 Gerhard A. et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease // *Neurobiol Dis*. – 2006. – Vol. 21(2). – P. 404-412.
- 155 Pagano G., Niccolini F., Politis M. Imaging in Parkinson's disease // *Clin Med (Lond)*. – 2016. – Vol. 16(4). – P. 371-375.
- 156 Orimo S. et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2012. – Vol. 18(5). – P. 494-500.
- 157 Tang C.C. et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis // *Lancet Neurol*. – 2010. – Vol. 9. – P. 149-158.

- 158 Behnke S. et al. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76(3). – P. 423-425.
- 159 Martínez-Hernández R. et al. Plasma ceruloplasmin ferroxidase activity correlates with the nigral sonographic area in Parkinson's disease patients: a pilot study // *Neurochem Res*. – 2011. – Vol. 36(11). – P. 2111-2115.
- 160 Paviour D.C. et al. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64(4). – P. 675-679.
- 161 Sadowski K. et al. Brain tissue echogenicity--implications for substantia nigra studies in parkinsonian patients // *J Neural Transm*. – 2012. – Vol. 119(3). – P. 363-367.
- 162 Li D.H. et al. Diagnostic Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 1-9.
- 163 Berg D. et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury // *Arch Neurol*. – 2002. – Vol. 59(6). – P. 999-1005.
- 164 Koh J., Ito H. Differential diagnosis of Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders // *Nihon Rinsho*. – 2017. – Vol. 75(1). – P. 56-62.
- 165 Shahnawaz M. et al. Development of a Biochemical Diagnosis of Parkinson Disease by Detection of  $\alpha$ -Synuclein Misfolded Aggregates in Cerebrospinal Fluid // *JAMA Neurol*. – 2017. – Vol. 74(2). – P. 163-172.
- 166 Shannon K.M. et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases // *Mov Disord*. – 2012. – Vol. 27(6). – P. 1-3.
- 167 Sprenger F.S. et al. Enteric nervous system  $\alpha$ -synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85(20). – P. 1761-1768.
- 168 Fairfoul G. et al. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2016. – Vol. 3. – P. 812-818.
- 169 Brys M. et al. Randomized phase I clinical trial of anti- $\alpha$ -synuclein antibody BIIB054 // *Mov Disord*. – 2019. – Vol. 34(8). – P. 1154-1163.
- 170 Groveman B.R. et al. Rapid and ultra-sensitive quantitation of disease-associated  $\alpha$ -synuclein seeds in brain and cerebrospinal fluid by  $\alpha$ Syn RT-QuIC // *Acta Neuropathol Commun*. – 2018. – Vol. 6(1). – P. 1-10.
- 171 Maass F. et al. Cerebrospinal fluid biomarker for Parkinson's disease: An overview // *Mol Cell Neurosci*. – 2019. – Vol. 97. – P. 60-66.
- 172 Mollenhauer B. et al. Antibody-based methods for the measurement of  $\alpha$ -synuclein concentration in human cerebrospinal fluid - method comparison and round robin study // *J Neurochem*. – 2019. – Vol. 149(1). – P. 126-138.
- 173 Parnetti L. et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease // *Lancet Neurol*. – 2019. – Vol. 18(6). – P. 573-586.



- 174 Kang U.J. et al. Comparative study of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein seeding aggregation assays for diagnosis of Parkinson's disease // *Mov Disord.* –2019. – Vol. 34(4). – P. 536-544.
- 175 Majbour N.K. et al. Longitudinal changes in CSF alpha-synuclein species reflect Parkinson's disease progression // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31(10). – P. 1535-1542.
- 176 Antelmi E. et al. Skin nerve phosphorylated  $\alpha$ -synuclein deposits in idiopathic REM sleep behavior disorder // *Neurology.* – 2017. – Vol. 88(22). – P. 2128-2131.
- 177 Beach T.G. et al. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson disease // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2013. – Vol. 72(2). – P. 130-136.
- 178 Cersósimo M.G. et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in minor salivary gland biopsies of Parkinson's disease patients // *Mov Disord.* – 2011. – Vol. 26(1). – P. 188-190.
- 179 Chung S.J. et al. Alpha-synuclein in gastric and colonic mucosa in Parkinson's disease: Limited role as a biomarker // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31(2). – P. 241-249.
- 180 Lebouvier T. et al. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5(9). – P. 1-9.
- 181 Dabby R. et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease // *J Neural Transm.* – 2006. – Vol. 113(9). – P. 1169-1176.
- 182 Nolano M. et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation // *Brain.* – 2008. – Vol. 131(7). – P. 1903-1911.
- 183 Miki Y. et al. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol. 469(3). – P. 357-359.
- 184 Gibbons C.H. et al. The diagnostic discrimination of cutaneous  $\alpha$ -synuclein deposition in Parkinson disease // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87(5). – P. 505-512.
- 185 Donadio V. et al. Skin Nerve Phosphorylated  $\alpha$ -Synuclein Deposits in Parkinson Disease With Orthostatic Hypotension // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2018. – Vol. 77(10). – P. 942-949.
- 186 Doppler K. et al. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease // *Acta Neuropathol.* – 2017. – Vol. 133(4). – P. 535-545.
- 187 Doppler K. et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 128(1). – P. 99-109.
- 188 Navarro-Otano, J. et al. Cutaneous autonomic denervation in Parkinson's disease // *J Neural Transm.* – 2015. – Vol. 122(8). – P. 1149-1155.
- 189 Melli G. et al. Cervical skin denervation associates with alpha-synuclein aggregates in Parkinson disease // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2018. – Vol. 5(11). – P. 1394-1407.
- 190 Nolano M. et al. Small fiber pathology parallels disease progression in Parkinson disease: a longitudinal study // *Acta Neuropathol.* – 2018. – Vol. 136(3). – P. 501-503.

191 Elizabeth R. DeLong, David M. DeLong and Daniel L. Clarke-Pearson. "The ROC Curve and the Area under the Curve" // *Biometrics*. . – 1988. –Vol. 44(3). – P. 837-84

192 Karimollah Hajian-Tilaki. ROC curve analysis for medical diagnostic test evaluation//*Caspian J Intern Med*.-2013.- Vol.4(2). – P. 627-635

193 Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T, Takahashi R. Value of in vivo  $\alpha$ -synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis //*Mov Disord*.-2019.- Vol.34(10). - P.1452-1463. doi: 10.1002/mds.27794. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31322768.

194 HoehnM.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology*. – 1967. – Vol. 17(5). – P. 427-442.

195 England A.C., Schwab R.S. et al. Parkinson's syndrome // *N Engl J Med*. – 1961. – Vol. 265. – P. 837-844.

196 Goetz C.G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results // *Mov Disord*. – 2008. – Vol. 23(15). – P. 2129-2170.

197 CiesielskaN. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? // *Meta-analysis. Psychiatr Pol*. –2016. –Vol. 50(5). –P. 1039-1052.

198 PrisnieJ.C. et al. Validating screening tools for depression in stroke and transient ischemic attack patients // *Int J Psychiatry Med*. – 2016. – Vol. 51(3). – P. 262-277.

199 Утегенова А.Б., Утепкалиева А.П., Кабдрахманова Г.Б. и др. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона на примере пациентов г. Актобе // *Вестник КАЗНМУ*. – 2020. – №4. – С. 257-260.

200 DorseyE.R. et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic // *J Parkinsons Dis*. – 2018. – Vol. 8(1). – P. 3-8.

201 Heim B. et al. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease // *J Neural Transm (Vienna)*. –2017. – Vol. 124(8). – P. 915-964.

202 Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2008. – Vol. 79(4). – P. 368-376.

203 Nasreddine Z.S., Phillips N., Chertkow H. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78(10). – P. 765-766.

204 Kadam P., Bhalerao S. Sample size calculation // *Int J Ayurveda Res*. –2010. – Vol. 1(1). – P. 55-57.

205 TavakolM., Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha // *Int J Med Educ*. – 2011. – Vol. 2. – P. 53-55.

206 Zhai Y. et al. Application and Revision of Montreal Cognitive Assessment in China's Military Retirees with Mild Cognitive Impairment // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 1-14.

207 FujiwaraY. et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment // *Geriatr Gerontol Int*. – 2010. – Vol. 10(3). – P. 225-232.

208 Razali R. et al. Is the Bahasa Malaysia version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-BM) a better instrument than the Malay version of the Mini Mental State Examination (M-MMSE) in screening for mild cognitive impairment (MCI) in the elderly? // *Compr Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55(1). – P. 70-75.

209 Memória C.M. et al. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2013. – Vol. 28(1). – P. 34-40.

210 Chaudhuri K.R. 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. – Vol. 21(7). – P. 916-923.

211 Katunina E., Titova N. The Epidemiology of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease (Cohort and Other Studies) // *Int Rev Neurobiol*. – 2017. – Vol. 133. – P. 91-110.

212 Ford B. Pain in Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2010. – Vol. 25(1). – P. 98-103.

213 Greenland J.C., Williams-Gray C.H., Barker R.A. The clinical heterogeneity of Parkinson's disease and its therapeutic implications // *Eur J Neurosci*. – 2019. – Vol. 49(3). – P. 328-338.

214 Krishnan S. et al. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? // *Mov Disord*. – 2011. – Vol. 26(11). – P. 2110-2113.

215 Witjas T. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59(3). – P. 408-413.

216 Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease // *Eur J Neurol*. – 2020. – Vol. 27(1). – P. 27-42.

217 Maillet A. et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease // *Brain*. – 2016. – Vol. 139(9). – P. 2486-2502.

218 Cho S.S. et al. The Relationship Between Serotonin-2A Receptor and Cognitive Functions in Nondemented Parkinson's Disease Patients with Visual Hallucinations // *Mov Disord Clin Pract*. – 2017. – Vol. 4(5). – P. 698-709.

219 Peng H, Chen S, Wu S, Shi X, Ma J, Yang H, Li X. Alpha-synuclein in skin as a high-quality biomarker for Parkinson's disease // *J Neurol Sci*. – 2023. – Vol. 451. – P. 1-12. doi: 10.1016/j.jns.2023.120730. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37454572.

220 Ikemura, M.; Saito, Y. , Sengoku, R. , Sakiyama, Y. , Hatsuta, H. , Kanemaru, K. , Sawabe, M., Arai, T., Ito, G., Iwatsubo, T., Fukayama, M., Murayama, S. Lewy body pathology involves cutaneous nerves // *J Neuropathol Exp Neurol*. – **2008**. – Vol. 67. – P. 945–953.

221 Doppler, K. Detection of Dermal Alpha-Synuclein Deposits as a Biomarker for Parkinson's Disease // *J Parkinsons Dis*. – **2021**. – Vol 11. P. 937–947.

222 Han, Y.; Wu, D., Wang, Y., Xie, J., Zhang, Z. Skin alpha-synuclein deposit patterns: A predictor of Parkinson's disease subtypes // *EbioMedicine*. – 2022. – Vol. 80. 104076. Available online: doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104076.

223 Mazzetti S. et al.  $\alpha$ -Synuclein oligomers in skin biopsy of idiopathic and monozygotic twin patients with Parkinson's disease // *Brain*. – 2020. – Vol. 143(3). – P. 920-931.

224 Besné I., Descombes C., Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis // *Arch Dermatol*. – 2002. – Vol. 138(11). – P. 1445-1450.

225 Oliveira J.T. et al. Oligomeric  $\alpha$ -Synuclein induces skin degeneration in reconstructed human epidermis // *Neurobiol Aging*. – 2022. – Vol. 113. – P. 108-117.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ А**

Акты внедрения

СОГЛАСОВАНО  
Руководитель Актобинского  
Областного управления  
Здравоохранения

  
Р.К.Исаев  
20\_\_ г.

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова

  
С.С.Сапарбаев  
20\_\_ г.

### АКТ

внедрения научно-исследовательской работы  
Городская поликлиника №1 г. Актобе

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Применение унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (БП) международного общества расстройств движений MDS UPDRS» для оценки влияния немоторных и моторных симптомов на повседневную активность пациентов с болезнью Паркинсона.

Работа включена в инициативном порядке.

Форма внедрения: обучающий семинар для врачей-неврологов.

Ответственный за внедрение и исполнитель: д.м.н., профессор Кабдрахманова Г.Б., к.м.н., доцент Утепкалиева А.П., PhD, н.о. доцента Хамидулла А.А., Утегенова А.Б., Урашева Ж.У., Камалова А.А.

Эффективность внедрения: Шкала MDS UPDRS является обновленной версией шкалы UPDRS (United Parkinson's Disease Rating Scale). Использование шкалы MDS UPDRS в повседневной практике позволит объективно оценить динамику выраженности немоторных и моторных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона при проведении специфической терапии.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Публикация статей.

Срок внедрения: сентябрь 2021 г. – декабрь 2021 г.

Председатель комиссии:

Биханов М.Ж.

Члены

(ответственные за внедрение):

Исполнители:


Кабдрахманова Г.Б.

Утепкалиева А.П.

Утегенова А.Б.

Хамидулла А.А. *доцент*

Урашева Ж.У.

Камалова А.А.

И ПРО ВКМУ 605-03-2020. Гылым-жеттеу жумысы ескіру акті. Ақтүбінші басқым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Ақтүбінші ғылым-жеттеу жумысы ескіру акті. Ақтүбінші басқым.

СОГЛАСОВАНО  
Руководитель Актюбинского  
Областного управления  
Здравоохранения

Р.К. Исаев  
20\_\_ г.



СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова

С.С. Сапарбаев  
20\_\_ г.



### АКТ

внедрения научно-исследовательской работы

Городская поликлиника № 1 г. Актобе

(наименование учреждения, где внедряется работа)

**Наименование предложения:** «Применение казахоязычной версии Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) в диагностике когнитивных расстройств при болезни Паркинсона».

**Работа включена** в инициативном порядке.

**Форма внедрения:** обучающий семинар для врачей-неврологов.

**Ответственный за внедрение и исполнитель:** д.м.н., профессор Кабдрахманова Г.Б., к.м.н., доцент Утепкалиева А.П., м.м.н., Утегенова А.Б., PhD, и.о. доцента Хамидулла А.А., Урашева Ж.У., Камалова А.А.

**Эффективность внедрения:** Использование казахоязычной версии шкалы MoCA в диагностике когнитивных нарушений при болезни Паркинсона будет способствовать комплексной объективной оценке в полном объеме у пациентов казахской национальности.

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:** Публикация научных статей.

**Срок внедрения:** сентябрь 2021 г. – декабрь 2021 г.

**Председатель комиссии:**

Биханов М. Ж.

**Члены**

(ответственные за внедрение):

**Исполнители:**

Кабдрахманова Г.Б.

Утепкалиева А.П.

Утегенова А.Б.

Хамидулла А.А.

Урашева Ж.У.

Камалова А.А.



И ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебно-воспитательной работе  
ЗКМУ им. Марата Оспанова  
Исмагулова Э.К.  
04 2022 г.



**АКТ  
внедрения по учебно-методической работе**

№ 3 29 04 2022 г.

Основание: протокол заседания кафедры № 8а от 11.04.2022  
Место проведения: НАО «ЗКМУ имени М. Оспанова», кафедра неврологии  
Наименование нововведения: «Применение унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (БП) международного общества расстройств движений MDS UPDRS для оценки влияния немоторных и моторных симптомов на повседневную активность пациентов с болезнью Паркинсона» по результатам диссертационного исследования Утегеновой А.Б. на тему: «Совершенствование ранней диагностики болезни Паркинсона с выявлением фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов».  
Специальность: 7R01137 «Неврология взрослая, детская».  
Дисциплина: «Болезнь Паркинсона».

**Содержание внедрения:** Включение внедрения «Применение унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (БП) международного общества расстройств движений MDS UPDRS для оценки влияния немоторных и моторных симптомов на повседневную активность пациентов с болезнью Паркинсона» в программу дисциплины компонента выбора «Болезнь Паркинсона» для резидентов 2-го года по специальности «Неврология взрослая, детская».

**Исполнители:** д.м.н., профессор Кабдрахманова Г.Б., к.м.н. Утепкалиева А.П., м.м.н. Утегенова А.Б., PhD Хамидулла А.А., Урашева Ж.У.

**Сроки внедрения:** 2022-2023 учебный год.

**Эффективность внедрения:** Внедрение в тематику СРОП дисциплины компонента выбора «Болезнь Паркинсона» для резидентов 2-го года обучения специальности «Неврология взрослая, детская» внедрения «Применение унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (БП) международного общества расстройств движений MDS UPDRS для оценки влияния немоторных и моторных симптомов на повседневную активность пациентов с болезнью Паркинсона» будет способствовать углублению знаний резидентов о современных методах клинической диагностики болезни Паркинсона. Данная шкала позволяет провести количественную оценку немоторных и моторных проявлений болезни Паркинсона.

**Предложения:** внедрение имеет практическую ценность, методически эффективно и может быть рекомендовано к внедрению на уровне кафедры.

Руководитель кафедры неврологии, к.м.н.: Утепкалиева А.П.

Исполнитель, м.м.н.: Утегенова А.Б.

СОГЛАСОВАНО

руководитель ДАР, PhD Алекенова Н.У.

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебно-воспитательной работе  
ЗКМУ им.Марата Оспанова  
Исмагулова Э.К.  
2022 г.



АКТ  
внедрения по учебно-методической работе  
№ 4 28.04 2022 г.

Основание: протокол заседания кафедры № 8 а от 11.04.2022 г.  
Место проведения: НАО «ЗКМУ имени М.Оспанова», кафедра неврологии  
Наименование нововведения: «Применение казахоязычной версии Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) в диагностике когнитивных расстройств при болезни Паркинсона» по результатам диссертационного исследования Утегеновой А.Б. на тему «Совершенствование ранней диагностики болезни Паркинсона с выявлением фосфорилированного альфа-синуклеина в биоптате кожи пациентов».  
Специальность: 7R01137 «Неврология взрослая, детская».

Дисциплина: «Болезнь Паркинсона».  
**Содержание внедрения:** Включение внедрения «Применение казахоязычной версии Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) в диагностике когнитивных расстройств при болезни Паркинсона» в программу дисциплины компонента выбора «Болезнь Паркинсона» для резидентов 2-го года по специальности «Неврология взрослая, детская».

**Исполнители:** д.м.н., профессор Кабдрахманова Г.Б., к.м.н. Утепкалиева А.П., м.м.н. Утегенова А.Б., PhD Хамидулла А.А., Урашева Ж.У.  
**Сроки внедрения:** 2022-2023 учебный год.

**Эффективность внедрения:** Внедрение в тематику СРОП дисциплины компонента выбора «Болезнь Паркинсона» для резидентов 2-го года обучения специальности «Неврология взрослая, детская» внедрения «Применение казахоязычной версии Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) в диагностике когнитивных расстройств при болезни Паркинсона» будет способствовать углублению знаний резидентов-неврологов о современном состоянии проблемы клинической диагностики болезни Паркинсона. Казахоязычная версия шкалы MoCA позволяет оценить степень когнитивных расстройств у казахоязычных пациентов с болезнью Паркинсона.

**Предложения:** внедрение имеет практическую ценность, методически эффективно и может быть рекомендовано к внедрению на уровне кафедры.

Руководитель кафедры неврологии, к.м.н.: Утепкалиева А.П.

Исполнитель, м.м.н.: Утегенова А.Б.

СОГЛАСОВАНО

руководитель ДАР, PhD Алекенова Н.У.

Н ПРО БҚМУ 708-07-2020. Оқу-әдістемелік жұмыс бойынша енгізу актісі. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 708-07-2020. Акт внедрения по учебно-методической работе. Издание шестое.



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Диагностические критерии болезни Паркинсона Банка головного мозга Общества по изучению болезни Паркинсона Великобритании

### *Шаг 1*

Гипокинезия в сочетании не менее чем с одним из следующих симптомов:

- а) мышечная ригидность;
- б) тремор покоя 4 -6 Гц;
- в) постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми нарушениями, нарушением глубокой чувствительности.

### *Шаг 2*

Критерии исключения БП:

1. Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма.
2. Повторные ЧМТ в анамнезе.
3. Энцефалит в анамнезе.
4. Окулогирные кризы.
5. Лечение нейролептиками на момент появления симптомов.
6. Семейный характер заболевания.
7. Наличие длительной ремиссии.
8. Строго односторонняя симптоматика более 3 -х лет.
9. Паралич взора вниз.
10. Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность.
11. Мозжечковые знаки.
12. Рано развивающаяся деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса.
13. Симптом Бабинского.
14. Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на КТ.
15. Отсутствиереакциинавысокиедозылеводопы(отсутствие мальабсорбции).
16. Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.

### *Шаг 3*

Критерии, подтверждающие диагноз БП.

1. Одностороннее начало.
2. Тремор покоя.
3. Прогрессирующее течение.
4. Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне.
5. Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%).
6. Выраженные хореиформные дискинезии, индуцированные леводопой.
7. Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более.
8. Течение заболевания на протяжении 10 лет и более.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

Диагностические критерии болезни Паркинсона Международного общества изучения двигательных расстройств (2015)

Первым основным критерием паркинсонизма является сочетание брадикинезии с одним из следующих симптомов: гипокинезией или ригидностью. Оценка всех основных клинических проявлений БП должна выполняться в соответствии с инструкциями Унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона *MDS* (*MDS-UPDRS*). При выявлении паркинсонизма:

Для установления клинически *достоверного* диагноза БП требуется:

1. Отсутствие абсолютных критериев исключения
2. Наличие как минимум, двух критериев, подтверждающих диагноз  
Отсутствие "красных флажков"

Для установления клинически *вероятного* диагноза БП требуется:

1. Отсутствие абсолютных критериев исключения
2. Нейтрализация выявленных "красных флажков" критериями, подтверждающими диагноз:

– при наличии одного "красного флажка", необходимо соответствие как минимум одному критерию, подтверждающему диагноз;

– при наличии двух "красных флажков", необходимо соответствие как минимум двум критериям, подтверждающим диагноз;

– в этой диагностической категории допускается наличие не более двух "красных флажков"

Критерии, подтверждающие диагноз:

1. Отчётливый или драматический положительный эффект дофаминергической терапии. С началом лечения пациент возвращается к нормальному или близкому к нормальному функциональному уровню. В отсутствие однозначного указания на ответ в начале лечения, драматический ответ определяется следующим образом:

а) Выраженное улучшение с повышением дозы или выраженное ухудшение с понижением дозы. Незначительные изменения не учитываются. Зафиксируйте это или объективно (после изменения схемы лечения >30% улучшение оценки по III части шкалы *UPDRS*), или субъективно (убедительные анамнестические данные о заметном улучшении, полученные от пациента или ухаживающего лица);

б) отчётливые или выраженные флуктуации "включения-выключения", которые с определённой точки зрения должны включаться в предсказуемый феномен "истощения" действия конца дозы леводопы.

2. Наличие дискинезий, вызванных препаратами леводопы.

3. Тремор покоя конечностей при клиническом осмотре (при предыдущих или текущем осмотре).

4. Выявление нарушений обоняния или симпатической денервации по данным скинтиграфии с *МЙБГ*.

Абсолютные критерии исключения: наличие какого-либо из этих признаков исключает БП:

1. Выраженные симптомы поражения мозжечка, такие как мозжечковая походка, туловищная атаксия или мозжечковые глазодвигательные нарушения (например, стойкий патологический установочный нистагм, крупноразмашистые неловкие движения, гиперметрические саккады)

2.

Надъядерный парез вертикального взора вниз или избирательное замедление саккадических движений, направленных вниз.

3. Диагноз вероятного поведенческого варианта фронтотемпоральной деменции или первично прогрессирующей афазии, установленный в соответствии с консенсусными критериями [2] в течение первых пяти лет заболевания.

4. Симптомы паркинсонизма в течение первых трёх лет вовлекают только нижние конечности.

5. Приём блокаторов дофаминовых рецепторов или средств, приводящих к истощению запасов дофамина достаточной продолжительности и в дозе, достаточной для развития лекарственного паркинсонизма.

6. Отсутствие отчётливого ответа на приём препаратов леводопы в высокой дозе, несмотря на умеренную или выраженную тяжесть симптомов заболевания.

7. Отчётливые симптомы корковых нарушений чувствительности (аграфестезия, астереогноз при сохранности первичных чувствительных функций), отчётливая идеомоторная апраксия конечности или прогрессирующая афазия.

8. Отсутствие нарушений со стороны пресинаптических дофаминергических систем по данным функциональной нейровизуализации.

9. Установлен альтернативный диагноз, объясняющий развитие у пациента паркинсонизма и других симптомов, лучше чем БП, установленный на основании экспертной оценки врача или имеющий другое документальное подтверждение "Красные флажки".

1. Быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, с развитием потребности в инвалидном кресле в течение пяти лет с момента начала заболевания.

2. Полное отсутствие прогрессирования моторных и других симптомов в течение пяти и более лет, исключая случаи, когда стабильное состояние поддерживается лечением.

3. Раннее развитие бульбарных нарушений: выраженной дисфонии или дизартрии (нечёткость речи большую часть времени) или выраженной дисфагии (требуется придание пище мягкой консистенции, кормление через назогастральный зонд или гастростому) в течение пяти лет с начала заболевания

4. Инспираторные дыхательные нарушения: дневной или ночной инспираторный стрidor или частые инспираторные симптомы.

5. Выраженные вегетативные нарушения в первые пять лет с момента начала заболевания. Они могут включать:

а) ортостатическую гипотензию течение трёх минут пребывания в положении стоя: систолического не менее чем на 30 мм рт.ст. или диастолического не менее чем на 15 мм рт.ст. в отсутствии дегидратации, приёма гипотензивных препаратов или других заболеваний, которые могут убедительно объяснить вегетативные нарушения, или

б) или тяжёлые задержку или недержание мочи в течение первых пяти лет течения заболевания (за исключением стрессового неудержания небольших количеств мочи или неудержания при длительном нахождении в вертикальном положении у женщин), это не просто функциональное недержание у мужчин, задержка мочи не должна быть связана с заболеванием предстательной железы, и должна сочетаться с эректильной дисфункцией.

6. Повторные (>1/год) падения по причине нарушения равновесия в течение 3-х лет с начала заболевания.

7. Чрезмерно выраженный антероколлиз (фиксированное сгибание шеи переди) или контрактуры рук или ног в течение первых 10 лет.

8. Отсутствие каких-либо распространённых немоторных симптомов БП в течение 5 и более лет заболевания.

Эти симптомы включают нарушения сна (нарушения поддержания сна, избыточная сонливость в дневное время, симптомы нарушений поведения во сне с БДГ, вегетативные нарушения (запоры, недержание мочи в дневное время, ортостатическая гипотензия, сопровождающаяся характерными жалобами), гипосмия или психиатрические нарушения (депрессия, тревога или галлюцинации)

9. Необъяснимые другими причинами пирамидные знаки, которые определяются как пирамидная слабость или патологическое оживление глубоких рефлексов (за исключением лёгкой асимметрии рефлексов или изолированного симптома Бабинского).

10. Двусторонний симметричный паркинсонизм Пациент или ухаживающие лица сообщают о двустороннем развитии одной из сторон; при осмотре также не выявляется асимметрии

Примечания:

1. MDS: Movement Disorder Society – Международное общество расстройств движений.

2. БП: болезнь Паркинсона.

3. МЙБГ: метайодбензилгуанидин.

4. БДГ: быстрые движения глаз.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Шкала Хен и Яра (1967), цит. по Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS UPDRS)

Стадия 0 Асимптомная.

Стадия 1 Только односторонняя симптоматика.

Стадия 2 Двусторонняя симптоматика без нарушения равновесия.

Стадия 3 Легкая или умеренная симптоматика, некоторая поструральная неустойчивость; нуждается в помощи для восстановления равновесия при толчковом тесте, но физическая независимость сохранена.

Стадия 4 Тяжелая симптоматика, но все еще способен ходить и стоять без поддержки.

Стадия 5 Без посторонней помощи прикован к инвалидному креслу или постели.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Таблица Д.1 – Шкала Шваба и Ингланда (ШИ) Ф.И.О. больного

100%	Человек, страдающий БП, на данный момент полностью независим, не испытывает трудностей при выполнении повседневных бытовых задач и не затрачивает на них больше времени, чем всегда.
90%	Больной начинает испытывать затруднения при выполнении обычных бытовых проблем - при уходе за собой и своим жильем. Он осознает это. Но затруднения пока проявляются тем, что ему требуется больше времени на повседневную работу, но не более, чем в 2 раза, чем до заболевания.
80%	Времени на домашнюю работу и уход за собой больной тратит в 2 раза больше, чем до болезни, он понимает свою замедленность и затрудненность в быту, но независимость в самообслуживании сохраняется.
70%	Все свои повседневные обязанности больной выполняет в в 3 – 4 раза медленнее, большую часть дня он вынужден тратить на то, чтобы себя обслужить.
60%	Некоторые домашние дела сам выполнить уже совсем не может, но с большинством проблем справляется, появляется частичная зависимость от других людей.
50%	Все домашние дела больной выполняет с затруднением и примерно в половине случаев, ему необходима посторонняя помощь.
40%	Уже более половины домашней работы выполнять не может, справляется лишь с некоторыми действиями и помогает ухаживающим за ним людям, зависим от посторонней помощи.
30%	Примерно только тридцать процентов от необходимой работы по самообслуживанию может делать сам, нуждается в существенной помощи посторонних лиц
20%	Больной ничего не может делать самостоятельно, может лишь содействовать, помогать тем, кто за ним ухаживает.
10%	Человек, при болезни Паркинсона, полностью зависим от помощи ухаживающих за ним, самостоятельно ничего делать не может.
0%	Когда к полной зависимости от ухаживающих лиц присоединяется выраженное и резко выраженное затруднение глотания, нарушение функции тазовых органов, человек полностью прикован к постели.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

### Унифицированная шкала оценки БП

Имя или номер пациента	Лечебное учреждение	Дата	Инициалы исследователя
------------------------	---------------------	------	------------------------

#### Лист оценки шкалы MDS UPDRS

1.A	Источник информации	Пациент Ухаживающее лицо и Пациент ухаживающее лицо	3.3 b 3.3 c 3.3 d	Ригидность – правая рука Ригидность – левая рука Ригидность – правая нога
Часть I			3.3 e	Ригидность – левая нога
1.1	Когнитивные нарушения		3.4 a	Постукивание пальцами - правая рука
1.2	Галлюцинации и психоз		3.4 b	Постукивание пальцами – левая рука
1.3	Депрессия		3.5 a	Кистевые движения - правая рука
1.4	Тревога		3.5 b	Кистевые движения - левая рука
1.5	Апатия		3.6 a	Пронация – супинация - правая рука
1.6	Проявления синдрома дофаминовой дисрегуляции		3.6 b	Пронация – супинация левая рука
1.6 a	Кто заполнял опросник	Пациент Ухаживающее лицо и Пациент ухаживающее лицо	3.7 a	Постукивание носком стопы - правая нога
1.7	Нарушения сна		3.7 b	Постукивание носком стопы - левая нога
1.8	Дневная сонливость		3.8 a	Подвижность ноги – правая нога
1.9	Боль и другие сенсорные проявления		3.8 b	Подвижность ноги – левая нога
1.10	Нарушения мочеиспускания		3.9	Вставание с кресла
1.11	Запоры		3.10	Походка
1.12	Головокружение при вставании		3.11	Застывания при ходьбе
1.13	Усталость		3.12	Постуральная устойчивость
Часть II			3.13	Поза
2.1	Речь		3.14	Общая спонтанность движений
2.2	Слюна и слюнотечение		3.15 a	Постуральный тремор – правая рука
2.3	Жевание и глотание		3.15 b	Постуральный тремор – левая рука
2.4	Прием пищи		3.16 a	Кинетический тремор – правая рука
2.5	Одевание		3.16 b	Кинетический тремор – левая рука
2.6	Гигиена		3.17 a	Амплитуда тремора покоя правая рука
2.7	Почерк		3.17 b	Амплитуда тремора покоя левая рука
2.8	Хобби и другие виды		3.17 c	Амплитуда тремора покоя

	деятельности			правая нога	
2.9	Повороты в постели		3.17 d	Амплитуда тремора покоя левая нога	
2.10	Тремор		3.17 e	Амплитуда тремора покоя губ/нижней челюсти	
2.11	Вставание с постели		3.18	Постоянство тремора покоя	
2.12	Ходьба и равновесие			Есть ли дискинезии?	Нет ___ Да ___
2.13	Застывания			Влияют ли эти движения на оценку?	Нет ___ Да ___
3a	Принимает ли пациент препараты?	Нет ___ Да ___		Стадия по Хену и Яру	
3b	Клинический статус пациента	Период вкл ___ Период выкл ___	Часть IV		
3c	Принимает ли пациент леводопу?	Нет ___ Да ___	4.1	Продолжительность дискинезий	
3c1	Если да, сколько минут прошло от последнего приема препарата?		4.2	Функциональное влияние дискинезий	
Часть III			4.3	Продолжительность периода «выключения»	
3.1	Речь		4.4	Функциональное влияние флуктуаций	
3.2	Выразительность лица		4.5	Сложность моторных флуктуаций	
3.3	Ригидность - шея		4.6	Болезненная дистония периода «выключения»	



# ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

## Монреальская шкала оценки когнитивных фун

### MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*Monreal Cognitive Assessment*)\*

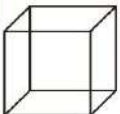
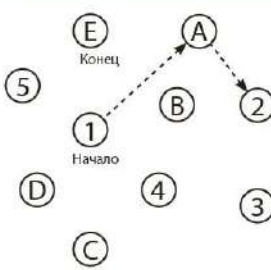
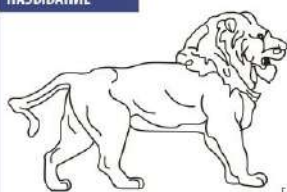
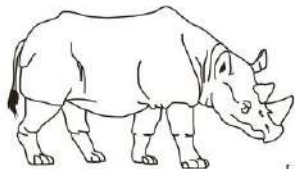
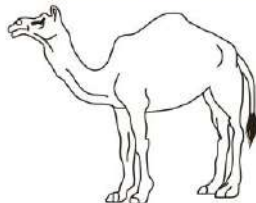
Имя: \_\_\_\_\_

Образование: \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_

Пол: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

<b>ЗРИТЕЛЬНО-КОНСТРУКТИВНЫЕ/ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ НАВЫКИ</b>			Скопируйте куб	Нарисуйте ЧАСЫ! (Десять минут двенадцатого) (3 балла)	<b>БАЛЛЫ</b>
		[ ]	[ ]	[ ] Контур	[ ] Цифры
		[ ]	[ ]	[ ] Стрелки	___/5
<b>НАЗЫВАНИЕ</b>					
		[ ]		[ ]	
		[ ]	[ ]	[ ]	___/3

<b>ПАМЯТЬ</b>	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.	Попытка 1	Попытка 2	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов
<b>ВНИМАНИЕ</b>	Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке [ ] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке [ ] 7 4 2	___/2							
	Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при ≥ 2 ошибках.	[ ] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б ___/1							
	Серийное вычитание по 7 из 100 4–5 правильных отв. – 3 балла; 2–3 правильных отв. – 2 балла; 1 правильный отв. – 1 балл; 0 правильных отв. – 0 баллов.	[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3		
<b>РЕЧЬ</b>	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]	___/2							
	Беглость речи: За одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л. [ ] _____ (N ≥ 11 слов)	___/1							
<b>АБСТРАКЦИЯ</b>	Что общего между словами, например, банан – яблоко = фрукты [ ] поезд – велосипед [ ] часы – линейка	___/2							
<b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>	Подсказка категории Множественный выбор						___/5		
<b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>	[ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город	___/6							
© Z. Nasreddine MD Version 7.1 www.mocatest.org		Норма 26/30		<b>КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ</b> ___/30					
*http://www.mocatest.org/pdf_files/instructions/MoCA-instructionsEnglish_2010.pdf		Перевод: Посохина О. В., Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12 классов					

Проведено \_\_\_\_\_

www.nervulimibas.lv

## ПРИЛОЖЕНИЕ И

### Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

#### Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

##### Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе  
3 - все время  
2 - часто  
1 - время от времени, иногда  
0 - совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться  
3 - определенно это так, и страх очень велик  
2 - да, это так, но страх не очень велик  
1 - иногда, но это меня не беспокоит  
0 - совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове  
3 - постоянно  
2 - большую часть времени  
1 - время от времени и не так часто  
0 - только иногда
4. Я легко могу присесть и расслабиться  
0 - определенно, это так  
1 - наверно, это так  
2 - лишь изредка, это так  
3 - совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь  
0 - совсем не испытываю  
1 - иногда  
2 - часто  
3 - очень часто
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться  
3 - определенно, это так  
2 - наверно, это так  
1 - лишь в некоторой степени, это так  
0 - совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники  
3 - очень часто  
2 - довольно часто  
1 - не так уж часто  
0 - совсем не бывает

##### Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство  
0 - определенно, это так  
1 - наверно, это так  
2 - лишь в очень малой степени, это так  
3 - это совсем не так
2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное  
0 - определенно, это так  
1 - наверно, это так  
2 - лишь в очень малой степени, это так  
3 - совсем не способен
3. Я испытываю бодрость  
3 - совсем не испытываю  
2 - очень редко  
1 - иногда  
0 - практически все время
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно  
3 - практически все время  
2 - часто  
1 - иногда  
0 - совсем нет
5. Я не слежу за своей внешностью  
3 - определенно, это так  
2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно  
1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени  
0 - я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения  
0 - точно так же, как и обычно  
1 - да, но не в той степени, как раньше  
2 - значительно меньше, чем обычно  
3 - совсем так не считаю
7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы  
0 - часто  
1 - иногда  
2 - редко  
3 - очень редко

Количество баллов здесь \_\_\_\_\_

Количество баллов здесь \_\_\_\_\_

0-7 баллов →  
8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия»  
11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»

# ПРИЛОЖЕНИЕ К

## Казахоязычной версии монреальской шкалы когнитивных функций (MoCA)

Когнитивті қызметті бағалайтын Монреаль шкаласы

"Version 7.1"

Аты:

Туылған күні:

Білімі:

Толтырылған күні:

Жынысы:

<p>Көру-конструктивті/орындамалы тапсырмалары.</p>	<p>Кубты көшіріңіз</p>	<p>Сағатты салыңыз (он бірден он минут кетті) (3 ұпай)</p>	<p>УПАЙ</p>																		
<p>А тау</p>	<p>Тізбек      Нөмір      Сағат жәбелері</p>		<p>___/5</p>																		
<p>Есте сақтау қабілеті.</p> <p>Сөз тізімін оқыңыз, бақыланушы адам қайталау керек. 2 рет қайталаңыз. 5 минуттан кейін, науқас сөздерді қайта қайталау керек.</p>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>БЕТ</td> <td>МАҚПАЛ</td> <td>МЕШІТ</td> <td>Раушан гүлі</td> <td>ҚЫЗЫЛ</td> </tr> <tr> <td>Бірінші әрекет</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Екінші әрекет</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		БЕТ	МАҚПАЛ	МЕШІТ	Раушан гүлі	ҚЫЗЫЛ	Бірінші әрекет						Екінші әрекет						<p>Ұпай жоқ</p>	
	БЕТ	МАҚПАЛ	МЕШІТ	Раушан гүлі	ҚЫЗЫЛ																
Бірінші әрекет																					
Екінші әрекет																					
<p>Назар аудару</p> <p>Цифрларды оқып (1 цифра/сек) шығыңыз. Бақыланушы адам цифрларды тұра ретпен қайталау керек. Бақыланушы адам цифрларды кері ретте қайталау керек.</p>	<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: right;">[ ] 2 1 8 5 4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">[ ] 7 4 2</td> </tr> </table>		[ ] 2 1 8 5 4	[ ] 7 4 2	<p>___/2</p>																
[ ] 2 1 8 5 4																					
[ ] 7 4 2																					
<p>Әріптер тізімін оқыңыз. Бақыланушы А әрпін естігенде шапалақтау керек. 2 қате болғанда, ұпай қосылмайды.</p> <p>( ) Ф Б А С М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б</p>			<p>___/1</p>																		
<p>100-ден 7 азайту сериялық түрде</p> <p>[ ] 93      [ ] 86      [ ] 79      [ ] 72      [ ] 65</p> <p>4 немесе 5 дұрыс жауап: 3 ұпай. 2 немесе 3 дұрыс жауап: 2 ұпай. 1 дұрыс жауап: 1 ұпай. 0 дұрыс жауап: 0 ұпай.</p>			<p>___/3</p>																		
<p>Т І Л</p> <p>Сөйлеу Қайталаңыз : Менің білетінім – бүгін тек қана Жан көмек көрсете алады ( ) Иттер болмада болған кезде мысық әрқашан диван астына тығылады ( )</p>			<p>___/2</p>																		
<p>Бір минут ішінде Пәрпіне басталатын сөздерді максималды түрде атау</p> <p>[ ] _____ ( ≥ 11 сөздер )</p>			<p>___/1</p>																		
<p>Абстракты ойлау</p> <p>Екі сөз арасында қандай байланыс бар, мысалы: банан-алма-жемістер. ( ) поез-велосипед ( ) сағат-сызғыш</p>			<p>___/2</p>																		
<p>Уақыт өте еске түсіру</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Қайталанбай еске түсіру</td> <td>БЕТ</td> <td>МАҚПАЛ</td> <td>МЕШІТ</td> <td>Раушан гүлі</td> <td>ҚЫЗЫЛ</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[ ]</td> <td>[ ]</td> <td>[ ]</td> <td>[ ]</td> <td>[ ]</td> </tr> </table>			Қайталанбай еске түсіру	БЕТ	МАҚПАЛ	МЕШІТ	Раушан гүлі	ҚЫЗЫЛ		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	<p>Ұпай тек ескертусіз аталған сөздерге беріледі.</p>						
Қайталанбай еске түсіру	БЕТ	МАҚПАЛ	МЕШІТ	Раушан гүлі	ҚЫЗЫЛ																
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]																
<p>Ерікті түрде</p> <p>Категориялық кеңес</p> <p>Бірнеше таңдау</p> <p>( ) Бүгінгі күн    ( ) Ай    ( ) Жыл    ( ) Апта күні    ( ) Орын    ( ) Қала</p>			<p>___/6</p>																		

MoCA Version August 18, 2010 © Z. Nasreddine MD www.mocatest.org

Translated by: Utegenova Algerim. Utepkalleva Algul (20 october 2020) "Revised November 2020"

Republic of Kazakhstan Kazakh language

Қалыпты ≥ 26 / 30

Жалпы \_\_\_/30

Егер білім деңгейі < 11 санын 1 ұпай қосылады