Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, №12, с. 80-85
https://doi.org/10.17116/jnevro202012012180

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 12, pp. 80-85
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120112180

Клиническая и биохимическая гетерогенность болезни Паркинсона

© Х.И. ХАДЗИЕВА[1], И.В. ЧЕРНИКОВА[1], Н.П. МИЛЮТИНА[2], А.А. ПЛОТНИКОВ[2]

[1]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение связи показателей окислительного стресса и клинических изменений у пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом и выделение клинико-биохимических подтипов заболевания.

Материал и методы. В исследование включены 109 человек, из них 91 пациент с нейродегенеративным паркинсонизмом (72 пациента с болезнью Паркинсона (БП), 10 — с мультисистемной атрофией (МСА), 9 — с кортикобазальной дегенерацией; средний возраст — 61,1±7,2 года) и 18 клинически здоровых людей, средний возраст — 55,1±9,2 года. Для оценки редокс-статуса в периферической крови пациентов с БП и здоровых лиц определяли показатели окислительного стресса. Определение биохимических показателей проводили в эритроцитах и мононуклеарной фракции крови. Оценивалась активность глутатионредуктазы (GR) и миелопероксидазы (MPO), содержание восстановленного глутатиона.

Результаты и заключение. Окислительный стресс является универсальным механизмом и наблюдается при многих нейродегенеративных заболеваниях. Тем не менее возможно выявить достаточно характерные изменения редокс-баланса с выделением групп и их корреляций с определенными подтипами и течением БП, что дает возможность проводить дифференциальный диагноз с атипичным паркинсонизмом.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, окислительный стресс, гетерогенность.*

Информация об авторах:
Хадзиева Х.И. — https://orcid.org/0000-0003-1046-7950
Черникова И.В. — https://orcid.org/0000-0002-1581-6497
Милютина Н.П. — https://orcid.org/0000-0002-7522-3183
Плотников А.А. — https://orcid.org/0000-0001-5132-7298
Автор, ответственный за переписку: Хадзиева Хади Измаиловна — e-mail: dr.khadzieva@mail.ru

Как цитировать:
Хадзиева Х.И., Черникова И.В., Милютина Н.П., Плотников А.А. Клиническая и биохимическая гетерогенность болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):80–85. https://doi.org/10.17116/jnevro202012012180

Clinical and biochemical heterogeneity of Parkinson's disease

© KH.I. KHADZIEVA[1], I.V. CHERNIKOVA[1], N.P. MILYUTINA[2], A.A. PLOTNIKOV[2]

[1]Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
[2]Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Objective. To study correlations between oxidative stress (OS) and clinical changes in patients with neurodegenerative Parkinson's and to identify clinical/biochemical subtypes of the disease.

Material and methods. One hundred and nine people were studied, including 91 patients with neurodegenerative Parkinson's (72 patients with Parkinson's disease (PD); 10 with multiple system atrophy (MSA); 9 with corticobasal degeneration (CBD), average age 61.1±7.2 years), and 18 clinically healthy people (average age 55.1±9.2). OS indexes were detected for scoring of redox state in peripheral blood of patients with PD and healthy people (control group). Detection of biochemical indexes was performed in erythrocytes and mononuclear fraction and blood. The activity of glutathione reductase (GR), myeloperoxidase (MPO) and content of reduced glutathione (GSH) was estimated.

Results and conclusions. OS is a universal mechanism and is observed in many neurodegenerative diseases. However it is possible to identify quite typical changes of redox state with group selection and their correlations with definite subtypes and PD progress, it gives opportunity, in particular, to make the differential diagnosis with atypical Parkinsonism.

Keywords: *Parkinson's disease, oxidative stress, heterogeneity.*

Information about the authors:
Khadzieva Kh.I. — https://orcid.org/0000-0003-1046-7950
Chernikova I.V. — https://orcid.org/0000-0002-1581-6497
Milyutina N.P. — https://orcid.org/0000-0002-7522-3183
Plotnikov A.A. — https://orcid.org/0000-0001-5132-7298
Corresponding author: Khadzieva Kh.I. — e-mail: dr.khadzieva@mail.ru

To cite this article:
Khadzieva KhI, Chernikova IV, Milyutina NP, Plotnikov AA. Clinical and biochemical heterogeneity of Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):80–85. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012012180

Рост числа больных нейродегенеративными заболеваниями пропорционален увеличению продолжительности жизни. Признано, что нейродегенеративные заболевания являются одной из основных причин высокого уровня инвалидности и смертности.

По частоте встречаемости среди нейродегенеративных заболеваний болезнь Паркинсона (БП) занимает второе место. Синдром паркинсонизма длительное время значился основным клиническим проявлением БП. Благодаря концепции H. Braak об экстранигральном развитии патологического процесса, БП стали рассматривать как мультисистемное состояние с различным спектром моторных и немоторных симптомов [1]. Параллельно с этим у практикующих врачей некоторую путаницу вызвала гипотеза о существовании премоторной стадии БП, поскольку немоторные проявления долгое время служили отличительным дифференциально-диагностическим критерием между БП и атипичным паркинсонизмом [2]. Например, ранние проявления периферической вегетативной недостаточности и когнитивные нарушения свойственны мультисистемной атрофии (МСА) и кортикобазальной дегенерации (КБД) соответственно. Но в то же время некоторые вегетативные нарушения, в частности запоры, могут быть как предиктором БП, так и начальным проявлением МСА; зрительно-пространственные нарушения — как предиктором БП с деменцией, так и начальным проявлением деменции с тельцами Леви. Естественно, возникает вопрос либо о существовании различных подтипов БП, либо о наличии так называемого overlap-синдрома у одного пациента.

Гетерогенность БП уже давно не вызывает сомнений. Так, известно, что развитие болезни в молодом возрасте ассоциировано с более мягким течением болезни, а в пожилом — с быстрым прогрессированием. Наличие акинетико-ригидной формы заболевания часто приводит к развитию деменции и постуральных нарушений, в то время как при дрожательной форме наблюдается более благоприятное течение. Более того, на генетическом уровне показано, что пациенты с различными мутациями имеют вариативный спектр клинических проявлений. Так, одни только изменения экспрессии альфа-синуклеина приводят к совершенно разным фенотипам БП: трипликация *SNCA* ассоциирована с развитием деменции и тяжелых вегетативных расстройств, в то время как у пациентов с дупликацией *SNCA* наблюдается классическое течение БП [3]. Кроме того, на молекулярном уровне выделяют несколько фенотипов синуклеинопатий (МСА, деменция с тельцами Леви, БП). Более того, описано наличие патоморфологических признаков синуклеинопатии и таупатии у пациентов с клиническими проявлениями overlap-синдрома [4].

Таким образом, если рассматривать БП как гетерогенное состояние в сопоставлении с биохимическими и генетическими факторами, возможно выделение фенотипических подтипов БП и в конечном итоге разработка целенаправленной терапии.

На сегодняшний день БП рассматривается как мультифакторное заболевание, а механизмы, ответственные за развитие дофаминергической дегенерации, сложны и недостаточно изучены. Предполагают, что окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, связанная с дефицитом ферментного комплекса I электрон-транспортной цепи, играют ключевую роль в гибели нейронов черной субстанции [5, 6]. Доказательством этого является содержание в черной субстанции больных с БП повышенных уровней окисленных белков, липидов и ДНК [6]. Известно, что введение животным токсинов, вызывающих окислительный стресс (ОС), в частности ротенона, МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина), параквата, приводит к дофаминергической дегенерации нейронов [7]. Согласно систематическому обзору с метаанализом [8], в который были включены исследования по определению уровней биомаркеров ОС и антиоксидантов в периферической крови пациентов с БП, было выявлено повышение концентрации малонового диальдегида (МДА), нитритов, ферритина и снижение активности каталазы, уровня мочевой кислоты, глутатиона. В пользу теории системности ОС говорит ряд работ, в которых показано повышение уровня таких маркеров ОС, как 8-OH-дезоксигуанозин, МДА и гидропероксиды липидов, у пациентов с БП при сравнении с группами контроля, подобранными по возрасту и полу [9—11]. Интересны исследования антиоксидантной системы, по результатам которых выявлены статистически значимые изменения по таким отдельным показателям, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глутатион, каталаза, однако исследование общего антиоксидантного статуса не выявило значимых изменений при сравнении пациентов с БП и здоровых людей [12].

В то же время ОС является универсальным механизмом при развитии других нейродегенеративных заболеваний, включая МСА, КБД, а также болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз, несмотря на наличие различных патогенетических и клинических особенностей [13]. В частности, введение митохондриального токсина 3-нитропропионовой кислоты (3-NP) трансгенным по альфа-синуклеину (PLP-α-Syn-tg) мышам приводит к усугублению неврологического дефицита и развитию МСА-подобной нейродегенации, включая усиление потери дофаминергических нейронов [14]. Также в этом исследовании показано, что введение токсина 3-NP

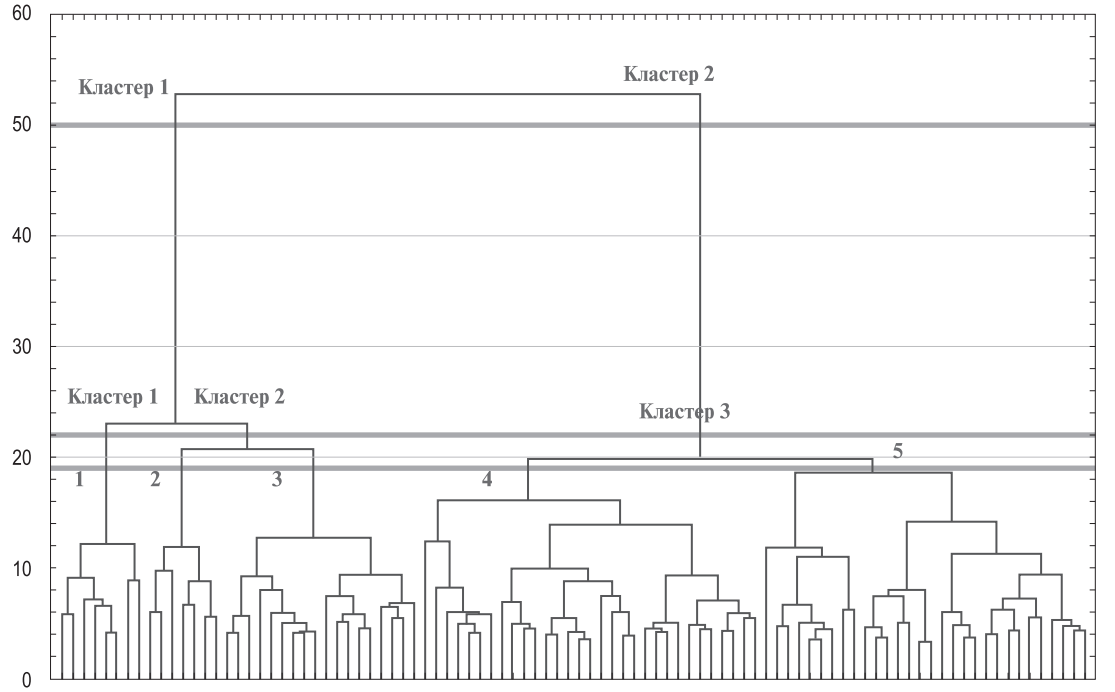
приводит к изменению уровней окисленного и нитрированного альфа-синуклеина, в то время как уровень общего и фосфорилированного альфа-синуклеина не изменялся.

Целью нашего исследования явилось изучение связи показателей ОС и клинических изменений у пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом и выделение клинико-биохимических подтипов заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 109 человек, из них 91 пациент с нейродегенеративным паркинсонизмом (72 пациента с БП, 10 — с МСА, 9 — с КБД; средний возраст — 61,1±7,2 года) и 18 клинически здоровых людей, средний возраст — 55,1±9,2 года.

Клинический статус пациентов оценивался по следующим шкалам: функциональная шкала Хен—Яра [15]; унифицированная шкала оценки БП (UPDRS) [16]; краткая шкала оценки психического статуса MMSE [17]; тест рисования часов [18]; батарея тестов лобной дисфункции [19]; шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с БП [20]; шкала оценки тревоги Спилбергера [21]; шкала депрессии Гамильтона [22]; анкета дневной сонливости [23]; шкала оценки сна при БП (PDSS-2) [24]; опросник R. Postuma (REM Sleep Behavior Disorder Single-Question Screen (RBD1Q)) [25].



Дендрограмма кластеризации наблюдений на основе показателей ОС в крови пациентов с синдромом паркинсонизма.
По оси ординат — межкластерное расстояние.

Dendrogram clustering of the observations based on the OS indicators in blood of patients with the syndrome of parkinsonism.
On the y — axis inter-cluster distance.

Таблица 1. **Результаты дисперсионного анализа показателей ОС в крови пациентов с нейродегенеративным паркинсонизмом и лиц группы контроля**

Table 1. **The results of the analysis of variance of oxidative stress in the blood of patients with neurodegenerative parkinsonism and persons of control group**

Кластер / Показатели редокс-баланса	K1 БП, МСА	K2 (контроль)	K3 БП	K4 БП, КБД	K5 БП
GR эритроциты, МЕ/г Hb (p=0,4)	3,21±0,91	3,36±3,32	2,57±1,29	4,51±5,85	3,22±1,48
Δ%	–4		–24	+34	–4
GSH эритроциты, мкмоль/г Hb (p=<0001)	4,07±1,26	9,23±2,25	4,75±2,27	5,1±2,34	4,81±1,9
Δ%	–56		–49	–45	–48
МРО лимфоциты, у.е./мин·мг белка (p=0,03)	1,69±1,53	0,43±1,16	0,63±0,31	0,80±0,81	0,81±0,85
Δ%	+293		+46	+86	+88

Примечание. Δ% — изменения (в %) показателей ОС в четырех кластерах больных БП относительно группы контроля.
Note. Δ% — changes (in %) of oxidative stress indicators in four clusters of patients with neurodegenerative parkinsonism relative to the control group.

Для оценки редокс-статуса в периферической крови пациентов с БП и здоровых лиц (контрольная группа) определяли показатели ОС. Забор крови (9 мл) проводили утром натощак путем пункции локтевой вены в пробирки с K_2-ЭДТА в качестве антикоагулянта. Определение биохимических показателей проводили в эритроцитах и мононуклеарной фракции крови. Выделение мононуклеарной фракции осуществляли из цельной крови в градиенте плотности фиколл-верографина, ρ=1,077 г/см^3 [26].

Активность глутатионредуктазы (GR) измеряли по степени окисления NADPH [27]. Метод определения содержания восстановленного глутатиона (GSH) основан на его реакции с 5,5-дитиобис(2-нитробензойной) кислотой с образованием соединения, которое обладает максимумом поглощения при 412 нм [28]. Активность миелопероксидазы (MPO) определяли в реакции окисления ортофенилендиамина в присутствии перекиси водорода с образованием окрашенных продуктов [29].

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4, Statistica 12. В исследовании применялись методы кластерного, дисперсионного и дискриминантного анализов, анализа таблиц сопряженности. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05, в случае превышения достигнутого уровня статистической значимости принималась нулевая гипотеза. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ, в том числе с критерием Краскела—Уоллиса и ранговыми метками Уилкоксона, медианный критерий и критерий Ван дер Вардена.

Результаты и обсуждение

Для выявления латентных групп (сходных по совокупности значений показателей ОС) был проведен кластерный анализ по количественным признакам, позволивший выделить 5 основных групп пациентов. На **рисунке** представлена дендрограмма, свидетельствующая о наличии 5 основных групп наблюдений: K1, K2, K3, K4 и K5.

Далее, полученные кластеры сравнивали между собой методом дискриминантного анализа с целью уточнения достоверности полученных в кластерном анализе групп. Сравнение кластеров в дискриминантном анализе позволило переклассифицировать латентные группы с достоверностью 64,9%. При этом показателями, которые имели достоверные различия в этих группах, явились: активность GR (p=0,01) и уровень GSH (p=0,005) в эритроцитах; активность MPO (p=0,001) в лимфоцитах. Различия генеральных средних представлены в **табл. 1**.

Для исследования взаимосвязи каждого кластера с клиническими симптомами проводился анализ парных таблиц сопряженности. В итоге были получены следующие результаты.

Во всех 5 кластерах была обнаружена статистически значимая связь между такими категориями, как вегетативные нарушения (p=<0,0001); депрессия (p=0,04); когнитивные нарушения: батарея тестов лобной дисфункции (p=0,04); нарушения дневного сна (шкала Эпворта, p=0,04); опросник R. Postuma (p=0,03); нозологическая форма паркинсонизма (p=<0,0001); динамика развития

Таблица 2. **Клинико-анамнестические характеристики кластеров**

Table 2. **Clinical and anamnestic characteristics of clusters**

Характеристика кластеров / Номер кластера	Синдром паркинсонизма	Вегетативные нарушения	Депрессия	Постуральные расстройства	Когнитивные нарушения	Дневная сонливость	Нозологическая форма	Особенности нозологических форм
K1	Симметричное начало; акинетикоригидная форма	Умеренные или выраженные	Средней степени тяжести	Камптокормия	Легкие или умеренные	Умеренная	МСА БП	Поздний миоклонический тремор
K2	—	Отсутствуют или легкие	Отсутствует или легкой степени	Отсутствуют	Отсутствуют	Легкая	Группа контроля	—
K3	Развитие по гемитипу; смешанная или дрожательная форма	Легкие или умеренные	Отсутствует или легкой степени	Отсутствуют	Легкие или умеренные	Отсутствует или легкой степени	БП	Тремор типичный или возобновляющийся
K4	Развитие по гемитипу; смешанная или акинетикоригидная форма	Легкие или умеренные	От легкой до тяжелой степени	Отсутствуют	Умеренные или достигали степени деменции	Умеренная или выраженная	БП КБД	Фокальная дистония
K5	Развитие по гемитипу; смешанная форма	Умеренные	От умеренной до тяжелой степени	Отсутствуют	Умеренные	Легкая	БП	Постурально-кинетический тремор или отсутствие типичного тремора

моторной симптоматики (p=<0,0001); форма заболевания (p=<0,0001); камптокормия (p=0,03); дистония (p=0,02); характер тремора (p=<0,0001).

Далее в соответствии с критериями Пирсона χ^2 (значение, соответствующее самому высокому уровню χ^2, считалось особенностью кластера) были выделены характерные признаки для каждого кластера. При этом, поскольку в большинстве наших наблюдений пациенты поступали в клинику с двусторонними проявлениями синдрома паркинсонизма, важным дифференциально-диагностическим критерием явилась оценка динамики развития и особенностей моторных и немоторных симптомов.

Результаты кластерного анализа свидетельствуют об определенной связи клинических симптомов больных с показателями окислительного стресса **(см. табл. 1)**. В частности, установлено, что во всех сформированных кластерах наблюдается снижение на 45—56% уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах относительно контрольной группы. Причем наибольшие отличия от нормы наблюдаются в кластере 1, для которого характерен наиболее тяжелый симптомокомплекс заболевания. Глутатион — низкомолекулярный тиоловый антиоксидант, косубстрат глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов, который входит в первую линию антиоксидантной защиты и является жизненно важным для поддержания функциональной стабильности клеток. Результаты различных исследований свидетельствуют о тесной связи уровня GSH как в ЦНС, так и в крови со степенью тяжести нейродегенерации при БП [30]. Кроме того, глутатионилирование белка рассматривается как протекторный механизм для защиты тиоловых групп цистеина белков через дисульфидную связь с GSH от окислительного повреждения [30]. Вместе с тем имеются данные, которые свидетельствуют о том, что глутатионилирование специфических белков связано с рядом нейродегенеративных заболеваний, включая БП, что может способствовать нейродегенерации путем нарушения регуляции ряда клеточных процессов. Авторами показано, что глутатионилирование субъединиц в митохондриальном комплексе I приводит к снижению его функциональной активности, что относится к отличительным признакам БП.

Как следует из полученных результатов, несмотря на существенное снижение уровня GSH во всех кластерах, активность GR снижается в эритроцитах больных, входящих в кластер 3, и повышается в эритроцитах больных, входящих в кластер 4. В то же время в эритроцитах больных, входящих в кластеры 1 и 5, активность фермента остается близкой к контролю. GR является ключевым ферментом в метаболизме глутатиона, который связывает между собой пул NADPH и тиолдисульфидный пул, обеспечивая поддержание необходимого уровня GSH.

Следует отметить, что наиболее выраженные изменения наблюдаются в активности MPO в лимфоцитах периферической крови в сформированных кластерах больных относительно контрольной группы **(см. табл. 1)**. В лимфоцитах больных всех четырех кластеров наблюдается заметное повышение активности MPO, которая рассматривается как маркерный фермент галогенирующего стресса и воспаления. Причем активность MPO в лимфоцитах больных кластера 1 в 3,9 раза превосходит норму, что согласуется с наибольшей тяжестью патологического процесса. В лимфоцитах больных кластеров 4 и 5 активность MPO на 86—88% превосходит в норму, в кластере 3 она на 46% выше, чем в контрольной группе.

Следует отметить, что гипогалоиды, образуемые в MPO-реакции, могут приводить к развитию галогенирующего стресса — состояния, при котором происходит избыточное образование активных форм галогенов за счет снижения их элиминации [31]. Галогенирующий стресс характеризуется гиперпродукцией галогенированных молекул, таких как гипогалогениты (HOCl, HOBr и др.), галогенамины, галогенированные белки и липиды, что приводит к повреждению нейронов и усилению нейродегенеративного процесса при БП. Данные литературы свидетельствуют об участии MPO и продуктов MPO-катализа в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в том числе БП [32, 33].

Таким образом, в крови больных кластера 1, для которого характерен наиболее тяжелый симптомокомплекс заболевания, наблюдаются наиболее выраженные изменения показателей редокс-статуса — снижение уровня GSH и резкая активация MPO, свидетельствующая о развитии галогенирующего стресса и нейровоспаления.

Проведенный анализ позволил сформировать дифференциально-диагностические алгоритмы БП и атипичного паркинсонизма с использованием 7 клинических симптомокомплексов, основанных на определении более или менее характерных для того или иного заболевания признаков **(табл. 2)**.

Как видно из таблицы, пациенты с синдромом паркинсонизма вне зависимости от нозологической формы и подтипа протеинопатии объединились в группы по клиническому течению и близким показателям ОС. Пациенты с МСА и БП, у которых на первый план выступали вегетативные нарушения, вошли в одну группу; пациенты с КБД и БП, у которых превалировали когнитивные нарушения, — в другую. Также важно отметить, что одновременно в одной группе не встретились пациенты с МСА и КБД. Интересным явился факт выделения в две отдельные группы пациентов с БП: первая — с тремором покоя и классическим течением, вторая — с поздним атипичным тремором. При анализе клинического течения заболевания в этих группах выяснилось, что пациенты с атипичным тремором имели более неблагоприятное течение БП.

Полученные результаты подтверждают не только клиническую, но и биохимическую гетерогенность БП. Более того, согласно нашим результатам, отсутствуют четкие клинические и биохимические границы между синуклеинопатией и таупатией, что не противоречит литературным данным о существовании overlap-синдрома.

Таким образом, ОС является универсальным механизмом и наблюдается при всех нейродегенеративных заболеваниях. Тем не менее на основании показателей редокс-баланса у пациентов на ранней стадии нейродегенеративного процесса нами выделены достоверные признаки, предопределяющие формирование определенного клинического фенотипа паркинсонизма, а также «смежные» клинические фенотипы у больных с неспецифичными клиническими проявлениями в дебюте заболевания **(см. табл. 2)**. Кроме того, значения показателей ОС позволяют определить степень интенсивности антиоксидантной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197-211. https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9
2. Левин ОС, Федорова НВ. *Болезнь Паркинсона*. М.: МЕДпресс-информ; 2015.
   Levin OS, Fedorova NV. *Parkinson's disease.* Moscow: MEDpress-inform; 2015. (In Russ.).
3. Kim WS, Kagedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5):73. https://doi.org/10.1186/s13195-014-0073-2
4. Foguem C, Manckoundia P. Lewy Body Disease: Clinical and Pathological «Overlap Syndrome» Between Synucleinopathies (Parkinson Disease) and Tauopathies (Alzheimer Disease). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(5): 24-33. https://doi.org/10.1007/s11910-018-0835-5
5. Subramaniam RS, Chesselet M-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2013;17-32. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.106-107:04.004
6. Коваленко ВР, Хабарова ЕА, Рзаев ДА, Медведев СП. Клеточные модели, геномные технологии и клиническая практика: синтез знаний для исследования механизмов, диагностики и терапии болезни Паркинсона. *Гены & клетки*. 2017;12(2):11-28.
   Kovalenko VR, Khabarova EA, Rzaev DA, Medvedev SP. Cellular models, genomic technologies and clinical practice: a synthesis of knowledge for the study of the mechanisms, diagnostics and treatment of Parkinson's disease. *Genes and Cells.* 2017;12(2):11-28. (In Russ.). https://doi.org/10.23868/201707012
7. Hwang O. Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*. 2013;22:(1):11-17. (In Russ.).
8. Федорова ТН, Логвиненко АА, Полещук ВВ, Илларионшкин СН. Состояние системного окислительного статуса при болезни Паркинсона. *Нейрохимия*. 2017;34(4):344-349.
   Fedorova TN, Logvinenko AA, Poleshuk VV, Illarioshkin SN. The State of Systemic Oxidative Stress during Parkinson's Disease. *Neurochemistry*. 2017;34(4):344-349. (In Russ.). https://doi.org/10.7868/S1027813317040033
9. Graciun EC, Dronca E, Leach NV. Antioxidant enzymes activity in subjects with Parkinson's disease under L-DOPA therapy. *Human & Veterinary Medicine*. 2016;8:(2):124-127. (In Russ.).
10. Naduthota RM, Bharath RD, Jhunjhunwala K, et al. Imaging biomarker correlates with oxidative stress in Parkinson's disease. *Neurol India*. 2017;65(2):263-268.
11. Tapias V. Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration. *Front Neurosci*. 2019;13:1372. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01372
12. Kaur R, Mehan S, Singh Sh. Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management. *Neurol Sci*. 2019;40:13-23.
13. Kaidery NA, Thomas B. Current Perspective of Mitochondrial Biology in Parkinson's Disease. *Neurochemistry International*. 2018;117(7):91-113. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.03.001
14. Kurt AJ. Neuropathology of Multiple System Atrophy: New Thoughts About Pathogenesis. *Movement Disorders*. 2014;29:14. https://doi.org/10.1002/mds.26052
15. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-442. https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427
16. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)* [Internet]. Parkinson's UK; Feb 5, 2020. Accessed Des 4, 2020. https://www.parkinsons.org.uk/professionals/resources/unified-parkinsons-disease-rating-scale-updrs
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6
18. Sunderland T, Hill J, Mellow AM, et al. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(8):725-729. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x
19. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-1626. https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621
20. Федорова НВ, Яблонская АЮ. *Шкала для оценки вегетативных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона: методические рекомендации* [Интернет]. М.; 2011. Ссылка активна на 26.12.2020. http://www.parkinsonizm.ru/?page=26
    Fedorova NV, Yablonskaya AYu. *Shkala dlya otsenki vegetativnykh narusheniі u patsientov s bolezn'yu Parkinsona: metodicheskie rekomendatsii* [Internet]. Moscow; 2011. (In Russ.). Accessed Dec 4, 2020. http://www.parkinsonizm.ru/?page=26
21. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. *Нервно-психические нарушения. Диагностические тесты.* М.: МЕДпресс-информ; 2013. с. 257-260.
    Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya. Diagnosticheskie testy.* Moscow: MEDpress-inform; 2013. p. 257-260. (In Russ.).
22. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56
23. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540
24. Chaudhuri K, Pal S, Di Marco A, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):629-635. https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.629
25. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord*. 2012;27(7):913-916. https://doi.org/10.1002/mds.25037
26. Guo JD, Zhao X, Li Y, Liu XL. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(4):1817-1825. https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3406
27. Wei Z, Li X, Li X, et al. Oxidative Stress in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:236. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00236
28. Васенина ЕЕ, Левин ОС. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2013;(3-4):39-46.
    Vasenina EE, Levin OS. Oxidizing stress in patogeneza of neurodegenerate diseases: possibilities of therapy. *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology.* 2013;(3-4):39-46. (In Russ.).
29. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of monuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1968;97:77-89.
30. Ellman QL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*. 1959;82(1):70-77. https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6
31. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(5):3217-3266. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.018
32. Mischley LK, Standish LJ, Weiss NS, et al. Glutathione as a Biomarker in Parkinson's Disease: Associations with Aging and Disease Severity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:9409363. https://doi.org/10.1155/2016/9409363
33. Cha SJ, Kim H, Choi H-J, et al. Protein Glutathionylation in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:2818565. https://doi.org/10.1155/2017/2818565

Поступила12.02.2020
Received 12.02.2020
Принята к печати 10.04.2020
Accepted 10.04.2020