

seizure suppression in temporal lobe epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117(27):15977-15988.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1919313117>

65. Henshall D. C., Hamer H. M., Pasterkamp R. J., Goldstein D. B., Kjems J. [et al.]. MicroRNAs in

epilepsy: pathophysiology and clinical utility. *Lancet Neurol*. 2016;15(13):1368-1376.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30246-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30246-0)

Поступила 19.07.2021

Сведения об авторах:

Афанасьева Галина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии; тел.: (8452)669768; e-mail: gafanaseva@yandex.ru

Фисун Анна Вячеславовна, ассистент кафедры; тел.: (8452)669768; e-mail: gafanaseva@yandex.ru

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии; тел.: (8652)352524; e-mail: ev.cliph@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6193-8746>

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.858-008.6

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17108>

ISSN – 2073-8137

ПАТОЛОГИЯ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Е. С. Пименова ¹, М. И. Русскина ¹, С. С. Петриков ², Г. Р. Рамазанов ², Л. Б. Завалий ²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского,
Москва, Российская Федерация

PATHOLOGY OF THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM IN PARKINSON'S DISEASE

Pimenova E. S. ¹, Russkina M. I. ¹, Petrikov S. S. ², Ramazanov G. R. ², Zavaliy L. B. ²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow,
Russian Federation

Энтеральная нервная система – автономная система желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Общность структуры и медиаторов энтеральной и центральной нервной систем позволяет предположить единые механизмы развития заболеваний. Представлены данные о состоянии энтеральной нервной системы у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Как известно, немоторные симптомы БП, такие как обонятельные нарушения и расстройства ЖКТ (чаще запор), могут появиться за несколько лет или десятилетий до развития моторных симптомов. Нарушение перистальтики кишечника у пациентов с БП можно объяснить поражением нервных ганглиозных сплетений и глии интрамуральной нервной системы. Важная роль в патогенезе БП принадлежит пресинаптическому аномальному белку альфа-синуклеину, участвующему в аксональном транспорте. Согласно теории Хайко Браака, включения альфа-синуклеина (компоненты телец Леви) возникают на периферии, в том числе в энтеральной нервной системе ЖКТ, а затем через блуждающий нерв распространяются в структуры среднего мозга. Исследования в данном направлении могут помочь в ранней диагностике БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, энтеральная нервная система, альфа-синуклеин, немоторные симптомы болезни Паркинсона

The enteral nervous system is an autonomous system of the gastrointestinal tract (GIT). The common structure and mediators of the enteral and central nervous systems suggest common mechanisms of disease development. The article presents data on the state of the enteral nervous system in patients with Parkinson's disease (PD). As is known, non-motor symptoms of PD, such as olfactory and gastrointestinal disorders (more often constipation), may appear several years or decades before the development of motor symptoms. Violation of intestinal peristalsis in patients with PD can be explained by damage to the nerve ganglion plexuses and glia of the intramural nervous system. An important role in the pathogenesis

of PD belongs to the presynaptic abnormal protein alpha-synuclein involved in axonal transport. According to the theory of Heiko Braak, alpha-synuclein inclusions (components of Levi's bodies) arise on the periphery, including in the enteric nervous system of the gastrointestinal tract, and then spread through the vagus nerve to the structures of the midbrain. Research in this direction can help in the early diagnosis of PD.

Keywords: Parkinson disease, enteric nervous system, alpha-synuclein, non-motor symptoms of the Parkinson disease

Для цитирования: Пименова Е. С., Русскина М. И., Петриков С. С., Рамазанов Г. Р., Завалий Л. Б. ПАТОЛОГИЯ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):444-449. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17108>

For citation: Pimenova E. S., Russkina M. I., Petrikov S. S., Ramazanov G. R., Zavaliy L. B. PATHOLOGY OF THE ENTERIC NERVOUS SYSTEM IN PARKINSON'S DISEASE. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):444-449. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17108> (In Russ.)

БП – болезнь Паркинсона
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
НМС – немоторные симптомы
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ЦНС – центральная нервная система
ЭНС – энтеральная нервная система
NMSS – шкала немоторных симптомов
SNCA – ген, кодирующий альфа-синуклеин

Энтеральная нервная система (ЭНС) – автономная нервная система ЖКТ, по настоящее время остается одним из наименее исследованных разделов нейрогастроэнтерологии. Её независимость и сложность организации позволили в работах последних лет называть кишечник «вторым мозгом». ЭНС обеспечивает моторику ЖКТ, секреторную активность эпителия, иммунологическую защиту и поддержание целостности слизистой оболочки ЖКТ [1]. Нарушение структуры и функции ЭНС нередко приводит к серьёзным последствиям [2]. Общность структуры нейромедиаторов ЭНС и ЦНС позволила предположить единые механизмы развития патологии. В последние годы исследователи обратились к изучению ЭНС у пациентов с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера и другими заболеваниями нервной системы [3].

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит гибель дофаминергических нейронов в чёрной субстанции среднего мозга. Истощение запасов дофамина приводит к развитию моторных и целого ряда немоторных проявлений [4]. В большинстве случаев немоторные симптомы, такие как обонятельные нарушения и желудочно-кишечные расстройства, могут проявиться за несколько лет до возникновения моторных симптомов [5].

Важная роль в патогенезе БП принадлежит белку альфа-синуклеину, компоненту телец Леви – специфических включений в тканях головного мозга, патогномичного признака БП [6, 7]. Исследования показали, что при БП подобные тельца обнаруживают также в ЭНС, что объясняет раннее возникновение немоторных симптомов (расстройств пищеварения) [8]. Характер поражения кишечной нервной системы при БП до конца не изучен, хотя исследования в данном направлении могут быть перспективными для диагностики БП задолго до появления моторных проявлений, которые необратимы и зачастую не поддаются лечению [9, 10]. В данном обзоре мы постарались проанализировать и обобщить информацию, посвященную патологии ЭНС у пациентов с БП.

Энтеральная нервная система

Иннервация органов пищеварительного тракта подразделяется на внутреннюю (собственную) и внешнюю. Внутренние нейроны, являющиеся чувствительными, принимают участие в независимом

управлении процессами пищеварения. Внешние нейроны обеспечивают передачу необходимой информации (дискомфорт, боль в животе, нарушения гомеостаза и пр.) в вышележащие отделы нервной системы и располагаются вне ЖКТ в составе периферических вегетативных ганглиев или в ЦНС. Собственная иннервация ЖКТ обеспечивается ЭНС. Её нейроны локализованы в стенках полых органов пищеварительного тракта.

ЭНС состоит из ганглиев (межмышечных – Ауэрбаха и подслизистых – Мейсснера), содержащих нейроны, клетки глии, и нервов, связывающих ганглии друг с другом и с другими структурами полых органов ЖКТ [11].

В целом ЭНС насчитывает от 200 до 600 миллионов нейронов [2]. Энтеральные нейроны включают в себя три типа нервных клеток: афферентные (чувствительные), эфферентные (эффекторные) и интернейроны (ассоциативные, вставочные). Передача информации в ЭНС осуществляется с участием большого количества нейромедиаторов (серотонин, ацетилхолин, аденозинтрифосфат, соматостатин и др). При сохранной структуре ганглиев, глии и набора указанных нейромедиаторов ЭНС может получать, обрабатывать информацию и реагировать на неё без участия вышестоящих отделов нервной системы, то есть действовать автономно [3].

Патология ЭНС разнообразна. Наиболее изученной является болезнь Гиршпрунга – врождённый аганглиоз кишечника (внутриутробное нарушение нейрональной миграции от нервного гребня). Болезнь Гиршпрунга проявляется стойким нарушением пассажа по толстой кишке вплоть до кишечной непроходимости и требует оперативного лечения. К приобретенной патологии ЭНС относят болезнь Шагаса (американский трипаносомоз) – тропическую паразитарную болезнь, вызываемую простейшими вида *Trypanosoma cruzi* [2, 12].

Другие заболевания ЭНС активно изучаются в последние десятилетия. Было установлено, что многие нейромедиаторы пищеварительного тракта аналогичны медиаторам ЦНС. Помимо этого, глиальные клетки энтеральных ганглиозных сплетений сходны по морфологии и функциям с астроглией. Таким образом, поражения ЦНС и ЭНС могут развиваться путем взаимодействия схожих механизмов и нередко взаимосвязаны. Это, в свою очередь, открывает новый вектор исследований нейродегене-

ративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона [2, 3].

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – заболевание, в основе которого лежит гибель дофаминергических нейронов, располагающихся в чёрной субстанции (substantia nigra) среднего мозга [4]. БП является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием в мире (120–200 случаев на 100 000 населения) после болезни Альцгеймера [13]. Классическими проявлениями БП являются тремор покоя, ригидность и брадикинезия. Эти симптомы, называемые моторными, были описаны Джеймсом Паркинсоном (James Parkinson) в его труде «Эссе о дрожательном параличе» в 1817 году. Помимо моторных симптомов, существует множество немоторных («недвигательных») проявлений БП, которые также были описаны Паркинсоном. К ним он относил нарушения сна, галлюцинации, деменцию и разнообразные вегетативные нарушения, затрагивающие практически все системы организма:

- сердечно-сосудистую (постпрандиальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, нарушения variability сердечного ритма);
- дыхательную (гипофония, обструктивные нарушения, нарушения дыхания в результате диссинергии дыхательных мышц);
- пищеварительную (сиалорея, дисфагия, тошнота, вздутие живота, чувство переполнения желудка, дисфункция кишечника – чаще всего запоры);
- мочеполовую (нейрогенный мочевой пузырь, сексуальная дисфункция);
- терморегуляционную (нарушения потоотделения и поддержания температуры тела) [4].

Тем не менее немоторные симптомы долгое время не были оценены в полной мере, и терапия БП сводилась к коррекции двигательных нарушений, по сути – конечной стадии заболевания. В 2006 году Д. Лангстон (J. W. Langston), специалист по двигательным нарушениям Института и клинического центра Паркинсона (США), использовал термин «комплекс Паркинсона» («Parkinson's complex»). Он сравнил паркинсонизм с айсбергом, в котором малая часть, видимая над поверхностью воды, представляет собой моторные симптомы, а скрытая под водой большая часть – немоторные проявления. По его мнению, человек, страдающий БП, до манифестации патогномичных двигательных нарушений чаще всего проходит долгий путь обследования и лечения у разных специалистов по поводу различных расстройств, что свидетельствует о важности мультидисциплинарного подхода к таким пациентам [14].

Разработанные в середине 2000-х годов опросник на предмет немоторных симптомов (NMSQuest) и шкала НМС (NMSS), рекомендованные Международным обществом по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам, показали значимое влияние немоторных симптомов на качество жизни пациента. По данным R. Durrant с соавт., у 90 % пациентов с БП выявляют немоторные симптомы [5, 15]. Одним из самых частых немоторных симптомов БП является хронический запор. По результатам международных когортных исследований с использованием опросника NMSQuest, запоры отмечены в среднем у 46 % пациентов [16]. Запор, как и ряд других немоторных симптомов, например нарушение обоняния, проявляется задолго до появления классических моторных симптомов БП. В Испании и Австрии в 2014 году были проведены исследования по выявлению немо-

торных симптомов БП и срокам их манифестации. Установлено, что запоры и чувство тяжести в животе после еды отмечались за 10 лет до появления двигательных нарушений [17].

Причину нарушения пассажа по кишечнику при БП можно объяснить патологией ЭНС, играющей ключевую роль в перистальтике. В тяжелых случаях поражение энтеральных ганглиев у больных с БП может приводить к развитию кишечной непроходимости и мегаколона [18]. При этом природа возникновения немоторных пищеварительных симптомов до сих пор окончательно неясна. Развитие гастроэнтерологических нарушений связывают с патологией Леви, обнаруживаемой в ЖКТ, а также с поражением всех нейронных взаимодействий ЭНС (дофаминергических, холинергических, норадренергических), участвующих в регуляции работы пищеварительного тракта [19].

Альфа-синуклеин, патология Леви и энтеральная нервная система

К. Н. Третьяков, выдающийся русский невролог, изучая в 1910-е гг. образцы чёрной субстанции на 54 препаратах головного мозга пациентов с БП и постэнцефалитическим паркинсонизмом, обнаружил, помимо уменьшения количества нейронов, некие включения, которые он назвал «тельца Леви», так как за несколько лет до этого, в 1912 году подобные тельца описал Фредерик Леви (Friedrich Lewy) в дорсальных ядрах блуждающего нерва. К. Н. Третьяков заключил, что первичной локализацией патологического процесса при БП является чёрная субстанция среднего мозга. Известно, что Леви был противником данной теории, утверждая, что патологический процесс при БП локализован в другом отделе базальных ганглиев – бледном шаре. В 1938 году немецкий врач Рольф Хасслер (Rolf Hassler) окончательно подтвердил «нигральную теорию» К. Н. Третьякова [20]. Статья К. Н. Третьякова «Патологическая анатомия чёрной субстанции Зоммеринга с некоторыми дискуссионными вопросами патогенеза нарушения мышечного тонуса при болезни Паркинсона», вышедшая в 1919 году, была первой, описывающей патоморфологию БП, и сыскала признание во всем мире.

Тельца Леви и нейриты Леви – специфические включения, являющиеся патогномичным признаком БП. Они содержат альфа-синуклеин – нейрональный белок, представленный тремя изоформами, кодируемый геном SNCA, расположенным в 4-й хромосоме. Альфа-синуклеин был впервые выделен из амилоидных скоплений коры лобной доли головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, а затем обнаружен в составе телец Леви при БП [21, 22].

Физиологическая роль нормального альфа-синуклеина до конца не ясна. Он находится в пресинаптических окончаниях и способен взаимодействовать с мембранами клеток. Предполагается его участие в регуляции везикулярного нейронального транспорта. Известно также, что альфа-синуклеин способен взаимодействовать с белками, регулирующими синтез и обратный захват дофамина, таким образом влияя на его содержание в клетке. Доказана его способность ингибировать тирозингидроксилазу – фермент, катализирующий реакцию синтеза дофамина [23].

В нормальных условиях альфа-синуклеин существует преимущественно в виде мономерного белка, но в неблагоприятных условиях, таких как стресс, действие нейротоксинов, тяжелых металлов, мутации гена SNCA и др., он может формировать альтер-

нативные конформации (полимерные и димерные), которые являются патологическими. Патологические формы альфа-синуклеина образуют цитоплазматические включения – тельца и нейриты Леви [24].

Альтернативные олигомерные конформации альфа-синуклеина запускают каскад процессов (предположительно, митохондриальную дисфункцию, протеолитический стресс, оксидативное повреждение, нарушение процессов фосфорилирования аминокислот и пр.), которые приводят к гибели клеток [25].

Н. Braak с соавт. выдвинули гипотезу о том, что БП начинается не в дофаминергических структурах черной субстанции ствола головного мозга, а в обонятельных луковицах и ЭНС, откуда альфа-синуклеин через обонятельный тракт и блуждающий нерв мигрирует в ткани головного мозга. Авторы также предположили, что БП может быть вызвана нейротропным патогеном, который сначала пересекает слизистый барьер, проникая в кишечные нейроны, а затем перемещается ретроградным транспортом вдоль эфферентных блуждающих волокон к дорсальному ядру блуждающего нерва и далее, в кору головного мозга [8].

В дальнейшем гипотеза «двойного удара» Браака подвергалась критике, однако с годами была доказана и уточнена [19, 26, 27].

А. Mendes с соавт. установили высокое содержание патологического альфа-синуклеина в червеобразном отростке слепой кишки, в связи с чем высказали предположение о влиянии аппендэктомии на развитие БП [28].

Энтеральное введение ротенона (пестицида, используемого для экспериментальных моделей БП) приводило к накоплению телец Леви в агрегированном альфа-синуклеином в черной субстанции, заднем ядре блуждающего нерва, а также в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки крыс. При этом ваготомия ротенон-индуцированных крыс приводила к прекращению распространения патологии [29–31].

Первыми исследователями, доказавшими перемещение альфа-синуклеина из ЖКТ через блуждающий нерв в головной мозг в эксперименте, были С. Холквист (Staffan Holmqvist) и соавторы (международное исследование коллег из Швеции, Франции, Китая в 2014 году). Исследователи использовали вытяжку из головного мозга с аномальным альфа-синуклеином пациента с БП, погибшего от инфаркта миокарда. После введения вытяжки в стенку двенадцатиперстной кишки аномальный белок выявляли у животных в тканях блуждающего нерва и головного мозга [32].

В настоящее время существует предположение об альфа-синуклеине как о прионе. Согласно данной теории, патологические виды альфа-синуклеина являются инфекционными белками, которые распространяются по нервной системе, осуществляя свои токсические свойства, и являются матрицей для неправильной сборки собственных белков, что приводит к образованию телец и агрегатов Леви и дальнейшей гибели клеток [6].

Данные предположения согласуются с теорией Браака, который называл причиной спорадической (ненаследственной) БП бактериальное или вирусное инфицирование. После многочисленных исследований, посвященных подтверждению или опровержению теории Браака, необходимо отметить, что она применима к определенной группе пациентов с БП с ранним началом и длительной продолжительностью заболевания [26].

Остается открытым вопрос поиска методов обнаружения альфа-синуклеина и других биомаркеров заболевания. Описаны различные возможности обнаружения альфа-синуклеина в биоптатах и *in vivo* с применением контрастной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [33–35]. Однако до настоящего времени не существует общепризнанного эффективного метода исследования при альфа-синуклеинопатиях.

Таким образом, немоторные симптомы, в частности нарушение перистальтики кишечника, запор, появляются в продромальном периоде БП. Это связано с повреждением ЭНС, причем ведущим нарушением, вероятно, является повреждение нервных ганглиев и глии при участии аномального белка альфа-синуклеина. Исследования, направленные на уточнение патоморфологии и патофизиологии нарушений работы ЭНС, а также поиск предикторов и биомаркеров, ассоциированных с немоторными симптомами, откроют новые возможности ранней диагностики заболевания и выделения групп риска. Своевременная и современная терапия на продромальной стадии БП позволит замедлить развитие и прогрессирование тяжелых двигательных нарушений и улучшить результаты лечения. В последних исследованиях S. Molsberry с соавт., M. I. Maraki с соавт. продемонстрировано, что даже соблюдение диеты помогает снизить риск развития немоторных симптомов в продромальном периоде БП [36, 37].

Заключение

История изучения БП насчитывает более 200 лет. По некоторым прогнозам, к 2030 году в ряде стран численность пациентов с данной патологией увеличится в 1,5–2 раза [38]. До настоящего времени не существует эффективного лечения, значимо замедляющего прогрессирование заболевания и предупреждающего развитие нейродегенеративных процессов в сохранившихся клетках, не разработаны методы восстановления функциональной активности частично поврежденных клеток. Несмотря на проводимое лечение, через 10–20 лет после установления диагноза до 80 % пациентов погибают, а около 50 % выживших тяжело инвалидизированы и требуют постоянного ухода [39]. Неудовлетворительные результаты лечения объясняются поздним началом при констатации моторных симптомов, которые появляются на фоне необратимой деструкции черной субстанции. Таким образом, последняя (моторная) стадия БП является паллиативной. Обоснована необходимость внедрения новых методов исследования, выявления маркеров заболевания на продромальной стадии в целях ранней диагностики и выявления групп риска по БП [40, 41].

Выделяют семь основных немоторных проявлений БП – когнитивные нарушения, апатии, депрессии и тревоги, нарушения сна, боли различной локализации, утомляемость и вегетативная дисфункция [14]. Первые шесть симптомов находятся в сфере деятельности неврологов и могут быть распознаны в контексте продромы БП с помощью опросников на немоторные симптомы. Нарушения вегетативных функций, таких как желудочно-кишечные расстройства (чаще запор) и расстройства мочеиспускания, приведут пациента к другим специалистам (гастроэнтерологам, нефрологам, урологам), которые вряд ли будут рассматривать данные симптомы как подозрительные на БП.

Почти у половины пациентов с БП диагностируют немоторные проявления в виде запора, снижения перистальтики, урежения стула [16]. С одной сто-

роны, данные симптомы объяснимы в контексте повреждения ЭНС. Так, теория Браака – возникновение аномального альфа-синуклеина в ганглиозных сплетениях и глии пищеварительного тракта и дальнейшее его распространение в нейрональные структуры проводящих путей и головного мозга – подтверждена во многих исследованиях [26, 42]. С другой стороны, эти данные требуют дальнейшего изучения

и уточнения. Исследования по выявлению «кишечных» маркеров БП откроют возможности для ранней диагностики некоторых форм заболевания задолго до дебюта классических (моторных) проявлений и гибели большей части нейронов чёрной субстанции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Schneider S., Wright C. M., Heuckeroth R. O. Unexpected roles for the second brain: enteric nervous system as master regulator of bowel function. *Annual Review of Physiology*. 2019;81:235-259. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121515>
- Furness J. B., Callaghan B. P., Rivera L. R., Cho H. J. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;817:39-71. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_3
- Rao M., Gershon M. D. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(9):517-528. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.107>
- de Baat C., van Stiphout M. A. E., Lobbezoo F., van Dijk K. D., Berendse H. W. Ziekte van Parkinson: pathogenese, etiologie, symptomen, diagnostiek en beloop. *Nederlandsche Tijdschrift voor Tandheelkunde*. 2018;125(10):509-515. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2018.10.18176>
- Durcan R., Wiblin L., Lawson R. A., Khoo T. K., Yarnall A. J. [et al.]. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2019;26(7):979-985. <https://doi.org/10.1111/ene.13919>
- Zheng H., Shi C., Luo H., Fan L., Yang Z. [et al.]. α -Synuclein in Parkinson's disease: does a prion-like mechanism of propagation from periphery to the brain play a role? *The Neuroscientist*. 2020. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073858420943180>. Accessed May 10, 2021.
- Chahine L. M., Beach T. G., Brumm M. C., Adler C. H., Coffey C. S. [et al.]. In vivo distribution of α -synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. *Neurology*. 2020;95(9):1267-1284. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010404>
- Braak H., Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: separating the wheat from the chaff. *Journal of Parkinson's Disease*. 2017;7(1):71-85. <https://doi.org/10.3233/JPD-179001>
- Travagli R. A., Browning K. N., Camilleri M. Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17:673-685. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0339-z>
- Chai X. Y., Diwakar S., Pustovit R., McQuade R., Natale M. [et al.]. Investigation of nerve pathways mediating colorectal dysfunction in Parkinson's disease model produced by lesion of nigrostriatal dopaminergic neurons. *Neurogastroenterology & Motility*. 2020;32(9):13893. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.13893>. Accessed May 10, 2021.
- Vergnolle N., Cirillo C. Neurons and glia in the enteric nervous system and epithelial barrier function. *Physiology*. 2018;33(4):269-280. <https://doi.org/10.1152/physiol.00009.2018>
- Puri P., Holschneider A. M. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders. Berlin: Springer, 2019.
- Tysnes O. B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2017;124(8):901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Титова Н. В., Чаудури К. Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(4):5-18. [Titova N. V., Chaudhuri K. R. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the submerged part of the iceberg. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2017;11(4):5-18. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18454/ACEN.2017.4.1>
- van Wamelen D. J., Martinez-Martin P., Weintraub D., Schrag A., Antonini A. [et al.]. The Non-motor symptoms scale in Parkinson's disease: validation and use. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021;143(1):3-12. <https://doi.org/10.1111/ane.13336>
- Katunina E., Titova N. The epidemiology of nonmotor symptoms in PD (cohort and other studies). *International Review of Neurobiology*. 2017;33:91-110. <https://doi.org/10.1016/bs.im.2017.05.012>
- Pont-Sunyer C., Hotter A., Gaig C., Seppi K., Compta Y. [et al.]. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Movement Disorders*. 2015;30(2):229-237. <https://doi.org/10.1002/mds.26077>
- Lubomski M., Davis R. L., Sue C. M. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2020;267(5):1377-1388. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09723-5>
- Surmeier D. J., Sulzer D. The pathology roadmap in Parkinson disease. *Prion*. 2013;7:85-91. <https://doi.org/10.4161/pri.23582>
- Holdorff B. Centenary of Tretiakoff's thesis on the morphology of Parkinson's disease, evolved on the grounds of encephalitis lethargica pathology. *Journal of the History of the Neurosciences*. 2019;28(4):387-398. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2019.1622361>
- Marsal-García L., Urbizu A., Arnaldo L., Campdelacreu J., Vilas D. [et al.]. Expression levels of an alpha-synuclein transcript in blood may distinguish between early dementia with Lewy bodies and Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):725. <https://doi.org/10.3390/ijms22020725>
- Fouka M., Mavroei P., Tsaka G., Xilouri M. In search of effective treatments targeting α -synuclein toxicity in synucleinopathies: pros and cons. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:894. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.559791>
- Sulzer D., Edwards R. H. The physiological role of α -synuclein and its relationship to Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2019;150(5):475-486. <https://doi.org/10.1111/jnc.14810>
- Breydo L., Wu J. W., Uversky V. N. Alpha-synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1822(2):261-285. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.10.002>
- Grassi D., Diaz-Perez N., Volpicelli-Daley L. A., Lasmézas C. I. α -syn mitotoxicity is linked to MAPK activation and involves tau phosphorylation and aggregation at the mitochondria. *Neurobiology of disease*. 2019;124:248-262. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.11.015>
- Rietdijk C. D., Perez-Pardo P., Garssen J., van Wezel R. J., Kraneveld A. D. Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:37. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00037>
- Ruffmann C., Woulfe J. M., Visanji N. P., Parkkinen L., Gray M. T. [et al.]. Colonic mucosal α -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85(9):834-835. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001904>
- Mendes A., Gonçalves A., Vila-Chã N., Moreira I., Fernandes J. [et al.]. Appendectomy may delay Parkinson's disease onset. *Movement Disorders*. 2015;30(10):1404-1407. <https://doi.org/10.1002/mds.26311>

29. Pan-Montojo F., Schwarz M., Winkler C., Arnhold M., O'Sullivan G. A. [et al.]. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific reports*. 2012;2(1):1-12. <https://doi.org/10.1038/srep00898>
30. Freire C., Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*. 2012;33(5):947-971. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.05.011>
31. Svensson E., Horváth-Puhó E., Thomsen R., Djurhuus J., Pedersen L. [et al.]. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2015;78:522-529. <https://doi.org/10.1002/ana.24448>
32. Holmqvist S., Chutna O., Bousset L., Aldrin-Kirk P., Li W. [et al.]. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathologica*. 2014;128(6):805-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1343-6>
33. Roberts R. F., Wade-Martins R., Alegre-Abarategui J. Direct visualization of alpha-synuclein oligomers reveals previously undetected pathology in Parkinson's disease brain. *Brain*. 2015;138(6):1642-1657. <https://doi.org/10.1093/brain/awv040>
34. Kuebler L., Buss S., Leonov A., Ryazanov S., Schmidt F. [et al.]. [¹¹C]MODAG-001-towards a PET tracer targeting alpha-synuclein aggregates. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2020. Available at: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00259-020-05133-x>. Accessed May 10, 2021.
35. Thomsen M. B., Ferreira S. A., Schacht A. C., Jacobsen J., Simonsen M. [et al.]. PET imaging reveals early and progressive dopaminergic deficits after intra-striatal injection of preformed alpha-synuclein fibrils in rats. *Neurobiology of disease*. 2021;149:105229. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105229>
36. Molsberry S., Bjornevik K., Hughes K. C., Healy B., Schwarzschild M., Ascherio A. Diet pattern and prodromal features of Parkinson's disease. *Neurology*. 2020;5(15):e2095-e2108. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010523>
37. Maraki M. I., Yannakoulia M., Stamelou M., Stefanis L., Xiomerisiou G. [et al.]. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2019;34(1):48-57. <https://doi.org/10.1002/mds.27489>
38. Marras C., Beck J. C., Bower J. H., Roberts E., Ritz B. [et al.]. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinson's Disease*. 2018;4(1):1-7. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
39. Krüger R., Klucken J., Weiss D., Tönges L., Kolber P. [et al.]. Classification of advanced stages of Parkinson's disease: translation into stratified treatments. *Journal of Neural Transmission*. 2017;124:1015-1027. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1707-x>
40. Schrag A., Hommel A. L. A. J., Lorenz S., Meissner W. G., Odin P. [et al.]. The late stage of Parkinson's – results of a large multinational study on motor and non-motor complications. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020;75:91-96. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.05.016>
41. Titova N., Qamar M. A., Chaudhuri K. R. Biomarkers of Parkinson's disease: an introduction. *International Review of Neurobiology*. 2017;132:183-196. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.03.003>
42. Kim S., Kwon S. H., Kam T. I., Panicker N., Karuppagounder S. S. [et al.]. Transneuronal propagation of pathologic alpha-synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron*. 2019;103(4):627-641. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>

Поступила 06.04.2021

Сведения об авторах:

Пименова Евгения Сергеевна, доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л. П. Александрова;
тел.: (9852)653302; e-mail: evgeniyapimenova@list.ru

Русскина Марианна Игоревна, врач-ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии;
тел.: 89259115880; e-mail: mariannarussskina@gmail.com

Петриков Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор;
тел.: (4956)253897; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

Рамазанов Ганипа Рамазанович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения;
тел.: (4956)254539; e-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru

Завалий Леся Богдановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной неврологии и восстановительного лечения;
тел.: 89254950513; e-mail: ZavaliyLB@sklif.mos.ru