

УДК 616.858/079

https://doi.org/10.33619/2414-2948/104/33

БИОМАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

©Юсупов Ф. А., ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru

©Юлдашев А. А., ORCID: 0000-0002-4179-9205, SPIN-код: 6005-0664, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, akmal.yuldashev.2017@list.ru

©Нурматов Т. А., Андиганский государственный медицинский институт, г. Андиган, Узбекистан

BIOMARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE

©Yusupov F., ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil., Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru

©Yuldashev A., ORCID: 0000-0002-4179-9205, SPIN-code: 6005-0664, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, akmal.yuldashev.2017@list.ru

©Nurmatov T., Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

Аннотация. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила, что нейродегенеративные заболевания будут самой большой проблемой здравоохранения в будущем. Среди нейродегенеративных заболеваний по распространенности на втором месте после болезни Альцгеймера стоит болезнь Паркинсона. Болезнь Паркинсона (БП) — наиболее распространенная патология человека с нарушением движения. Среди неврологических заболеваний имеет высокую социальную значимость, обусловленной отрицательным действием на качество жизни (ранняя утрата способности к трудовой деятельности, прогрессирующие нарушения двигательных и когнитивных навыков). С увеличением продолжительности жизни распространенность болезни Паркинсона возрастает. Активно изучаются биологические маркеры ранней диагностики болезни Паркинсона. В обзоре приведены наиболее клинически значимые биологические маркеры для доклинической диагностики болезни Паркинсона. Обсуждаются биомаркеры спинномозговой жидкости, сывороточные биомаркеры и биомаркеры других биологических жидкостей при болезни Паркинсона.

Abstract. The World Health Organization (WHO) has stated that neurodegenerative diseases will be the biggest health problem in the future. Among neurodegenerative diseases, Parkinson's disease is the second most common after Alzheimer's disease. Parkinson's disease (PD) is the most common pathology of a person with movement disorders. Among neurological diseases, it has a high social significance due to the negative effect on the quality of life (early loss of the ability to work, progressive disorders of motor and cognitive skills). With increasing life expectancy, the prevalence of Parkinson's disease increases. Biological markers of early diagnosis of Parkinson's disease are being actively studied. The review presents the most clinically significant biological markers for the preclinical diagnosis of Parkinson's disease. Biomarkers of cerebrospinal fluid, serum biomarkers and biomarkers of other biological fluids in Parkinson's disease are discussed.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, биомаркеры, синуклеин, нейродегенерация, дофамин, тау-протеин, диагностика.

Keywords: Parkinson's disease, biomarkers, synuclein, neurodegeneration, dopamine, tau protein, diagnostics.

Болезнь Паркинсона (БП) – медленно прогрессирующее хроническое нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением базальных ганглиев, характеризующееся наличием сочетание моторных и немоторных синдромов. БП вторая по распространенности среди нейродегенеративных заболеваний [1].

В течение последних 30 лет задокументирован значительный рост распространенности этой патологии [2].

Болезнь Паркинсона является наиболее изученной и изучаемой патологией экстрапирамидной системы [3].

БП одинаково встречается как у мужчин, так и у женщин. В среднем заболеваемость составляет 20 на 100 000 населения, а распространенность — 120-180 на 100 000, в процентном соотношении 0,4% людей > 40 лет, 1% людей ≥ 65 лет и 10% людей ≥ 80 лет [3, 5].

Наследственность считается фактором риска развития большинства заболеваний в неврологии и БП не исключения. К настоящему времени выявлено 18 генных локусов с PARK-1 по PARK-18, и 7 генов при мутации которого возможно развитие БП. Наследования может как по доминантному, так и по рецессивному типу с различной пенетрантностью. На Гуамском острове встречается особые семейные случаи сочетание паркинсонизма и деменции. Основное значение имеет сочетание и биологические взаимоотношение генетических, эндогенных и факторов окружающей среды (Рисунок 1).

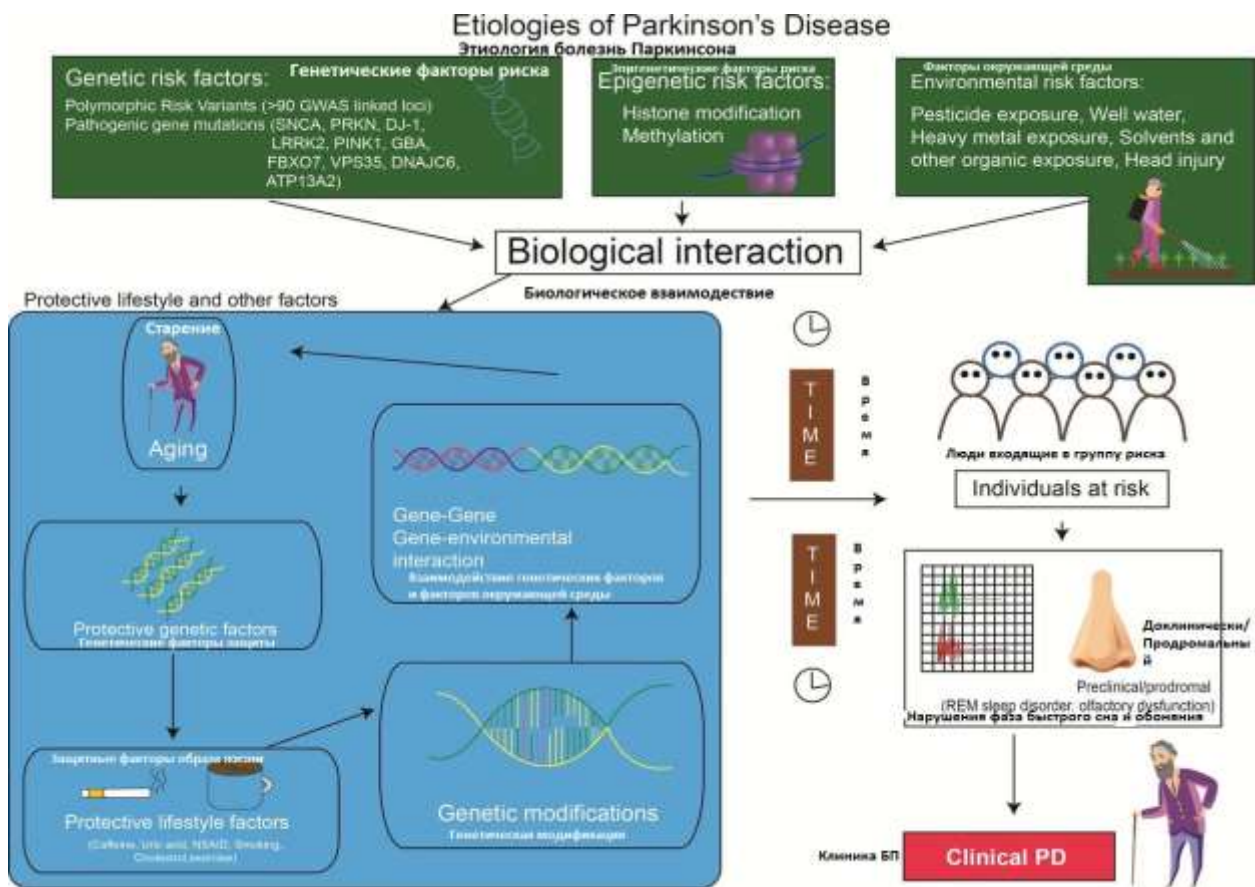


Рисунок 1. Этиологические факторы при БП [6]

По МКБ 10 выделяют:

G20 Болезнь Паркинсона

G21 Вторичный Паркинсонизм

G21.0 Злокачественный нейролептический синдром

G21.1 Другие формы вторичного паркинсонизма, вызванного лекарственными средствами

G21.2 Вторичный паркинсонизм, вызванный другими внешними факторами

G21.3 Постэнцефалитический паркинсонизм

G21.4 Сосудистый паркинсонизм

G21.8 Другие формы вторичного паркинсонизма

G21.9 Вторичный паркинсонизм неуточненный

По МКБ 11 выделяют:

8A00.0 Болезнь Паркинсона

8A00.00 Спорадическая болезнь Паркинсона

8A00.01 Семейная болезнь Паркинсона

8A00.0Y Другие уточненные болезни Паркинсона

8A00.0Z Болезнь Паркинсона неуточненная

8A00.1 Атипичный паркинсонизм

8A00.10 Прогрессирующий надъядерный паралич

8A00.1Y Другой уточненный атипичный паркинсонизм

8A00.1Z Атипичный паркинсонизм, неуточненный

8A00.2 Вторичный паркинсонизм

8A00.20 Паркинсонизм из-за гередодегенеративных нарушений

8A00.21 Синдром Гемипаркинсонизм-гемиатрофия

8A00.22 Инфекционный или постинфекционный паркинсонизм

8A00.23 Сосудистый паркинсонизм

8A00.24 Лекарственный паркинсонизм

8A00.25 Посттравматический паркинсонизм

8A00.26 Паркинсонизм из-за структурных повреждений

8A00.2Y Другой указанный вторичный паркинсонизм

8A00.2Z Вторичный паркинсонизм неуточненный

8A00.3 Функциональный паркинсонизм

8A00.Y Другой уточненный паркинсонизм

8A00.Z Паркинсонизм неуточненный

Патогенетические механизмы развития БП представлены на Рисунке 2. На Рисунке 3 представлены клинические проявления как моторные, так и немоторные в продромальном периоде и в стадии развернутой клинической картины во временном интервале.

Биохимические маркёры БП. Биохимические маркеры исследуются как в биологических жидкостях организма (кровь, спинномозговая жидкость, слюна) и тканях. Наиболее информативными для ранней диагностики считается комбинация нескольких факторов.

Биомаркеры БП в сыворотке крови. Клинические проявления БП развивается после повреждения 70-80 % дофаминергических нейронов [7].

Актуальным является выявление сывороточных маркеров БП. Для БП характерно накопление синуклеина и тельца Леви в нигростриарной системе. Синуклеин представляет собой нейроглиальный белок (в центральной нервной системе (ЦНС) образуется во многих местах, в том числе дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва, базальном ядре

Мейнерга, гипоталамусе, неокортексе (новой коре), обонятельном луковиче, симпатических ганглиях и межмышечных сплетениях желудочно-кишечного тракта). Образование Тельца Леви имеет определенные временные последовательности [6].

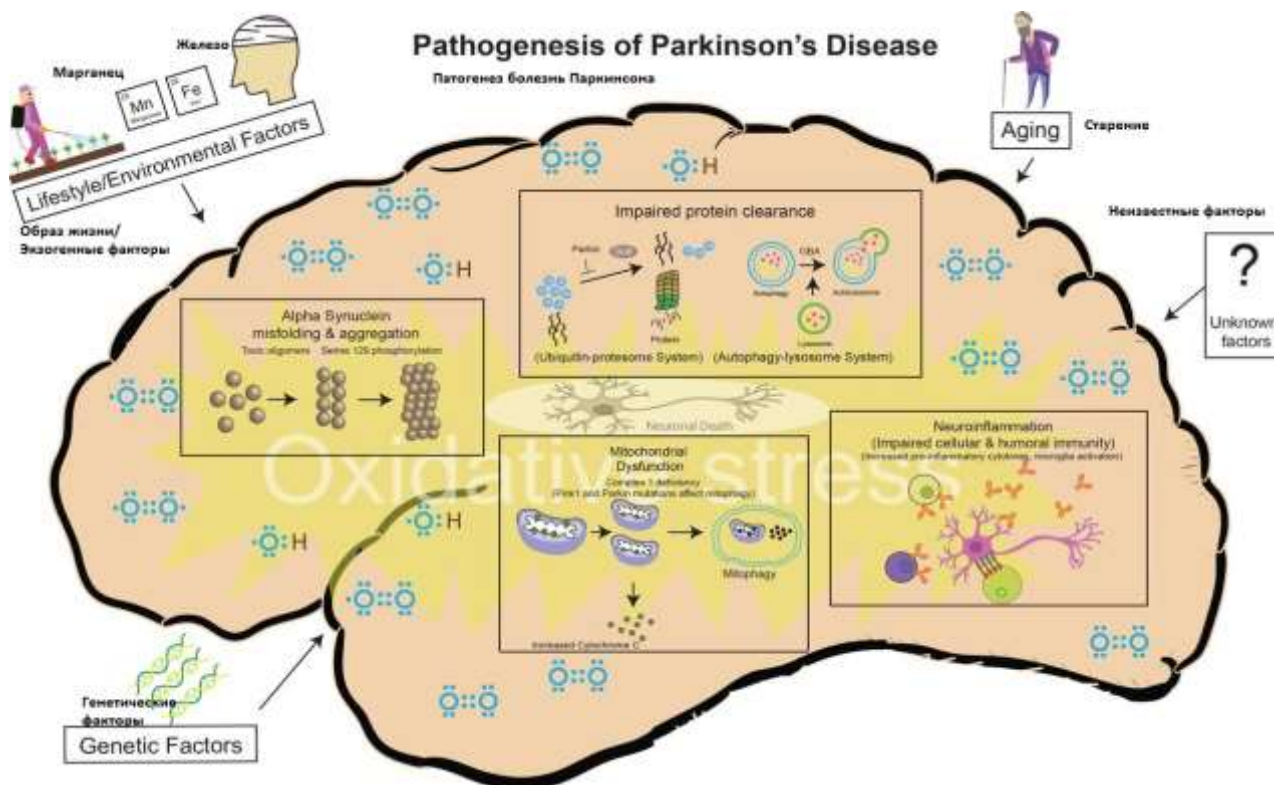


Рисунок 2. Патогенетические механизмы болезни Паркинсона [6]

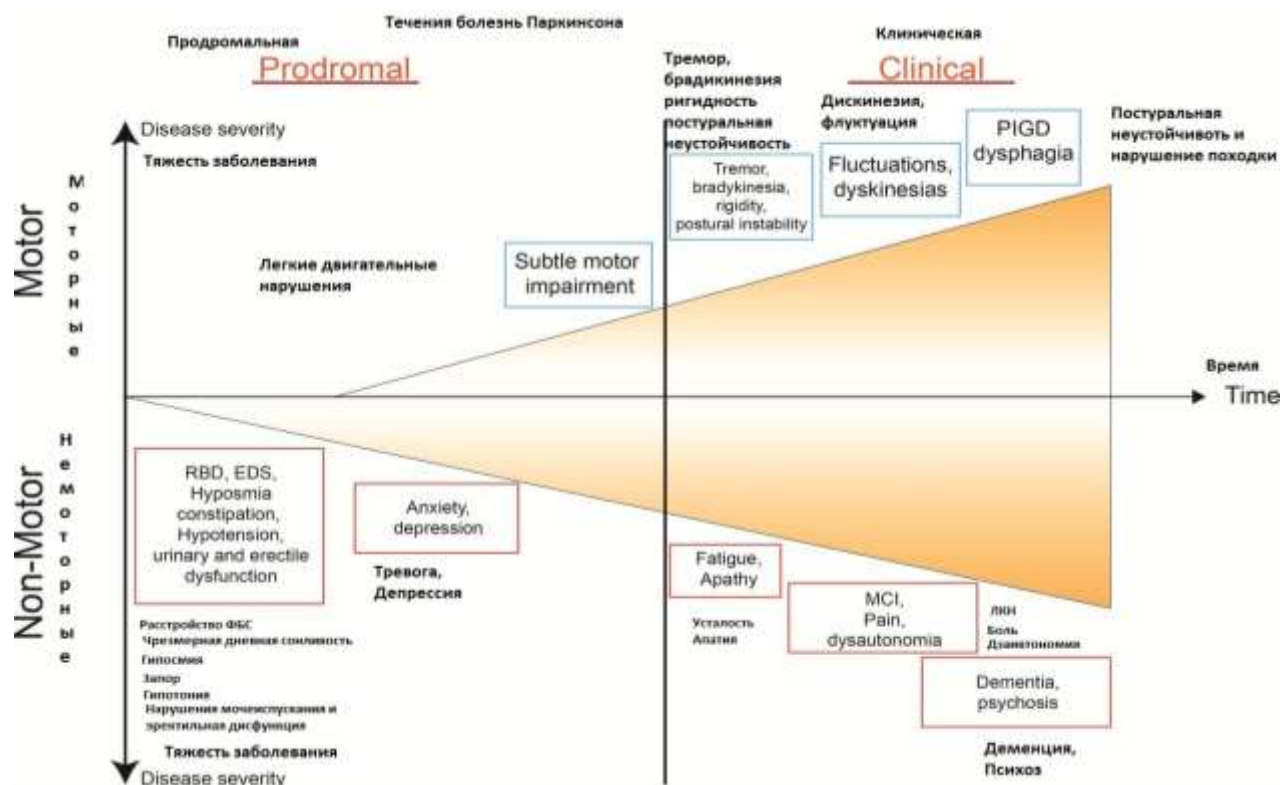


Рисунок 3. Течение БП от продромальной фазы до клинической фазы, включая осложнения, связанные с леводопой [6]

Генетические и неврологические исследования связывают α -синуклеин с болезнью Паркинсона (БП) и другими нейродегенеративными расстройствами. Накопление неправильно свернутых олигомеров и более крупных агрегатов α -синуклеина определяет множественные нейродегенеративные заболевания, называемые синуклеинопатиями, но механизмы, с помощью которых α -синуклеин действует в нейродегенерации, неизвестны. Кроме того, нормальная клеточная функция α -синуклеина остается дискуссионной [8].

Изменения гомеостаза липидов, биосинтеза, транспорта и организации липидного мостика приводят к структурно-функциональным нейродегенеративным заболеваниям центральной нервной системы (ЦНС) [9].

Понимание роли холестерина при БП позволит определить новые мишени для лечения БП. Другие синуклеинопатии (патология при котором идет отложения синуклеина) которое относится деменцию с тельцами Леви и мультисистемную атрофию. При БП общими проявлениями с другими синуклеинопатиями, могут быть, вегетативная дисфункция и деменция. При мутации гена *PARK 2* в ряде случаев БП протекает без образования телец Леви [2].

Современным направлением ранней диагностики БП является определение биологических лабораторных маркеров, которые могли бы помочь в идентификации групп высокого риска или мониторинговании прогрессирования болезни и ее ответа на различные методы лечения [7].

Существует три семейства синуклеинов: альфа-синуклеин, бета-синуклеин и гамма-синуклеин. Альфа-и бета-варианты видны в пресинаптических терминалах, тогда как гамма-вариант появляется в периферической нервной системе и сетчатке [10].

Гамма-вариант также экспрессируется в опухолях молочной железы и служит маркером прогрессирования заболевания. Альфа-синуклеин является более изученным вариантом из-за его связи с болезнью Паркинсона и, следовательно, будет в центре внимания [11].

Альфа-синуклеин (АС). АС — белок, который экспрессируется в синапсах, и участвует в регуляции синаптической пластичности и дифференцировке нейронов. Он же является главным компонентом телца Леви и патоморфологическим признаком БП и деменции с тельцами Леви (ДТЛ). Его роль в механизме развития БП происходит из-за множественной мутации *SNCA*-гена (дупликация и трипликация) обуславливают семейную форму БП. Когда АС накапливается сверх нормы приводит к формированию неправильных конфигураций белка и агрегирование токсичных компонентов, что инициирует процесс дегенерации нейронов при БП. Альфа-синуклеин секретируется и внеклеточно, поэтому внеклеточное определение его количества в биологических жидкостях (ЦСЖ, плазма или слюна) может служить потенциальным биомаркера синуклеинопатий [1, 12].

Клинические и диагностические значение имеет определение некоторых изомеров АС, образующихся в результате посттрансляционных модификаций. Рост уровня олигомерного АС в сыворотке обладает высокой специфичностью (до 85%) при БП по сравнению со здоровой контрольной группой [13].

АС в 90% депонируется в тельцах Леви и является фосфорилированным, а у здоровых людей — около 4% [4, 14].

Если взять средние показатели количества фосфорилированного АС в плазме пациентов с БП выше [13].

DJ-1 белок. DJ-1 участвует во многих клеточных функциях, включая процессы прямо связанные с нейродегенерацией (транскрипция и окислительный стресс). Ген, кодирующий DJ-1 (*PARK7*) его мутации может быть причиной аутосомно-рецессивной формы БП. DJ-1 — это белок, состоящий из 189 аминокислот; его мутация была связана с редкой раннепроявленной

н аутосомно-рецессивной наследственной формой БП. Этот белок считается плейотропным нервно-защитным белком, выполняющий функции антиоксидант и предупреждающий митохондриальную дисфункцию [15-19].

В норме DJ-1 локализуется преимущественно в цитоплазме и в меньшей степени в митохондриях и ядрах дофаминергических нейронов. При окислительном стрессе мономеры DJ-1 димеризуются и определяют локализации митохондрий, чтобы окончательно переместиться в ядро клетки. Последние данные свидетельствуют о том, что рекрутирование DJ-1 в плазматическую мембрану и митохондрии эффективно в нейрозащите только тогда, когда клетки находятся под низким или умеренным окислительным стрессом [20].

В условиях окислительного стресса было показано, что DJ-1 обладает способностью уменьшать виды перекиси водорода, стабилизировать транскрипционный фактор Nrf2, который регулирует экспрессию антиоксидантных белков, и уменьшать окислительный стресс, поддерживаемый нейронами при поступлении кальция через каналы L-типа [21].

DJ-1 также играет роль в предотвращении митохондриальной дисфункции посредством регуляции SLC25A14 и SLC25A27, которые являются митохондриальными разобщающими белками в дофаминергических нейронах черной субстанции pars compacta [20].

DJ-1 взаимодействует с PINK1, который является серин-треонинкиназой, защищающей клетки от стресс-индуцированной митохондриальной дисфункции [17, 19].

Имеются данные о том, что DJ-1 участвует в регуляции воспалительных реакций астроцитов, а также в формировании астроцитарных и нейрональных липидных мостиков [22, 23].

Наконец, DJ-1 играет роль молекулярного шаперона для ингибирования образования α -синуклеиновых фибрилл, что является важным этапом в образовании α -суп-олигомеров, которые составляют ключевую роль в патологии БП [24].

Devic I. и соавторы исследовали концентрации DJ-1 в слюне пациентов с БП и их соответствующих здоровых контролей показали, что уровни DJ-1 не коррелируют с результатами клинических моторных проявлений, но имеют тенденцию к увеличению в слюне пациентов с БП по сравнению с контролем [25].

Используя ту же методику, W.Y. Kang и др. смогли выявить значительное увеличение концентрации DJ-1 у пациентов, классифицированных как стадия БП 4 по шкале Хен-Яру, по сравнению с стадией 1-3. У пациентов со смешанным типом БП выявлено достоверное снижение концентрации DJ-1 по сравнению с дрожательной и акинетико-ригидной формой, что свидетельствует о различных механизмах прогрессирования заболевания при разных формах БП [24]. Сообщалось об отсутствии корреляции между концентрацией DJ-1 в слюне и показателями по единой шкале оценки болезни Паркинсона в соответствии с результатами Devic I.

В исследовании, проведенном J. M. Masters и соавторами показал значительное увеличение концентрации и положительную корреляцию с моторными симптомами по данным длинной шкале БП и, таким образом, отражает выраженность двигательного дефицита [26].

В свою очередь, суммарные концентрации слюнных белков были достоверно повышены в слюне пациентов по сравнению с контролем и дифференцированностью между ними. Это повышение было связано с вегетативной дисфункцией у пациентов с БП. После корректировки уровней DJ-1 по отношению к концентрации общего белка не было различий между пациентами с БП и контрольной группой. Как и в этих исследованиях, результаты, касающиеся концентраций DJ-1 в ликворе, остаются неубедительными [27].

Исследование анализа мочи, проведенное на корейском образце, показало, что концентрация DJ-1 значительно увеличивается в моче мужчин, страдающих БП, по

сравнению с мужчинами, не страдающими БП, в то время как результаты для женщин остаются незначительными [28].

Х. Lin и соавт. (2012) сообщают что, повышение уровня одной из изоформ DJ-1, претерпевшей посттрансляционную модификацию, которую следует измерить в образцах крови пациентов [2, 12, 29].

Биомаркеры антитела. В плазме крови у пациентов с БП выявляются характерные изменения. Выявлена антитела с чувствительностью 93,1% и специфичностью 100% в плазме крови при БП [13]. Выявлены следующие специфические антитела:

Молекула межклеточной адгезии 4 (ICAM4)

Пентатрикопептид, содержащий повторяющийся домен 2 (PTCD2)

FERM-содержащий домен 8 (FERMD8)

Человеческий рекомбинантный CTLA-4/Fc

Миотилин (MYOT)

Гемопоэтический SH2-содержащий домен (HSH2D)

Фибронектин 1 (FN1)

Трипартит motif-содержащий 21 (TRIM21)

Фактор элонгации-1 альфа-1

Поли(А)-связывающий цитоплазматический белок 3 (PABPC3) [12, 13, 30].

Нейродегенеративный процесс при БП прогрессирует, все больше вовлекая новые нейроны, при гибели которых появляются специфические АТ. Это дает возможность устанавливать уникальный профиль характерных антител.

Биомаркеры оксидативного стресса. Известно, что оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе БП, являясь причиной запуска и прогрессирования процесса нейродегенерации. Установлено, что некоторые косвенные маркеры оксидативного стресса, такие как 8-гидроксидеоксигуанозин (8-OHdG), связаны с прогрессированием БП и не зависят от проведения дофаминергической терапии. Самым важным нейтрализатором свободных радикалов в головном мозге является эндогенная антиоксидантная система глутатиона, функция которого зависит от двух ферментов, глутатион-пероксидазы (GPX) и глутатион-S-трансферазы (GST), ответственных за переход молекул из окисленного состояния в восстановленное. При БП выявлено повышение уровня окисленной формы глутатиона и GST не только в черной субстанции, но и в периферических клетках крови, что не исключает потенциальную роль этих антиоксидантных агентов в качестве биомаркеров БП [2, 30, 31].

Биомаркеры БП в ЦСЖ. Известен ряд биологических маркеров БП, определяемых в ЦСЖ, которая, как установлено, является более специфичной биологической жидкостью при этой болезни, чем сыворотка крови.

Альфа-синуклеин и DJ-1. Патогенез БП не ограничивается лишь ЦНС, в его основе также заложено взаимодействие между центральным звеном патогенеза и периферической иммунной системой. При анализе ЦСЖ, находящейся в непосредственном контакте с ЦНС и реагирующей на малейшие сдвиги в ней, можно выявить потенциальные биомаркеры БП. В исследованиях, направленных на определение уровня альфа-синуклеина в ЦСЖ пациентов с БП, обнаружено его снижение при всех синуклеинопатиях (включая БП, ДТЛ, мультисистемную атрофию (МСА)) [1, 12, 14].

Определение соотношения олигомерного альфа-синуклеина и общего уровня белка при БП имеет высокую чувствительность и специфичность. Причина снижения уровня альфа-синуклеина в ЦСЖ до сих пор не ясна и может быть связана с несколькими механизмами, такими как образование олигомерных конгломератов, нарушение секреции белка вследствие

прогрессирующей дегенерации дофаминергических нейронов или нарушение трансляции, процессинга белка. Нет значимой корреляции между уровнем альфа-синуклеина в ЦСЖ и стадией прогрессирования БП. Диагностическую значимость имеет соотношение общего и фосфорилированного тау-протеина и альфа-синуклеина как специфического паттерна БП. В большинстве исследований уровень альфа-синуклеина в ЦСЖ был снижен по сравнению с контрольной группой. В связи с этим данный биомаркер применяют для дифференциальной диагностики между синуклеинопатиями и другими паркинсоническими синдромами, но его использование при дифференциации синуклеинопатий (БП, ДТЛ, МСА и др.) было ограничено. Уровень белка DJ-1 в ЦСЖ пациентов с БП был как повышен, так и снижен. Поэтому более перспективное направление — выявление в ЦСЖ комбинации α -синуклеина и белка DJ-1 с измерением уровней других 5 молекул (общий тау-протеин, фосфорилированный тау-протеин, пептид β -амилоида 1-42, Flt3 лиганд и фракталкин), что позволяет идентифицировать специфические паттерны БП с высокой специфичностью и чувствительностью для проведения дифференциальной диагностики с другими нейродегенеративными заболеваниями, определения степени тяжести, стадии и прогнозировать темп прогрессирования заболевания [32, 33].

Нейромедиаторы. В ЦНС решающее значение имеет баланс между тормозными и стимулирующими нейромедиаторами. Любое нарушение этого баланса приводит к нарушению нормальной функции нейронов. Глутаматэргическая система регулирует когнитивные, моторные, сенсорные и вегетативные функции. Нарушение гомеостаза глутамата имеет решающее значение во многих неродегенеративных заболеваниях такие как, болезни Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона и др. Несколько клинических результатов, полученных с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, выявили незначительные изменения содержания глутамата в головном мозге пациентов с БП, которые указывают на повышенную нейротрансмиссию глутамата [34, 35].

В большинстве классических биохимических исследований нейротрансмиттеров и других схожих субстанций выявлено снижение уровня гомованилиновой кислоты, мелатонина и нормальный уровень норадреналина, ацетилхолина, ацетилхолинэстеразы, аспартата, глутатамата, глицина у пациентов с БП [32, 36].

Нейротоксины. При изучении потенциальной роли эндогенных нейротоксинов (дериваты тетрагидроизохинолина, катионы β -карбония), маркеров оксидативного стресса (маркеры перекисного окисления липидов, окисления ДНК, металлы), воспалительных и иммунологических маркеров (интерлейкин (ИЛ), фактор некроза опухоли α , ростовых и нейротрофических факторов (нейротрофический фактор головного мозга, трансформированный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, нейрорегулин (эпидермальный фактор роста)) при БП получены неоднозначные результаты. Нейровоспалительный процесс вносит свой вклад в патогенез БП, поэтому биомаркерам воспаления также уделено много внимания в современных исследованиях. Концентрация ИЛ-6 в плазме крови прямо коррелирует с риском развития БП. Н. Chen и соавт. (2008) обнаружили, что при высоком уровне ИЛ-6 риск БП увеличивается в 3,5 раза [37].

Наибольшую важность представляет выявление потенциальной роли уровня мочевой кислоты в ЦСЖ в прогрессировании БП. В ряде исследований продемонстрирована активная роль мочевой кислоты в нейтрализации свободных радикалов в различных клеточных популяциях, включая нервную ткань [31, 36].

В эпидемиологических исследованиях показано, что риск БП обратно пропорционален уровню мочевой кислоты в плазме крови. Кроме того, у пациентов с БП, у которых отмечался более высокий уровень мочевой кислоты в ЦСЖ, заболевание прогрессировало медленнее.

Тау-белок. Тау-белок стабилизирует нейрональный цитоскелет, участвует в везикулярном транспорте и обеспечивает полярность аксонов. В мозге есть шесть изоформ этого белка, в здоровом нейроне этот белок связывается с микротрубочками и участвует во множестве обменных процессов в клетке. Предполагается, что нити гиперсфосфорилированного тау-белка объединяются между собой с образованием нейрофибрилярных клубочков внутри нейрона приводящие к дезинтеграции микротрубочек, нарушение транспортных систем в клетке, нарушаются биохимические процессы и в конечном итоге заканчивается гибелью нейронов. Неоднозначны данные, полученные при исследовании в ЦСЖ уровня общего и фосфорилированного тау-протеина как биологического маркера БП. Однако большинство исследователей выдвинули предположение о возможной связи этих биомаркеров с прогрессированием заболевания и развитием когнитивных нарушений у пациентов с БП [12, 38].

Другие биомаркеры. Роль экзогенных факторов в развитии и прогрессирование БП неоспоримо. Особое внимание уделяется нарушению эндогенного гомеостаза различных металлов. А. А. Пилипович и соавторы изучали участие некоторых металлов (железо, медь, селен, марганец, цинк, кальций) в патогенезе и как биомаркер при ранней диагностике [39].

Выявлено, что, при БП уровень железа в черной субстанции снижается, а в спинномозговой жидкости и в плазме активность ферроксидазы был низким. Медь является необходимым компонентом митохондрии, его избыток говорит о клеточной дисфункции. У пациентов с БП выявлено снижение связанной меди и церрулоплазмينا в черной субстанции и базальных ганглиях одновременно повышается уровень свободной меди и снижение активности ферроксидазы в ликворе. У пациентов с БП марганец был повышен в биологических жидкостях. Цинк играет роль в синаптической передаче и синаптической пластичности. Но повышение его уровня приводит к апоптозу и нейродегенеративным изменениям. Магний в сыворотке крови и ликворе, а также в нейронах базальных ганглий приводит к снижению дофаминэргических нейронов. Дефицит кальция существенную роль играет во многих дегенеративных заболеваниях в том числе при БП [39].

Уровень периферического эпидермального фактора роста (ЭФР) является потенциальным маркером когнитивного снижения при БП. Кроме того, обнаружено, что низкий уровень ЭФР на момент скрининга пациентов с БП является предиктором высокого риска развития деменции в данной популяции. Еще один потенциальный биомаркер БП — белок ApoA1. По мнению М. Т. Pellecchia и соавт. (2013), наличие ApoA1 является предиктором риска развития БП, так как его уровень прямо коррелирует с возрастом дебюта БП (чем выше уровень данного биомаркера, тем выше возраст начала заболевания) [1].

Биомаркеры БП в слюне. Альфа-синуклеин и DJ-1 были выделены в слюне, что доказывает вовлечение поднижнечелюстной слюнной железы в патогенез синуклеинопатий даже на ранних стадиях БП. Кроме того, М. Shi и соавт. (2011) выявлено снижение уровня альфа-синуклеина и повышение уровня DJ-1 в слюне у пациентов с БП [40].

Таким образом, в настоящее время можно констатировать, что для диагностики ранних стадий БП с разной степенью достоверности в различных биологических жидкостях предложен ряд лабораторных маркеров. Среди них мы пока не видим идеального кандидата, который бы удовлетворял всем требованиям, предъявляемым к любым биомаркерам. В связи с этим необходимы дополнительные исследования с целью выбора одного либо нескольких биомаркеров [12, 41].

В. Б. Соболев и соавторы провели исследование биоптата из слюнных желез при этом получена фосфорилированная альфа синуклеин [42].

В ЦСЖ и/или в периферической крови определяются биомаркеры воспаления и обмена дофамина при медленно- и быстро прогрессирующих типах течения БП. Первые результаты подтверждают наличие иммунных реакций в патогенезе БП. В настоящее время идет накопление полученных результатов, обобщение которых предоставит сведения, применение которых, возможно, поможет не только объяснить различный темп прогрессирования БП, но и повлиять на скорость нарастания экстрапирамидной симптоматики посредством использования современных нейропротекторов [2, 12].

С увеличением средней продолжительности жизни параллельно отмечается рост распространенности нейродегенеративных заболеваний в том числе болезни Паркинсона. Несмотря на появление новых методов лечения как медикаментозных, так и немедикаментозных остается актуальным выявление биологических маркеров ранней диагностики особенно в доклинической стадии болезни, так как, клинические проявления развиваются, когда уже потеряны около 60-70% дофаминэргических нейронов. Биологические маркеры в спинномозговой жидкости, сывороточные биомаркеры и биомаркеры слюны могут стать биомаркерами ранней диагностики при болезни Паркинсона.

Список литературы:

1. Юсупов Ф. А., Юлдашев А. А. Биомаркеры нейродегенеративных заболеваний // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. №9. С. 341-353. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/30>
2. Cabreira V., Massano J. Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização [Parkinson's disease: Clinical review and update] // Acta Med Port. – 2019. – Т. 32. – №. 10. – С. 661-670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
3. Угрюмов М. В. Болезнь Паркинсона: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении // Болезни движений: медицинские и социальные аспекты: материалы международной научной конференции. М., 2010. С. 61-67.
4. Сапронова М. Р., Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Молгачев А. А. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 2. Возможности структурной нейровизуализации // Доктор. Ру. 2021. Т. 20. №5. С. 33-38. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-33-38>
5. Сапронова М. Р., Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Молгачев А. А. Диагностика болезни Паркинсона. Часть 1. Возможности функциональной нейровизуализации // Доктор. Ру. 2020. Т. 19. №9. С. 6-12. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12>
6. Jankovic J., Tan E. K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2020. V. 91. №8. P. 795-808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
7. Emamzadeh F. N., Surguchov A. Parkinson's disease: biomarkers, treatment, and risk factors // Frontiers in neuroscience. 2018. V. 12. P. 612. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00612>
8. Burré J., Sharma M., Südhof T. C. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2018. V. 8. №3. P. a024091. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024091>
9. Юсупов Ф. А., Юлдашев А. А., Абдыкадыров М. Ш. Липидный профиль у больных с цереброваскулярными заболеваниями // Вестник КРСУ. 2022. Т. 22. №1. С. 119-128.
10. Юсупов Ф. А., Нурматов Ш. Ж., Аманбаева Г. Т., Абдыкалыкова Н. С., Юлдашев А. А., Абдыкадыров М. Ш. Роль биомаркеров в ранней диагностике, лечении и прогнозировании

наиболее распространенных неврологических заболеваний в практике врача // Здравоохранение Кыргызстана. 2021. №3. С. 80-89.

11. Patel D., Bordoni B. Physiology, Synuclein. In StatPearls. StatPearls Publishing. 2022.

12. Butt F. R., Fanciulli A., Pellicano C., Pontieri F. E. The Dopaminergic System in Peripheral Blood Lymphocytes: From Physiology to Pharmacology and Potential Applications to Neuropsychiatric Disorders // Neuropharmacol. 2011. V. 9. №2. P. 278–288. <https://doi.org/10.2174/157015911795596612>

13. Пономарев В. В., Бойко А. В., Ионова О. А. Лабораторные биомаркеры ранней диагностики болезни Паркинсона // Международный неврологический журнал. 2016. №3 (81). С. 17-22.

14. Емельянов А. К., Якимовский А. Ф., Шабалина И. Г., Пчелина С. Н. Исследование уровня альфа-синуклеина и лимфоцитов периферической крови у больных с болезнью Паркинсона, обусловленной мутациями в гене LRRK2 // I национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений: сборник тезисов. М., 2008. 358 с.

15. Chen J., Li L., Chin L.S. Parkinson disease protein DJ-1 converts from a zymogen to a protease by carboxyl-terminal cleavage // Hum Mol Genet. 2010. №19. P. 2395-2408. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq113>

16. Clements C. M., McNally R. S., Conti B. J., Mak T. W., Ting J. P. Y. DJ-1, a cancer-and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2 // Proc Natl Acad Sci. 2006. V. 103. P. 15091-15096. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607260103>

17. Tang B., Xiong H., Sun P., Zhang Y., Wang D., Hu Z. Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease // Hum Mol Genet. 2006. V. 15. P. 1816-1825. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl104>

18. Tanti G. K., Goswami S. K. SG2NA recruits DJ-1 and Akt into the mitochondria and membrane to protect cells from oxidative damage // Free Radic Biol Med. 2014. V. 75. P. 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.009>

19. Xiong H., Wang D., Chen L., Choo Y. S., Ma H., Tang C. Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation // J Clin Invest. 2009. V. 119. P. 650. <https://doi.org/10.1172/JCI37617>

20. Junn E., Jang W. H., Zhao X., Jeong B. S., Mouradian M. M. Mitochondrial localization of DJ-1 leads to enhanced neuroprotection // J Neurosci Res. 2009. V. 87. P. 123-129. <https://doi.org/10.1002/jnr.21831>

21. Sekito A., Koide-Yoshida S., Niki T., Taira T., Iguchi-Arigo S. M., Ariga H. DJ-1 interacts with HIPK1 and affects H₂O₂-induced cell death // Free Radic Res. 2006. V. 40. P. 155-165. <https://doi.org/10.1080/10715760500456847>

22. Kim K. S., Kim J. S., Park J. Y., Suh Y. H., Jou I., Joe E. H. DJ-1 associates with lipid rafts by palmitoylation and regulates lipid rafts-dependent endocytosis in astrocytes // Hum Mol Genet. 2013. V. 22. P. 4805–4817. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt332>

23. Waak J., Weber S. S., Waldenmaier A., Görner K., Alunni-Fabbroni M., Schell H. Regulation of astrocyte inflammatory responses by the Parkinson's disease-associated gene DJ-1 // FASEB J. 2009. V. 23. P. 2478–2489. <https://doi.org/10.1096/fj.08-125153>

24. Kang W. Y., Yang Q., Jiang X. F., Chen W., Zhang L. Y., Wang X. Y. Salivary DJ-1 could be an indicator of Parkinson's disease progression // Front Aging Neurosci. 2014. V. 6. P. 102. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00102>

25. Devic I., Hwang H., Edgar J.S., Izutsu K., Presland R., Pan C. Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease // Brain. 2011. V. 134. P. e178. <https://doi.org/10.1093/brain/awr015>

26. Masters J. M., Noyce A. J., Warner T. T., Giovannoni G., Proctor G. B. Elevated salivary protein in Parkinson's disease and salivary DJ-1 as a potential marker of disease severity // *Park Relat Disord.* 2015. V. 21. P. 1251–1255. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.021>
27. Parnetti L., Castrioto A., Chiasserini D., Persichetti E., Tambasco N., El-Agnaf O. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease // *Nat Rev Neurol.* 2013. V. 9. P. 131–140. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.10>
28. Ho D. H., Yi S., Seo H., Son I., Seol W. Increased DJ-1 in urine exosome of Korean males with Parkinson's disease // *BioMed Res Int.* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/704678>
29. Lin X., Cook T. J., Zabetian C. P., Leverenz J. B., Peskind E. R., Hu S. C., Cain K. C., Pan C., Edgar J. S., Goodlett D. R., Racette B. A., Checkoway H., Montine T. J., Shi M., Zhang J. DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease // *Sci. Rep.* 2012. V. 2. №7. P. 954-967. <https://doi.org/10.1038/srep00954>
30. Duran R., Barrero F.J., Morales B., Luna J. D., Ramirez M., Vives F. Plasma alpha-synuclein in patients with Parkinson's disease with and without treatment // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P.489-493. <https://doi.org/10.1002/mds.22928>
31. Margis R., Rieder C. R. Identification of blood microRNAs associated to Parkinson's disease // *J. Biotechnol.* 2011. V. 152. P. 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.01.023>
32. Shtilbans A., Henchcliffe C. Biomarkers in Parkinson's Disease // *Curr. Opin. Neurol.* 2012. V. 25. №4. P.460-465. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283550c0d>
33. Song I. U., Chung S. W., Kim J. S., Lee K. S. Association between high-sensitivity C-reactive protein and risk of early idiopathic Parkinson's disease // *Neurol. Sci.* 2011. V. 32. P. 31-34. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0335-0>
34. O'Gorman R. L., Tuura R. L., Baumann C. R., Baumann-Vogel H. Beyond dopamine: GABA, glutamate, and the axial symptoms of Parkinson disease // *Frontiers in Neurology.* 2018. P. 806. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00806>
35. Weingarten C. P., Sundman M. H., Hickey P., Chen N. Neuroimaging of Parkinson's disease: expanding views // *Neurosci Biobehav Rev.* 2015. V. 59. P. 16-52. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.007>
36. LeWitt P., Schultz L., Auinger P., Lu M. CSF xanthine, homovanillic acid, and their ratio as biomarkers of Parkinson's disease // *Brain Res.* 2011. V. 23. P. 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.057>
37. Chen H. Mechanically strong, electrically conductive, and biocompatible graphene paper // *Advanced Materials.* 2008. V. 20. №18. P. 3557-3561.
38. Brian R. H., Tessandra H. S., Jing Z. Premotor biomarkers for Parkinson's disease - a promising direction of research // *Translational Neurodegeneration.* 2012. P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-11>
39. Пилипович А. А., Голубев В. Л., Данилов А. Б., Тютина Р. Р. Роль биометаллов в патогенезе и лечении болезни Паркинсона (обзор) // *Медицинский алфавит.* 2020. №1. P. 21–27.
40. Shi M. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression // *Annals of neurology.* 2011. V. 69. №3. P. 570-580. <https://doi.org/10.1002/ana.22311>
41. El-Agnaf O. M. A. Detection of oligomeric forms of α -synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease // *The FASEB journal.* 2006. V. 20. №3. P. 419-425. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1449com>
42. Соболев В. Б., Худоевков Р. М. Иммуногистохимическое выявление а-синуклеина в слюнной железе как биомаркер болезни Паркинсона // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2017. №2. С. 16-23.

References:

1. Yusupov, F., & Yuldashev, A. (2021). Biomarkers of Neurodegenerative Diseases. *Bulletin of Science and Practice*, 7(9), 341-353. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/70/30>
2. Cabreira, V., & Massano, J. J. A. M. P. (2019). Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização [Parkinson's disease: Clinical review and update]. *Acta Med Port*, 32(10), 661-670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
3. Ugryumov, M. V. (2010). Bolezn' Parkinsona: novye predstavleniya o patogeneze, diagnostike i lechenii. Bolezni dvizhenii: meditsinskie i sotsial'nye aspekty: materialy mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii. Moscow, 61-67. (in Russian).
4. Saponova, M. R., Dmitrenko, D. V., Shnaider, N. A., & Molgachev, A. A. (2021). Diagnostika bolezni Parkinsona. Chast' 2. Vozможности strukturnoi neirovizualizatsii. *Doktor. Ru*, 20(5), 33-38. (in Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-33-38>
5. Saponova, M. R., Dmitrenko, D. V., Shnaider, N. A., & Molgachev, A. A. (2020). Diagnostika bolezni Parkinsona. Chast' 1. Vozможности funktsional'noi neirovizualizatsii. *Doktor. Ru*, 19(9), 6-12. (in Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-9-6-12>
6. Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(8), 795-808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
7. Emamzadeh, F. N., & Surguchov, A. (2018). Parkinson's disease: biomarkers, treatment, and risk factors. *Frontiers in neuroscience*, 12, 612. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00612>
8. Burré, J., Sharma, M., & Südhof, T. C. (2018). Cell biology and pathophysiology of α -synuclein. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(3), a024091. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024091>.
9. Yusupov, F. A., Yuldashev, A. A., & Abdykadyrov, M. Sh. (2022). Lipidnyi profil' u bol'nykh s tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami. *Vestnik KRSU*, 22(1), 119-128. (in Russian).
10. Yusupov, F. A., Nurmatov, Sh. Zh., Amanbaeva, G. T., Abdykalykova, N. S., Yuldashev, A. A., & Abdykadyrov, M. Sh. (2021). Rol' biomarkerov v rannei diagnostike, lechenii i prognozirovanii naibolee rasprostranennykh nevrologicheskikh zabolevanii v praktike vracha. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana*, (3), 80-89. (in Russian).
11. Patel, D., & Bordoni, B. (2022). Physiology, Synuclein. In StatPearls. StatPearls Publishing.
12. Butt, F. R., Fanciulli, A., Pellicano, C., & Pontieri, F. E. (2011). The Dopaminergic System in Peripheral Blood Lymphocytes: From Physiology to Pharmacology and Potential Applications to Neuropsychiatric Disorders. *Neuropharmacol*, 9(2), 278-288. <https://doi.org/10.2174/157015911795596612>
13. Ponomarev, V. V., Boiko, A. V., & Ionova, O. A. (2016). Laboratornye biomarkery rannei diagnostiki bolezni Parkinsona. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*, (3 (81)), 17-22. (in Russian).
14. Emel'yanov, A. K., Yakimovskii, A. F., Shabalina, I. G., & Pchelina, S. N. (2008). Issledovanie urovnya al'fa-sinukleina i limfotsitov perifericheskoi krovi u bol'nykh s boleznyu Parkinsona, obuslovlennoi mutatsiyami v gene LRRK2. In *I natsional'nyi kongress po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii: sbornik tezisov*, Moscow. (in Russian).
15. Chen, J., Li, L., & Chin, L. S. (2010). Parkinson disease protein DJ-1 converts from a zymogen to a protease by carboxyl-terminal cleavage. *Hum Mol Genet.*, 19, 2395-2408. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq113>

16. Clements, C. M., McNally, R. S., Conti, B.J., Mak, T. W., & Ting, J. P. Y. (2006). DJ-1, a cancer-and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2. *Proc Natl Acad Sci*, *103*, 15091-15096. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607260103>
17. Tang, B., Xiong, H., Sun, P., Zhang, Y., Wang, D., & Hu, Z. (2006). Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, *15*, 1816-1825. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl104>
18. Tanti, G. K., & Goswami, S. K. (2014). SG2NA recruits DJ-1 and Akt into the mitochondria and membrane to protect cells from oxidative damage. *Free Radic Biol Med*, *75*, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.009>
19. Xiong, H., Wang, D., Chen, L., Choo, Y. S., Ma, H., & Tang, C. (2009). Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation. *J Clin Invest.*, *119*, 650. <https://doi.org/10.1172/JCI37617>
20. Junn, E., Jang, W. H., Zhao, X., Jeong, B. S., & Mouradian, M. M. (2009). Mitochondrial localization of DJ-1 leads to enhanced neuroprotection. *J Neurosci Res*, *87*, 123-129. <https://doi.org/10.1002/jnr.21831>
21. Sekito, A., Koide-Yoshida, S., Niki, T., Taira, T., Iguchi-Arigo, S. M., & Ariga, H. (2006). DJ-1 interacts with HIPK1 and affects H₂O₂-induced cell death. *Free Radic Res*, *40*, 155-165. <https://doi.org/10.1080/10715760500456847>
22. Kim, K. S., Kim, J. S., Park, J. Y., Suh, Y. H., Jou, I., & Joe, E. H. (2013). DJ-1 associates with lipid rafts by palmitoylation and regulates lipid rafts-dependent endocytosis in astrocytes. *Hum Mol Genet*, *22*, 4805-4817. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt332>
23. Waak, J., Weber, S. S., Waldenmaier, A., Görner, K., Alunni-Fabbroni, M., & Schell, H. (2009). Regulation of astrocyte inflammatory responses by the Parkinson's disease-associated gene DJ-1. *FASEB J*, *23*, 2478-2489. <https://doi.org/10.1096/fj.08-125153>
24. Kang, W. Y., Yang, Q., Jiang, X. F., Chen, W., Zhang, L. Y., & Wang, X. Y. (2014). Salivary DJ-1 could be an indicator of Parkinson's disease progression. *Front Aging Neurosci*, *6*, 102. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00102>
25. Devic, I., Hwang, H., Edgar, J.S., Izutsu, K., Presland, R., & Pan, C. (2011). Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain*, *134*, e178. <https://doi.org/10.1093/brain/awr015>
26. Masters, J. M., Noyce, A. J., Warner, T. T., Giovannoni, G., & Proctor, G. B. (2015). Elevated salivary protein in Parkinson's disease and salivary DJ-1 as a potential marker of disease severity. *Park Relat Disord*, *21*, 1251-1255. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.021>
27. Parnetti, L., Castrioto, A., Chiasserini, D., Persichetti, E., Tambasco, N., & El-Agnaf, O. (2013). Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, *9*, 131-140. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.10>
28. Ho, D. H., Yi, S., Seo, H., Son, I., & Seol, W. (2014). Increased DJ-1 in urine exosome of Korean males with Parkinson's disease. *BioMed Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2014/704678>
29. Lin, X., Cook, T. J., Zabetian, C. P., Leverenz, J. B., Peskind, E. R., Hu, S. C., Cain, K. C., Pan, C., Edgar, J. S., Goodlett, D. R., Racette, B. A., Checkoway, H., Montine, T. J., Shi, M., & Zhang, J. (2012). DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease. *Sci Rep.*, *2*(7), 954-967. <https://doi.org/10.1038/srep00954>
30. Duran, R., Barrero, F. J., Morales, B., Luna, J. D., Ramirez, M., & Vives, F. (2010). Plasma alpha-synuclein in patients with Parkinson's disease with and without treatment. *Mov Disord*, *25*, 489-493. <https://doi.org/10.1002/mds.22928>
31. Margis, R., & Rieder, C. R. (2011). Identification of blood microRNAs associated to Parkinson's disease. *J. Biotechnol*, *152*, 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.01.023>

32. Shtilbans, A., & Henchcliffe, C. (2012). Biomarkers in Parkinson's Disease. *Curr. Opin. Neurol*, 25(4), 460-465. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283550c0d>
33. Song, I. U., Chung, S.W., Kim, J. S., & Lee, K. S. (2011). Association between high-sensitivity C-reactive protein and risk of early idiopathic Parkinson's disease. *Neurol. Sci.*, 32, 31-34. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0335-0>
34. O'Gorman R. L., Tuura, R. L., Baumann, C. R., & Baumann-Vogel, H. (2018). Beyond dopamine: GABA, glutamate, and the axial symptoms of Parkinson disease. *Frontiers in Neurology*, 806. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00806>
35. Weingarten, C. P., Sundman, M. H., Hickey, P., & Chen, N. (2015). Neuroimaging of Parkinson's disease: expanding views. *Neurosci Biobehav Rev*, 59, 16-52. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.007>
36. LeWitt, P., Schultz, L., Auinger, P., & Lu, M. (2011). CSF xanthine, homovanillic acid, and their ratio as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain Res.*, 23, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.057>
37. Chen, H. (2008). Mechanically strong, electrically conductive, and biocompatible graphene paper. *Advanced Materials*, 20(18), 3557-3561.
38. Brian R. H., Tessandra H. S., & Jing Z. (2012). Premotor biomarkers for Parkinson's disease - a promising direction of research. *Translational Neurodegeneration*, 1-11. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-11>
39. Pilipovich, A. A., Golubev, V. L., Danilov, A. B., & Tyutina, R. R. (2020). Rol' biometallov v patogeneze i lechenii bolezni Parkinsona (obzor). *Meditsinskii alfavit*, (1), 21-27. (in Russian).
40. Shi M. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Annals of neurology*, 69(3), 570-580. <https://doi.org/10.1002/ana.22311>
41. El-Agnaf, O. M. A. (2006). Detection of oligomeric forms of α -synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *The FASEB journal*, 20(3), 419-425. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1449com>
42. Sobolev, V. B., & Khudoerov, R. M. (2017). Immunogistokhimicheskoe vyyavlenie α -sinukleina v slyunnoi zheleze kak biomarker bolezni Parkinsona. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroistv dvizhenii*, (2), 16-23. (in Russian).

Работа поступила
в редакцию 10.06.2024 г.

Принята к публикации
24.06.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Юсупов Ф. А., Юлдашев А. А., Нурматов Т. А. Биомаркеры ранней диагностики болезни Паркинсона // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №7. С. 309-323. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/104/33>

Cite as (APA):

Yusupov, F., Yuldashev, A., Nurmatov, T. A. (2024). Biomarkers of Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *Bulletin of Science and Practice*, 10(7), 309-323. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/104/33>