

УДК 616.8-092

Современные представления о патогенезе спорадических форм болезни Паркинсона

Сайфитдинхужаев З.Ф.¹, Жукова Н.Г.¹, Насырова Р.Ф.², Нурматова Д.А.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 634050, Томск, Московский тракт, 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

³ Государственное учреждение «Городская детская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 100194, Ташкент, ул. Янгишахар, д. 3

Болезнь Паркинсона (БП) является мультисистемным нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов чёрной субстанции. В группе нейродегенеративных заболеваний БП занимает второе место по распространенности после болезни Альцгеймера. Прогнозируется, что общее число пациентов с диагнозом БП в мире к 2030 году возрастет до 8,7 миллионов. Большинство случаев БП являются спорадическими, и лишь 10–15% случаев являются семейными формами. С точки зрения патофизиологии спорадические формы БП относятся к группе мультифакториальных заболеваний, то есть являются болезнью с генетической предрасположенностью, но для пенетрантности мутантных генов необходимы соответствующие факторы внешней среды. Нами проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Web of Science, Springer с использованием ключевых слов и словосочетаний за последние 20 лет. В обзоре подробно рассмотрены мутации в тех генах, которые могут увеличивать или уменьшать риск развития спорадических форм БП, а также влияние средовых факторов на развитие болезни. Представлены основные патогенетические факторы влияния генетических и средовых факторов на развитие БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; мультифакториальные заболевания; патофизиология; генетическая предрасположенность; средовые факторы.

Для цитирования: Сайфитдинхужаев З.Ф., Жукова Н.Г., Насырова Р.Ф., Нурматова Д.А. Современные представления о патогенезе спорадических форм болезни Паркинсона. Патогенез. 2025; 23(2): 4–13

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.02.4-13

Для корреспонденции: Сайфитдинхужаев Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли, e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Финансирование. При отсутствии «Исследование не имеет спонсорской поддержки».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 16.03.2025.

Modern concepts of the pathogenesis of sporadic forms of Parkinson's disease

Sayfitdinkhuzhaev Z.F.¹, Zhukova N.G.¹, Nasyrova R.F.², Nurmatova D.A.³

¹ Siberian State Medical University
Moskovskiy Tract 2, Tomsk 634050, Russian Federation

² V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology
Bekhtereva Str. 3, St. Petersburg 192019, Russian Federation

³ City Children's Clinical Hospital No. 1 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan
Yangishahar Str. 3, 100194 Tashkent, Uzbekistan

Parkinson's disease (PD) is a multifactorial neurodegenerative disorder characterized by progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Among neurodegenerative diseases, PD ranks second after Alzheimer's disease and the total number of patients diagnosed with PD worldwide is projected to increase to 8.7 million by 2030. Most PD cases are sporadic and only 10–15% of cases are familial forms. From the point of view of pathophysiology, sporadic forms of PD belong to the group of multifactorial diseases. That is, a disease in which heredity can be an etiologic or pathogenetic factor, but the penetrance of mutant genes requires appropriate environmental factors. We searched for full-text publications in Russian and English in the eLIBRARY.RU, PubMed, Web of Science, Springer databases using keywords and phrases for the last 20 years. The review examines in detail mutations in those genes that can increase or decrease the risk of developing sporadic forms of PD, as well as the influence of environmental factors on the development of the disease. The main pathogenetic factors of the influence of genetic and environmental factors on the development of PD are presented.

Key words: Parkinson's disease; multifactorial diseases; pathophysiology; genetic predisposition; environmental factors.

For citation: Sayfiddinkhuzhaev Z.F., Zhukova N.G., Nasyrova R.F., Nurmatova D.A. [Modern concepts of the pathogenesis of sporadic forms of Parkinson's disease]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(2): 4–13 (in Russian)
DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.02.4-13

For correspondence: Sayfiddinkhuzhaev Zaynutdinkhuzha Fazliddinkhuzha ugli, e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 16.03.2025.

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – мультисистемное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей биодegradацией дофаминергических нейронов нигростриатных проекций головного мозга, приводящей к стойкой дезадаптации и инвалидизации пациентов. Согласно последним статистическим данным в группе нейродегенеративных заболеваний по распространенности БП занимает второе место после болезни Альцгеймера [1]. Показатели заболеваемости и распространенности БП значительно различаются в зависимости от региона России. Так, исследования эпидемиологии БП, выполненные в 2013 году, показывают, что минимальная заболеваемость отмечена в Карелии – 1,88 случаев на 100 000 населения в год, максимальная – в Солнечногорском районе Московской области – 16,3 случая на 100 000 населения в год. Если говорить о распространенности, то максимальная распространенность выявлена в Томске – 238 случаев, минимальная – в Москве – 27 случаев на 100 000 населения [2].

Клинические проявления БП делятся на моторные и немоторные симптомы. Для БП характерен длительный продромальный период длительностью от 5 до 15 лет, иногда до 30 лет, именно в этот период могут возникать немоторные симптомы болезни, такие как: когнитивные нарушения (95%), гипосмия (80%), инсомнии (60%), запоры (56%), депрессия (50%) [3]. Моторные проявления, включающие в себя гипокинезию, тремор покоя, мышечную ригидность, нарушения походки и координации появляются позже, когда нейродегенерация дофаминергических нейронов в чёрной субстанции достигает 50–80% от изначального их количества.

Учитывая повышение доступности медицинской помощи, а также увеличение средней продолжительности жизни, в ближайшие 10–20 лет следует ожидать неизбежного роста распространенности заболевания. Прогнозируется, что общее число пациентов с диагнозом БП в мире возрастет с 4,1 миллиона в 2005 году до 8,7 миллионов в 2030 году [4]. Именно поэтому необходимо более детально изучить и разобраться в фундаментальных патофизиологических аспектах, лежащих в основе развития и прогрессирования БП в целях системного и научно-обоснованного подхода в разработке и внедрении в реальную клиническую практику патогенетической терапии БП.

С точки зрения общей нозологии спорадические формы БП являются мультифакториальными заболеваниями, то есть болезнью, при которой наследственность может являться этиологическим или патогенетическим фактором, но для пенетрантности мутантных генов необходимы соот-

ветствующие факторы внешней среды. Подобные болезни и патологические реакции обычно проявляются неожиданно в разном возрасте при первом контакте со способствующими их развитию внешними факторами.

Роль наследственности в патогенезе болезни Паркинсона

Учитывая, что БП – это заболевание с наследственным предрасположением, то несомненно роль наследственности в патогенезе БП велика. Так, например, отягощенный семейный анамнез выявляется у 10–15% пациентов, а наличие диагноза БП хотя бы у одного из близких родственников увеличивает риск развития БП в 2–2,5 раза, а наличие двух больных родственников – более чем в 10 раз [5]. Роль наследственности подтверждается также высокой конкордантностью (наличием определённого признака у обоих близнецов или среди группы людей) БП среди монозиготных (55%) и дизиготных (18%) близнецов [5]. Однако семейные формы БП относятся к генетическим заболеваниям, где при наличии аберрантного (отклоняющегося от нормы) гена болезнь разовьётся и без провоцирующих средовых факторов. В данной статье более подробно рассмотрены мутации в тех генах, которые могут увеличивать или уменьшать риск развития БП (табл. 1).

Как известно, генетическая компонента наследственной предрасположенности к болезни может иметь моногенную или полигенную основу. В случае спорадических форм БП генетическая компонента имеет моногенную природу.

Мутации в локусе *LRRK2*, картированным на 12p12, являются причиной 5–13% семейных форм и 1–5% спорадических форм БП [6]. *LRRK2* – это большой белок, содержащий 2527 аминокислот и состоящий из нескольких доменов с различными функциями [7]. *LRRK2* широко экспрессируется во многих тканях, таких как мозг, сердце, почки и легкие [8]. Также сообщается, что *LRRK2* выявляется в биологических жидкостях, таких как моча, спинномозговая жидкость и кровь, кроме того, *LRRK2* обнаружен в мононуклеарных клетках периферической крови, включая лимфоциты и моноциты [9, 10]. В мозге млекопитающих белок *LRRK2* был обнаружен в высокой степени экспрессированности в дофаминергических проекциях головного мозга, таких как кора головного мозга, полосатое тело, а также в мозжечке и гиппокампе [11–13]. В клетках *LRRK2* в основном обнаруживается в цитоплазме, связанной с различными внутриклеточными мембранами и везикулярными структурами, такими, как ранние эндосомы, лизосомы и синаптические везикулы, а также в эндоплазматическом ретикулуме, комплексе Гольджи и внешней митохондрии.

Таблица 1.

Потенциальные мутации, влияющие на развитие спорадических форм болезни Паркинсона

Хромосома	Локус	Мутации	Влияние на развитие БП	Источник (см. список литературы)
12p12	<i>LRRK2</i>	MG2385R, SNPs rs34778348, R1628P rs33949390	Повышение риска	6–26
1q32	<i>PARK16</i>	SNPs	Снижение риска	47, 48, 50
18q21.2	<i>DCC</i>	SNPs rc17468382	Повышение риска	32, 36–41
12p14	<i>EPHB1</i>	SNPs rs 2030737	Повышение риска	32, 42
Xq27-28	<i>FMR1</i>	Мультипликация гуанина (CGG повторы)	Повышение риска	43–46
15q41	<i>CHP</i>	SNPs rs6492998	Снижение риска	32
11p15.2	<i>RRAS2</i>	SNPs rs2970332	Снижение риска	32

альной мембране [14, 15]. Семь из зарегистрированных точечных (миссенс)-мутаций *LRRK2* были идентифицированы как патогенные, включая R1441G, R1441C, R1441H, Y1699C, G2019S, R1628P, G2385R и I2020T, которые расположены в различных функциональных доменах *LRRK2* [16, 17]. Интересно, что варианты в *LRRK2*, по-видимому, являются популяционно-специфичными. Например, мутация G2019S (замена глицина на серин), которая приводит к конститутивной активации киназы, является наиболее распространенной [18], и способствует в 36% семейных и спорадических случаев БП у арабов Северной Африки [19], в 30% семейных случаев БП – у евреев-ашкенази [20], 6% семейных случаев – в Европе и 3% спорадических случаев БП – в Европе и Северной Америке [21], но она отсутствует в азиатских популяциях [22]. Сообщалось, что несколько других мутаций *LRRK2*, включая G2385R, R1628P, S1647T, R1398H и N551K, связаны с БП у определенных азиатских популяций [23–26]. Независимые исследования из Сингапура, Тайваня и Китая продемонстрировали, что вариант G2385R или R1628P увеличивает риск развития БП в китайской популяции [23, 24, 27–30]. Кроме того, вариант G2385R, как было показано, увеличивает риск развития БП в японской и корейской популяциях [31, 32]. Более того, эти варианты не были обнаружены у индийцев и других представителей европеоидной расы [33]. Нет никакой разницы в клинических признаках и патохимических процессах между семейной формой БП из-за мутаций *LRRK2* и спорадической формой, включая глубокую дофаминергическую нейрональную дегенерацию и глиоз в чёрной субстанции, сниженные уровни дофамина в хвостом ядре и появление α -синуклеин-положительной патологии в стволе мозга [34, 35], что предполагает, что мутации в *LRRK2* имеют ключевое значение в патогенезе как семейных, так и спорадических форм БП.

Kim J.M. с соавт. (2010 г) на примере корейской популяции показали, что полиморфизмы генов *EPHB1* (rs2030737) и *DCC* (rs17468382) могут быть связаны с увеличением риска развития БП [32]. Изначально изучение *DCC*-гена (detected in colorectal cancer) было связано с колоректальным раком. Так, было доказано, что мутации данного гена при колоректальном раке достигает 70%, кроме того, *DCC*-

ген отвечает за процессы клеточной адгезии. При снижении его экспрессии наблюдается рассеивание опухолевых клеток [36]. В ходе более детального изучения ученые пришли к выводу, что *DCC*-ген в норме участвует в нейрональном сигналинге (процесс информационного обмена, заключающийся в передаче сигналов в клетках и между ними) и контроле роста и направления аксонов к их конкретным целям, кроме того, помогает устанавливать новые функциональные нейронные связи [37]. Доказано, что *DCC*-ген играет решающую роль в развитии и функционировании дофаминовых нейронных сетей чёрной субстанции [38, 39]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что *DCC*-ген модулирует выживание и гибель дофаминовых нейронов и может способствовать манифестации немоторных и моторных симптомов БП [40, 41].

Ген *EPHB1*, картированный на 12p14, кодирует белок, являющийся рецептором для лигандов семейства эфрина-В [42]. Рецепторы эфрина составляют самую большую подгруппу семейства рецепторных тирозинкиназ и именно рецепторы, кодируемые геном *EPHB1* больше всего представлены в головном мозге. Нормальное функционирование рецептора, кодируемого геном *EPHB1*, обуславливает адекватный аксональный рост и нейрональную дифференцировку [42]. В ходе изучения мутации SNPs rs 2030737 в гене *EPHB1*, было доказано, что наличие данной мутации достоверно повышает риск развития БП, чем в популяции, где этой мутации нет [32].

Мутации в гене *FMR1*, находящимся на X-хромосоме (X q27-28), в литературе известны как синдром умственной отсталости, сцепленный с ломкой X-хромосомы; X-сцепленная умственная отсталость и макроорхидизм; синдром Мартина-Белл. Фенотипически синдром Мартина-Белл характеризуется следующими симптомами: гипермобильность суставов, удлиненное лицо с высоким лбом, наличие больших оттопыренных ушей, патологическое увеличение яичек (макроорхидизм); характерные нейропсихологические паттерны – часто у пациентов выявляется умственная отсталость различной степени тяжести, аутизм, расстройства аутистического спектра и дефицит внимания с гиперактивностью [43]. Данное X-сцепленное расстройство является второй по значимости по-

сле синдрома Дауна причиной наследственной умственной отсталости у мальчиков, встречаясь у них со средней частотой 1:4000. У девочек, которые имеют две X-хромосомы, расстройство встречается в два раза реже и протекает легче. Данное заболевание входит в особую группу болезней «экспансии нуклеотидных повторов» или «экспансии tandemных микросателлитных повторов», самым известным представителем этой группы заболеваний является хорей Гентингтона.

Тринуклеотидные CGG повторы в гене *FMR1* возможны и у здоровых людей, но их число в норме не должно превышать 54. Поэтому, если количество CGG повторов составляет от 55 до 200, то говорят о таком состоянии как «премутация», которая увеличивает вероятность появления на свет плода с мутантным геном. Если же повторов более 200 и данный участок ДНК подвергнется метилированию, то нарушается выработка белка FMRP, который является регулятором трансляции мРНК в дендритах нейронов и модулятором синаптических функций, что в итоге приводит к стойкой клинической картине заболевания [43, 44]. Ученые из США Jacquemont, Sébastien и др. в начале 2000-х годов, анализируя пациентов с дефектом в гене *FMRP1* в «состоянии премутации», в 57% случаев выявили поздние неврологические симптомы, такие как: мозжечковая атаксия, интенционный тремор, кратковременная потеря памяти, снижение когнитивных функций, паркинсонизм, периферическая невропатия, слабость проксимальных мышц нижних конечностей и вегетативная дисфункция [45]. Другой группой американских ученых под руководством Loesch D.Z., были предприняты попытки поиска взаимосвязи носительства мутаций CGG повторов в гене *FMRP* и вероятностью возникновения БП [46]. По завершению исследования ученые пришли к следующим выводам: носители «премутации» CGG повторов в гене *FMRP* имели более тяжелые симптомы БП, чем контрольные группы пациентов, соответствующие по возрасту, диагнозу, длительности заболевания и лечению; «премутации» CGG повторов в гене *FMRP* играют важную роль в развитии фенотипа паркинсонизма, возможно, за счет митохондриальной дисфункции и приводящей к прогрессирующей нейродегенерации; была найдена прямая связь с количеством повторов и тяжестью клинической картины, то есть чем больше CGG повторов в гене *FMRP* было у пациента, тем более выражены были симптомы болезни [46].

Генетическая составляющая не только предрасполагает к болезни, но и может быть фактором, снижающим риск возникновения и развития болезни. В случае БП генетическая мутация в гене *PARK16*, картированным на 1p32, как раз является потенциальным генетическим фактором, снижающим риск возникновения и развития болезни. В метаанализе проведенном среди китайского населения исследовали влияние 4 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в локусе *PARK16*, включая rs823128, rs947211, rs823156 и rs11240572 на риск развития БП путем генотипирования 497 пациентов с верифицированным диагнозом БП, и 500 пациентов в группе контроля соответствующего воз-

раста и пола. Метаанализ показал, что *PARK16* у пациентов с БП имеет надежный защитный эффект, вне зависимости от вида однонуклеотидных полиморфизмов в данном гене [47]. Также китайские ученые изучили связь между локусом *PARK16* и БП в когорте пациентов из восточного Китая. Исследовали влияние 7 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в локусе *PARK16*: rs16856139, rs823128, rs823122, rs947211, rs823156, rs708730 и rs11240572. Влияние этих ассоциаций было изучено у 456 людей, среди них 226 пациентов с БП и 230 здоровых лиц контрольной группы. По завершению исследования был сделан вывод – частоты минорных аллелей в SNP rs16856139 и rs11240572 оказались значительно выше в контрольной группе, чем в случаях БП, что предполагает, что они оказывают защитный эффект против развития БП [48]. Подобное исследование было проведено в Малайзии, где группа ученых провела анализ на пять SNP в локусе *PARK16* у пациентов с БП и контрольной группой суммарно составляющей 1144 человека. Анализ логистической регрессии показал, что аллель SNP rs947211 снижал риск развития БП через рецессивную модель (коэффициент шансов – 0,57, значение $p = 0,0003$) [49]. Примечательно, что мета-анализ выборки китайского и 2 выборки японского населения (1366 пациентов с БП и 16669 людей контрольной группы) показал тенденцию к более сильному защитному эффекту SNP в гене *PARK16* в случае спорадической БП по сравнению с семейными случаями БП [49, 50].

Защитные эффекты еще 2 генов были открыты при популяционном исследовании в Южной Корее. Было доказано, что частоты SNP *CHP* (rs6492998) и *RRAS2* (rs2970332) были ниже, чем в нормальной контрольной группе, что предполагает, что эти SNP оказывают защитное действие, кроме того, носители *CHP* (rs6492998) и *RRAS2* (rs2970332) SNP имели сниженные коэффициенты риска ($p < 0,05$) [32].

Средовые факторы, влияющие на развитие спорадических форм болезни Паркинсона

Однако надо помнить, что патологическое действие «молчащих» генов, потенциально повышающих риск возникновения БП проявляется только под действием факторов окружающей среды (табл. 2). Большой группой средовых факторов, которые могут провоцировать развитие БП, являются экзогенные нейротоксины [51]. При действии нейротоксинов, например пестицидов, нарушаются нейромедиаторные процессы в центральной нервной системе (ЦНС), увеличивается риск образования aberrантных белков [52].

Анализируя исследования, связанные с влиянием профессионального воздействия пестицидов на риск появления БП, норвежские ученые пришли к выводу, что относительная оценка риска составила 1,67 (95% доверительный интервал 1,42 – 1,97). Авторы уточняют, что оценка риска не зависела от дизайна исследования (случай–контроль, когортное или проспективное) или пола, и что воздействие любого пестицида влечет за собой $\geq 50\%$ увеличение риска развития БП [53].

Внимание учёных привлекали не только пестициды, используемые в агропромышленности в крупных масштабах, но и использование фосфорорганических пестицидов в повседневном быту, которые используют до 90% домохозяйств в США. Так, калифорнийские ученые провели популяционное исследование, в котором приняли участие 366 пациентов с БП и 424 здоровых добровольцев. Для исследования влияния обученный персонал собрал информацию о демографических характеристиках и использовании пестицидов в домашних условиях в течение жизни. По завершению исследования пришли к выводам, что частое использование бытовых пестицидов увеличило вероятность развития БП на 47% (95% доверительный интервал: 1,13 – 1,92) [54]. Однако для классов химикатов, где активными ингредиентами выступали хлорпирифос и диазинон, ассоциации были значительно больше – увеличение риска на 70–100% [55].

Новые эпидемиологические методы исследования, использующие данные географической информационной системы и спутникового дистанционного зондирования для расчёта воздействия пестицидов, были использованы для изучения связи между воздействием пестицидов и заболеваемостью БП на уровне округа в Небраске. Было выявлено, что воздействие определенных пестицидов, таких как алахлор и бромомидий, было значительно связано с заболеваемостью БП [54]. Таким образом, чётко прослеживается прямая корреляционная связь между риском возникновения БП и частотой использования пестицидов.

В контексте изучения БП в литературе известны нейротоксины, специфически повреждающие дофаминергические нейроны чёрной субстанции среднего мозга, которыми являются 6-гидроксидофамин и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП). Ввиду их очень высокой специфичности и тропности, именно эти соединения рекомендовано использовать в руководстве доклинических исследований для моделирования синдрома паркинсонизма на лабораторных животных. Предполагается, что эти соединения могут поступать в человеческий организм с загрязнённой пищей, водой или воздухом [56].

Ещё одним фактором, повышающим риск развития нейродегенеративных заболеваний, в частности БП, является черепно-мозговая травма. Так, в метаанализе объеди-

нившим 14 исследований случай-контроль и 1 когортное исследование, были оценены связи между лёгкой черепно-мозговой травмой и риском развития БП. Был обнаружен суммарный относительный риск 1,45 (95% доверительный интервал: 1,18 – 1,78) для лёгкой травмы. Также по результатам ещё одного метаанализа выяснено, что наличие в анамнезе хотя бы одной черепно-мозговой травмы любой степени тяжести, которая сопровождалась нарушением сознания, достоверно ассоциировано с повышенным риском развития БП [56, 57]. Повышение риска БП объясняется в первую очередь болезнетворным действием механического повреждения – аксональные повреждения и ротационное повреждение самих мезэнцефальных нейронов. С другой стороны, травма обуславливает нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, что приводит к ответу со стороны иммунной системы в виде нейровоспаления, которое обуславливает реакции острой фазы, нейрональную альтерацию и экссудацию, что в итоге приводит к гиперэкспрессии белков, в том числе и α -синуклеина [56].

Однако средовые факторы могут не только повышать риск развития БП, но и снижать его (табл. 2). Так, например, доказано, что табакокурение оказывает протективное действие в отношении БП. Последний метаанализ, объединивший 8 когортных и 61 оригинальное исследование случай-контроль за последние 55 лет, показал, что индекс шансов для постоянно куривших равен 0,59 (95% доверительный интервал: 0,56 – 0,62) по сравнению с никогда не курившими [58]. Следует отметить, что эффект был дозозависимым, а именно индекс шансов для курильщиков с индексом «пачка-лет» 30 составил 0,66 (95% доверительный интервал: 0,49 – 0,88) по сравнению с 0,39 (95% доверительный интервал: 0,29 – 0,53) для тех, у кого индекс «пачка-лет» менее 30 [58].

В каждом регионе существуют местные вариации приготовления и употребления табака. В Швеции распространен влажный порошкообразный табак, для сублингвального применения, называемый снюс. Связь БП и снюса была предметом двух объединенных когортных исследований в Швеции, которые показали индекс шансов от 0,41 до 0,51 и, как было обнаружено, снюс имел протективный эффект в отношении БП [58]. Основным действующим веществом табака является никотин, который через 7 с после нача-

Таблица 2.

Средовые факторы, влияющие на развитие спорадических форм болезни Паркинсона

Средовой фактор	Влияние на развитие БП	Источник (см. список литературы)
Пестициды (хлорпирифос, диазинон, алахлор и бромомидий)	Повышение риска	53, 54, 55, 56
Специфические нейротоксины (6-гидроксидофамин и метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин)	Повышение риска	56
Черепно-мозговая травма	Повышение риска	56, 57
Никотин (употребление табачной продукции, употребление овощей семейства пасленовые)	Снижение риска	58, 59
Кофеин (употребление кофе и чёрного чая)	Снижение риска	60, 61, 62, 63
Физическая активность	Снижение риска	64, 65

ла вдыхания табачного дыма поступает в головной мозг. При выкуривании одной сигареты от 50 до 300 нмоль никотина проникает через ГЭБ. В коре больших полушарий, стриатуме, лимбической системе и среднем мозге никотин быстро активирует постсинаптические и пресинаптические н-холинорецепторы, при этом никотин не гидролизуется холинэстеразой и действует длительно. Никотин как агонист пресинаптических н-холинорецепторов повышает выделение дофамина в вентральной области покрышки и переднем стриатуме, также увеличивает в ЦНС выделение серотонина, глутаминовой кислоты, β -эндорфина. Возможно, всеми этими действиями и определяется протекторный эффект. Примечателен тот факт, что никотин, являясь по химической природе алкалоидом, в большом количестве содержится в растениях семейства паслёновых, включающие перец, томаты, картофель и баклажаны. Было обнаружено, что риск развития БП обратно пропорционален потреблению овощей семейства пасленовых – индекс шансов 0,81 (95% доверительный интервал: 0,65 – 1,01). Потребление других овощей, не относящихся к семейству пасленовых, не было статистически значимо связано со снижением риска БП [59].

Существуют убедительные доказательства того, что потребление кофе связано с более низким риском развития БП. Метаанализ 26 оригинальных исследований, в том числе 7 когортных, показал, что индекс шансов у любителей кофе был равен 0,75 (95% доверительный интервал 0,68 – 0,82) [60]. Последующие исследования были направлены на изучение зависимости уровня протекции от количества выпитого кофе. Так, метаанализ, включавший 16 статей с участием 901 764 человек продемонстрировал что максимально выраженный противопаркинсонический эффект достигается при употреблении в день по три чашки кофе, в эквиваленте одной чашки эспрессо (7–8 г кофе). Именно в этой дозировке индекс шансов составлял 0,72 (95% доверительный интервал 0,65 – 0,81) [61]. С точки зрения фармакологии основным веществом, обеспечивающим психостимулирующие эффекты кофе, является кофеин. Кофеин (1,3,7-триметилксантин) является производным ксантина, при приеме внутрь хорошо всасывается, быстро проникает через все гистогематические барьеры, в том числе через ГЭБ. Попадая в ЦНС, кофеин облегчает холинергическую передачу в коре больших полушарий и гиппокампе, тем самым улучшает умственную деятельность, тонизирует дыхательный центр в продолговатом мозге, усиливает передачу в адренергических синапсах гипоталамуса, тонизируя сосудодвигательный центр в продолговатом мозге; усиливает нейротрансмиссию в дофаминергических синапсах лимбической системы и ретикулярной формации, что сопровождается психостимулирующим эффектом [60, 62]. Противопаркинсонические эффекты кофеина, по-видимому, связаны с тем, что кофеин блокирует A_1 -рецепторы. В ответ на это нарушается интронейрональный сигналинг G_i -белков, что приводит к накоплению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). цАМФ, в свою очередь, уменьшает проницаемость мембран для ионов калия, что приводит к выделению нейромедиаторов, в первую очередь дофами-

на, а также норадреналина, серотонина, ацетилхолина, глутаминовой кислоты в ЦНС.

Влияние кофеина на снижение риска развития БП подтверждается тем, что употребление чая, основным химическим компонентом которого является кофеин, также имеет противопаркинсонический эффект. Связь потребления чая и БП была предметом по крайней мере двух метаанализов. Метаанализы, которые оценили 8 исследований потребления чая, пришли к заключению, что индекс шансов составляет 0,63 (95% доверительный интервал 0,49 – 0,81) [61]. На сегодняшний день чёрный чай потребляется как в восточной, так и в западной культуре, в то время как зелёный чай более распространен на Востоке. Чёрный чай полностью ферментирован, что обуславливает высокий уровень кофеина, но более низкий уровень антиоксидантов. Зелёный чай, наоборот, подвергается минимальному окислению и содержит много антиоксидантов, но малое количество кофеина. Возникает вопрос: какой чай больше защищает от БП? В Сингапуре было проведено проспективное когортное исследование, показавшее, что потребление чёрного чая было связано со снижением риска возникновения БП, в то время как потребление зелёного чая не было связано со снижением риска развития БП [62]. Уникальный чай мате, представляющий собой настой из высушенных, поджаренных и измельченных листьев и стеблей падуба парагвайского, который широко потребляется в странах Южной Америки и Ближнем Востоке, был изучен в исследовании случай-контроль в Аргентине, и показал такое же снижение риска развития БП, как и при употреблении обычного чёрного чая, с индексом шансов 0,64 (95% доверительный интервал: 0,54 – 0,76) [63].

Недавние исследования показывают, что физическая активность также является фактором, снижающим риск возникновения БП. Метаанализ, изучающий связь между уровнями физической активности и риском развития БП, оценил 6 когортных исследований, включавший суммарно 43 368 человек, за которыми наблюдали в среднем 12,6 лет. Авторы пришли к выводам, что физические упражнения напрямую связаны с нейропротекторным эффектом в нигростриатной дофаминергической системе, и была получена суммарная оценка риска 0,66 (95% доверительный интервал 0,57 – 0,78) [64]. Этой же темой занимались китайские ученые, в исследовании которых приняли участие 5 932 человека. Многофакторный условный логистический регрессионный анализ показал, что физические упражнения и социальная активность могут снизить риск развития БП [65].

Заключение

Таким образом, мультифакториальная природа спорадических форм БП совершенно очевидна. Спорадическая форма разовьётся лишь тогда, когда у пациента будет генетическая предрасположенность и негативное влияние факторов внешней среды одновременно. По отдельности ни генетическая предрасположенность, ни средовые факторы не смогут привести к развитию спорадических форм БП.

Также необходимо учитывать, что есть не только предрасполагающие факторы, но и протективные факторы в отношении БП, как генетические, так и средовые, которые могут использоваться для лиц, находящихся в зоне риска развития БП в рамках превентивной медицины.

Список литературы

1. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Я., Гурьева П.И., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Сапронова М.Р. Генетическая основа болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9(1): 96–100. DOI:10.14412/2074-2711-2017-1-96-100
2. Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиология болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013; 113(12): 81–88.
3. Зарипов Н.А., Додхоев Д.С., Абдуллозода С.М., Джамолова Р.Д. Немоторные симптомы болезни Паркинсона. *Вестник Авиценны*. 2021; 23(3): 342–351. DOI:10.25005/2074-0581-2021-23-3-342-351
4. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kiebert K., Marshal F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007; 68(5): 384–386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
5. Schiesling C., Kieper N., Seidel K., Krüger R. Review: Familial Parkinson's disease--genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008; 34(3): 255–271. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x
6. Drol R.E., Sanders J.M., Kern J.T. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) cellular biology: a review of recent advances in identifying physiological substrates and cellular functions. *J. Neurogenet.* 2011; 25(4): 140–151. DOI: 10.3109/01677063.2011.627072
7. Kalogeropoulou A.F., Zhao J., Bolliger M.F., Memou A., Narasimha S., Molitor T.P., Wilson W.H., Rideout H.J., Nichols R.J. P62/SQSTM1 is a novel leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) substrate that enhances neuronal toxicity. *Biochem. J.* 2018; 475(7): 1271–1293. DOI: 10.1042/BCJ20170699
8. Westerlund M., Belin A.C., Anvret A., Bickford P., Olson L., Galter D. Developmental regulation of leucine-rich repeat kinase 1 and 2 expression in the brain and other rodent and human organs: Implications for Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2008; 152(2): 429–436. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.10.062
9. Mills R.D., Mulhern T.D., Cheng H.C., Culvenor J.G. Analysis of LRRK2 accessory repeat domains: prediction of repeat length, number and sites of Parkinson's disease mutations. *Biochem. Soc. Trans.* 2012; 40(5): 1086–1089. DOI: 10.1042/BST20120088
10. Biskup S., Moore D.J., Rea A., Lorenz-Deperieux B., Coombes C.E., Dawson V.L., Dawson T.M., West A.B. Dynamic and redundant regulation of LRRK2 and LRRK1 expression. *BMC Neurosci.* 2007; 8: 102. DOI: 10.1186/1471-2202-8-102
11. Galter D., Westerlund M., Carmine A., Lindqvist E., Sydow O., Olsone L. LRRK2 expression linked to dopamine-innervated areas. *Ann. Neurol.* 2006; 59(4): 714–719. DOI: 10.1002/ana.20808
12. Higashi S., Biskup S., West A.B., Trinkaus D., Dawson V.L., Faull R.L.M., Waldvogel H.J., Arai H., Dawson T.M., Moore D.J., Emson P.C. Localization of Parkinson's disease-associated LRRK2 in normal and pathological human brain. *Brain Res.* 2007; 1155: 208–219. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.04.034
13. Biskup S., Moore D.J., Celsi F., Higashi S., West A.B., Andrabi S.A., Kurkinen K., Yu S.-W., Savitt J.M., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Emson P.C., Torp R., Ottersen O.P., Dawson T.M., Dawson V.L. Localization of LRRK2 to membranous and vesicular structures in mammalian brain. *Ann. Neurol.* 2006; 60(5): 557–569. DOI: 10.1002/ana.21019
14. Alegre-Abarrategui J., Christian H., Lufino M.M., Mutihac R., Venda L.L., Ansoorge O., Wade-Martins R. LRRK2 regulates autophagic activity and localizes to specific membrane microdomains in a novel human genomic reporter cellular model. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(21): 4022–4034. DOI: 10.1093/hmg/ddp346
15. Hatanoto T., Kubo S., Imai S., Maeda M., Ishikawa K., Mizuno Y., Hattori N. Leucine-rich repeat kinase 2 associates with lipid rafts. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16(6): 678–690. DOI: 10.1093/hmg/ddm013
16. Tsika E., Moore D.J. Mechanisms of LRRK2-mediated neurodegeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12(3): 251–260. DOI: 10.1007/s11910-012-0265-8
17. Lake J., Reed X., Langston R.G., Nalls M.A., Gan-Or Z., Cookson M.R., Singleton A.B., Blauwendraat C., Leonard H.L. Coding and Non-coding Variation in LRRK2 and Parkinson's Disease Risk. *Mov. Disord.* 2022; 37(1): 95–105. DOI: 10.1002/mds.28787
18. Guedes L.C., Ferreira J.J., Rosa M.M., Coelho M., Bonifati V., Sampaio C. Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 4: 237–242. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.004
19. Lesage S., Dürr A., Tazir M., Lohmann E., Leutenegger A.-L., Janin S., Pollak P., Brice A. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(4): 422–423. DOI: 10.1056/NEJMc055540
20. Ozelius L.J., Senthil G., Saunders-Pullman R., Ohmann E., Deligtisch A., Togliatti M., Hunt A.L., Klein C., Henick B., Hailpern S.M., Lipton R.B., Soto-Valencia J., Risch N., Bressman S.B. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(4): 424–425. DOI: 10.1056/NEJMc055509
21. Lesage S., Leutenegger A.L., Ibanez P., Janin S., Lohmann E., Dürr A., Brice A. LRRK2 haplotype analyses in European and North African families with Parkinson disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77(2): 330–332. DOI: 10.1086/432422
22. Hu Z.X., Peng D.T., Cai M., Pu J.L., Lei X.G., Yin X.Z., Ou-Yang Z.Y., Luo W., Zhang B.R. A study of six-point mutation analysis of LRRK2 gene in Chinese mainland patients with Parkinson's disease. *Neuro. Sci.* 2011; 32(4): 741–742. DOI: 10.1007/s10072-010-0453-8
23. Tan E.K., Zhao Y., Skipper L., Tan M.G., Fonzo A.D., Sun L., Fook-Chong S., Tang S., Chua E., Yuen Y., Tan L., Pavanni R., Wong M.C., Kolatkar P., Lu C.S., Bonifati V., Liu J.J. The LRRK2 Gly2385Arg variant is associated with Parkinson's disease: genetic and functional evidence. *Hum. Genet.* 2007; 120(6): 857–863. DOI: 10.1007/s00439-006-0268-0
24. Ross O.A., Wu Y.R., Lee M.C., Funayama M., Chen M.-L., Soto A.I., Mata I.F., Lee-Chen G.-J., Chen C.M., Tang M., Zhao Y., Hattori N., Farrer M.J., Tan E.-K., Wu R.-M. Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2008; 64(1): 88–92. DOI: 10.1002/ana.21405
25. Zheng Y., Liu Y., Wu Q., Hong H., Zhou H., Chen J., Wang H., Xian W., Li J., Liu Z., Pei Z., Chen L. Confirmation of LRRK2 S1647T variant as a risk factor for Parkinson's disease in southern China. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18(3): 538–540. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03164.x
26. Chen L., Zhang S., Liu Y., Hong H., Wang H., Zheng Y., Zhou H., Chen J., Xian W., He Y., Li J., Liu Z., Pei Z., Zeng J. LRRK2 R1398H polymorphism is associated with decreased risk of Parkinson's disease in a Han Chinese population. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17(4): 291–292. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.012
27. An X.K., Peng R., Li T., Burgunder J.-M., Wu Y., Chen W.-J., Zhang J.-H., Wang Y.-C., Xu Y.-M., Gou Y.-R., Yuan G.-G., Zhanget Z.-J. LRRK2 Gly2385Arg variant is a risk factor of Parkinson's disease among Han-Chinese from mainland China. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15(3): 301–305. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.02052.x
28. Li C., Ting Z., Qin X., Ying W., Li B., Qiang L.G., Fang M.J., Jing Z., Qing D.J., Di C.S. The prevalence of LRRK2 Gly2385Arg variant in Chinese Han population with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22(16): 2439–2443. DOI: 10.1002/mds.21763
29. Zhou Y., Luo X., Li F., Tian X., Zhu L., Yang Y., Ren Y., Pang H. Association of Parkinson's disease with six single nucleotide polymorphisms located in four PARK genes in the northern Han Chinese population. *J. Clin. Neurosci.* 2012; 19(7): 1011–1015. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.09.028
30. Yu L., Hu F., Zou X., Jiang Y., Liu Y., He X., Xi J., Liu L., Liu Z., He L., Xu Y. LRRK2 R1628P contributes to Parkinson's disease susceptibility in Chinese Han populations from mainland China. *Brain Res.* 2009; 1296: 113–116. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.047
31. Zabetian C.P., Yamamoto M., Lopez A.N., Ujike H., Mata I.F., Izumi Y., Kaji R., Maruyama H., Morino H., Oda M., Hutter C.M., Edwards K.L., Schellenberg G.D., Tsuang D.W., Yearout D., Larson E.B., Kawakami H. LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24(7): 1034–1041. DOI: 10.1002/mds.22514
32. Kim J.M., Lee J.Y., Kim H.J., Kim J.S., Shin E.-S., Cho J.-H., Park S.S., Jeon B.S. The LRRK2 G2385R variant is a risk factor for sporadic Parkinson's disease in the Korean population. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16(2): 85–88. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.10.004
33. Papapetropoulos S., Adi N., Shehadeh L., Bishopric N., Singer C., Argyriou A.A., Chroni E. Is the G2019S LRRK2 mutation common in all

- southern European populations? *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15(9): 1027–1030. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.08.013
34. Martin I., Kim J.W., Dawson V.L., Dawson T.M. LRRK2 pathobiology in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2014; 131(5): 554–565. DOI: 10.1111/jnc.12949
 35. Rui Q., Ni H., Li D., Gao R., Chen G. The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16(9): 1348–1357. DOI: 10.2174/1570159X16666180222165418
 36. Михайлова Е.И., Пиманов С.И., Платошкин Э.Н., Филипенко Н.В. Скрининг колоректального рака (литературный обзор). *Проблемы здоровья и экологии.* 2005; (3): 77–86.
 37. Dudanova I., Klein R. Integration of guidance cues: parallel signaling and crosstalk. *Trends Neurosci.* 2013; 36(5): 295–304. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.007
 38. Xu B., Goldman J.S., Rymar V.V., Forget C., Lo P.S., Bull S.J., Vereker E., Barker P.A., Trudeau L.E., Sadikot A.F., Kennedy T.E. Critical roles for the netrin receptor deleted in colorectal cancer in dopaminergic neuronal precursor migration, axon guidance, and axon arborization. *Neuroscience.* 2010; 169(2): 932–949. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.025
 39. Manitt C., Mimee A., Eng C., Pokinko M., Stroth T., Cooper H.M., Kolb B., Flores C. The netrin receptor DCC is required in the pubertal organization of mesocortical dopamine circuitry. *J. Neurosci.* 2011; 31(23): 8381–8394. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0606-11.2011
 40. Jasmin M., Ahn E.H., Voutilainen M.H., Fombonne J., Guix C., Viljakainen T., Kang S.S., Yu L.-Y., Saarna M., Mehlen P., Ye K. Netrin-1 and its receptor DCC modulate survival and death of dopamine neurons and Parkinson's disease features. *EMBO J.* 2020; 40(3): e105537. DOI: 10.15252/embj.2020105537
 41. Lo P.S., Rymar V.V., Kennedy T.E., Sadikot A.F. The netrin-1 receptor DCC promotes the survival of a subpopulation of midbrain dopaminergic neurons: Relevance for ageing and Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2022; 161(3): 254–265. DOI: 10.1111/jnc.15579
 42. Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P., Kampf C., Djureinovic D., Odeberg J., Habuka M., Tahmassebpour S., Danielsson A., Edlund K., Asplund A., Sjöstedt E., Lundberg E., Szizyarto C.A.I.-K., Skogs M., Takanen J.O., Berling H., Tegel H., Mulder J., Nilsson P., Schwenk J.M., Lindskog C., Danielsson F., Mardinoglu A., Sivertsson A., von Feilitzen K., Forsberg M., Zwaalen M., Olsson I.M., Navani S., Huss M., Nielsen J., Ponten F., Uhlén M. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol. Cell Proteomics.* 2014; 13(2): 397–406. DOI: 10.1074/mcp.M113.035600
 43. Pugin A., Faundes V., Santa María L., Curotto B., Aliaga S., Salas I., Soto P., Bravo P., Peña M.I., Alliende M.A. Clinical, molecular, and pharmacological aspects of FMR1 related disorders. *Neurologia.* 2017; 32(4): 241–252. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.10.009
 44. Малов А.Г. Нейропсихологические расстройства при синдроме ломкой X-хромосомы. *Социальные и гуманитарные науки: теория и практика.* 2019; 1(3): 668–676.
 45. Jacquemont S., Hagerman R.J., Leehey M.A., Hall D.A., Levine R.A., Brunberg J.A., Zhang L., Jardini T., Gane L.W., Harris S.W., Herman K., Grigsby J., Greco C.M., Berry-Kravis E., Tassone F., Hagerman P.J. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA.* 2004; 291(4): 460–469. DOI: 10.1001/jama.291.4.460
 46. Loesch D.Z., Godler D.E., Evans A., Bui Q.M., Gehling F., Kotschet K.E., Trost N., Storey E., Stimpson P., Kinsella G., Francis D., Thorburn D.R., Venn A., Slater H.R., Horne M. Evidence for the toxicity of bidirectional transcripts and mitochondrial dysfunction in blood associated with small CGG expansions in the FMR1 gene in patients with parkinsonism. *Genet. Med.* 2011; 13(5): 392–399. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182064362
 47. Chang K.H., Chen C.M., Chen Y.C., Lyu R.-K., Chang H.-S., Ro L.-S., Lee-Chen G.-J., Wu Y.-R. Association between PARK16 and Parkinson's disease in the Han Chinese population: a meta-analysis. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34(10): 2442.e5-9. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.028
 48. Yan Y.P., Mo X.Y., Tian J., Zhao G.-H., Yin X.-Z., Jin F.-Y., Zhang B.-R. An association between the PARK16 locus and Parkinson's disease in a cohort from eastern China. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17(10): 737–739. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.012
 49. Gopalai A.A., Ahmad-Annuar A., Li H.H., Zhao Y., Lim S.-Y., Tan A.H., Lim T.T., Eow G.B., Santhi P., Shanthi V., Norlinah M.I., Aziz Z.A., Lim S.K., Tan C.T., Tan E.-K. PARK16 is associated with PD in the Malaysian population. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2016; 171(6): 839–847. DOI: 10.1002/ajmg.b.32454
 50. Tan E.K., Kwok H.H., Tan L.C., Zhao W.-T., Prakash K.M., Au W.-L., Pavanni R., Ng Y.-Y., Satake W., Zhao Y., Toda T., Liu J.-J. Analysis of GWAS-linked loci in Parkinson disease reaffirms PARK16 as a susceptibility locus. *Neurology.* 2010; 75(6): 508–512. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ecccfd
 51. Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.* 2011; 26(1): 51–58. DOI: 10.1007/s10654-011-9581-6
 52. Meredith G.E., Sonsalla P.K., Chesselet M.F. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol.* 2008; 115(4): 385–398. DOI: 10.1007/s00401-008-0350-x
 53. Gunnarsson L.G., Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2017; 43(3): 197–209. DOI: 10.5271/sjweh.3641
 54. Wan N., Lin G. Parkinson's Disease and Pesticides Exposure: New Findings from a Comprehensive Study in Nebraska, USA. *J. Rural Health.* 2016; 32(3): 303–13. DOI: 10.1111/jrh.12154
 55. Narayan S., Liew Z., Paul K., Lee P.-C., Sinsheimer J.S., Bronstein J.M., Ritz B. Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *Int. J. Epidemiol.* 2013; 42(5): 1476–1485. DOI: 10.1093/ije/dyt170
 56. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 20(4): 4–13.
 57. Kenborg L., Rugbjerg K., Lee P.C., Ravnskjaer L., Christensen J., Ritz B., Lassen C.F. Head injury and risk for Parkinson disease: results from a Danish case-control study. *Neurology.* 2015; 84(11): 1098–1103. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001362
 58. Li X., Li W., Liu G., Shen X., Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2015; 61(3): 510–516. DOI: 10.1016/j.archger.2015.08.004
 59. Nielsen S.S., Franklin G.M., Longstreth W.T., Swanson P.D., Checkoway H. Nicotine from edible Solanaceae and risk of Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2013; 74(3): 472–477. DOI: 10.1002/ana.23884
 60. Costa J., Lunet N., Santos C., Santos J., Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 20(1): 221–238. DOI: 10.3233/JAD-2010-091525
 61. Qi H., Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014; 14(2): 430–439. DOI: 10.1111/ggi.12123
 62. Tan L.C., Koh W.P., Yuan J.M., Wang R., Au W.-L., Tan J.H., Tan E.-K., Yu M.C. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(5): 553–560. DOI: 10.1093/aje/kwm338
 63. Gatto E.M., Melcon C., Parisi V.L., Bartoloni L., Gonzalez C.D. Inverse association between yerba mate consumption and idiopathic Parkinson's disease. A case-control study. *J. Neurol. Sci.* 2015; 356(1–2): 163–167. DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.043
 64. Yang F., Lagerros Y.T., Adami B.R. H-O, Fang F., Pedersen N.L., Wirdefeldt K. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015; 138(2): 269–275. DOI: 10.1093/brain/awu323
 65. Yang X.L., Luo Q., Song H.X., Wang Y.L., Yao Y.N., Xia H. Related factors and prevalence of Parkinson's disease among Uyghur residents in Hetian, Xinjiang Uyghur Autonomous Region. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(3): 8539–8546. DOI: 10.4238/2015.July.31.1

References

1. Tappakhov A.A., Popova T.E., Nikolaeva T.Ya., Guryeva P.I., Schneider N.A., Petrova M.M., Saprionova M.R. [Genetic basis of Parkinson's disease]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*. 2017; 9(1): 96–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-96-100 (in Russian)
2. Katunina E.A., Bezdolny Yu.N. [Epidemiology of Parkinson's disease]. *Jurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2013; 113(12): 81–88. (in Russian)
3. Zaripov N.A., Dodkhoev D.S., Abdullozoda S.M., Dzhamolova R.D. [Non-motor symptoms of Parkinson's disease]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2021; 23(3): 342–351. DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-3-342-351 (in Russian)
4. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kiebert K., Marshal F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007; 68(5): 384–386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03

5. Schiesling C., Kieper N., Seidel K., Krüger R. Review: Familial Parkinson's disease--genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2008; 34(3): 255–271. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2008.00952.x
6. Drol R.E., Sanders J.M., Kern J.T. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) cellular biology: a review of recent advances in identifying physiological substrates and cellular functions. *J. Neurogenet.* 2011; 25(4): 140–151. DOI: 10.3109/01677063.2011.627072
7. Kalogeropoulou A.F., Zhao J., Bolliger M.F., Memou A., Narasimha S., Molitor T.P., Wilson W.H., Rideout H.J., Nichols R.J. P62/SQSTM1 is a novel leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) substrate that enhances neuronal toxicity. *Biochem. J.* 2018; 475(7): 1271–1293. DOI: 10.1042/BCJ20170699
8. Westerlund M., Belin A.C., Anvret A., Bickford P., Olson L., Galter D. Developmental regulation of leucine-rich repeat kinase 1 and 2 expression in the brain and other rodent and human organs: Implications for Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2008; 152(2): 429–436. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.10.062
9. Mills R.D., Mulhern T.D., Cheng H.C., Culvenor J.G. Analysis of LRRK2 accessory repeat domains: prediction of repeat length, number and sites of Parkinson's disease mutations. *Biochem. Soc. Trans.* 2012; 40(5): 1086–1089. DOI: 10.1042/BST20120088
10. Biskup S., Moore D.J., Rea A., Lorenz-Deperieux B., Coombes C.E., Dawson V.L., Dawson T.M., West A.B. Dynamic and redundant regulation of LRRK2 and LRRK1 expression. *BMC Neurosci.* 2007; 8: 102. DOI: 10.1186/1471-2202-8-102
11. Galter D., Westerlund M., Carmine A., Lindqvist E., Sydow O., Olsone L. LRRK2 expression linked to dopamine-innervated areas. *Ann. Neurol.* 2006; 59(4): 714–719. DOI: 10.1002/ana.20808
12. Higashi S., Biskup S., West A.B., Trinkaus D., Dawson V.L., Faull R.L.M., Waldvogel H.J., Arai H., Dawson T.M., Moore D.J., Emson P.C. Localization of Parkinson's disease-associated LRRK2 in normal and pathological human brain. *Brain Res.* 2007; 1155: 208–219. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.04.034
13. Biskup S., Moore D.J., Celsi F., Higashi S., West A.B., Andrabi S.A., Kurkinen K., Yu S.-W., Savitt J.M., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Emson P.C., Torp R., Ottersen O.P., Dawson T.M., Dawson V.L. Localization of LRRK2 to membranous and vesicular structures in mammalian brain. *Ann. Neurol.* 2006; 60(5): 557–569. DOI: 10.1002/ana.21019
14. Alegre-Abarrategui J., Christian H., Lufino M.M., Muthicac R., Venda L.L., Ansorge O., Wade-Martins R. LRRK2 regulates autophagic activity and localizes to specific membrane microdomains in a novel human genomic reporter cellular model. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(21): 4022–4034. DOI: 10.1093/hmg/ddp346
15. Hatano T., Kubo S., Imai S., Maeda M., Ishikawa K., Mizuno Y., Hattori N. Leucine-rich repeat kinase 2 associates with lipid rafts. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16(6): 678–690. DOI: 10.1093/hmg/ddm013
16. Tsika E., Moore D.J. Mechanisms of LRRK2-mediated neurodegeneration. *Curr Neurol Neurosci. Rep.* 2012; 12(3): 251–260. DOI: 10.1007/s11910-012-0265-8
17. Lake J., Reed X., Langston R.G., Nalls M.A., Gan-Or Z., Cookson M.R., Singleton A.B., Blauwendraat C., Leonard H.L. Coding and Noncoding Variation in LRRK2 and Parkinson's Disease Risk. *Mov. Disord.* 2022; 37(1): 95–105. DOI: 10.1002/mds.28787
18. Guedes L.C., Ferreira J.J., Rosa M.M., Coelho M., Bonifati V., Sampaio C. Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 4: 237–242. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.004
19. Lesage S., Dürr A., Tazir M., Lohmann E., Leutenegger A.-L., Janin S., Pollak P., Brice A. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(4): 422–423. DOI: 10.1056/NEJMc055540
20. Ozelius L.J., Senthil G., Saunders-Pullman R., Ohmann E., Deligtisch A., Tagliati M., Hunt A.L., Klein C., Henick B., Hailpern S.M., Lipton R.B., Soto-Valencia J., Risch N., Bressman S.B. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(4): 424–425. DOI: 10.1056/NEJMc055509
21. Lesage S., Leutenegger A.L., Ibanez P., Janin S., Lohmann E., Dürr A., Brice A. LRRK2 haplotype analyses in European and North African families with Parkinson's disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13th century. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77(2): 330–332. DOI: 10.1086/432422
22. Hu Z.X., Peng D.T., Cai M., Pu J.L., Lei X.G., Yin X.Z., Ou-Yang Z.Y., Luo W., Zhang B.R. A study of six-point mutation analysis of LRRK2 gene in Chinese mainland patients with Parkinson's disease. *Neuro. I Sci.* 2011; 32(4): 741–742. DOI: 10.1007/s10072-010-0453-8
23. Tan E.K., Zhao Y., Skipper L., Tan M.G., Fonzo A.D., Sun L., Fook-Chong S., Tang S., Chua E., Yuen Y., Tan L., Pavanni R., Wong M.C., Kolatkar P., Lu C.S., Bonifati V., Liu J.J. The LRRK2 Gly2385Arg variant is associated with Parkinson's disease: genetic and functional evidence. *Hum. Genet.* 2007; 120(6): 857–863. DOI: 10.1007/s00439-006-0268-0
24. Ross O.A., Wu Y.R., Lee M.C., Funayama M., Chen M.-L., Soto A.I., Mata I.F., Lee-Chen G.-J., Chen C.M., Tang M., Zhao Y., Hattori N., Farrer M.J., Tan E.-K., Wu R.-M. Analysis of Lrrk2 R1628P as a risk factor for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2008; 64(1): 88–92. DOI: 10.1002/ana.21405
25. Zheng Y., Liu Y., Wu Q., Hong H., Zhou H., Chen J., Wang H., Xian W., Li J., Liu Z., Pei Z., Chen L. Confirmation of LRRK2 S1647T variant as a risk factor for Parkinson's disease in southern China. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18(3): 538–540. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03164.x
26. Chen L., Zhang S., Liu Y., Hong H., Wang H., Zheng Y., Zhou H., Chen J., Xian W., He Y., Li J., Liu Z., Pei Z., Zeng J. LRRK2 R1398H polymorphism is associated with decreased risk of Parkinson's disease in a Han-Chinese population. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17(4): 291–292. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.11.012
27. An X.K., Peng R., Li T., Burgunder J.-M., Wu Y., Chen W.-J., Zhang J.-H., Wang Y.-C., Xu Y.-M., Gou Y.-R., Yuan G.-G., Zhanget Z.-J. LRRK2 Gly2385Arg variant is a risk factor of Parkinson's disease among Han-Chinese from mainland China. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15(3): 301–305. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.02052.x
28. Li C., Ting Z., Qin X., Ying W., Li B., Qiang L.G., Fang M.J., Jing Z., Qing D.J., Di C.S. The prevalence of LRRK2 Gly2385Arg variant in Chinese Han population with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22(16): 2439–2443. DOI: 10.1002/mds.21763
29. Zhou Y., Luo X., Li F., Tian X., Zhu L., Yang Y., Ren Y., Pang H. Association of Parkinson's disease with six single nucleotide polymorphisms located in four PARK genes in the northern Han Chinese population. *J. Clin. Neurosci.* 2012; 19(7): 1011–1015. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.09.028
30. Yu L., Hu F., Zou X., Jiang Y., Liu Y., He X., Xi J., Liu L., Liu Z., He L., Xu Y. LRRK2 R1628P contributes to Parkinson's disease susceptibility in Chinese Han populations from mainland China. *Brain Res.* 2009; 1296: 113–116. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.047
31. Zabetian C.P., Yamamoto M., Lopez A.N., Ujike H., Mata I.F., Izumi Y., Kaji R., Maruyama H., Morino H., Oda M., Hutter C.M., Edwards K.L., Schellenberg G.D., Tsuang D.W., Yearout D., Larson E.B., Kawakami H. LRRK2 mutations and risk variants in Japanese patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24(7): 1034–1041. DOI: 10.1002/mds.22514
32. Kim J.M., Lee J.Y., Kim H.J., Kim J.S., Shin E.-S., Cho J.-H., Park S.S., Jeon B.S. The LRRK2 G2385R variant is a risk factor for sporadic Parkinson's disease in the Korean population. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16(2): 85–88. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.10.004
33. Papapetropoulos S., Adi N., Shehadeh L., Bishopric N., Singer C., Argiriou A.A., Chroni E. Is the G2019S LRRK2 mutation common in all southern European populations? *J. Clin. Neurosci.* 2008; 15(9): 1027–1030. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.08.013
34. Martin I., Kim J.W., Dawson V.L., Dawson T.M. LRRK2 pathobiology in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2014; 131(5): 554–565. DOI: 10.1111/jnc.12949
35. Rui Q., Ni H., Li D., Gao R., Chen G. The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16(9): 1348–1357. DOI: 10.2174/1570159X16666180222165418
36. Mikhailova E.I., Pimanov S.I., Platoshkin E.N., Filipenko N.V. [Screening for colorectal cancer (literature review)]. *Problemy zdorov'ya i ekologii. [Problems of Health and Ecology].* 2005; (3): 77–86. (in Russian)
37. Dudanova I., Klein R. Integration of guidance cues: parallel signaling and crosstalk. *Trends Neurosci.* 2013; 36(5): 295–304. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.007
38. Xu B., Goldman J.S., Rymar V.V., Forget C., Lo P.S., Bull S.J., Vereker E., Barker P.A., Trudeau L.E., Sadikot A.F., Kennedy T.E. Critical roles for the netrin receptor deleted in colorectal cancer in dopaminergic neuronal precursor migration, axon guidance, and axon arborization. *Neuroscience.* 2010; 169(2): 932–949. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.025
39. Manitt C., Mimeo A., Eng C., Pokinko M., Stroth T., Cooper H.M., Kolb B., Flores C. The netrin receptor DCC is required in the pubertal organization of mesocortical dopamine circuitry. *J. Neurosci.* 2011; 31(23): 8381–8394. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0606-11.2011

40. Jasmin M., Ahn E.H., Voutilainen M.H., Fombonne J., Guix C., Viljakainen T., Kang S.S., Yu L.-Y., Saarma M., Mehlen P., Ye K. Netrin-1 and its receptor DCC modulate survival and death of dopamine neurons and Parkinson's disease features. *EMBO J.* 2020; 40(3): e105537. DOI: 10.15252/embj.2020105537
41. Lo P.S., Rymar V.V., Kennedy T.E., Sadikot A.F. The netrin-1 receptor DCC promotes the survival of a subpopulation of midbrain dopaminergic neurons: Relevance for ageing and Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2022; 161(3): 254–265. DOI: 10.1111/jnc.15579
42. Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P., Kampf C., Djureinovic D., Odeberg J., Habuka M., Tahmasebpoor S., Danielsson A., Edlund K., Asplund A., Sjöstedt E., Lundberg E., Szgyarto C.Al-K., Skogs M., Takanen J.O., Berling H., Tegel H., Mulder J., Nilsson P., Schwenk J.M., Lindskog C., Danielsson F., Mardinoglu A., Sivertsson A., von Feilitzen K., Forsberg M., Zwahlen M., Olsson I.M., Navani S., Huss M., Nielsen J., Ponten F., Uhlén M. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol. Cell Proteomics.* 2014; 13(2): 397–406. DOI: 10.1074/mcp.M113.035600
43. Pugin A., Faundes V., Santa María L., Curotto B., Aliaga S., Salas I., Soto P., Bravo P., Peña M.I., Alliende M.A. Clinical, molecular, and pharmacological aspects of FMR1 related disorders. *Neurologia.* 2017; 32(4): 241–252. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.10.009
44. Malov AG. [Neuropsychological disorders in fragile X syndrome]. *Sotsial'nye i gumanitarnye nauki: teoriya i praktika [Social and Human Sciences: Theory and Practice]*. 2019; 1(3): 668–676. (in Russian)
45. Jacquemont S., Hagerman R.J., Leehey M.A., Hall D.A., Levine R.A., Brunberg J.A., Zhang L., Jardini T., Gane L.W., Harris S.W., Herman K., Grigsby J., Greco C.M., Berry-Kravis E., Tassone F., Hagerman P.J. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA.* 2004; 291(4): 460–469. DOI: 10.1001/jama.291.4.460
46. Loesch D.Z., Godler D.E., Evans A., Bui Q.M., Gehling F., Kotschet K.E., Trost N., Storey E., Stimpson P., Kinsella G., Francis D., Thorburn D.R., Venn A., Slater H.R., Horne M. Evidence for the toxicity of bidirectional transcripts and mitochondrial dysfunction in blood associated with small CGG expansions in the FMR1 gene in patients with parkinsonism. *Genet. Med.* 2011; 13(5): 392–399. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182064362
47. Chang K.H., Chen C.M., Chen Y.C., Lyu R.-K., Chang H.-S., Ro L.-S., Lee-Chen G.-J., Wu Y.-R. Association between PARK16 and Parkinson's disease in the Han Chinese population: a meta-analysis. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34(10): 2442.e5-9. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.028
48. Yan Y.P., Mo X.Y., Tian J., Zhao G.-H., Yin X.-Z., Jin F.-Y., Zhang B.-R. An association between the PARK16 locus and Parkinson's disease in a cohort from eastern China. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17(10): 737–739. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.012
49. Gopalai A.A., Ahmad-Annuar A., Li H.H., Zhao Y., Lim S.-Y., Tan A.H., Lim T.T., Eow G.B., Santhi P., Shanthi V., Norlinah M.I., Aziz Z.A., Lim S.K., Tan C.T., Tan E.-K. PARK16 is associated with PD in the Malaysian population. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2016; 171(6): 839–847. DOI: 10.1002/ajmg.b.32454
50. Tan E.K., Kwok H.H., Tan L.C., Zhao W.-T., Prakash K.M., Au W.-L., Pavanni R., Ng Y.-Y., Satake W., Zhao Y., Toda T., Liu J.-J. Analysis of GWAS-linked loci in Parkinson disease reaffirms PARK16 as a susceptibility locus. *Neurology.* 2010; 75(6): 508–512. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181eccfcd
51. Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P., Trichopoulos D., Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.* 2011; 26(1): 51–58. DOI: 10.1007/s10654-011-9581-6
52. Meredith G.E., Sonsalla P.K., Chesselet M.F. Animal models of Parkinson's disease progression. *Acta Neuropathol.* 2008; 115(4): 385–398. DOI: 10.1007/s00401-008-0350-x
53. Gunnarsson L.G., Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2017; 43(3): 197–209. DOI: 10.5271/sjweh.3641
54. Wan N., Lin G. Parkinson's Disease and Pesticides Exposure: New Findings from a Comprehensive Study in Nebraska, USA. *J. Rural Health.* 2016; 32(3): 303–313. DOI: 10.1111/jrh.12154
55. Narayan S., Liew Z., Paul K., Lee P.-C., Sinsheimer J.S., Bronstein J.M., Ritz B. Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *Int. J. Epidemiol.* 2013; 42(5): 1476–1485. DOI: 10.1093/ije/dyt170
56. Illarshokhin S.N. [Modern concepts of the etiology of Parkinson's disease]. *Nevrologicheskiy zhurnal [Neurological journal]*. 2015; 20(4): 4–13. (in Russian)
57. Kenborg L., Rugbjerg K., Lee P.C., Ravnskjaer L., Christensen J., Ritz B., Lassen C.F. Head injury and risk for Parkinson disease: results from a Danish case-control study. *Neurology.* 2015; 84(11): 1098–1103. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001362
58. Li X., Li W., Liu G., Shen X., Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2015; 61(3): 510–516. DOI: 10.1016/j.archger.2015.08.004
59. Nielsen S.S., Franklin G.M., Longstreth W.T., Swanson P.D., Checkoway H. Nicotine from edible Solanaceae and risk of Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2013; 74(3): 472–477. DOI: 10.1002/ana.23884
60. Costa J., Lunet N., Santos C., Santos J., Vaz-Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 20(1): 221–238. DOI: 10.3233/JAD-2010-091525
61. Qi H., Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014; 14(2): 430–439. DOI: 10.1111/ggi.12123
62. Tan L.C., Koh W.P., Yuan J.M., Wang R., Au W.-L., Tan J.H., Tan E.-K., Yu M.C. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(5): 553–560. DOI: 10.1093/aje/kwm338
63. Gatto E.M., Melcon C., Parisi V.L., Bartoloni L., Gonzalez C.D. Inverse association between yerba mate consumption and idiopathic Parkinson's disease. A case-control study. *J. Neurol. Sci.* 2015; 356(1–2): 163–167. DOI: 10.1016/j.jns.2015.06.043
64. Yang F., Lagerros Y.T., Adami B.R. H-O, Fang F., Pedersen N.L., Wirdefeldt K. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015; 138(2): 269–275. DOI: 10.1093/brain/awu323
65. Yang X.L., Luo Q., Song H.X., Wang Y.L., Yao Y.N., Xia H. Related factors and prevalence of Parkinson's disease among Uyghur residents in Hetian, Xinjiang Uyghur Autonomous Region. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(3): 8539–8546. DOI: 10.4238/2015.July.31.1

Сведения об авторах:

Сайфитдинхужаев Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли — лаборант-исследователь кафедральной научно-образовательной лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>

Жукова Наталья Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Насырова Регина Фаритовна — доктор медицинских наук, руководитель института персонализированной психиатрии и неврологии, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Нурматова Дилором Абдусаламовна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением детской неврологии Государственного учреждения здравоохранения «Городская детская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; <https://orcid.org/0009-0002-2031-8940>