

Ранние стадии болезни Паркинсона: особенности диагностики и терапии

А.А. Пилипович, ORCID 000-0001-7416-9050, e-mail: aapilipovich@mail.ru

Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте нейродегенеративное заболевание, характеризующееся неуклонным прогрессированием и приводящее к стойкой инвалидизации. Известно, что между началом отмирания клеток в определенных структурах нервной системы и появлением клинических признаков заболевания может пройти более 10 лет, и за это время утрачивается большая часть дофаминергических нейронов. Выявление пациентов в период между предполагаемым началом потери дофаминергических клеток и появлением клинического паркинсонизма может иметь решающее значение для разработки эффективных стратегий нейропротективного лечения. В настоящее время ученые всего мира уделяют особое внимание поиску надежных клинических, нейровизуализационных, молекулярных маркеров, которые могли бы помочь диагностировать БП на ранних стадиях, отличать ее от других патологических состояний, отслеживать прогрессирование, выявлять положительный ответ терапии. В статье сделан обзор современного состояния проблемы ранней диагностики и поиска ранних клинических признаков, доклинических биохимических, генетических и нейровизуализационных маркеров БП, приведены основные современные направления терапии БП: разобрана симптоматическая фармакотерапия, восполняющая дофаминергический дефицит и способная сгладить двигательные и некоторые немоторные симптомы паркинсонизма, а также некоторые возможности нейропротекторного лечения. В частности, подробно описана роль амантадинов, приводится зарубежный и отечественный опыт их применения в качестве монотерапии и комплексного лечения БП. Дается разбор клинического случая терапии начальной стадии БП препаратом ПК-Мерц.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, маркеры паркинсонизма, амантадин, ПК-Мерц

Для цитирования: Пилипович А.А. Ранние стадии болезни Паркинсона: особенности диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2019;(18):61-70. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-61-70.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Early stages of Parkinson's disease: aspects of the diagnosis and therapy

Anna A. Pilipovich, ORCID 000-0001-7416-9050, e-mail: aapilipovich@mail.ru

Institute for Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease that is characterized by steady progression and results into persistent disability. It has been known that more than 10 years may elapse between the onset of cell death in certain structures of the nervous system and the onset of clinical symptoms of the disease, and most of the dopaminergic neurons are lost during this period. The identification of patients in the period between the expected onset of dopaminergic cell loss and the onset of clinical parkinsonism may be crucial for the development of effective neuroprotective treatment strategies. The scientists around the world are currently paying special attention to the search for reliable clinical, neuroimaging and molecular markers that could help diagnose PD in the early stages, distinguish it from other pathological conditions, track progression, and detect a positive response to therapy. The article provides an overview of the status update on the problem of early diagnosis and search for early clinical signs, preclinical biochemical, genetic and neuroimaging markers of PD, the main modern directions of PD therapy. Symptomatic pharmacotherapy, which compensates for dopaminergic deficiency and is able to alleviate motor and some non-motor symptoms of parkinsonism, as well as some neuroprotective treatment options, have been analysed. Among other factors, the role of amantidines is described in detail. The foreign and domestic experience of their use as monotherapy and complex treatment of PD is presented. The author provides an analysis of the clinical case of PK-Merz therapy of the initial stage of PD.

Keywords: Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, markers of parkinsonism, amantadine, PK-Merz

For citation: Pilipovich A.A. Early stages of Parkinson's disease: aspects of the diagnosis and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):61-70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-61-70.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием, характерной чертой которого является прогрессирующая потеря дофаминергических нейронов черной субстанции (ЧС). Известно, что при БП наблюдается длительный латентный период между началом отмирания клеток в определенных структурах нервной системы и появлением клинических признаков заболевания. Симптомы БП обычно не развиваются до тех пор, пока не будет утрачено 70–80% дофаминергических нейронов [1]. Считается, что выявление пациентов в период между предполагаемым началом потери дофаминергических клеток и появлением клинического паркинсонизма может иметь решающее значение для разработки эффективных стратегий нейропротективного лечения.

Основным патоморфологическим маркером БП являются тельца Леви, которые по большей части состоят из патологического белка – неправильно свернутого нерастворимого α -синуклеина (α -син), поэтому БП часто называют синуклеинопатией. Синтез патологического синуклеина связывают с целым рядом мутаций, а также с посттрансляционными изменениями, в результате, например гиперфосфорилирования [2]. С помощью окрашивания телец Леви Heiko Braak удалось идентифицировать пораженные нейроны не только в ЧС, но и по всему мозгу, включая вегетативную нервную систему. Изучение образцов мозга сотен пациентов с БП показало, что патологический процесс распространялся у всех больных относительно одинаково, на основании чего было предложено выделять шесть патоморфологических стадий заболевания [3]:

- I стадия – нейродегенерация начинается в продолговатом мозге, в частности, в дорсальном ядре блуждающего нерва и передних обонятельных структурах (на современном этапе сюда также относят периферическую энтерическую нервную систему);
- II стадия – повреждения в дорсальном ядре нарастают, включения патологического белка обнаруживаются в ядрах шва и голубом пятне;
- III стадия – поражается ЧС;
- IV стадия – патологические включения появляются в коре, особенно в височной части мезокортекса;
- V стадия – патология обнаруживается в смежных височных неокортикальных полях;
- VI стадия – четко проявляется вовлечение всей коры.

Хотя эта гипотеза о пространственно-временном распространении патологического процесса при БП не бесспорна [4], в ее пользу свидетельствует много фактов, например, что когнитивный статус пациентов коррелирует с нейропатологическими стадиями Braak.

В настоящее время важно найти надежные клинические, нейровизуализационные и молекулярные маркеры, которые помогут на ранних стадиях отличать БП от других патологических состояний, отслеживать прогрессирование, выявлять положительный ответ терапии [5]. Многие немоторные симптомы БП, включая нарушения сна, обоняния, запоры и др., могут играть важную роль в качестве ранних клинических признаков заболевания. Решение

задачи доклинической диагностики кроется в тщательном изучении этиологии и патогенеза БП, которые на сегодняшний день во многом непонятны. Патология БП сложна и включает в себя сочетание генетики, эпигенетики и факторов окружающей среды.

Предполагается, что агрегаты патологического α -син оказывают пагубное влияние на дофаминергические нейроны ЧС, их образование может инициировать передачу токсичного α -син от пораженных клеток к соседним здоровым клеткам, в результате формируется каскадное образование телец Леви, приводящее к гибели нейронов [6, 7] и распространению нейродегенерации [8]. В здоровых нейронах нежелательные белки разрушаются посредством экзосом-опосредованного пути, поэтому α -син может высвобождаться из нейронов в нормальных условиях. Однако в стрессовом состоянии агрегация α -син может быть инициирована внутри клеток-приемников с помощью полученного патологического α -син, который действует как триггер, вызывая чрезмерную агрегацию растворимого нормального α -син «прионоподобным» способом [9]. Кроме того, поскольку клетка обычно очищается от агрегатов α -син протеасомной системой или лизосомами, любой дефект в механизмах этой очистки может вызвать распространение патологии (т. к. «непереваренный» токсичный α -син передается другим клеткам). В соответствии с этой концепцией ингибирование лизосом увеличивает количество нерастворимого α -син, что приводит к повышенному высвобождению экзосом, содержащих токсичный α -син. Таким образом, любая проблема внутри или вне клетки, которая приводит к более высокой секреции α -син, может оказаться губительной для нейронов и быть передана соседним клеткам. Существует гипотеза, что накопление α -син у пациентов с БП начинается в кишечной нервной системе, в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); α -син, продуцируемый в ЖКТ, распространяется через блуждающий нерв в мозг, что свидетельствует о значительной роли в развитии БП взаимодействия по оси кишечник – мозг [10]. Следовательно, мониторинг возникновения БП, диагностика ранней стадии заболевания, способность отличать его от других синдромов паркинсонизма, мониторинг реакции на лечение и прогрессирование – все это требует выявления надежных биохимических и нейровизуализационных маркеров.

Нейрохимические биомаркеры ранней БП, которые в настоящее время считаются перспективными, включают следующие вещества и/или процессы:

- **Орексин (гипокретин)** – нейропептидный гормон, секретируется латеральными и задними нейронами гипоталамуса, регулирует многие физиологические функции, в т. ч. цикл сон – бодрствование, сердечно-сосудистые реакции [11]. Концентрация орексина А у пациентов с БП ниже, чем у здоровых людей, а его уровень связан с тяжестью заболевания (чем тяжелее заболевание, тем больше потеря гипокретиновых нейронов и ниже уровни орексина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [12]. На поздних стадиях БП снижение уровня орексина из-за потери гипокретиновых нейронов гипоталамуса может быть причиной дневной сонливости [13] и нарколепсии, при этом

наблюдаются повышенные уровни глиального фибриллярного кислого протеина в ЦСЖ, что, по-видимому, является причиной снижения уровней орексинов [14].

■ *Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP)* – это белок цитоскелета, который экспрессируется главным образом в астроцитах, его уровень при БП повышен в ЦСЖ, часто обнаруживаются гипофосфорилирование и сверхэкспрессия данного белка в астроцитах, что, вероятно, играет роль в патогенезе заболевания [15]. Астроциты могут влиять на прогрессирование БП путем производства провоспалительных цитокинов, которые повреждают дофаминергические нейроны [16].

■ *8-гидроксидеокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG)* – биомаркер окислительного стресса и повреждения ядерной или митохондриальной ДНК, при БП обнаруживается повышение его уровня в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов, а в опытах на животных показано, что стадия БП напрямую связана с его уровнем в моче. 8-OHdG может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера БП [17], однако следует помнить, что это маркер окислительного повреждения ДНК, которое наблюдается при многих заболеваниях, поэтому его специфичность весьма ограничена [18].

■ *Периферическая активность протеасом и каспазы* (протеасомы ответственны за разрушение и удаление нежелательных и неправильно свернутых белков из клетки) – при БП-мутациях нарушенная протеасомная активность может приводить к накоплению агрегированного α -син [19, 20] и предположительно связана с формированием телец Леви [21]. На развернутых стадиях БП тяжесть и продолжительность заболевания коррелируют со сниженной активностью протеасомы 20S и повышенной активностью каспазы 3, так что эти протеасомные и каспазные компоненты также могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры БП [22].

■ *Дофамин, дофаминовые рецепторы и активность транспортера дофамина.* Дофамин (катехоламиновый нейротрансмиттер) секретируется ЧС, гипоталамусом и некоторыми другими областями мозга. При БП потеря дофаминергических нейронов приводит к снижению уровня дофамина, который можно выявить с помощью современных методов функциональной нейровизуализации. Транспортер дофамина (DAT) контролирует уровень дофамина, облегчая его обратный захват в цитозоль. Свободный дофамин токсичен для нейронов (его окисление создает ядовитые реактивные хиноны), и везикулярный транспортер моноаминов сохраняет избыток дофамина в везикулах. Таким образом, любое изменение уровня дофамина или DAT может быть индикатором БП. Кроме того, дофамин активирует пять типов рецепторов (DR1-5), а степень тяжести БП связана со сниженной экспрессией рецептора дофамина типа 3, следовательно, DR3 также может рассматриваться как потенциальный биомаркер БП.

■ *3-метокси-4-гидроксифенилгликоль* (биогенного метаболита амина и норэпинефрина) сыворотки крови и ЦСЖ может быть полезен для выявления БП и дифференциальной диагностики ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция с тельцами Леви (ДТЛ), болезнь Альцгеймера (БА) и пр. [23, 24]. Данный метод

считается многообещающим, поскольку α -син оказывает влияние на голубое пятно на более ранней стадии, чем на ЧС.

■ *3,4-дигидроксифенилуксусная кислота* (метаболит дофамина) – ее низкая концентрация в ЦСЖ характерна для доклинической стадии БП и позволяет определить группу риска среди здоровых людей. Кроме того, согласно недавней «гипотезе катехоальдегида», БП может развиваться, когда олигомеризуется 3,4-дигидроксифенилацетальдегид и агрегирует α -syn, обеспечивая связь между синуклеинопатией и потерей катехоламиновых нейронов при ДТЛ [25], таким образом, это вещество также может быть биомаркером.

■ *α -синуклеин*, который находится в агрегированной и фибриллярной форме, привлекает значительное внимание в качестве потенциального молекулярного биомаркера БП [26]. α -син преимущественно экспрессируется в мозге в неокортексе, гиппокампе, ЧС, таламусе и мозжечке и обнаруживается в тельцах Леви [27], он кодируется геном SNCA, преобладающей формой α -син является полноразмерный белок, но описаны и другие, более короткие изоформы. Важно, что укорочение C-конца α -син вызывает агрегацию, и предполагается, что модификации C-конца могут быть вовлечены в патологию α -син [28]. Изменения уровня α -син были зарегистрированы в ЦСЖ и плазме пациентов с БП [29]. Как уже говорилось выше, α -син может секретироваться во внеклеточное пространство мозга и распространяться прионоподобным способом [30], достигая высокой концентрации, что может повреждать здоровые нейроны. Предполагается, что α -син может проходить через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) [31]. Эта внеклеточная форма белка может быть обнаружена в жидкостях организма человека, включая кровь и ЦСЖ, более того, недавние исследования показали изменения в уровне α -син в плазме крови у пациентов с БП [32].

■ *Аполипопротеин A1 (apoA1)* синтезируется в основном печенью и тонкой кишкой и отвечает за сбор дополнительного холестерина из клеток, вместе с ApoE участвует в транспорте липидов в мозге [33]. В ЦСЖ пациентов с БП обнаруживается более низкий уровень одной изоформы apoA1, что дает повод рассматривать его как потенциальный биомаркер БП [34]. ApoA1 необходим для транспортировки холестерина в мозг, вероятно, он проходит через ГЭБ и вносит свой вклад в защитную роль ЛПВП. При БП более низкий уровень apoA1 означает меньшую эффективность ЛПВП и редукцию функции холестерина в мозге [35].

■ *МикроРНК* – это короткие, в 21–14 нуклеотида, некодирующие молекулы РНК, регулирующие экспрессию генов после транскрипции, они способны проникать через ГЭБ и присутствуют в ЦСЖ и крови в свободном виде и в экзосомах. На основе микроРНК недавно была определена панель биомаркеров для ранней диагностики PD [36]. Анализ показал ее высокую прогностическую ценность с диагностической чувствительностью 90%. Включение α -син в анализ дополнительно повышает надежность панели на основе микроРНК. Несколько групп исследователей подтвердили эти результаты, что дает надежду на прорыв в создании новых диагностических и терапевтических подходов к БП [37, 38].

Кроме сказанного выше, при БП существует еще множество сдвигов в метаболическом профиле тканей и биологических жидкостей, которые можно рассматривать в качестве биомаркеров данного заболевания. Например, у пациентов с БП и у животных моделей описываются повышение уровня лактата в стриатуме [39] и снижение соотношения N-ацетиласпартат/креатин на развернутых стадиях БП [40], происходят изменения в метаболизме аланина, аминокислот с разветвленной цепью и жирных кислот (свидетельства митохондриальной дисфункции при БП) [41].

Нейровизуализационные маркеры позволяют обнаруживать специфические аномалии головного мозга и периферической нервной системы у пациентов с БП. Используются различные методы нейровизуализации: транскраниальная сонография в В-режиме (TCS), диффузионно-взвешенная МРТ (DWI), сканирование с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET) и с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), миокардиальная скintiграфия (MIBG) и пр.

Транскраниальная сонография в В-режиме является недорогим и общедоступным методом, с помощью которого уже на ранних стадиях БП определяется характерная гиперэхогенность ЧС, связанная с повышенным уровнем железа и глиозом в данной области [42]. Повышенный уровень железа при БП может быть вызван изменением проницаемости ГЭБ, увеличением количества железо-переносящих рецепторов, включая рецепторы трансферрина ГЭБ, и железо-связывающих рецепторов нейронов [43].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с высоким разрешением может обнаружить структурные аномалии, например уменьшенный объем хвостатого ядра и скорлупы у пациентов с БП [44]. DWI МРТ (измеряет скорость диффузии воды через ткань для определения структурных деталей этой ткани). Более высокая диффузия означает большую подвижность молекул воды, что может быть связано с гибелью клеток и уменьшением объема рассматриваемой области. Этот метод позволяет на ранней стадии дифференцировать БП от мультисистемной атрофии (МСА), прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), симптоматических форм паркинсонизма [45]. Однако надо заметить, что МРТ может контролировать только анатомию и структуру органа.

Сканирование с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), с использованием компьютерных методов создания 3D-изображений и применением различных радиоиндикаторов позволяет оценить функционирование определенных областей мозга на самых ранних стадиях БП. Например, возможно отследить дегенерацию пресинаптических окончаний в дофаминергических нейронах путем диагностики снижения дофаминового транспортера в головном мозге (DAT SPECT) [46], посмотреть плотность дофаминовых D2-рецепторов, определить плотности везикул, переносящих ацетилхолин (АХ) (у здоровых людей он находится в равновесии с дофамином, а при БП происходит его относительное повышение). Так, установлено снижение везикулярных переносчиков АХ в теменных и затылочных долях у паци-

ентов с БП без деменции и снижение везикулярных переносчиков АХ во всех долях коры головного мозга у пациентов с БП с деменцией [47]. С помощью ПЭТ-радиомаркера можно контролировать уровень активности ацетилхолинэстеразы (она в большей степени уменьшается при БП с деменцией, чем при БП без деменции) [48].

Миокардиальная скintiграфия (MIBG) позволяет оценить состояние симпатической нервной системы сердца и выявляет ее патологию еще на доклинических стадиях БП, дифференцирует БП с МСА и ДТЛ [49].

Развитие доклинической диагностики БП даст нам возможность начинать терапию нейродегенерации на самых ранних ее стадиях, не дожидаясь развития симптоматики, и, таким образом, фактически предотвратить заболевание. Для этого необходимо создание принципиально новых лекарственных средств, обладающих нейропротекторным действием на дофаминергическую систему. Последние 10 лет активно развивалась и достигла успехов генная терапия БП, однако она все еще находится на стадии разработки [50]. На данный момент используемое в клинической практике лечение БП основывается на симптоматическом подходе и направлено главным образом на сглаживание симптомов заболевания и борьбу с осложнениями.

Современная терапия БП включает комплексный персонализированный подход с использованием фармакологических и нелекарственных методов (медико-социальная реабилитация, лечебная физкультура, нейрохирургия), каждый из которых имеет безусловную ценность. Имеется довольно много средств симптоматического действия, способных сгладить двигательные и некоторые немоторные симптомы паркинсонизма, но, к сожалению, не существует способа остановить нейродегенерацию. Симптоматическая терапия прежде всего направлена на восстановление дофаминергического дефицита – основные механизмы действия и дофаминергические препараты перечислены в *таблице* [51]. Кроме того, применя-

● **Таблица.** Основные механизмы действия и группы дофаминергических препаратов, применяемых при БП

● **Table.** Main mechanisms of action and groups of dopaminergic drugs used in PD

Механизм действия	Группа препаратов	Основные препараты
Увеличение синтеза дофамина	Препараты леводопы	Мадопар, наком, дуодоп
Прямая стимуляция дофаминовых рецепторов	АДР	Пирибедил, прамипексол, ропинирол, ротиготин
Торможение распада дофамина в синаптической щели	Селективные ингибиторы MAO-B; ингибиторы КОМТ	Разагилин, селегилин; толкапон, энтакапон
Стимуляция выброса дофамина из пресинаптических окончаний	Амантадины	ПК-Мерц, мидантан
Торможение обратного захвата дофамина пресинаптическими окончаниями	Амантадины; трициклические антидепрессанты	Амантадин (мидантан, ПК-Мерц)

ются холинолитические средства, которые уменьшают повышение активности холинергических систем, характерное для БП, а также средства, снижающие активность глутаматергической системы (амантадин).

Наиболее перспективным и востребованным направлением на сегодняшний день является разработка нейропротекторного лечения, способного предотвратить или остановить развитие БП. Пока доказательств нейропротективного действия ни для одного из имеющихся в нашем арсенале препаратов *in vivo* не получено, и приходится говорить только о предполагаемых нейропротективных свойствах, обнаруженных *in vitro*. Среди препаратов, применяемых при БП, такими свойствами обладают ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В), агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) и амантадины [52]. Данные препараты в экспериментальных условиях способствовали увеличению резистентности, выживаемости и восстановлению функции поврежденных клеток, поэтому их назначение целесообразно осуществлять как можно раньше, при первых признаках БП.

Необходимо заметить, что терапию ранних стадий БП обычно не рекомендуется начинать с препаратов леводопы (хотя она является наиболее эффективным симптоматическим средством). Это связано с наличием ряда осложнений и нежелательных явлений, наступление которых стараются отсрочить. Леводопа не предупреждает прогрессирования заболевания, дофаминергические нейроны гибнут, и эффективность ее действия снижается. Кроме того, из-за короткого времени полувыведения и постоянных нефизиологических колебаний ее концентрации в крови изменяется чувствительность постсинаптических рецепторов к дофамину. Комбинация пре- и постсинаптических изменений приводит к возникновению моторных флюктуаций и дискинезий. Примерно у 80% пациентов они развиваются в течение 5–10 лет от начала заболевания [53]. Поэтому в начале терапии БП предпочтение отдается препаратам с более стабильной фармакокинетикой: ингибиторам МАО-В, АДР, амантадину. Исключение из данного правила составляют пациенты старческого возраста, больные с тяжелым моторным дефицитом, непереносимостью леводопы, противопоказаниями или неэффективностью других средств.

Ингибитор МАО-В (разагилин) доступен на российском рынке. МАО оказывают значительное влияние на течение БП, поскольку участвуют в метаболизме дофамина. Окислительный метаболизм дофамина в дофаминергических клетках ЧС под действием МАО приводит к образованию активных форм кислорода, окислительному повреждению и гибели клеток. Ингибиторы МАО-В защищают нейроны от окислительного повреждения, вызванного метаболитами дофамина в лабораторных условиях, оказывая нейропротекторное действие. Существуют клинические исследования, подтверждающие возможность разагилина оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания, однако эти данные спорны [54]. Оптимальная суточная доза разагилина составляет 1 мг 1 р/сут, препарат можно сочетать с АДР и амантидином.

АДР (пирибедил, прамипексол, ропинирол, ротигодин) осуществляют прямую стимуляцию дофаминовых рецепторов, игнорируя дегенерирующие нигростриарные нейроны [55], и обеспечивают более стабильную, чем леводопа, стимуляцию дофаминовых рецепторов (т. е. снижают риск развития флюктуаций и лекарственных дискинезий). К преимуществам данной группы относят также собственное антидепрессивное действие и возможный нейропротекторный эффект. В ряде экспериментальных работ на животных и в культуре нейронов, в частности, показано, что АДР защищают дофаминергические и недофаминергические нейроны от различных токсинов [56]. В основе предполагаемого нейропротективного действия АДР лежит:

- активация пресинаптических дофаминовых ауторецепторов и уменьшение кругооборота дофамина;
- прямое антиоксидантное действие через стимуляцию D1-рецепторов, синтез белков антиоксидантов и индукция ферментов с антиоксидантными свойствами;
- активация продукции факторов роста и торможение апоптоза;
- торможение избыточной активности субталамического ядра и снижение выделения возбуждающих аминокислот (особенно глутамата), способствующих развитию эксайтотоксичности [57].

АДР выпускаются в форме таблеток (пирибедил, прамипексол, ропинирол), трансдермального пластыря (ротигодин), раствора для инъекций или инфузий (апоморфин), существуют пероральные формы прамипексола и ропинирола длительного действия с приемом 1 р/сут.

Амантадин – это препарат со сложным механизмом действия, спектр его применения довольно широк и до сих пор активно изучается. Разрабатываются пролонгированные формы перорального амантадина [58], осуществляются довольно удачные попытки применения инъекций амантадина в терапии острой стадии инсульта [59, 60], черепно-мозговой травмы и нарушений сознания [61]. Такой живой интерес к препарату во многом основан на его нейропротекторных свойствах. Многогранность применения амантадинов связана с комплексным влиянием на несколько основных медиаторных систем мозга: глутаматергическую, дофаминергическую, холинергическую и серотонинергическую. Основные механизмы действия амантадина включают:

- стимуляцию выделения дофамина из пресинаптических окончаний,
- стимуляцию синтеза дофамина,
- снижение обратного захвата дофамина,
- повышение к нему чувствительности дофаминовых рецепторов,
- блокаду глутаматных рецепторов NMDA (N-метил-D-аспаратного) типа,
- мягкое антихолинергическое действие (за счет блокады высвобождения ацетилхолина, опосредованного NMDA-рецепторами),
- противовирусное действие, связанное со способностью блокировать проникновение вируса гриппа А в клетки.

Для терапии БП кроме дофаминергических свойств особый интерес представляет способность блокировать NMDA-рецепторы, что клинически реализуется в модуляции моторных осложнений леводопотерапии и, возможно, в нейропротективном действии.

Амантадин оказывает умеренное положительное влияние на гипокинезию и ригидность, в меньшей степени – на тремор. Применение препарата (уровень эффективности – В) обоснованно на всех стадиях БП.

На ранних стадиях БП [62] амантадин может применяться как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими противопаркинсоническими препаратами, например АДР и/или ингибиторами МАО-В. При монотерапии благоприятная реакция отмечается примерно у 80% пациентов [63], достигается общее улучшение порядка 20–40% (по сравнению с плацебо), у ряда пациентов оно сохраняется довольно продолжительное время (около 1 года и более) [64], причем состояние значительно ухудшается после отмены препарата. Как показывают результаты проспективных исследований, примерно 90% пациентов, начавших прием амантадина на ранних стадиях БП, впоследствии имеют лучшие показатели, чем не принимавшие препарат, что свидетельствует о его возможном нейропротективном действии.

На развернутых стадиях БП препарат успешно применяется в составе комплексного лечения, он действует синергично с леводопой, что дает возможность уменьшить общую суточную дозу последней. Ряд пациентов, у которых монотерапия амантадином на ранней стадии не давала значимого эффекта, отмечали клиническое улучшение при его добавлении к комплексной терапии на развернутых стадиях БП [65]. Показано, что препарат уменьшает тяжесть и сокращает длительность off-периодов и приводит к редукции дискинезий, но иногда влияние на дискинезии может оказаться и отрицательным. Считается, что амантадин оказывает свой антидискинетический эффект путем нормализации глутаматергической гиперфункции на уровне стриатума. Другие свойства амантадина, такие как повышение чувствительности рецепторов к дофамину и увеличение его количества в синаптической щели, антихолинергический эффект, неоднозначно влияют на дискинезии и могут их усилить [66]. Тем не менее его эффективность относительно дискинезий была продемонстрирована в большом ряде клинических испытаний у пациентов с БП [67–71].

Нейропротекторные свойства амантадина имеют свои клинические подтверждения.

Например, в группе больных с БП (250 человек), получавших амантадин, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, которые не получали этот препарат (586 человек), что авторы объясняют нейропротективным эффектом [72]. Предполагаемые нейропротекторные возможности амантадина связывают с подавлением глутаматной эксайтотоксичности.

Глутаматная эксайтотоксичность опосредована постоянной активацией NMDA-рецепторов, приводящей к открытию ионных каналов и избыточному притоку кальция внутрь клетки. Далее запускается каскад клеточных

реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур. Блокада NMDA-рецепторов в экспериментальных условиях приводит к уменьшению эксайтотоксического эффекта [73]. В клеточных культурах дофаминергических нейронов ЧС, предварительно обработанных МФТП (токсин ЧС, используется в животных моделях), антагонисты глутамата оказывали нейропротективное действие [74]. Предполагается, что при БП блокада глутаматных NMDA-рецепторов снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум (развивающееся на фоне недостаточности дофамина). Амантадин угнетает NMDA-рецепторы нейронов ЧС, уменьшает поступление в них Ca^{2+} , снижая вероятность их гибели.

Феномен глутаматной эксайтотоксичности – универсальный механизм гибели клеток, характерный для нейродегенеративных, травматических и сосудистых поражений головного мозга. Поэтому амантадин применяется не только при БП, блокаторы глутаматных рецепторов используют в комплексной терапии симптоматического и атипичного паркинсонизма, церебральной ишемии, посттравматических поражений мозга и нейролептического злокачественного синдрома.

В клинической практике для терапии БП применяются две различные соли амантадина: амантадина гидрохлорид (мидантан, неомидантан, амантадин и пр.) и амантадина сульфат (ПК-Мерц). ПК-Мерц имеет инфузионную форму выпуска, что делает его незаменимым для лечения осложнений леводопотерапии, акинетического криза (при нарушении глотания), на терминальной стадии БП, когда применение леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов невозможно, а также в период вынужденной отмены таблетированных противопаркинсонических средств при хирургических вмешательствах. При пероральном приеме амантадина сульфат обеспечивает более стабильную концентрацию препарата в плазме и головном мозге, чем амантадина гидрохлорид, поэтому считается более эффективным и вызывает меньше побочных эффектов (отеки, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания и др.) [75]. Рекомендуемые в клинической практике дозы таблетированной формы ПК-Мерц составляют максимум 400–500 мг/сут у пациентов с нормальной печеночной функцией, доза более 400 мг не дает увеличения клинического эффекта, но повышает риск нежелательных явлений [61].

Ниже представлен *клинический пример* эффективности применения ПК-Мерц у пациента на ранней стадии БП.

Мужчина, 63 года, предъявляет жалобы на неловкость и слабость в правых конечностях, замедленность, нарушение походки (подтаскивает правую ногу при ходьбе), общую слабость, тяжело добираться до работы, трудно сконцентрироваться на работе, ухудшилась память. Считает, что заболел год назад, когда после гипертонического криза заметил неловкость и скованность в правых конечностях, которая постепенно нарастает. В течение последнего месяца начал принимать Гинкго Билоба 40 мг 2 р/сут. В анамнезе: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов головного мозга, распространенный остеохондроз позвоночника,

язвенная болезнь желудка (последние 15 лет вне обострения), хронические запоры. При осмотре: сниженный фон настроения, легкие нарушения памяти, изменение почерка по типу микрографии, тонус в конечностях и аксиальной мускулатуре повышен по экстрапирамидному типу, больше справа, брадикинезия, больше справа, ахейрокинез, при ходьбе слегка подтягивает правую ногу, постуральные рефлексы сохранены. По шкале Краткой оценки психического статуса – 27 из 30 баллов. Исследования: общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, ЭКГ, рентген грудной клетки (без клинически значимых изменений), МРТ головного мозга: желудочки незначительно расширены, небольшой перивентрикулярный лейкоареоз, субарахноидальные пространства и конвекситальные борозды незначительно расширены, несколько очагов глиоза в белом веществе головного мозга. Диагноз: болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, 2 ст. Умеренные когнитивные расстройства. Рекомендованная лекарственная терапия: ПК-Мерц, 1 таблетка 3 р/сут, Гинкго Билоба 40 мг 2 р/сут, антигипертензивная терапия. На фоне проводимой терапии через 4 нед. пациент отмечает уменьшение скованности в правой руке, стало легче ходить, улучшилось настроение, в неврологическом статусе отмечается значительное уменьшение скованности и брадикинезии. Однако сохраняются некоторая неловкость и замедленность в правой

руке, которые мешают пациенту. В связи с этим рекомендовано увеличить дозу ПК-Мерц до 4 таблеток в сутки и добавить агонист дофаминовых рецепторов ропинирил пролонгированного действия 2 мг/сут с повышением дозы до 4 мг/сут. На фоне данной терапии пациент отметил восстановление функций, неловкость и замедленность в правой руке практически исчезли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление ранних биологических маркеров нейродегенеративного процесса позволит провести своевременную диагностику и начать специфическую терапию для предотвращения развития заболевания. Разработка патогенетической таргетной терапии, способной предотвратить или остановить развитие БП, на сегодня является наиболее перспективным направлением борьбы с нейродегенеративными болезнями. В настоящее время в арсенале практикующего врача есть препараты, обладающие нейротропными свойствами, которые необходимо начинать применять, как только поставлен диагноз БП, – это препараты из группы АДР, ингибиторы МАО-Б и амантадин.



Поступила / Received 15.01.2019
Отрецензирована / Review 10.02.2019
Принята в печать / Accepted 16.09.2019

Список литературы

1. El-Agnaf O.M.A., Salem S.A., Paleologou K.E., Curran M.D., Gibson M.J., Court J.A. et al. Detection of oligomeric forms of α -synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J.* 2006;20:419–425. Available at: <https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.03-1449com>.
2. Schmid A.W., Fauvet B., Moniatte M., Lashuel H.A. Alpha-synuclein post-translational modifications as potential biomarkers for Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mol. Cell Proteomics.* 2013;12:3543–3558. Available at: <https://www.mcponline.org/content/12/12/3543>.
3. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.* 2003;24:197–211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
4. Parkkinen L., Kauppinen T., Pirttilä T., Autere J.M., Alafuzoff I. Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann. Neurol.* 2005;57:82–91. doi: 10.1002/ana.20321.
5. Siderowf A., Aarsland D., Mollenhauer B., Goldman J. G., Ravina B. Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders: status and relevance for clinical trials. *Mov. Disord.* 2018;33:528–536. doi: 10.1002/mds.27355.
6. Angot E., Brundin P. Dissecting the potential molecular mechanisms underlying alpha-synuclein cell-to-cell transfer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009;15(Suppl. 3):143–147. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70802-8.
7. Steiner J.A., Quansah E., Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. *Cell Tissue Res.* 2018;373:161–173. doi: 10.1007/s00441-018-2814-1.
8. Luk K.C., Kehm V., Carroll J., Zhang B., O'Brien P., Trojanowski J. Q. et al. Pathological α -synuclein transmission initiates parkinson-like neurodegeneration in non-transgenic mice. *Science.* 2012;16:949–953. doi: 10.1126/science.1227157.
9. Bernis M.E., Babila J.T., Breid S., Wüsten K.A., Wüllner U., Tamgüney G. Prion-like propagation of human brain-derived alpha-synuclein in transgenic mice expressing human wild-type alpha-synuclein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2015;3:75. doi: 10.1186/s40478-015-0254-7.
10. Liddle R.A. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):201–206. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010.
11. Imperatore R., Palomba L., Cristino L. Role of Orexin-a in hypertension and obesity. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017;19:34. doi: 10.1007/s11906-017-0729-y.
12. Fronczek R., Overeem S., Lee S. Y., Hegeman I. M., van Pelt J., van Duinen S. G. et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130:1577–1585. doi: 10.1093/brain/awm090.
13. Watanabe M., Maemura K., Kanbara K., Tamayama T., Hayasaka H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int. Rev. Cytol.* 2002;213:1–47. doi: 10.1016/S0074-7696(02)13011-7.
14. Takahashi Y., Kanbayashi T., Hoshikawa M., Imanishi A., Sagawa Y., Tsutsui K., et al. Relationship of orexin (hypocretin) system and astrocyte activation in Parkinson's disease with hypersomnolence. *Sleep Biol. Rhythms.* 2015;13:252–260. doi: 10.1111/sbr.12112.
15. Clairembault T., Kamphuis W., Leclair-Visonneau L., Rolli-Derkinderen M., Coron E., Neunlist M. et al. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2014;130:805–815. doi: 10.1111/jnc.12742.
16. Rappold P.M., Tieu K. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2010;7:413–423. doi: 10.1016/j.nurt.2010.07.001.
17. Kikuchi Y., Yasuhara T., Agari T., Kondo A., Kuramoto S., Kameda M., et al. Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson's disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion. *J. Cell Physiol.* 2011;226(5):1390–1398. doi: 10.1002/jcp.22467.
18. Simon D.K., Simuni T., Elm J., Clark-Matott J., Graebner A.K., Baker L. Peripheral biomarkers of Parkinson's disease progression and Pioglitazone effects. *J. Parkinsons Dis.* 2015;5(4):731–6. doi: 10.3233/JPD-150666.
19. Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's disease. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2010;281:229–266. doi: 10.1016/S1937-6448(10)81006-8.
20. Ciechanover A., Kwon Y.T. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp. Mol. Med.* 2015;47:e147. doi: 10.1038/emmm.2014.117.
21. Bentea E., Verbruggen L., Massie A. The proteasome inhibition model of Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2017;7(1):31–63. doi: 10.3233/JPD-160921.
22. Blandini F., Sinforiani E., Pacchetti C., Samuele A., Bazzini E., Zangaglia R. Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;66(4):529–34. doi: 10.1212/01.wnl.0000198511.09968.b3.
23. Vermeiren Y., De Deyn P.P. Targeting the nor-eppinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: the locus coeruleus story. *Neurochem. Int.* 2017;102:22–32. doi: 10.1016/j.neuint.2016.11.009.
24. Van der Zee S., Vermeiren Y., Franssen E., Van Dam D., Aerts T., Gerritsen M. J. et al. Monoaminergic markers across the cognitive

- spectrum of Lewy body disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(1):71-84. doi: 10.3233/JPD-171228.
25. Goldstein D.S., Holmes C., Lopez G.J., Wu T., Sharabi Y. Cerebrospinal fluid biomarkers of central dopamine deficiency predict Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;50:108-112. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.023.
 26. Emamzadeh F.N. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *J Res Med Sci.* 2016;21:29. doi: 10.4103/1735-1995.181989.
 27. Surguchov A. Intracellular dynamics of synucleins: here, there and everywhere. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2015;320:103-69. doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.07.007.
 28. Venda L.L., Cragg S.J., Buchman V.L., Wade-Martins R. α -Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2010;33(12):559-68. doi: 10.1016/j.tins.2010.09.004.
 29. Hong Z., Shi M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Leverenz J.B., Baird G., Montine T.J., Hancock A.M., Hwang H., Pan C., Bradner J., Kang U.J., Jensen P.H., Zhang J. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain.* 2010;133(Pt 3):713-726. doi: 10.1093/brain/awq008.
 30. Masuda-Suzukake M., Nonaka T., Hosokawa M., Oikawa T., Arai T., Akiyama H., Mann D.M., Hasegawa M. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain.* 2013;136(Pt 4):1128-1138. doi: 10.1093/brain/awt037.
 31. Sui Y.T., Bullock K.M., Erickson M.A., Zhang J., Banks W.A. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides.* 2014;62:197-202. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.018.
 32. Foulds P.G., Mitchell J.D., Parker A., Turner R., Green G., Diggle P., Hasegawa M., Taylor M., Mann D., Allsop D. Phosphorylated α -synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J.* 2011;25(12):4127-4137. doi: 10.1096/fj.10-179192.
 33. Emamzadeh F.N. Role of Apolipoproteins and α -Synuclein in Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci.* 2017;62(3-4):344-355. doi: 10.1007/s12031-017-0942-9.
 34. Swanson C.R., Berlyand Y., Xie S.X., Alcalay R.N., Chahine L.M., Chen-Plotkin A.S. Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2015;30(12):1648-1656. doi: 10.1002/mds.26290.
 35. Vitali C., Wellington C.L., Calabresi L. HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovasc Res.* 2014;103(3):405-413. doi: 10.1093/cvr/cvu148.
 36. Dos Santos M.C.T., Barreto-Sanz M.A., Correia B.R.S., Bell R., Widnall C., Perez L.T., Berteau C., Schulte C., Scheller D., Berg D., Maetzler W., Galante P.A.F., Nogueira da Costa A. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget.* 2018;9(25):17455-17465. doi: 10.18632/oncotarget.24736.
 37. Arshad A.R., Sulaiman S.A., Saperi A.A., Jamal R., Mohamed Ibrahim N., Abdul Murad N.A. MicroRNAs and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:352. doi: 10.3389/fnmol.2017.00352.
 38. Dos Santos M.C.T., Barreto-Sanz M.A., Correia B.R.S., Bell R., Widnall C., Perez L.T., Berteau C., Schulte C., Scheller D., Berg D., Maetzler W., Galante P.A.F., Nogueira da Costa A. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget.* 2018;9(25):17455-17465. doi: 10.18632/oncotarget.24736.
 39. Henchcliffe C., Shungu D.C., Mao X., Huang C., Nirenberg M.J., Jenkins B.G., Beal M.F. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy for in vivo assessment of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:206-220. doi: 10.1196/annals.1427.037.
 40. Seraji-Bozorgzad N., Bao F., George E., Krstevska S., Gorden V., Chorostecki J., Santiago C., Zak I., Caon C., Khan O. Longitudinal study of the substantia nigra in Parkinson disease: A high-field (1) H-MR spectroscopy imaging study. *Mov Disord.* 2015;30(10):1400-1404. doi: 10.1002/mds.26323.
 41. Havelund J.F., Heegaard N.H.H., Færgeman N.J.K., Gramsbergen J.B. Biomarker Research in Parkinson's Disease Using Metabolite Profiling. *Metabolites.* 2017;7(3). doi: 10.3390/metabo7030042.
 42. Skoloudik D., Jelinková M., Blahuta J., Cermák P., Soukup T., Bártová P., Langová K., Herzig R. Transcranial sonography of the substantia nigra: digital image analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(12):2273-2278. doi: 10.3174/ajnr.A4049.
 43. Hare D., Aytou S., Bush A., Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:34. doi: 10.3389/fnagi.2013.00034.
 44. Saeed U., Compagnone J., Avil R.I., Strafella A.P., Black S.E., Lang A.E., Masellis M. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Transl Neurodegener.* 2017;6:8. doi: 10.1186/s40035-017-0076-6.
 45. Chung E.J., Kim E.G., Bae J.S., Eun C.K., Lee K.S., Oh M., Kim S.J. Usefulness of Diffusion-Weighted MRI for Differentiation between Parkinson's Disease and Parkinson Variant of Multiple System Atrophy. *J Mov Disord.* 2009;2(2):64-68. doi: 10.14802/jmd.09017.
 46. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev.* 2016;30:14-121. doi: 10.1016/j.arr.2015.12.009.
 47. Niethammer M., Feigin A., Eidelberg D. Functional neuroimaging in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(5):a009274. doi: 10.1101/cshperspect.a009274.
 48. Emamzadeh F.N., Surguchov A. Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors. *Front Neurosci.* 2018;12:612. doi: 10.3389/fnins.2018.00612.
 49. Goldstein D.S. Sympathetic neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:365-70. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00029-8.
 50. Valdés P., Schneider B.L. Gene Therapy: A Promising Approach for Neuroprotection in Parkinson's Disease? *Front Neuroanat.* 2016;10:123. doi: 10.3389/fnana.2016.00123.
 51. Gold B.G., Nutt J.G. Neuroimmunophilin ligands in the treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2(1):82-86. doi: 10.1016/S1471-4892(01)00125-4.
 52. Левин О.С. (ред.). *Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра*. 2-е изд. М.; 2015. Режим доступа: <http://www.03book.ru/upload/iblock/9f6/9f633b02367a77f7443fa5b75c4d06d.pdf>.
 53. Galvez-Jimenez N., Fernandez H.H., Espay A.J., Fox S.H. *Parkinson's Disease: Current and Future Therapeutics and Clinical Trials*. Cambridge University Press; 2016. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/813e/879e530c89158b1c527f7293f99adb577474.pdf>.
 54. Rascol O., Fitzer Attas C.J., Hauser R. et al. A double blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and posthoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and nonmotor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011;10:415-423. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70073-4.
 55. Grimes D., Gordon J., Snelgrove B., Lim-Carter I., Fon E., Martin W., Wieler M., Suchowersky O., Rajput A., Lafontaine A.L., Stoessl J., Moro E., Schoffer K., Miyasaki J., Hobson D., Mahmoudi M., Fox S., Postuma R., Kumar H., Jog M. Canadian guidelines on Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2012;4(39):S1-S30. Available at: http://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/sites/default/files/PD_Guidelines_2012.pdf.
 56. Grosset D., Antonini A., Caneci M., Pezzoli G., Lees A., Shaw K., Cubo E., Martinez-Martin P., Rascol O., Negre-Pages L., Senard A., Schwarz J., Strecker K., Reichmann H., Storch A., Löhle C., Stocchi F., Grosset K. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord.* 2009;24(6):826-832. doi: 10.1002/mds.22112.
 57. Münchau A., Bhatia K.P. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* 2000;76(10):602-610. doi: 10.1136/pmj.76.900.602.
 58. Pahwa R., Tanner C.M., Hauser R.A. et al. Amantadine Extended Release for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease (EASED Study). *Mov Disord.* 2015;30(6):788-795. doi: 10.1002/mds.26159.
 59. Кривонос О.В., Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. Применение антагониста глутаматных NMDA-рецепторов ПК-Мерц в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;4:72-74. doi: 10.1007/s11055-010-9292-6.
 60. Румянцев С.А., Боневольская Н.Г. Новые направления в патогенетической терапии инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2006;4(4):29-34. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17291984>.
 61. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *Journal of Head Trauma Rehabilitation.* 2002;17(4):300-313. doi: 10.1097/00001199-200208000-00004.
 62. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Parkinson's disease: Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guidelines, No. 35*. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48513/>.
 63. Dallos V., Heathfield K., Stone P. et al. Use of Amantadine in Parkinson's Disease. Results of a Double-blind Trial. *Br Med J.* 1970;4(5726):24-6. doi: 10.1136/bmj.4.5726.24.
 64. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology.* 1975;25(7):603-606. doi: 10.1212/wnl.25.7.603.
 65. Fahn S., Isgreen W.P. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology.* 1975;25(8):695-700. doi: 10.1212/wnl.25.8.695.
 66. Hauser R.A., Olanow C.W. Orobuccal dyskinesia associated with trihexyphenidyl therapy in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1993;8(4):512-514. doi: 10.1002/mds.870080417.
 67. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P. et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;50(5):1323-1326. doi: 10.1212/wnl.50.5.1323.
 68. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits L-dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord.* 1998;13(5):851-854. doi: 10.1002/mds.870130520.
 69. Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M., Hisanaga K., Kawamura T.; Amantadine Study Group. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS*

- One. 2010;5(12):e15298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298.
70. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141-143. Available at: <https://jnnp.bmj.com/content/75/1/141.long>.
 71. Ory-Magne F., Corvol J.C., Azulay J.P. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014;4(4):300-307. doi: 10.1212/WNL.000000000000050.
 72. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's Disease. *Neurology*. 1996;6(6):1551-1556. doi: 10.1212/wnl.46.6.1551.
 73. Blandini F., Porter R.H., Greenamyre J.T. Glutamate and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 1996;12(1):73-94. doi: 10.1007/BF02740748.
 74. Turski L., Bressler K., Rettig K.J., Löschnann P.A., Wachtel H. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature*. 1991;349(6308):414-418. doi: 10.1038/349414a0.
 75. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в лечении поврежденного мозга. *Медицина неотложных состояний*. 2012;5(5). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34092>.
 1. El-Agnaf O.M.A., Salem S.A., Paleologou K.E., Curran M.D., Gibson M.J., Court J.A. et al. Detection of oligomeric forms of (-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*. 2006;20:419-425. Available at: <https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.03-1449com>.
 2. Schmid A.W., Fauvet B., Moniatte M., Lashuel H.A. Alpha-synuclein post-translational modifications as potential biomarkers for Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12:3543-3558. Available at: <https://www.mcponline.org/content/12/12/3543>.
 3. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
 4. Parkkinen L., Kauppinen T., Pirttilä T., Autere J.M., Alafuzoff I. Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol*. 2005;57:82-91. doi: 10.1002/ana.20321.
 5. Siderowf A., Aarsland D., Mollenhauer B., Goldman J. G., Ravina B. Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders: status and relevance for clinical trials. *Mov Disord*. 2018;33:528-536. doi: 10.1002/mds.27355.
 6. Angot E., Brundin P. Dissecting the potential molecular mechanisms underlying alpha-synuclein cell-to-cell transfer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(Suppl. 3):143-147. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70802-8.
 7. Steiner J.A., Quansah E., Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. *Cell Tissue Res*. 2018;373:161-173. doi: 10.1007/s00441-018-2814-1.
 8. Luk K.C., Kehm V., Carroll J., Zhang B., O'Brien P., Trojanowski J. Q. et al. Pathological α -synuclein transmission initiates parkinson-like neurodegeneration in non-transgenic mice. *Science*. 2012;16:949-953. doi: 10.1126/science.1227157.
 9. Bernis M.E., Babilá J.T., Breid S., Wüsten K.A., Wüllner U., Tamgüney G. Prion-like propagation of human brain-derived alpha-synuclein in transgenic mice expressing human wild-type alpha-synuclein. *Acta Neuropathol. Commun*. 2015;3:75. doi: 10.1186/s40478-015-0254-7.
 10. Liddle R.A. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):201-206. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010.
 11. Imperatore R., Palomba L., Cristino L. Role of Orexin-a in hypertension and obesity. *Curr. Hypertens. Rep*. 2017;19:34. doi: 10.1007/s11906-017-0729-y.
 12. Fronczek R., Overeem S., Lee S. Y., Hegeman I. M., van Pelt J., van Duinen S. G. et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130:1577-1585. doi: 10.1093/brain/awm090.
 13. Watanabe M., Maemura K., Kanbara K., Tamayama T., Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol*. 2002;213:1-47. doi: 10.1016/S0074-7696(02)13011-7.
 14. Takahashi Y., Kanbayashi T., Hoshikawa M., Imanishi A., Sagawa Y., Tsutsui K., et al. Relationship of orexin (hypocretin) system and astrocyte activation in Parkinson's disease with hypersomnolence. *Sleep Biol Rhythms*. 2015;13:252-260. doi: 10.1111/sbr.12112.
 15. Clairembault T., Kamphuis W., Leclair-Visonneau L., Rolli-Derkinderen M., Coron E., Neunlist M. et al. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;130:805-815. doi: 10.1111/jnc.12742.
 16. Rappold P.M., Tieu K. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2010;7:413-423. doi: 10.1016/j.nurt.2010.07.001.
 17. Kikuchi Y., Yasuhara T., Agari T., Kondo A., Kuramoto S., Kameda M., et al. Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson's disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion. *J Cell Physiol*. 2011;226(5):1390-1398. doi: 10.1002/jcp.22467.
 18. Simon D.K., Simuni T., Elm J., Clark-Matott J., Graebner A.K., Baker L. Peripheral biomarkers of Parkinson's disease progression and Pioglitazone effects. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(4):731-6. doi: 10.3233/JPD-150666.
 19. Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010;281:229-266. doi: 10.1016/S1937-6448(10)81006-8.
 20. Ciechanover A., Kwon Y.T. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med*. 2015;47:e147. doi: 10.1038/emmm.2014.117.
 21. Bentea E., Verbruggen L., Massie A. The proteasome inhibition model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(1):31-63. doi: 10.3233/JPD-160921.
 22. Blandini F., Sinforiani E., Pacchetti C., Samuele A., Bazzini E., Zangaglia R. Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(4):529-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000198511.09968.b5.
 23. Vermeiren Y., De Deyn P.P. Targeting the noradrenergic system in Parkinson's disease and related disorders: the locus coeruleus story. *Neurochem Int*. 2017;102:22-32. doi: 10.1016/j.neuint.2016.11.009.
 24. Van der Zee S., Vermeiren Y., Franssen E., Van Dam D., Aerts T., Gerritsen M. J. et al. Monoaminergic markers across the cognitive spectrum of Lewy body disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(1):71-84. doi: 10.3233/JPD-171228.
 25. Goldstein D.S., Holmes C., Lopez G.J., Wu T., Sharabi Y. Cerebrospinal fluid biomarkers of central dopamine deficiency predict Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50:108-112. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.023.
 26. Emamzadeh F.N. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *J Res Med Sci*. 2016;21:29. doi: 10.4103/1735-1995.181989.
 27. Surguchov A. Intracellular dynamics of synucleins: here, there and everywhere. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2015;320:103-69. doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.07.007.
 28. Venda L.L., Cragg S.J., Buchman V.L., Wade-Martins R. α -Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2010;33(12):559-68. doi: 10.1016/j.tins.2010.09.004.
 29. Hong Z., Shi M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Leverenz J.B., Baird G., Montine T.J., Hancock A.M., Hwang H., Pan C., Bradner J., Kang U.J., Jensen P.H., Zhang J. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*. 2010;133(Pt 3):713-726. doi: 10.1093/brain/awq008.
 30. Masuda-Suzukake M., Nonaka T., Hosokawa M., Oikawa T., Arai T., Akiyama H., Mann D.M., Hasegawa M. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain*. 2013;136(Pt 4):1128-1138. doi: 10.1093/brain/awt037.
 31. Sui Y.T., Bullock K.M., Erickson M.A., Zhang J., Banks W.A. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides*. 2014;62:197-202. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.018.
 32. Foulds P.G., Mitchell J.D., Parker A., Turner R., Green G., Diggle P., Hasegawa M., Taylor M., Mann D., Allsop D. Phosphorylated α -synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*. 2011;25(12):4127-4137. doi: 10.1096/fj.10-179192.
 33. Emamzadeh F.N. Role of Apolipoproteins and α -Synuclein in Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci*. 2017;62(3-4):344-355. doi: 10.1007/s12031-017-0942-9.
 34. Swanson C.R., Bertlyand Y., Xie S.X., Alcalay R.N., Chahine L.M., Chen-Plotkin A.S. Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2015;30(12):1648-1656. doi: 10.1002/mds.26290.
 35. Vitali C., Wellington C.L., Calabresi L. HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovasc Res*. 2014;103(3):405-413. doi: 10.1093/cvr/cvu148.
 36. Dos Santos M.C.T., Barreto-Sanz M.A., Correia B.R.S., Bell R., Widnall C., Perez L.T., Berteau C., Schulte C., Scheller D., Berg D., Maetzler W., Galante P.A.F., Nogueira da Costa A. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget*. 2018;9(25):17455-17465. doi: 10.18632/oncotarget.24736.
 37. Arshad A.R., Sulaiman S.A., Saperi A.A., Jamal R., Mohamed Ibrahim N., Abdul Murad N.A. MicroRNAs and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:352. doi: 10.3389/fnmol.2017.00352.
 38. Dos Santos M.C.T., Barreto-Sanz M.A., Correia B.R.S., Bell R., Widnall C., Perez L.T., Berteau C., Schulte C., Scheller D., Berg D., Maetzler W., Galante P.A.F., Nogueira da Costa A. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as

- potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget*. 2018;9(25):17455-17465. doi: 10.18632/oncotarget.24736.
39. Henschcliff C, Shungu D.C., Mao X., Huang C., Nirenberg M.J., Jenkins B.G., Beal M.F. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy for in vivo assessment of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:206-220. doi: 10.1196/annals.1427037.
 40. Seraji-Bozorgzad N., Bao F., George E., Krstevska S., Gordon V., Chorosteck J., Santiago C., Zak I., Caon C., Khan O. Longitudinal study of the substantia nigra in Parkinson disease: A high-field (1) H-MR spectroscopy imaging study. *Mov Disord*. 2015;30(10):1400-1404. doi: 10.1002/mds.26323.
 41. Havelund J.F., Heegaard N.H.H., Færgeman N.J.K., Gramsbergen J.B. Biomarker Research in Parkinson's Disease Using Metabolite Profiling. *Metabolites*. 2017;7(3). doi: 10.3390/metabo7030042.
 42. Skoloudik D., Jelinková M., Blahuta J., Cermák P., Soukup T., Bártová P., Langová K., Herzig R. Transcranial sonography of the substantia nigra: digital image analysis. *AINR Am J Neuroradiol*. 2014;35(12):2273-2278. doi: 10.3174/ajnr.A4049.
 43. Hare D., Ayton S., Bush A., Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:34. doi: 10.3389/fnagi.2013.00034.
 44. Saeed U., Compagnone J., Aviv R.I., Strafella A.P., Black S.E., Lang A.E., Masellis M. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Transl Neurodegener*. 2017;6:8. doi: 10.1186/s40035-017-0076-6.
 45. Chung E.J., Kim E.G., Bae J.S., Eun C.K., Lee K.S., Oh M., Kim S.J. Usefulness of Diffusion-Weighted MRI for Differentiation between Parkinson's Disease and Parkinson Variant of Multiple System Atrophy. *J Mov Disord*. 2009;2(2):64-68. doi: 10.14802/jmd.09017.
 46. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev*. 2016;30:14-121. doi: 10.1016/j.arr.2015.12.009.
 47. Niethammer M., Feigin A., Eidelberg D. Functional neuroimaging in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a009274. doi: 10.1101/cshperspect.a009274.
 48. Emamzadeh F.N., Surguchov A. Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors. *Front Neurosci*. 2018;12:612. doi: 10.3389/fnins.2018.00612.
 49. Goldstein D.S. Sympathetic neuroimaging. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:365-70. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00029-8.
 50. Valdés P., Schneider B.L. Gene Therapy: A Promising Approach for Neuroprotection in Parkinson's Disease? *Front Neuroanat*. 2016;10:123. doi: 10.3389/fnana.2016.00123.
 51. Gold B.G., Nutt J.G. Neuroimmunophilin ligands in the treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(1):82-86. doi: 10.1016/S1471-4892(01)00125-4.
 52. Levin O.S. (ed.). *Extrapyramidal disorders yesterday, today, tomorrow*. 2nd edition. Moscow; 2015. (In Russ.) Available at: <http://www.03book.ru/upload/iblock/9f6/9f633b02367a77f7443faf5b75c4d06d.pdf>.
 53. Galvez-Jimenez N., Fernandez H.H., Espay A.J., Fox S.H. *Parkinson's Disease: Current and Future Therapeutics and Clinical Trials*. Cambridge University Press; 2016. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/813e/879e530c89158b1c527f7293f99adb577474.pdf>.
 54. Rascol O., Fitzer Attas C.J., Hauser R. et al. A double blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and posthoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and nonmotor outcomes. *Lancet Neurol*. 2011;10:415-423. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70073-4.
 55. Grimes D., Gordon J., Snelgrove B., Lim-Carter I., Fon E., Martin W., Wieler M., Suchowersky O., Rajput A., Lafontaine A.L., Stoessl J., Moro E., Schoffer K., Miyasaki J., Hobson D., Mahmoudi M., Fox S., Postuma R., Kumar H., Jog M. Canadian guidelines on Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2012;4(39):S1-S30. Available at: http://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/sites/default/files/PD_Guidelines_2012.pdf.
 56. Grosset D., Antonini A., Caneci M., Pezzoli G., Lees A., Shaw K., Cubo E., Martinez-Martin P., Rascol O., Negre-Pages L., Senard A., Schwarz J., Strecker K., Reichmann H., Storch A., Löhle C., Stocchi F., Grosset K. Adherence to antiparkinsonian medication in a multicenter European study. *Mov Disord*. 2009;24(24) 826-832. doi: 10.1002/mds.22112.
 57. Münchau A., Bhatia K.P. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2000;76(10):602-610. doi: 10.1136/pmj.76.900.602.
 58. Pahwa R., Tanner C.M., Hauser R.A. et al. Amantadine Extended Release for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease (EASED Study). *Mov Disord*. 2015;30(6):788-795. doi: 10.1002/mds.26159.
 59. Krivonos O.V., Amosova N.A., Smolentseva I.G. Use of the glutamate NMDA receptor antagonist PK-Merz in acute stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Neurosci Behav Physiol*. 2010;40(5):529-532. (In Russ.) doi: 10.1007/s11055-010-9292-6.
 60. Rumyantseva S.A., Bonevolskaya N.G. Novye napravleniya v patogeneticheskoy terapii insulta. *Atmosfera. Nervnye bolezni: zhurnal dlya prakticheskikh vrachev = Atmosfera. The Journal of Nervous Diseases*. 2006;4(4):29-34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17291984>.
 61. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2002;17(4):300-313. doi: 10.1097/00001199-200208000-00004.
 62. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Parkinson's disease: Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guidelines, No. 35*. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48513/>
 63. Dallos V., Heathfield K., Stone P. et al. Use of Amantadine in Parkinson's Disease. Results of a Double-blind Trial. *Br Med J*. 1970;4(5726):24-6. doi: 10.1136/bmj.4.5726.24.
 64. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology*. 1975;25(7):603-606. doi: 10.1212/wnl.25.7.603.
 65. Fahn S., Isgreen W.P. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*. 1975;25(8):695-700. doi: 10.1212/wnl.25.8.695.
 66. Hauser R.A., Olanow C.W. Orobuccal dyskinesia associated with trihexyphenidyl therapy in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1993;8(4):512-514. doi: 10.1002/mds.870080417.
 67. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P. et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(5):1323-1326. doi: 10.1212/wnl.50.5.1323.
 68. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits L-dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord*. 1998;13(5):851-854. doi: 10.1002/mds.870130520.
 69. Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M., Hisanaga K., Kawamura T.; Amantadine Study Group. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2010;5(12):e15298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298.
 70. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141-143. Available at: <https://jnnp.bmj.com/content/75/1/141.long>.
 71. Ory-Magne F., Corvol J.C., Azulay J.P. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014;4(4):300-307. doi: 10.1212/WNL.0000000000000050.
 72. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's Disease. *Neurology*. 1996;46(6):1551-1556. doi: 10.1212/wnl.46.6.1551.
 73. Blandini F., Porter R.H., Greenamyre J.T. Glutamate and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 1996;12(1):73-94. doi: 10.1007/BF02740748.
 74. Turski L., Bressler K., Rettig K.J., Löschnann P.A., Wachtel H. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature*. 1991;349(6308):414-418. doi: 10.1038/349414a0.
 75. Nikonov V.V., Savickaya I.B. Role of glutamate receptor antagonists (PK-Merz) in the treatment of brain damage. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency medicine*. 2012;5(5). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34092>.

Информация об авторе:

Пилипович Анна Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Институт профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: aapilipovich@mail.ru

Information about the author:

Anna A. Pilipovich, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Nervous Diseases, Institute for Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: aapilipovich@mail.ru