

Особенности клинического течения болезни Паркинсона при отложении железа в базальных ганглиях

А.Б. Буряк^{1,2}, д.м.н. А.Г. Труфанов²

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить взаимосвязь отложения железа в структурах экстрапирамидной системы с особенностями клинической картины у пациентов с различными стадиями болезни Паркинсона (БП).

Материал и методы: в исследование было включено 92 пациента с БП (42 пациента со II стадией по Хен — Яру, 50 человек с III стадией по Хен — Яру). Всем больным выполнялось комплексное клиническое и нейропсихологическое тестирование по следующим шкалам: UPDRS (унифицированная шкала оценки БП Международного общества расстройств движений), FOGQ (шкала застываний), GABS (шкала ходьбы и равновесия), FAB (тест «Батарея лобной дисфункции»), MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), шкала депрессии Бека. Также всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ) на магнитно-резонансном томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла с применением импульсной последовательности SWI. Области интереса: черная субстанция (ЧС), красное ядро, скорлупа, бледный шар (БШ), головка хвостатого ядра (ХЯ), зубчатое ядро. На SWI-изображениях вручную проводилось измерение уровня интенсивности сигнала от каждой изучаемой области.

Результаты исследования: обнаружены статистически значимые различия по шкале UPDRS и ее разделам, шкалам FOGQ, GABS, MMSE и FAB между пациентами с БП II и III стадий по Хен — Яру. Между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия показателей интенсивности сигнала от правой и левой ЧС, правой и левой скорлупы, левого БШ, правого и левого ХЯ. Результаты корреляционного анализа продемонстрировали, что у пациентов со II стадией по Хен — Яру доминировали связи депонирования железа в структурах экстрапирамидной системы с результатами обследования по шкале UPDRS и ее разделам, а у лиц с III стадией заболевания — с результатами по шкалам UPDRS III, FOGQ, GABS, MMSE, FAB и шкале депрессии Бека.

Заключение: нами выявлено стадийное увеличение содержания железа в базальных ганглиях при прогрессировании БП. Выявлены множественные связи отложения железа в структурах экстрапирамидной системы с различными особенностями клинической картины у пациентов как со II стадией, так и с III стадией по Хен — Яру. Совместное применение комплексного клинического и нейропсихологического обследования с МРТ ГМ в режиме SWI позволяет оценить роль железа в патогенезе БП, выявить биомаркеры прогрессирования заболевания и развития его моторных и немоторных проявлений.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, отложение железа, ферроптоз, базальные ганглии, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Буряк А.Б., Труфанов А.Г. Особенности клинического течения болезни Паркинсона при отложении железа в базальных ганглиях. РМЖ. 2022;4:2–6.

ABSTRACT

Parkinson's disease patterns in neurodegeneration with brain iron accumulation

A.B. Buryak^{1,2}, A.G. Trufanov²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Aim: to evaluate the association of iron deposition in the structures of the extrapyramidal system with the clinical picture patterns in patients with various stages of Parkinson's disease (PD).

Patients and Methods: the study included 92 patients with PD (42 patients with stage II according to the Hoehn and Yahr scale, and 50 patients with stage III according to the Hoehn and Yahr scale). All patients underwent comprehensive clinical and neuropsychological testing according to the following scales: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ), Gait and Balance Scale (GABS), Frontal Assessment Battery (FAB), Mini-Mental State Examination (MMSE), Beck's Depression Inventory. Also, all patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the head using the Magnetom Trio A Tim 3.0 Tesla magnetic resonance tomograph with a susceptibility weighted imaging (SWI). ROI: substantia nigra (SN), nucleus ruber (NR), putamen, pale globe (PG), head of the caudate nucleus (CN), dentate body (DB). During SWI, the signal strength from each studied area was manually measured.

Results: statistically significant differences were found in the UPDRS and its sections, FOGQ, GABS, MMSE and FAB, between patients with stage II and III PD according to the Hoehn and Yahr scale. Statistically significant differences in signal strength indicators from the right and left SNs, right and left putamens, left PG, right and left CNs were revealed among the studied groups. Correlation analysis results showed that iron deposition in the structures of the extrapyramidal system with the UPDRS and its sections results predominated in patients with stage II according to the Hoehn and Yahr scale; in patients with stage III — with the UPDRS III, FOGQ, GABS, MMSE, FAB and Beck's Depression Inventory.

Conclusion: *a gradual increase in the brain iron accumulation in the PD progression was revealed. Multiple associations of iron deposition in the structures of the extrapyramidal system with various patterns of the clinical picture were revealed in patients with both stages II and III according to the Hoehn and Yahr scale. The combined use of complex clinical and neuropsychological examination with MRI of the head in SWI mode allows to assess the role of iron in the PD pathogenesis, identify biomarkers of disease progression and the development of its motor and non-motor manifestations.*

Keywords: *Parkinson's disease, iron deposition, ferroptosis, basal ganglia, susceptibility weighted imaging, magnetic resonance imaging.*

For citation: *Buryak A.B., Trufanov A.G. Parkinson's disease patterns in neurodegeneration with brain iron accumulation. RMJ. 2022;4:2–6.*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, сопровождающееся развитием ряда двигательных нарушений, таких как гипокинезия, мышечная ригидность и тремор, а также группы немоторных симптомов [1]. До сих пор как один из ведущих патофизиологических процессов при БП рассматривается патологическое накопление альфа-синуклеина и формирование телец Леви в черной субстанции (ЧС) и других отделах головного мозга (ГМ). Многообразие современных методов исследования позволяет изучить вклад в нейродегенеративный процесс других механизмов, таких как феномен эксайтотоксичности, избыточное отложение железа и окислительный стресс [2–4].

В 2012 г. группой американских ученых был описан новый тип регулируемой клеточной гибели с участием железа, который получил название ферроптоз [5]. Особенности данного процесса являются истощение внутриклеточного глутатиона и уменьшение активности фермента глутатионпероксидазы-4, с последующим развитием перекисного окисления липидов, обусловленного снижением антиоксидантной защиты клеток и накоплением активных форм кислорода. В свою очередь источником свободных радикалов может быть избыточное отложение железа и окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} в ходе реакции Фентона [4, 6].

Ряд современных исследований [4, 7, 8] рассматривают повышенное депонирование железа и ферроптоз как один из механизмов, приводящих к нейродегенерации при БП. В то же время важным вопросом остается выбор методики оценки распределения металла в ГМ, и в частности в структурах экстрапирамидной системы. Возможность неинвазивно *in vivo* изучать характер отложения железа предоставляет магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (susceptibility weighted imaging — SWI), которая с каждым годом все активнее применяется у пациентов с БП и другими заболеваниями нервной системы [9, 10]. В то же время для комплексной оценки клинических проявлений заболевания применяются специализированные шкалы, позволяющие с высокой точностью охарактеризовать разнообразие симптомы БП и степень их выраженности. При совместном применении данных методик с нейровизуализационным обследованием посредством МРТ в режиме SWI появилась возможность изучить взаимосвязь патологического отложения железа в базальных ганглиях и развития моторных и немоторных нарушений у пациентов с БП.

Цель исследования: оценить взаимосвязь отложения железа в структурах экстрапирамидной системы с особенностями клинической картины у пациентов с различными стадиями БП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 92 пациента с диагнозом БП, установленным согласно критериям MDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) [11]. В зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли 42 пациента со II стадией по Хен — Яру, средний возраст которых составил $60,4 \pm 4,5$ года, а продолжительность заболевания — $2,3 \pm 1,2$ года. При этом у 24 (57,1%) больных данной группы на основании клинических данных была установлена смешанная форма заболевания, а у 18 (42,9%) пациентов — акинетико-ригидная. Во 2-ю группу вошли 50 пациентов с III стадией по Хен — Яру, средний возраст — $66,4 \pm 4,7$ года, продолжительность заболевания — $7,8 \pm 5,2$ года, из них 23 (46,0%) человека — со смешанной формой БП, а 27 (54,0%) больных — с акинетико-ригидной.

Всем пациентам выполнялось клиническое и нейропсихологическое обследование по специализированным шкалам, таким как унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (UPDRS), шкала ходьбы и равновесия (GABS), шкала застываний (FOGQ), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), тест «Батарея лобной дисфункции» (FAB), а также шкала депрессии Бека. Затем всем пациентам проводилась МРТ ГМ на МР-томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (SIEMENS, Германия) с применением импульсной последовательности SWI. На полученных аксиальных SWI-изображениях выделялись области интереса, такие как: ЧС, красное ядро (КЯ), бледный шар (БШ), головка хвостатого ядра (ХЯ), скорлупа и зубчатое ядро мозжечка. В проекции каждой изучаемой структуры экстрапирамидной системы при помощи программы SPIN (signal processing in NMR) Software (SpinTechMRI, США) вручную измерялся уровень интенсивности сигнала с получением числовых значений. С учетом особенностей формирования конечных изображений в режиме SWI более низкие показатели сигнала соответствовали более высокому содержанию железа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 12 (StatSoft, США). Количественные показатели представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для выявления статистически значимых различий применялся непараметрический тест Манна — Уитни, а для определения корреляционных связей — критерий Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ групп пациентов с БП II и III стадий по Хен — Яру продемонстрировал статистически значимые различия по результатам обследования по шкале UPDRS, ее разделам UPDRS II, UPDRS III и UPDRS IV, шкалам нарушений ходьбы FOGQ, GABS, а также тестам для оценки когнитивных функций MMSE и FAB (табл. 1).

Таблица 1. Статистически значимые различия исследуемых клинических параметров у пациентов со II и III стадиями БП

Клинические шкалы	II стадия по Хен — Яру	III стадия по Хен — Яру	p
UPDRS	31,00 [22,00; 34,00]	52,00 [45,00; 55,00]	<0,001
UPDRS II	6,00 [5,00; 7,00]	13,00 [11,00; 14,00]	<0,001
UPDRS III	22,00 [17,00; 24,00]	29,00 [28,00; 35,00]	<0,001
UPDRS IV	0,00 [0,00; 0,00]	2,00 [1,00; 5,00]	<0,001
FOGQ	2,00 [1,00; 2,00]	4,00 [3,00; 10,00]	0,001
GABS	3,00 [3,00; 5,00]	15,00 [12,00; 17,00]	<0,001
FAB	18,00 [17,00; 18,00]	15,00 [13,00; 16,00]	<0,001
MMSE	29,00 [28,00; 30,00]	26,00 [25,00; 28,00]	<0,001

У пациентов с III стадией БП были выявлены более высокие баллы по шкале UPDRS и ее разделам, что свидетельствует о большей выраженности клинических симптомов заболевания, как моторных, так и немоторных.

Шкалы GABS и FOGQ позволяют оценить тяжесть нарушений ходьбы, равновесия, а также наличие и выраженность застываний у пациентов с БП. В нашем исследовании обнаружено, что в группе больных с III стадией БП данные расстройства имели заметно более выраженные проявления. Стоит отметить отсутствие застываний у пациентов со II стадией заболевания, что согласуется с общепринятыми представлениями о стадийном прогрессировании клинической симптоматики при БП.

При оценке когнитивных функций исследуемых групп также были выявлены статистически значимые различия. Пациенты с III стадией БП характеризовались более выраженными познавательными расстройствами, в структуру которых входили как нейродинамические, так и регуляторные нарушения. При этом у 13 человек с развернутой стадией заболевания диагностирована деменция, чего не наблюдалось ни у одного обследуемого со II стадией по Хен — Яру.

Согласно результатам сравнительного анализа накопления железа в базальных ганглиях у больных исследуемых групп обнаружены статистически значимые различия показателей интенсивности сигнала от таких структур, как правая и левая ЧС, правая и левая скорлупа, левый БШ, а также правое и левое ХЯ (табл. 2).

Более низкий сигнал на SWI-изображениях отражает более высокое содержание железа, что свидетельствует о преобладании его депонирования практически во всех структурах экстрапирамидной системы у больных с III стадией БП.

Согласно результатам корреляционного анализа у пациентов со II стадией по Хен — Яру были выявлены множественные взаимосвязи отложения железа в базальных ганглиях с данными обследования по шкале UPDRS и ее разделам (табл. 3).

У пациентов с III стадией по Хен — Яру была обнаружена единственная статистически значимая корреляция ($r=-0,57$) накопления железа с результатами обследования по разделу UPDRS III (29,00 [28,00; 35,00]), которую продемонстрировал минимальный уровень сигнала от правого БШ (60,00 [26,00; 92,00]).

Таблица 2. Статистически значимые различия степени отложения железа в областях интереса у пациентов со II и III стадиями БП

Структура	II стадия по Хен — Яру	III стадия по Хен — Яру	p
ЧС справа:			
mean	223,78 [210,89; 239,57]	165,22 [136,20; 185,56]	<0,001
max	309,00 [273,00; 336,00]	263,00 [250,00; 272,00]	0,001
min	139,00 [110,00; 156,00]	81,00 [26,00; 111,00]	0,001
ЧС слева:			
mean	222,83 [212,11; 232,69]	153,71 [135,51; 177,09]	<0,001
max	291,00 [278,00; 336,00]	272,00 [249,00; 290,00]	0,040
min	129,00 [113,00; 138,00]	52,00 [14,00; 103,00]	0,001
Скорлупа справа (min)	114,00 [97,00; 130,00]	67,00 [41,00; 106,00]	0,001
Скорлупа слева:			
mean	216,77 [194,73; 222,11]	188,61 [178,16; 202,90]	0,027
min	95,00 [92,00; 110,00]	67,00 [44,00; 103,00]	0,040
БШ слева (min)	90,00 [79,00; 108,00]	47,00 [20,00; 73,00]	0,001
ХЯ справа (min)	141,00 [129,00; 165,00]	121,00 [106,00; 140,00]	0,035
ХЯ слева (min)	144,00 [113,00; 163,00]	128,00 [102,00; 130,00]	0,045

Таблица 3. Корреляционные связи значений интенсивности сигнала от областей интереса и баллов по шкале UPDRS и ее разделам у пациентов с БП II стадии по Хен — Яру ($p<0,05$)

Область интереса	Уровень интенсивности сигнала	Баллы по шкале	r
Шкала UPDRS			
ЧС слева (max)	291,00 [278,00; 336,00]	31,00 [22,00; 34,00]	-0,69
КЯ слева (min)	123,00 [109,00; 138,00]	31,00 [22,00; 34,00]	-0,70
Раздел UPDRS I (мышление, поведение, настроение)			
КЯ слева (min)	123,00 [109,00; 138,00]	2,00 [1,00; 3,00]	-0,67
Раздел UPDRS II (способность вести повседневную деятельность)			
ЧС слева (max)	291,00 [278,00; 336,00]	6,00 [5,00; 7,00]	-0,82
ЧС слева (min)	129,00 [113,00; 138,00]	6,00 [5,00; 7,00]	-0,68
КЯ справа (max)	292,00 [263,00; 313,00]	6,00 [5,00; 7,00]	-0,65
БШ справа (min)	86,00 [58,00; 95,00]	6,00 [5,00; 7,00]	-0,66
Раздел UPDRS III (оценка моторных функций)			
ЧС слева (max)	291,00 [278,00; 336,00]	22,00 [17,00; 24,00]	-0,72

При анализе корреляционных связей между результатами клинической оценки расстройств ходьбы по шкалам GABS и FOGQ и накоплением железа в структурах экстрапирамидной системы была выявлена единственная связь ($r=-0,86$) уровня интенсивности сигнала от левого БШ min (90,00 [79,00; 108,00]) и баллов по шкале FOGQ (2,00 [1,00; 2,00]) у пациентов со II стадией по Хен — Яру. В то же время статистически значимых корреляций со шкалой нарушения ходьбы и равновесия у данной группы обследованных обнаружено не было.

Таблица 4. Корреляционные связи значений интенсивности сигнала от областей интереса и баллов по шкалам FOGQ и GABS у пациентов с БП III стадии по Хен — Яру ($p < 0,05$)

Область интереса	Уровень интенсивности сигнала	Баллы по шкале	r
Шкала FOGQ			
Скорлупа слева (min)	67,00 [44,00; 103,00]	4,00 [3,00; 10,00]	-0,53
Шкала GABS			
ЧС справа (mean)	165,22 [136,20; 185,56]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,54
ЧС слева (mean)	153,71 [135,51; 177,09]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,53
ЧС слева (max)	272,00 [249,00; 290,00]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,56
Скорлупа справа (mean)	188,74 [168,93; 209,56]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,54
Скорлупа слева (min)	67,00 [44,00; 103,00]	15,00 [12,00; 17,00]	-0,56

У пациентов с III стадией БП единственной структурой, которая продемонстрировала значимую корреляцию с баллами по шкале FOGQ, оказалась левая скорлупа. В то же время оценка по шкале GABS имела множество статистически значимых связей с накоплением железа в базальных ганглиях (табл. 4).

Корреляционный анализ уровня интенсивности сигнала от структур экстрапирамидной системы и результатов оценки когнитивных функций у пациентов со II стадией по Хен — Яру продемонстрировал влияние накопления железа в правом БШ на развитие познавательных расстройств (табл. 5).

У пациентов с III стадией БП нами было выявлено значительное большее влияние избыточного депонирования железа в структурах экстрапирамидной системы на развитие когнитивных нарушений (см. табл. 5).

В проведенном нами исследовании не было установлено статистически значимых корреляционных связей значений интенсивности сигнала от изучаемых областей и результатов обследования по шкале депрессии Бека у пациентов со II стадией БП. При этом у пациентов с III стадией БП была обнаружена взаимосвязь ($r = -0,62$) развития депрессии с накоплением железа (282,00 [268,00; 290,00]) в левом ХЯ max (11,00 [6,00; 19,00]).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно гипотезе Н. Braak et al. [2] отложение альфа-синуклеина при БП носит стадийный характер, последовательно вовлекая в патологический процесс множество различных структур ГМ. В то же время клиническое течение заболевания также характеризуется последовательным прохождением через несколько стадий, каждая из которых имеет свои особенности. В нашем исследовании пациенты с III стадией БП характеризовались более тяжелыми моторными и немоторными нарушениями, что нашло отражение в результатах комплексного клиничко-нейропсихологического обследования. Кроме того, у данной группы пациентов было

Таблица 5. Корреляционные связи значений интенсивности сигнала от областей интереса и баллов по шкалам MMSE и FAB у пациентов с БП II и III стадий по Хен — Яру ($p < 0,05$)

Область интереса	Уровень интенсивности сигнала	Баллы по шкале	r
Шкала MMSE			
II стадия БП			
БШ справа (min)	86,00 [58,00; 95,00]	29,00 [28,00; 30,00]	0,64
III стадия БП			
КЯ слева (mean)	196,88 [191,61; 207,74]	26,00 [25,00; 28,00]	0,63
Скорлупа слева (max)	294,00 [277,00; 314,00]	26,00 [25,00; 28,00]	0,60
Шкала FAB			
II стадия БП			
БШ справа (mean)	182,01 [173,26; 193,54]	18,00 [17,00; 18,00]	0,64
III стадия БП			
ЧС справа (mean)	165,22 [136,20; 185,56]	15,00 [13,00; 16,00]	0,65
ЧС справа (min)	81,00 [26,00; 111,00]	15,00 [13,00; 16,00]	0,50
КЯ слева (mean)	196,88 [191,61; 207,74]	15,00 [13,00; 16,00]	0,64
Скорлупа справа (min)	67,00 [41,00; 106,00]	15,00 [13,00; 16,00]	0,57
Скорлупа слева (max)	294,00 [277,00; 314,00]	15,00 [13,00; 16,00]	0,53

обнаружено более высокое содержание железа в ЧС, скорлупе, БШ и ХЯ, чем у пациентов со II стадией по Хен — Яру. Исходя из этого, можно сделать предположение, что процесс развития заболевания и эволюция клинической картины сопровождаются накоплением металла в базальных ганглиях и, возможно, являются отчасти и его следствием. Для определения связи депонирования железа в конкретных структурах экстрапирамидной системы с отдельными симптомами и синдромами БП был проведен корреляционный анализ, который продемонстрировал множество статистически значимых связей.

Так как дегенерация нейронов компактной части ЧС, по современным представлениям, занимает центральное место в теории патогенеза БП, то взаимосвязь накопления железа в данной структуре среднего мозга с тяжестью моторных и некоторых немоторных проявлений заболевания весьма закономерна и может объясняться развитием ферроптоза и окислительного стресса в дофаминпродуцирующих клетках. Уровень интенсивности сигнала от ЧС продемонстрировал статистически значимые корреляционные связи со шкалой UPDRS, разделами UPDRS II, UPDRS III у пациентов со II стадией БП и шкалами GABS и FAB у обследуемых с III стадией по Хен — Яру. Однако нами были обнаружены взаимосвязи, требующие углубленного анализа в силу своей неочевидности. Например, с накоплением железа в КЯ оказались взаимосвязаны не только клинические проявления БП, оцениваемые

по шкале UPDRS и ее разделам у пациентов со II стадией по Хен — Яру, но и когнитивные нарушения у лиц с III стадией заболевания. Если представление об участии КЯ в формировании двигательных актов уже является общепринятым, то их возможный вклад в осуществление сенсорных, познавательных и психических функций за счет обширных связей с префронтальной, поясной и инсулярной корой изучается только сегодня [12, 13].

Помимо ЧС с выраженностью нарушений ходьбы и застываниями у пациентов с III стадией БП были связаны отложения железа в скорлупе. Данные структуры экстрапирамидной системы находятся в тесном физиологическом взаимодействии посредством nigrostriарного дофаминергического пути, который обеспечивает достижение дофамином дофаминовых рецепторов, экспрессирующихся на поверхности нейронов стриатума [14]. Дегенерация nigrostriарного тракта и снижение уровня нейромедиатора лежат в основе патогенеза БП и являются причиной развития двигательных проявлений заболевания. Возможно, именно прогрессирующее накопление железа в ЧС и скорлупе с последующим ферроптозом и гибелью вовлеченных нейронов вносит существенный вклад в формирование нарушений ходьбы у пациентов с развернутой клинической картиной БП.

Депрессия является одним из аффективных расстройств, характерных для БП, причем ее развитие может происходить еще во время продромального периода и на много лет опережать дебют двигательных проявлений заболевания [15–17]. В нашем исследовании была обнаружена статистически значимая связь накопления железа в левом ХЯ с результатами обследования по шкале депрессии Бека у пациентов с III стадией по Хен — Яру, что можно объяснить тесными взаимосвязями стриатума с различными отделами ГМ, включая лимбическую систему [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования обнаружено стадийное увеличение накопления железа в структурах экстрапирамидной системы при прогрессировании БП. Выявлены множественные связи отложения изучаемого металла в базальных ганглиях с различными особенностями клинической картины у пациентов как со II, так и с III стадией по Хен — Яру. Совместное применение комплексного клинического и нейропсихологического обследования с МРТ ГМ в режиме SWI позволяет оценить роль железа в патогенезе БП, выявить биомаркеры прогрессирования заболевания и развития его моторных и немоторных проявлений. Дальнейшее изучение данной проблемы позволит разработать новые методы диагностики заболевания и его осложнений,

а в перспективе и новые методы лечения, направленные на препятствование избыточному отложению железа и ингибирование ферроптоза в нейронах экстрапирамидной системы.

Литература

- Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108.
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- Fayyad M., Salim S., Majbour N. et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein. *J Neurochem.* 2019;150(5):626–636. DOI: 10.1111/jnc.14809.
- Mahoney-Sánchez L., Bouchaoui H., Ayton S. et al. Ferroptosis and its potential role in the pathophysiology of Parkinson's Disease. *Prog Neurobiol.* 2021;196:101890. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101890.
- Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- Li J., Cao F., Yin H.L. et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis.* 2020;11(2):88. DOI: 10.1038/s41419-020-2298-2.
- Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2018;3:68–78. [Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Trufanov A.G. Cerebral disorders of iron metabolism as a basis for the development and progression of neurodegenerative diseases. *Bulletin of the Russian Military medical academy.* 2018;3:68–78 (in Russ.). DOI: 10.32863/1682-7392-2018-3-63-68-77.
- Han C., Liu Y., Dai R. et al. Ferroptosis and Its Potential Role in Human Diseases. *Front Pharmacol.* 2020;11:239. DOI: 10.3389/fphar.2020.00239.
- Pyatigorskaya N., Sanz-Morère C.B., Gaurav R. et al. Iron Imaging as a Diagnostic Tool for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:366. DOI: 10.3389/fneur.2020.00366.
- Aker L., Abandeh L., Abdelhady M. et al. Susceptibility-weighted Imaging in Neuroradiology: Practical Imaging Principles, Pearls and Pitfalls. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2021;8:S0363–0188. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2021.05.001.
- Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424.
- Cacciola A., Milardi D., Basile G.A. et al. The cortico-rubral and cerebello-rubral pathways are topographically organized within the human red nucleus. *Sci Rep.* 2019;9(1):12117. DOI: 10.1038/s41598-019-48164-7.
- Basile G.A., Quartu M., Bertino S. et al. Red nucleus structure and function: from anatomy to clinical neurosciences. *Brain Struct Funct.* 2021;226(1):69–91. DOI: 10.1007/s00429-020-02171-x.
- Mishra A., Singh S., Shukla S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci.* 2018;12:1179069518779829. DOI: 10.1177/1179069518779829.
- Милюхина И.В. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):93–99. [Milyukhina I.V. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(2):93–99 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(5):46–52. [Nodel M.R., Yakhno N.N. On the heterogeneity of depression in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):46–52 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-46-52.
- Кочоев Г.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Оценка критериев MDS, предложенных для установления продромальной стадии болезни Паркинсона, у пациентов с клинически диагностированным заболеванием. *Нервные болезни.* 2021;2:30–34. [Kotsoev G.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Evaluation of the MDS criteria proposed for establishing prodromal stage of Parkinson's disease in patients with clinically diagnosed disease. *Nervous diseases.* 2021;2:30–34 (in Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12323.
- Floresco S.B. Dopaminergic regulation of limbic-striatal interplay. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32(6):400–411.