

Обзоры

УДК 616.858:612.83

**Экстранигральная патология и нейродегенерация
спинного мозга при болезни Паркинсона****В. А. Княрян***Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/1**Ключевые слова:* болезнь Паркинсона, спинной мозг, нейродегенерация

Современная концепция развития болезни Паркинсона (БП) основана на теории стадийного формирования и проявления симптомов (теория Браака). Согласно этой теории, дегенеративные изменения, происходящие в дискретных отделах центральной и периферической нервной системы, вызывают последовательное развитие премоторных и моторных симптомов. Моторные дисфункции, как правило, формируются в течение десятилетий и клинически проявляются в пожилом возрасте, тогда как характерные для БП функциональные отклонения немоторного характера (автономные, вегетативные, нейропсихиатрические, сенсорные) отмечаются уже на ранних стадиях развития болезни. Причина такой комплексной патологии заключается в том, что нейродегенерации подвергаются многие дискретно расположенные нейрональные ядра. В центральной нервной системе (ЦНС) вырождаются и гибнут не только проекционные нигральные нейроны, но и те, которые расположены в экстранигральных участках, нейробиологическая роль которых относительно мало изучена при БП. В обзоре представлены результаты гистопатологических, патологоанатомических клинических и лабораторных исследований, свидетельствующие о вовлечении спинного мозга, отдаленного экстранигрального участка, в процессы БП.

Болезнь Паркинсона

БП – это комплексное хроническое заболевание ЦНС, характерное для лиц старшего возраста. По числу нейродегенеративных расстройств мозга БП занимает второе место после болезни Альцгеймера [12]. Согласно данным Европейской Ассоциации БП, в наиболее густонаселенных странах мира было зарегистрировано до 6,3 млн человек с диагнозом БП, а

к 2030 году это число может возрасти до 9,3 млн [1, 15]. БП прогрессирует медленно, иногда в течение десятилетий, существенно ухудшая качество жизни человека. Болезнь относится к категории двигательных расстройств и сопровождается прогрессирующим ухудшением контроля и регуляции инициации произвольных движений. Характерными признаками БП являются тремор частей тела в состоянии покоя, повышение тонуса и уменьшение гибкости мышц (ригидность), замедленность движений (брадикинезия, акинезия), нарушение поддержания равновесия тела, или постуральная неустойчивость [17, 38, 42]. Основными причинами двигательных расстройств являются нейродегенеративные изменения в nigrostriatной системе, где происходит вырождение нейромеланин-содержащих дофаминергических нейронов в области А9 черной субстанции среднего мозга (substantia nigra pars compacta, SNpc) [19, 53], снижение уровня дофамина, ведущее к редукции дофаминергической нейротрансмиссии в хвостатом ядре полосатого тела (caudate nucleus of corpus striatum) [16, 23, 25]. В поврежденных дофаминергических нейронах были обнаружены тельца и нейриты Леви, состоящие из агрегированных молекул фибриллярного белка альфа-синуклеина, что считается гистопатологическим маркером БП [22, 52]. Большинство случаев БП относится к спорадической форме (сБП), когда причины болезни не выявлены; относительно меньшая часть случаев бывает вызвана мутациями в специфических генах [11]. Эпидемиологические исследования показали, что сБП может развиваться у лиц с генетической предрасположенностью; особенно распространенными считаются случаи, спровоцированные факторами риска окружающей среды, производственными сельскохозяйственными ядами – пестицидами (ротенон, паракват) [44, 51]. Токсичность этих ядов обусловлена их способностью индуцировать оксидативный стресс с развитием митохондриальной дисфункции, вызывать образование и накопление агрегатов альфа-синуклеина в нигральных нейронах *in vivo* и *in vitro* [3, 40, 41, 44].

Несмотря на многолетние попытки, направленные на изыскание терапевтических средств, сдерживающих или замедляющих развитие БП, болезнь считается неизлечимой. Основным лекарственным препаратом остается так называемый “золотой стандарт”, предшественник дофамина – L-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА), который оказывает кратковременное симптоматическое действие, а при длительном применении вызывает осложнения в виде моторных флуктуаций и побочных расстройств [24, 35].

Концепция нигральной и экстранигральной патологии

Комплексная патология БП имеет разнообразные проявления, как во времени, так и по характеру расстройств, которые усугубляются под

влиянием побочных эффектов дофамин-поддерживающей терапии [29]. Общая картина БП подобна вершине айсберга, патофизиология отражает комплексные нейродегенеративные изменения, происходящие в глубоких структурах центральной и периферической нервной системы, сопровождающиеся формированием телец Леви и нарастанием аксональной патологии [36]. Наряду с моторными дисфункциями, проявляющимися на более поздних стадиях, автономные, вегетативные, сенсорные и нейропсихиатрические функциональные расстройства обозначаются уже на ранних стадиях развития БП. Столь разнообразные отклонения обусловлены прогрессирующими биохимическими и дегенеративными изменениями во множественных ядрах нервной системы. Топография вырождающихся нейронов в дискретных отделах ЦНС соответствует местам скопления телец Леви или положительной иммунореактивности на альфа-синуклеин [27, 28]. Поэтому формирование телец Леви можно рассматривать в качестве маркеров нейродегенеративных процессов как в ЦНС, так и в ее автономных отделах. Выявление же иммунореактивности на альфа-синуклеин в ядрах центральной, периферической и автономной нервной системы позволяет установить патофизиологическую связь между функциональными расстройствами и соответствующими отделами нервной системы на разных стадиях развития БП [28]. За пределами черной субстанции тельца Леви были обнаружены в нейронах миндалевидного тела (amygdala), обонятельной луковицы (olfactory bulb), голубого пятна (locus coeruleus), таламуса, гипоталамуса, базальном ядре Мейнерта, дорсальном ядре блуждающего нерва (dorsal motor vagal nucleus), в нейронах симпатической, парасимпатической и энтеральной нервной системы, в C1 и C2 нейронах продолговатого мозга [21, 26, 56].

Для объяснения комплексных отклонений при БП было введено понятие “экстранигральной” патологии [20]. Позднее стадийное формирование и аккумуляция агрегированных молекул альфа-синуклеина в ассоциации с характерными дисфункциями легли в основу концепции о нигральной и экстранигральной патологии сБП, разработанной доктором Брааком и его группой [5-7, 10, 37]. Согласно данной концепции последовательное развитие немоторных и моторных симптомов происходит вследствие патологических изменений в соответствующих отделах ЦНС, которые каудально распространяются в область ствола мозга и черной субстанции [7]. Морфологические и функциональные изменения затрагивают дискретные группы проекционных нейронов, охватывая как дофаминергические нейроны черной субстанции, так и глутамат-, ГАМК-, серотонин-, холин- и адренергические нейроны центральной и периферической нервной системы. В этот избирательный процесс вовлекаются определенные нервные ядра независимо от их нейротрансмиттерной функции [9, 10]. Концепция нигральной и экстранигральной патологии, с учетом теории стадийности Браака, существенно изменила критерии диаг-

ностики и терапии БП [7, 46]. Клиническими наблюдениями была выявлена причинно-следственная связь между дисфункцией множественных ядер периферической автономной нервной системы и ранними немоторными симптомами паркинсонизма. Однако некоторые авторы считают, что вопрос о каудально-ростральной прогрессии альфа-синуклеинопатии требует более убедительных доказательств [30]. Кроме того, в теории Браака были подмечены упущения: в числе прочих отмечалось игнорирование спинного мозга как важной составляющей в цепи нейродегенеративных процессов, сопровождающих развитие БП [14, 37]. Между тем, в ходе патологоанатомических исследований, проведенных группой Браака, в спинном мозге больных БП были выявлены признаки аксональной дегенерации [13].

Спинной мозг и болезнь Паркинсона

Роль спинного мозга в процессах развития, распространения и симптоматики БП обусловлена его нейробиологией [18]. Анатомически связанный с головным мозгом пирамидальными, базально-ганглионарными и мозжечковыми трактами, нисходящими и восходящими волокнами спинной мозг осуществляет жизненно важные нейрофизиологические функции – проведение импульсов от высших моторных систем головного мозга к периферической нервной системе и их передачу на органы и системы. Спинной мозг завершает общий путь интеграции импульсов, контролирующих двигательные функции, инициацию шага и рефлекторную регуляцию движения мышц. Системы, контролирующие походку и автономные функции, непосредственно интегрированы с моторными ядрами мозгового ствола и спинным мозгом, а патологические изменения в них приводят к соответствующим функциональным нарушениям. Так, при патологии нисходящих путей мозговых ножек мостового ядра (pedunculopontine nucleus, PPN) наблюдается характерная для БП замораживающая походка; а стимуляция PPN восстанавливает нормальную физиологию спинальных рефлексов и была предложена в качестве экспериментальной терапии при замораживающей походке [43]. Есть мнение, что автономные ядра спинного мозга вместе с периферической автономной нервной системой являются теми уязвимыми участками, которые поражаются вслед за медуллярными структурами и обонятельным нервом (olfactory nerve) [4]. Разрушение спинальных ядер периферической и автономной нервной системы на ранних стадиях БП может стать причиной нарушений регуляции ортостатической гипотензии и исполнительных функций (дисавтономия, ортостатическая гипотензия, половая дисфункция и др.) [45]. Изменениям подвергаются висцеральные эфферентные спинномозговые мотонейроны, что отражается на автономных симптомах; распространение же нейродегенерации в область дорсаль-

ного рога спинного мозга ставит вопрос об этиологии сенсорных отклонений при БП [18].

Признаки нейродегенерации спинного мозга

Процессы нейродегенерации в спинном мозге при БП сопровождаются морфологическими изменениями, присутствием в нейронах альфа-синуклеиновых включений и вплоть до утраты нейронов. Значительная потеря нейронов происходит в латеральном промежуточном ядре на уровне верхних и нижних грудных сегментов (intermediolateral nucleus, T2, T9) [57]. При инцидентной деменции с тельцами Леви (ДТЛ) альфа-синуклеиновые включения обнаруживаются в клетках латерального промежуточного ядра вдоль грудных и верхних поясничных сегментов позвоночника (T1-L2); изменения в расположенных здесь телах симпатических преганглионарных автономных нейронов, иннервирующих мышцы и конечности, являются причиной автономных дисфункций [32]. Описаны случаи наложения БП с патологией спинномозговых мотонейронов [31]. При БП и ДТЛ аномальная фосфорилированная форма альфа-синуклеина больше и чаще встречается в спинном мозге, затем в периферических отделах нервной системы (paraspinal sympathetic ganglia, vagus nerve), желудочно-кишечном тракте и эндокринных органах [2]. Положительная иммунореактивность на альфа-синуклеин присутствует в проекционных нейронах Ламины 1 спинного мозга, ассоциируясь с болевыми сигналами БП [8].

При аутосомальной ювенильной форме БП, вызванной мутацией PARK2 гена, в нейронах поясничного отдела спинного мозга происходят гистопатологические изменения, такие как вздутие проксимальных аксонов (сфероиды), перинуклеарный хроматолиз, эозинофильные включения, напоминающие тельца Леви с положительной иммунореактивностью на альфа-синуклеин; при этом нейроны переднего рога шейного, грудного и сакрального отделов сохраняют нормальную морфологию [50].

Морфологические изменения спинного мозга (вспучивание нейрональных аксонов, сомальные хроматолитические изменения, конденсация ядер) наблюдаются у трансгенных мышей с мутацией Ala53T гена альфа-синуклеина, характерной для аутосомальной доминантной семейной формы БП (Ala53->Thr; Ala30->Pro) [39]. Как отмечают авторы, чрезмерная экспрессия Ala53T альфа-синуклеина вызывает сильнейшие двигательные нарушения и паралич, вероятно вследствие нейро-аксональной дегенерации и синуклеинопатии спинного мозга. В цитоплазме спинномозговых мотонейронов были обнаружены сфероидные эозинофильные включения, схожие с тельцами Леви, содержащие альфа- и нитрированный синуклеин; до 75% мотонейронов спинного мозга Ala53T мышей были разрушены, а активность митохондриального комплекса IV существенно понижена.

Признаки вырождения и апоптоза были замечены также в популяции нейронов передних рогов спинного мозга.

Стереологический анализ показал, что при нейротоксин-индуцированном экспериментальном паркинсонизме в спинном мозге утрачивается около 30% мотонейронов [54, 55]. Это подтверждают наши собственные исследования, согласно которым признаки нейродегенерации присутствуют в образцах спинного мозга *postmortem*, а также в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo* [34, 47- 49]. Нами было показано, что кальпаин, Ca^{2+} -зависимая протеаза, играет ключевую роль в инициации каскада внутриклеточных процессов, ведущих к вырождению и гибели нейронов спинного мозга.

Вышеизложенное означает, что спинной мозг является дополнительной терапевтической мишенью для нейропротекторных препаратов, способных сдерживать распространение БП и смягчать ее симптомы. Важным условием при этом является правильный подбор экспериментальных моделей, позволяющих параллельно изучать процессы нейродегенерации как в головном (нигростриатум), так и спинном мозге [33]. Тем не менее, следует подчеркнуть, что нейробиологическая роль спинного мозга при БП все еще мало изучена. Открытыми остаются вопросы, связанные с характерными для БП комплексными функциональными отклонениями (моторные, автономные, сенсорные), которые ассоциируются с деятельностью спинного мозга.

Поступила 17.06.16

Էքստրանիգրալ պաթոլոգիան և ողնուղեղի նեյրոդեգեներացիան Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ

Վ. Հ. Քնարյան

Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) զարգացման արդի պատկերացման համաձայն հիվանդության ախտանշանները աստիճանաբար են կազմավորվում և դրսևորվում (Բրաքի տեսություն): Դրա համաձայն, կենտրոնական և պերիֆերիկ նյարդային համակարգում տեղի ունեցող դեգեներատիվ փոփոխությունները առաջացնում են ՊՀ-ը բնորոշ նախաշարժողական և շարժողական ախտանշաններ: Շարժողական ախտանշանները սովորաբար կազմավորվում և կլինիկապես ի հայտ են գալիս տարեց հասակում, մինչդեռ ոչ շարժողական բնույթի ֆունկցիոնալ խանգարումները (ավտոնոմ, նյարդահոգեբանական, զգայական) նկատելի են դեռևս հիվանդության զարգացման վաղ շրջանում: Նման բարդ պաթոլոգիայի պատճառն այն է, որ դե-

գեներացիայի են ենթարկվում բազմատեսակ տարանջատ նեյրոններ: Կենտրոնական նյարդային համակարգում փոփոխվում և մահանում են ոչ միայն սև մարմնի արտաձիգ նեյրոնները, այլ նաև սև մարմնից դուրս գտնվող նեյրոնները: Սակայն վերջինների նյարդակենսաբանական դերը ՊՀ-ի զարգացման մեջ համեմատաբար քիչ է ուսումնասիրված և լիովին հասկանալի չէ:

Կլինիկական և լաբորատոր հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ողնուղեղը նույնպես ներգրավվում է ՊՀ-ի մեջ: Հոդվածում ներկայացված են այն տվյալները, որոնք վկայում են ՊՀ-ի ժամանակ ողնուղեղում տեղի ունեցող նեյրոդեգեներատիվ պրոցեսների մասին:

Extranigral pathology and spinal cord neurodegeneration at Parkinson's disease

V.H. Knaryan

The current concept of developing Parkinson's disease (PD) follows the theory of staging in formation and manifestation of symptoms (Braak's theory). According to this theory, the degenerative alterations that occur in discrete regions of the central and peripheral nervous system cause premotor and motor symptoms, associated with PD. Motor dysfunctions are formed over the decades and often clinically appear at older ages, however, the peculiar to PD non-motor functional disorders (autonomous, neuropsychiatric, and sensory) are observed in the early stages of the disease. The reason for such complex pathology is that multiple discrete neuronal nuclei undergo neurodegenerative changes; in the central nervous system there degenerate and die not only nigral projection neurons, but also those located in extra-nigral sites. Nevertheless, the neurobiological role of the extra-nigral neurodegenerative processes related to PD pathology are less investigated and poorly understood. Growing data from clinical and laboratory studies indicate that spinal cord, an extra-nigral site in CNS, is also implicated in PD. The signs of neurodegenerative processes that occur in spinal cord in PD are presented in this review.

Литература

1. *Baker M.G., Graham L.* The journey: Parkinson's disease. *BMJ*, 2004, 329(7466), p. 611-614.
2. *Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I., Vedders L., Lue L., White Iii C.L., Akiyama H., Caviness J.N., Shill H.A., Sabbagh M.N., Walker D.G.* Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. Arizona Parkinson's Disease Consortium. *Acta Neuropathol.*, 2010, 119 (6), p. 689-702.

3. *Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M. Panov A.V., Greenamyre T.J.* Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*, 2000, 3 (12), p. 1301-1306.
4. *Bloch A., Probst A., Bissig H., Adams H., Tolnay M.* Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2006, 32, p. 284-295.
5. *Braak H., Braak E., Yilmazer D., Schultz C., de Vos R.A., Jansen E.N.* Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.*, 1995, Suppl. 46, p. 15-31.
6. *Braak H., Braak E.* Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 2000, 247 (Suppl. 2), p. II3-II10.
7. *Braak H., Del Tredici K., Rub 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, p. 197-211.
8. *Braak H., Sastre M., Bohl J.R., de Vos R.A., Del Tredici K.* Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.*, 2007, 113, p. 421-429.
9. *Braak H., Del Tredici K.* Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp. Neurol.*, 2008, 212(1), p. 226-229.
10. *Braak H., Del Tredici K.* Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.*, 2009, 201, p. 1-119.
11. *Dawson T.M., Dawson V.L.* Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Clin. Invest.*, 2002, 111, p. 145-151.
12. *de Lau L.M., Breteler M.M.* Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2006, 5, p. 525-535.
13. *Del Tredici K., Braak H.* Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 2012, 124, p. 643-664.
14. *Dickson D.W., Braak H., Duda J.E., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday G.M., Hardy J., Leverenz J.B., Del Tredici K., Wszolek Z.K., Litvan I.* Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, p. 1150-1157.
15. *Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M.* Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 2007, 68, 5, p. 384-386.
16. *Ehringer H., Hornykiewicz O.* Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in human brain: Their behaviour in extrapyramidal system diseases. (In German) *Klin. Wochenschr.* 1960, 38, p. 1236-1239. Republished in English translation in *Parkinsonism Related Disorders*, 1998; 4, p. 53-57.
17. *Fahn S.* Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2003, 991, p. 1-14.
18. *Ferrucci M., Biagioni F., Vivacqua G., Busceti C.L., Bartalucci A., Soldani P., D'Este L., Fumagalli L., Fornai F.* The neurobiology of the spinal cord in experimental parkinsonism and Parkinson's disease. *Arch. Ital. Biol.*, 2013, 151(4), p. 219-234.
19. *Forno L.S., Alvord E.C. Jr.* Depigmentation in the nerve cells of the substantia nigra and locus ceruleus in Parkinsonism. *Adv. Neurol.*, 1974, 5, p. 195-202.
20. *Forno L.S.* The Lewy body in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1987, 45, p. 35-43.
21. *Gai W.P., Geffen L.B., Denoroy L., Blessing W.W.* Loss of C1 and C3 epinephrine-synthesizing neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 1993, 33(4), p. 357-367.
22. *Goedert M., Spillantini M.G., Del Tredici K., Braak H.* 100 years of Lewy pathology., *Nature reviews/ Neurology*, 2013, 9, p. 13-24.
23. *Hornykiewicz O.* Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18(2), p. 925-964.
24. *Hornykiewicz O.* Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov. Disord.*, 2002, 17, p. 502-508.

25. *Hornykiewicz O.* Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. *Neurodegener. Dis.*, 2008, 5, p. 114–117.
26. *Jellinger K.A.* Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol. Chem. Neuropathol.*, 1991, 14, p. 153–197.
27. *Jellinger K.A.* Post mortem studies in Parkinson's disease—is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J. Neural. Transm.*, 1999, Suppl. 56, p. 1–29.
28. *Jellinger K.A.* Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J. Neurol.*, 2009, 256 (Suppl 3):S270–S279.
29. *Jenner P.* Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008, 9(9), p. 665–677.
30. *Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K.* Controversis over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 2008, 116(1), p. 125–128.
31. *Klos K.J., Josephs K.A., Parisi J.E., Dickson D.W.* Alpha-synuclein immunohistochemistry in two cases of co-occurring idiopathic Parkinson's disease and motor neuron disease. *Mov. Disord.*, 2005, 20, p. 1515–1520.
32. *Klos K.J., Ahlskog J.E., Josephs K.A., Apaydin H., Parisi J.E., Boeve B.F., DeLucia M.W., Dickson D.W.* Alpha-synuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals. *Neurology*, 2006, 66, p. 1100–1102.
33. *Knaryan V.H., Samantaray S., Le Gal C., Ray S.K., Banik N.L.* Tracking extranigral degeneration in animal models of Parkinsonism: Quest for effective therapeutic strategies. *J. Neurochem.*, 2011, 118, p. 326–338.
34. *Knaryan V.H., Samantaray S., Park S., Azuma M., Inoue J., Banik N.L.* SNJ-1945, a calpain inhibitor, protects SH-SY5Y cells against MPP⁺ and rotenone. *J. Neurochem.*, 2014, 130(2), p. 280–290.
35. *Koller W.C., Hubble J.P.* Levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 1990, 40 (10 Suppl 3): suppl 40-7; discussion, p. 47–49.
36. *Langston J.W.* The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann. Neurol.*, 2006, 59, p. 591–596.
37. *Lim S., Fox S., Lang A.* Overview of the extranigral aspects of Parkinson Disease. *Arch. Neurol.*, 2009, 66, p. 167–172.
38. *Marsden C.D.* The pathophysiology of movement disorders. *Neurol. Clin.*, 1984, 2, p. 435–459.
39. *Martin L.J., Pan Y., Price A.C., Sterling W., Copeland N.G., Jenkins N.A., Price D.L., Lee M.K.* Parkinson's disease alphasynuclein transgenic mice develop neuronal mitochondrial degeneration and cell death. *J. Neurosci.*, 2006, 26, p. 41–50.
40. *Mizuno Y., Ohta S., Tanaka M., Takamiya S., Suzuki K., Sato T., Oya H., Ozawa T., Kagawa Y.* Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 163, p. 1450–1455.
41. *Mizuno Y., Hattori N., Kubo S., Sato S., Nishioka K., Hatano T., Tomiyama H., Funayama M., Machida Y., Mochizuki H.* Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2008, 27, 363 (1500), p. 2215–2227.
42. *Parkinson J.* An essay on the shaking palsy. 1817. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2002, Spring;14(2):223–36; discussion 222.
43. *Pahapill P.A., Lozano A.M.* The pedunculo pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, 2000, 123 (Pt 9), p. 1767–1783.
44. *Pan-Montojo F., Reichmann H.* Considerations on the role of environmental toxins in idiopathic Parkinson's disease pathophysiology. *Transl. Neurodegener.*, 2014, 3:10.
45. *Probst A., Bloch A., Tolnay M.* New insights into the pathology of Parkinson's disease: does the peripheral autonomic system become central? *Eur. J. Neurol.*, 2008, 15(Suppl 1), p. 1–4.
46. *Przuntek H., Müller T., Riederer P.* Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J. Neural. Transm.*, 2004, 111(2), p. 201–216.

-
47. Samantaray S., Butler J.T., Ray S.K., Banik N.L. Extranigral neurodegeneration in Parkinson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008, 1139, p. 331-336.
 48. Samantaray S., Knaryan V.H., Shields D.C., Banik N.L. Critical role of calpain in spinal cord degeneration in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 2013, 127(6), p. 880-890.
 49. Samantaray S., Knaryan V.H., Shields D.C., Cox A.A., Haque A., Banik N.L. Inhibition of calpain activation protects MPTP-induced nigral and spinal cord neurodegeneration, reduces inflammation, and improves gait dynamics in mice. *Mol. Neurobiol.*, 2015, 52(2), p. 1054-1066.
 50. Sasaki S., Shirata A., Yamane K., Iwata M. Involvement of spinal motor neurons in parkin-positive autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Neuropathology*, 2008, 28, p. 74-80.
 51. Semchuk K.M., Love E.J., Lee R.G. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*, 1992, 42, p. 1328-1335.
 52. Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Jakes R., Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997, 388, p. 839-840.
 53. Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Thesis, University of Paris (1919).
 54. Vivacqua G., Casini A., Vaccaro R., Salvi E.P., Pasquali L., Fornai F., Yu S., D'Este L. Spinal cord and parkinsonism: neuromorphological evidences in humans and experimental studies. *J. Chem. Neuroanat.*, 2011, 42(4), p. 327-340.
 55. Vivacqua G., Biagioni F., Yu S., Casini A., Bucci D., D'Este L., Fornai F. Loss of spinal motor neurons and alteration of alpha-synuclein immunostaining in MPTP induced Parkinsonism in mice. *J. Chem. Neuroanat.*, 2012, 44(2), p. 76-85.
 56. Wakabayashi K., Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol.*, 1997, 38, Suppl. 2, p. 2-7.
 57. Wakabayashi K., Takahashi H. The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 1997, 94, p. 287-289.