

УДК 616.858

ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© 2019 г. ^{1,2}О. И. Куликова, ¹Т. Н. Федорова, ²В. И. Кузнецов, ²В. С. Орлова¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное мультифакториальное заболевание, характеризующееся селективной потерей дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции. Потенциальными факторами риска возникновения болезни являются воздействие токсичных веществ из окружающей среды, процессы старения и генетические мутации. При этом на долю генетически детерминированного паркинсонизма приходится 5–15 % случаев. В связи с этим оценка роли средовых факторов в развитии нейродегенеративного процесса при БП приобретает особую значимость. Однако в большинстве случаев причиной развития БП, по-видимому, является взаимодействие факторов окружающей среды и генетических факторов (генно-средовое взаимодействие). На клеточном уровне патогенетические механизмы заболевания связаны с нарушением конформации белка альфа-синуклеина и образованием телец Леви, развитием окислительного стресса, нейровоспаления, митохондриальной и протеазной дисфункции. В данном обзоре рассмотрены молекулярные механизмы токсичного действия различных загрязнителей окружающей среды, которые могут приводить к развитию нейродегенеративного процесса и БП: пестицидов, металлов, растворителей, полихлорированных бифенилов и наноразмерных частиц. Изучение сложных патофизиологических взаимодействий потенциальных нейротоксинов, определяющих риск повреждения дофаминергических нейронов и предотвращающих эти события нейропротекторов, является в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в разработке новых методов лечения БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, пестициды, тяжелые металлы, полихлорированные бифенилы, растворители, наночастицы

EXOGENOUS FACTORS OF PARKINSON'S DISEASE DEVELOPMENT

^{1,2}O. I. Kulikova, ¹T. N. Fedorova, ²V. I. Kuznetsov, ²V. S. Orlova¹Research Center of Neurology, Moscow, ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Parkinson disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative multifactorial disease characterized by selective loss of dopaminergic neurons in substantia nigra pars compacta. Potential risk factors include exposure to environmental toxic substances, aging processes and genetic mutations. 5-15% of all the cases are genetically determined PD. In this regard, the role of environmental factors in the development of the PD neurodegenerative process becomes particularly important. However, in most cases, the interaction of environmental and genetic factors (gene-environment interaction), apparently, appears to be the cause of PD development. At the cellular level, the pathogenetic mechanisms of the disease are associated with a violation of alpha-synuclein conformation and the formation of Lewy bodies, the development of oxidative stress, neuroinflammation, mitochondrial and protease dysfunction. This review examines the molecular mechanisms of toxic effects of various environmental pollutants that can lead neurodegenerative process and PD development: pesticides, metals, solvents, polychlorinated biphenyls and nanoparticles. The study of complex pathophysiological interactions between potential neurotoxins determining the risk of dopaminergic neurons damage and preventive neuroprotectors is one of the most perspective areas in development of PD treatment.

Key words: Parkinson's disease, pesticides, heavy metals, polychlorinated biphenyls, solvents, nanoparticles

Библиографическая ссылка:

Куликова О. И., Федорова Т. Н., Кузнецов В. И., Орлова В. С. Экзогенные факторы риска возникновения болезни Паркинсона // Экология человека. 2019. № 1. С. 34–39.

Kulikova O. I., Fedorova T. N., Kuznetsov V. I., Orlova V. S. Exogenous Factors of Parkinson's Disease Development. *Ecologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2019, 1, pp. 34-39.

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности хроническим прогрессирующим нейродегенеративным расстройством движения [42]. Средний возраст начала заболевания 55 лет, распространенность среди людей старше 80 лет составляет 5 % [21, 37]. Анализ оригинальных работ 2005–2015 годов, проведенный Раздорской В. В. и соавт. [6], позволил сделать следующие выводы: показатель распространенности БП в России по данным сквозных исследований находился на уровне показателей западных стран; степень распространенности БП по обращаемости была в 2–3 раза меньше

таковой, выявленной в сплошных исследованиях, как собственных, так и зарубежных; представленный в половине исследований индекс заболеваемости БП был устойчив от региона к региону и сопоставим с общепризнанными значениями.

Моторные проявления БП (тремор покоя, брадикинезия, ригидность) являются результатом истощения нейромедиатора дофамина вследствие гибели нейронов в компактной части черной субстанции [7, 8].

Симптомы моторного синдрома появляются, когда в черной субстанции погибает по меньшей мере 60 % дофаминергических нейронов и на 80–85 %

снижается содержание дофамина [14]. В дополнение к потере нейронов основным нейрпатологическим признаком БП является присутствие нерастворимых фибриллярных агрегатов белка, в частности альфа-синуклеина (α -син), называемых тельцами Леви и нейритами Леви в выживающих нейронах [4, 21]. На клеточном уровне при БП наблюдаются митохондриальная, лизосомальная и протеазная дисфункции, нарушение гомеостаза кальция, активизация микроглии, нейровоспаление и окислительный/нитразильный стресс [35]

Предполагается, что на развитие БП влияет несколько факторов: генетических, факторов внешней среды (экзогенных) и процессов старения [18, 37]. Паркинсонизм может быть вызван генетическими мутациями (например, в гене α -син [21]) и другими генетическими факторами, но унаследованные (семейные) формы составляют обычно лишь 5–15 % всех случаев. В дополнение к старению, являющемуся основным фактором риска БП, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что воздействие токсичных веществ из окружающей среды, главным образом пестицидов, металлов и растворителей, может увеличить риск развития болезни. Взаимодействие факторов окружающей среды и генетических факторов (генно-средовое взаимодействие), по видимому, вызывает большинство случаев БП [20, 37, 42]. Так как одним из ранних и значимых двигательных нарушений при болезни является ольфакторная дисфункция [1, 5], можно предположить, что интраназальное проникновение ксенобиотиков в мозг, в результате которого минует гематоэнцефалический барьер, вызывает нейродегенеративный процесс и БП.

При проведении ретроспективных исследований в оценке хронических воздействий различных ксенобиотиков существует трудность, связанная с тем, что подавляющее большинство случаев БП наблюдается у людей пожилого возраста, в то время как факторы риска воздействовали за несколько десятилетий до постановки диагноза и, таким образом, их тяжело связать с началом/развитием болезни [14]. Следовательно, для более точного определения характера воздействия, а также для идентификации ранних специфических биомаркеров диагностики этого заболевания представляется необходимым провести большее количество эпидемиологических и лабораторных исследований влияния загрязнителей окружающей среды (ксенобиотиков) на развитие БП.

В данном обзоре будут рассмотрены различные классы химических токсинов и ксенобиотиков: пестициды, металлы, растворители, полихлорированные бифенилы и наноразмерные частицы, которые приводят к развитию нейродегенеративного процесса и БП.

Экзогенные вещества, приводящие к болезни Паркинсона

Впервые развитие паркинсонического синдрома вследствие воздействия экзогенного вещества было отмечено в 70-х годах XX века у группы молодых лиц, употребляющих наркотики, при случайном введении в организм 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина, побочного продукта синтеза героина [11, 21, 30]. Лабораторные исследования показали, что он проникает в мозг через переносчик аминокислот и метаболизируется в реакционно-способный токсичный радикал MPP+, который блокирует митохондриальный комплекс I цепи переноса электронов, вызывая окислительный стресс, селективную гибель дофаминергических нейронов и экспериментальный паркинсонизм. Это стало первым доказательством того, что воздействие экзогенных веществ может приводить к БП у людей [14, 18, 35]. Многие ксенобиотики связывают белки системы окислительного фосфорилирования и влияют на их функцию. Количество известных ингибиторов митохондриального дыхательного комплекса I постоянно увеличивается, и воздействия этих соединений природного и антропогенного происхождения трудно избежать [27].

Пестициды

Структурное сходство 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина и гербицида параквата легло в основу интереса к пестицидам как потенциальным факторам риска возникновения БП [11, 15, 37]. Пестициды включают множество соединений, предназначенных для уничтожения насекомых (инсектициды), растений (гербициды) и грибов (фунгициды) [35].

По данным Российского союза производителей химических средств защиты растений, в 2015 году общее количество реализованных химических средств защиты растений составило 137 тыс. тонн. По данным Минсельхоза Российской Федерации [9], объемы мероприятий по защите растений в стране в 2016 году составили 87 млн га. Проведенные множественные эпидемиологические исследования доказывают, что развитие БП связано с занятием фермерским хозяйством, проживанием в сельской местности и употреблением колодезной воды [35, 43]. У людей, контактирующих с пестицидами, болезнь возникает в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции [2]. Интересно отметить, что в большинстве исследований наблюдается положительная связь между воздействием гербицидов и инсектицидов и риском развития БП, но не с воздействием фунгицидов [14].

Остатки пестицидов попадают в организм человека с пищевыми продуктами, питьевой водой и, наиболее часто, при профессиональном использовании, в том числе у сельскохозяйственных полевых рабочих и

работников пестицид-производящей промышленности [35].

Ротенон и паракват

С воздействием двух пестицидов, гербицида параквата и инсектицида ротенона, наиболее часто связывают развитие БП. Они обладают сходным механизмом действия, ингибируя комплекс I цепи переноса электронов митохондрий, вызывая окислительный стресс, агрегацию α -син и образование ТЛ, что приводит к гибели дофаминергических нейронов [12]. Также запускается активация глиальных клеток и нейровоспалительный ответ [40, 48].

Системное введение параквата и ротенона приводит к паркинсоноподобной патологии у грызунов [15, 31]. Внутривентрикулярное введение ротенона крысам приводит к развитию дисфункции желудочно-кишечного тракта и изменению состава кишечной микробиоты, что является одним из наиболее часто встречающихся немоторных симптомов БП [25].

Паракват и ротенон часто используются в фундаментальных научных исследованиях для моделирования БП в системах *in vitro* и *in vivo*.

Хлорорганические, фосфорорганические пестициды и пиретроиды

Исследования, проведенные в последние 20 лет, обнаружили другие группы пестицидов, связанных с повышенным риском развития БП, — хлорорганические, фосфорорганические пестициды и пиретроиды. Хлорорганические пестициды (такие как дильдрин и ДДТ (1,1,1-трихлор-2,2-бис-4-хлорфенил-этан)) представляют собой хлорированные углеводороды, используемые в сельском хозяйстве и борьбе с комарами и москитами. Дильдрин и манеб ингибируют комплекс III дыхательной цепи митохондрий и вызывают БП в экспериментах *in vivo*, а также обнаруживаются посмертно в мозге больных БП [29]. Дильдрин является хлорорганическим инсектицидом, который использовался между 1950-м и серединой 1970-х годов в Соединенных Штатах Америки, но был запрещен из-за канцерогенности и способности к биоаккумуляции. Хотя эти соединения запрещены во многих странах, они все еще производятся в ряде развивающихся стран и представляют угрозу в связи с длительным периодом полувыведения и липофильностью [17]. Органофосфаты являются основным компонентом широко используемых бытовых пестицидов. Риск развития БП повышается при воздействии фосфорорганических пестицидов в условиях высокой влажности. Пиретроиды — новый класс пестицидов, широко используемых в бытовом и сельском хозяйстве. Хотя это наименее изученный класс пестицидов по отношению к риску развития БП, в экспериментах *in vivo* было показано, что они негативно влияют на дофаминергическую систему [19].

Таким образом, общим механизмом действия таких средовых факторов, как пестициды, является нарушение функционирования митохондрий (через ингибирование комплекса I дыхательной цепи), индукция окислительного стресса и апоптоз.

Металлы

Развитию нейродегенеративных процессов, включая БП, может способствовать контакт с некоторыми тяжелыми металлами (кадмий [36]) и металлами с переменной валентностью (железо и медь) [7]. Исследования мозга умерших больных с БП показали, что в черной субстанции у них было увеличено содержание цинка и железа и снижено содержание меди по сравнению с людьми, не страдающими БП [10].

Железо является необходимым микроэлементом, в мозг оно поступает через рецептор трансферрина и переносчик двухвалентных металлов 1 [49]. Накопление железа и нарушение его гомеостаза играют важную роль в патогенезе БП, обусловленную его прооксидантными свойствами, что приводит к генерации активных форм кислорода через реакции Фентона и Хабера — Вайсса [41]. Показано, что риск развития БП повышается при употреблении пищи с повышенным содержанием железа [24]. Черная субстанция имеет самый высокий уровень железа в мозге человека, вероятно, из-за присутствия нейромеланина в пигментированных дофаминергических нейронах, которые обладают высокой способностью к хелатированию металлов. С другой стороны, в патологических условиях при БП железо может реагировать с активными формами кислорода, образующимися в процессе метаболизма дофамина, что способствует развитию цепных реакций с дальнейшей генерацией высокотоксичных радикалов и повышает уязвимость нейронов [47].

Воздействие высоких доз необходимого для поддержания клеточного гомеостаза металла марганца приводит к развитию тяжелого и изнурительного расстройства, марганизма, который характеризуется БП-подобной моторной дисфункцией и когнитивными нарушениями [28, 38], но клинически отличается от БП, поскольку пациенты не реагируют на дофаминзаместительную терапию [33].

Наиболее обоснованным является влияние свинца на развитие БП, поскольку накопленное в течение жизни его количество может быть оценено по концентрации в костях в связи с тем, что период его полураспада составляет несколько десятилетий. В ряде эпидемиологических исследований показано, что взаимодействие со свинцом в течение 20–30 лет более чем в 2 раза увеличивает риск развития БП [16, 44]. Воздействие свинца значительно уменьшает высвобождение дофамина и чувствительность постсинаптического рецептора дофамина D1, увеличивает

перекисное окисление липидов, снижает активность антиоксидантной системы клетки [34].

Болезнь Паркинсона часто наблюдается у работников металлургической промышленности, сварщиков, контактирующих с тяжелыми металлами [43].

Таким образом, общий механизм действия металлов заключается в генерации активных форм кислорода, приводящей к окислительному стрессу, агрегации α -син и гибели нейронов в области черной субстанции.

Полихлорированные бифенилы

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) были синтезированы и использовались в 1930–1970-х годах в качестве теплоносителей, диэлектрических жидкостей в трансформаторах и конденсаторах, присутствовали в составе красок и клеев. Производство ПХБ практически полностью прекращено во всем мире. Они представляют собой липофильные соединения, которые обнаруживаются в жировых тканях рыб и морских млекопитающих. Полихлорированные бифенилы долго сохраняются в почве, воде и воздухе и, как правило, концентрируются в организме животных на высших уровнях в пищевой цепи [13]. Доказательства, подтверждающие влияние ПХБ на риск развития БП, противоречивы. Воздействие ПХБ приводит к избирательному стойкому снижению уровня дофамина в хвостатом ядре, скорлупе, черной субстанции и обонятельном тракте в организме животных [42]. Воздействие ПХБ на организм обезьян выражается в снижении дофамина в их мозге. Предполагается, что это происходит за счет подавления работы транспортера дофамина [39]. Проведенное в Гренландии эпидемиологическое исследование обнаружило зависимость повышенного риска возникновения БП от потребления с пищей ПХБ, содержащихся в организме рыб и морских млекопитающих [45]. Несмотря на то, что коммерческое использование ПХБ запрещено, угроза воздействия сохраняется в связи с их стойкостью в окружающей среде и организме человека и способностью биоаккумуляции в жировой ткани. Особой опасности подвергаются народы Севера, рацион которых в основном составляют морские млекопитающие [35].

Растворители

Профессиональное воздействие хлорсодержащих растворителей также повышает риск возникновения БП. Растворители обычно используются в качестве очистителей, обезжиривающих и, в прошлом, дезинфицирующих средств. Они экологически устойчивы и могут попадать в организм человека с питьевой водой [42]. Как правило, растворители являются липофильными и, проникая через гематоэнцефалический барьер, попадают в центральную и периферическую нервную системы [14].

Трихлорэтилен вызывает экспериментальный паркинсонизм у крыс, продуцирует реактивную микроглию, ингибирует митохондриальный комплекс I, вызывает ОС, агрегацию α -син и дегенерацию дофаминергических нейронов [32]. Эпидемиологические исследования обнаружили повышенный риск возникновения БП у рабочих, имеющих дело с профессиональным воздействием п-гексана и толуола [23]. Тем не менее большинство исследований не выявляют зависимости риска развития БП от профессионального воздействия растворителей [46].

Наноразмерные частицы

Наноразмерные частицы могут проникать в центральную нервную систему из вдыхаемого воздуха. Маленькие размеры позволяют им легко проходить через гематоэнцефалический барьер. Токсические эффекты могут быть вызваны физическими характеристиками самой частицы или токсичными соединениями, которые адсорбировались на ее поверхности. Основными источниками наночастиц являются дорожная и сельскохозяйственная пыль, износ шин, продукты сжигания древесины, строительные, монтажные и горные работы [22]. Кроме того, в последнее время появляется все больше лекарственных препаратов, включенных в наноразмерные частицы, которые защищают лекарственные компоненты от быстрого метаболизма и позволяют проникнуть в орган-мишень. Однако маленькие размеры и способность проникать в клетки и органеллы могут нарушать нормальную работу клеток. Интраназальное введение наночастиц оксида кремния крысам вызывает нейровоспаление, снижение содержания дофамина в стриатуме и паркинсонический синдром [14].

Сравнение мозга умерших людей, живущих в условиях высоко- и низкозагрязненного мелкими частицами воздуха, обнаружило у первых ультратонкие частицы в обонятельных луковицах и иммунореактивность к α -син в нейронах, глиальных клетках и/или кровеносных сосудах людей. Также была выявлена активизация вызванных загрязнением нейровоспалительных механизмов в мозге, что может приводить к развитию БП [42].

Заключение

Болезнь Паркинсона является мультифакториальным заболеванием, поскольку причиной нейрональной гибели являются различные эндогенные и экзогенные патофизиологические факторы. Возраст — наиболее доказанный независимый фактор риска развития болезни [4]. Понимание ключевых механизмов старения позволит выявить новые стратегические цели в терапии БП [3]. В то же время наиболее значимыми этиопатогенетическими экзогенными факторами БП на сегодняшний

день являются нейротоксины, в первую очередь пестициды, что обуславливает необходимость расширения исследований, направленных на выявление конкретных экологических факторов риска. Хроническое системное воздействие ротенона, параквата и других соединений воспроизводит в эксперименте многие клинические, нейрохимические и патоморфологические признаки, которые могут провоцировать конформационные изменения молекулы альфа-синуклеина при БП [4]. Важная роль в развитии нейродегенеративных процессов при болезни отводится редокс-металлам железу и меди, а также тяжелым металлам — кадмию, свинцу и цинку [26]. Эпидемиологические и лабораторные исследования показывают, что стойкие экологические загрязнители ПХБ и некоторые растворители приводят к нарушениям дофаминергической системы и гибели нейронов и повышают риск возникновения БП. Еще одним фактором риска являются наночастицы, представляющие собой дорожную и строительную пыль, продукты сгорания, а также оболочки некоторых новых лекарственных препаратов. Благодаря маленьким размерам и способности к адсорбции они попадают в мозг и нарушают нормальную работу клеток.

Несмотря на то, что патогенез БП довольно хорошо изучен, современные методы лечения являются симптоматическими, основываясь главным образом на заместительной терапии дофамина. Хотя методы оказывают симптоматическое облегчение, они становятся все более и более неэффективными по мере прогрессирования болезни [8, 21]. Это подчеркивает необходимость изучения ранних специфических/дифференциальных биомаркеров для более точной диагностики нейродегенеративных расстройств, а также биомаркеров для выявления групп риска с целью разработки нейропротекторной терапии. Следовательно, изучение сложных патофизиологических взаимодействий потенциальных нейротоксинов, определяющих риск повреждения моноаминергических нейронов центральной нервной системы, и предотвращающих эти события нейропротекторов, является в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в разработке новых методов лечения БП.

Авторство

Куликова О. И. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных; подготовила первый вариант статьи, её существенно переработала на предмет важного интеллектуального содержания; Фёдорова Т. Н. окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Кузнецов В. И. окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Орлова В. С. окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись.

Куликова Ольга Игоревна — SPIN 3421-5893; ORCID 0000-0002-1129-6033

Федорова Татьяна Николаевна — SPIN 4658-2381; ORCID 0000-0002-0483-1640

Кузнецов Владимир Иванович — SPIN 5732-8789; ORCID 0000-0002-3036-779X

Орлова Валентина Сергеевна — ORCID 0000-0001-9178-5736

Список литературы

1. Алексеева Н. С., Иллариошкин С. Н., Пономарева Т. А., Федотова Е. Ю., Иванова-Смоленская И. А. Нарушения обоняния при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2012. № 1. С. 10–14.

2. Ахметжанов В. К., Шашкин Ч. С., Джамантаева Б. Д. Болезнь Паркинсона. Патопфизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма // Нейрохирургия и неврология Казахстана 2016. Т. 43, № 2. С. 44–51.

3. Васенина Е. Е., Левин О. С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии // Нейропротективная терапия. 2016. № 3–4. С. 39–46.

4. Иллариошкин С. Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2015. Т. 20, № 4. С. 4–13.

5. Кострюкова Е. С., Алифирова В. М., Жукова Н. Г., Жукова И. А., Ижболдина О. П., Петров В. А., Мирнова Ю. С., Латыпова А. В., Никитина М. А., Титова М. А., Тяхт А. В., Дорофеева Ю. Б., Салтыкова И. В., Сазонов А. Э. Обонятельная дисфункция и изменение микробиоты как ранние немоторные проявления болезни Паркинсона // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15, № 5. С. 66–74.

6. Раздорская В. В., Воскресенская О. Н., Юдина Г. К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12, № 3. С. 379–384.

7. Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В., Кучеряну В. Г. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). М.: Медицина, 2002. 336 с.

8. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 352 с.

9. Союзы производителей ХСЗР: что сделано и какие планы. URL: http://www.pesticidesunion.ru/news/43/?sphrase_id=212 (дата обращения: 20.05.2018).

References

1. Alekseeva N. S., Illarioshkin S. N., Ponomareva T. A., Fedotova E. Yu., Ivanova-Smolenskaya I. A. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2012, 1, pp. 10-14. [In Russian]

2. Akhmetzhanov V. K., Shashkin Ch. S., Dzhamantaeva B. D. Parkinson's disease. Pathophysiology of extrapyramidal system. Modern concepts of the causes and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neirokhirurgiya i neurologiya Kazakhstana* [Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan]. 2016, 43 (2), pp. 44-51. [In Russian]

3. Vasenina E. E., Levin O. S. Oxidizing stress in pathogenesis of neurodegenerate diseases: possibilities of therapy. *Neiroprotektivnaya terapiya*. 2016, 3-4, pp. 39-46. [In Russian]

4. Illarioshkin S. N. Modern view on etiology of Parkinson's disease. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2015, 20 (4), pp. 4-13. [In Russian]

5. Kostryukova E. S., Alifirova V. M., Zhukova N. G., Zhukova I. A., Izboldina O. P., Petrov V. A., Mironova Yu. S., Latypova A. V., Nikitina M. A., Titova M. A., Tyakht A. V., Dorofeeva Yu. B., Saltykova I. V., Sazonov A. E. Olfactory dysfunction and modification in microbiota as early non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2016, 15 (5), pp. 66-74. [In Russian]

6. Razdorskaya V. V., Voskresenskaya O. N., Yudina G. K. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2016, 12 (3), pp. 379-384. [In Russian]

7. Kryzhanovskii G. N., Karaban' I. N., Magaeva S. V., Kucheryanu V. G. *Bolezn' Parkinsona (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika)* [Parkinson's disease (etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment, prevention)]. Moscow, Meditsina Publ., 2002, 336 p.

8. Levin O. S., Fedorova N. V. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2012, 352 p.

9. *Soyuzy proizvoditelei XSR: chto sdelayano i kakie plany* [The Russian Union of plant protection chemicals manufacturers: what has been done and what plans]. Available at: http://www.pesticidesunion.ru/news/43/?sphrase_id=212 (accessed: 20.05.2018).

Контактная информация:

Куликова Ольга Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной нейробиологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», аспирант кафедры системной экологии экологического факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
E-mail: posibilidad@mail.ru