

Л. И. Копылова, А. А. Таппахов, Т. Я. Николаева

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Аннотация. В данной статье рассматривается история изучения болезни Паркинсона (БП) – одного из распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире и России. Однако история изучения БП прошла несколько этапов. Феноменологический этап связан с трудом «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона, где автор описал шестерых пациентов. Спустя 50 лет после выхода эссе Жан Мартен Шарко обратил внимание на пациентов с дрожательным параличом и, опираясь на эссе Джеймса Паркинсона, выдвинул теорию, что основным признаком болезни является медлительность. На патоморфологическом этапе определена роль потери нейронов черной субстанции в развитии БП. Ключевым трудом стала нигральная теория Константина Николаевича Третьякова. В начале XXI века немецкими учеными под руководством Хейко Браак выдвинута теория о стадиях нейродегенеративного процесса, которая объяснила преклинические немоторные симптомы БП, а также широкий спектр тяжелых немоторных и аксиальных нарушений на поздних стадиях болезни. Нейробиологический этап связан с установлением роли дофамина в развитии БП и началом леводопы-терапии. С 1911 года шло изучение леводопы в лаборатории, но только в 1950-х годах шведский фармаколог Арвид Карлссон выдвинул теорию о роли дефицита дофамина в развитии БП и предположил лечебный эффект леводопы. За свое выдающееся открытие Арвид Карлссон в 2000 году удостоился Нобелевской премии по физиологии и медицине. Клиническое использование леводопы связано с именами Олега Хорникевича и Джорджа Котциаса. Параллельно развивается нейрохирургическое лечение БП, внедряется глубинная стимуляция головного мозга, таламотомия под воздействием фокусированного ультразвука. В настоящий момент происходит дальнейшее совершенствование диагностики болезни, изучается генетика БП, вместе с ним расширяется диапазон возможностей лечения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, Джеймс Паркинсон, история изучения, дофамин, леводопы, фокусированный ультразвук, глубинная стимуляция головного мозга, стереотаксические операции.

КОПЫЛОВА Лилия Ивановна – ассистент кафедры неврологии и психиатрии, медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», аспирант 2 года обучения. Адрес: 677013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. E-mail: kopylovalily@mail.ru

KOPYLOVA Liliya Ivanovna – Assistant Lecturer, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677013, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. E-mail: kopylovalily@mail.ru

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. E-mail: tappakhov@gmail.com

TAPPAKHOV Alexey Alexeevich – Candidate of Medical Sciences, Associated Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677013, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. E-mail: tappakhov@gmail.com

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. E-mail: tyanic@mail.ru

NIKOLAEVA Tatiana Yakovlevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677013, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. E-mail: tyanic@mail.ru

L. I. Kopylova, A. A. Tappakhov, T. Ya. Nikolaeva

A HISTORY OF STUDYING PARKINSON'S DISEASE

Abstract. This article discusses the history of studying Parkinson's disease (PD), one of the most common neurodegenerative diseases in the world and Russia. Many famous personalities suffer from this disease, including a Hollywood actor Michael J. Fox. However, the history of studying PD consists of several stages. The phenomenological stage is associated with the work "An Essay on Shaking Palsy" by James Parkinson, where the author described six patients. Fifty years after the essay was published, Jean Martin Charcot drew attention to patients with shaking palsy, and based on the Parkinson's essay, put forward the theory that the main symptom of the disease is slowness. At the pathomorphological stage, the role of the loss of substantia nigra neurons in the development of PD was determined. The key work was the nigral theory of Konstantin Tretyakov. At the beginning of the 21st century, German scientists led by Heiko Braak put forward the stages of the neurodegenerative process theory, which explained the preclinical non-motor symptoms of PD, as well as a wide range of severe non-motor and axial disorders in the late stages of the disease. The neurobiological stage is associated with the establishment of the role of dopamine in the development of PD and the start of levodopa therapy. Since 1911, levodopa had been studied in the laboratory, but it was not until the 1950s that the Swedish pharmacologist Arvid Karlsson put forward the theory about the role of dopamine deficiency in the development of PD and suggested the therapeutic effect of levodopa. For his outstanding discovery, Arvid Karlsson was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2000. The clinical use of levodopa is associated with the names of Oleg Hornykiewicz and George Cotzias. In parallel, neurosurgical treatment of PD is being developed, deep brain stimulation and thalamotomy under the influence of focused ultrasound are being introduced. At the moment, there is a further improvement in the diagnosis of the disease, the genetics of PD is being studied, along with it, the range of treatment options is expanding.

Keywords: Parkinson's disease, James Parkinson, history of the study of dopamine, levodopa, focused ultrasound, deep brain stimulation, stereotaxic operations.

Введение.

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире. Об этом свидетельствуют эпидемиологические исследования, проведенные как в нашей стране, так и за рубежом [1 – 4].

Согласно современным представлениям, БП – это мультифакториальное заболевание, в развитие которого влияют как наследственные, так и внешние факторы, а патоморфологической основой болезни является прогрессирующая дегенерация дофамин-синтезирующих нейронов среднего мозга [5]. Классическая клиническая картина БП включает моторные симптомы (замедленность и обедненность движений в сочетании с мышечной ригидностью и/или тремором покоя) и недвигательные проявления (вегетативные, когнитивные, аффективные и др.) [6].

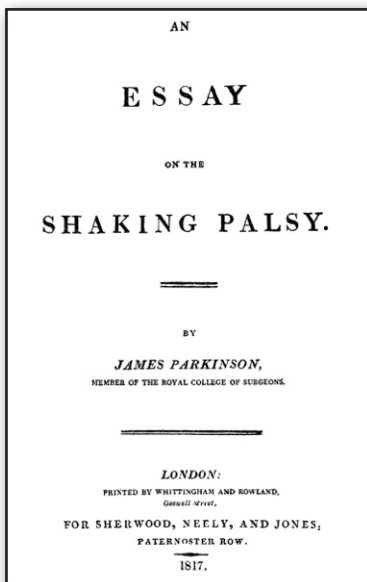
В настоящей статье мы рассмотрим историю изучения БП как отдельной нозологии. Можно выделить несколько этапов изучения: 1) феноменологический; 2) патоморфологический; 3) нейробиологический; 4) нейрохирургический; 5) нейрогенетический.

Феноменологический этап. Заболеванию, которому позже Жан Мартен Шарко даст эпонимическое название «болезнь Паркинсона», было известно издавна. В древнеиндийской Аюрведе болезнь упоминалась под названием «Kampavata» (kamra – тремор). Гален использовал термин «дрожательный паралич», упоминания о треморе покоя были у голландского врача Франциска Сильвия в XVII веке [7, 8].

Однако систематизированное и целостное научное представление принадлежит английскому хирургу Джеймсу Паркинсону (1755 – 1824), который в 1817 году издал труд «Эссе о дрожательном параличе», позже ставший одним из наиболее важных и уникальных трудов в истории неврологии и медицины (рис. 1А). В своем труде Джеймс Паркинсон дал следующее определение заболеванию: «Непроизвольные дрожательные движения с уменьшением мышечной силы

в частях тела в неподвижном состоянии и даже при поддержке, с тенденцией к наклону туловища вперед и переходу ходьбы в бег. Чувства и интеллект остаются сохранными» [9].

Вопреки общим представлениям, две популярные фотографии Джеймса Паркинсона, которые выдают поисковые системы в Интернет, принадлежат другим людям – об этом в своей статье подчеркивает один из ведущих ученых в области двигательных расстройств Andrew Lees [10]. Кроме того, ученый приводит доказательства истинного лица Джеймса Паркинсона, который изображен в виде карикатуры с гильдией торговцев и обществ Великобритании (рис. 1Б).



А



Б

Рис. 1. А – Обложка «Эссе о дрожательном параличе», Джеймс Паркинсон (1817);
Б – Предположительно истинное изображение Джеймса Паркинсона вместе с гильдией торговцев и обществ Великобритании, в которой он служил врачом-хирургом вместе со своим отцом

Джеймс Паркинсон описал шестерых пациентов, которых наблюдал на улицах Лондона, и справедливо заметил, что речь идет об одном и том же заболевании. К сожалению, труд доктора Паркинсона на полвека оставался незамеченным.

По истечении 50 лет после публикации «Эссе о дрожательном параличе» отец неврологии Жан Мартен Шарко вновь обратил внимание на пациентов с дрожательным параличом и на труд доктора Джеймса Паркинсона. Он отметил, что «их (пациентов) проблема больше связана с медлительностью в выполнении движения, чем с реальной слабостью. Несмотря на тремор, больной все еще способен делать большинство вещей, но делает это с поразительной медлительностью. Между мыслью и действием проходит значительный промежуток времени» [11]. Таким образом, Жан Мартен Шарко определил гипокинезию как основной признак болезни, кроме того, он назвал заболевание «болезнью Паркинсона». Вместе с учениками Шарко выделил дрожательную и акинетико-ригидную формы заболевания, описал другие симптомы, такие как боль вегетативные нарушения, изменения суставов. Однако причину заболевания доктор Шарко и его ученики видели в неврозе, то есть в функциональном нарушении нервной системы.



Рис. 2. Константин Николаевич Третьяков (1892 – 1956) – советский neuropатолог, автор нигральной теории болезни Паркинсона

Патоморфологический этап. Французский невролог, ученик Шарко Эдуард Бриссо первым предположил патологию черного вещества при БП [8]. Однако нигральная теория БП справедливо принадлежит советскому ученому-невропатологу Константину Николаевичу Третьякову (1892 – 1956) (рис. 2), выходцу из Нового Маргилана (ныне город Фергана в Узбекистане), в 1911 году эмигрировавшему во Францию. Поступил на медицинский факультет Сорбонны, по окончании с 1917 году стал работать в больнице Сальпетриер под руководством выдающегося ученика доктора Шарко Пьера Мари. Научная деятельность Константина Третьякова была связана с изучением мозга больных постэнцефалитическим паркинсонизмом. В своей диссертации доктор Третьяков выделил основные изменения черного вещества и выдвинул нигральную теорию БП, которая не теряет своей актуальности и сегодня и является фундаментальной базой при изучении патогенеза заболевания [8]. Константин Третьяков в черной субстанции больных БП выявил эозинофильные включения, описанные ранее немецким нейроморфологом Фрицем Леви в области блуждающего нерва и в базальных нейронах Мейнерта, накопление которых вызывает гибель нейронов [12]. Эти включения (тельца Леви) состоят главным образом из пресинаптического белка α -синуклеина [13].

Одним из следующих революционных патоморфологических открытий является создание теории стадийности нейродегенеративного процесса БП Хайко Браак. Немецкий анатом Хайко Браак в начале XX века выдвинул теорию, согласно которой α -синуклеин – патоморфологический субстрат БП – первоначально накапливается в обонятельной системе, в нейронах желудочно-кишечного тракта и нижней части ствола мозга, а затем перемещается по анатомической схеме, вовлекая другие области мозга и тем самым вызывая прогрессирующие симптомы (рис. 3). Это открытие позволило выделить пресимптоматическую стадию БП, когда у пациентов наблюдаются различные немоторные симптомы (сенсорные, желудочно-кишечные, нарушения сна), а также их широкий спектр и моторные аксиальные симптомы (например, нарушения равновесия) на поздней стадии заболевания [14]. Теория Braak и в настоящее время является фундаментальным трудом, объясняющим течение нейродегенеративного процесса при БП.

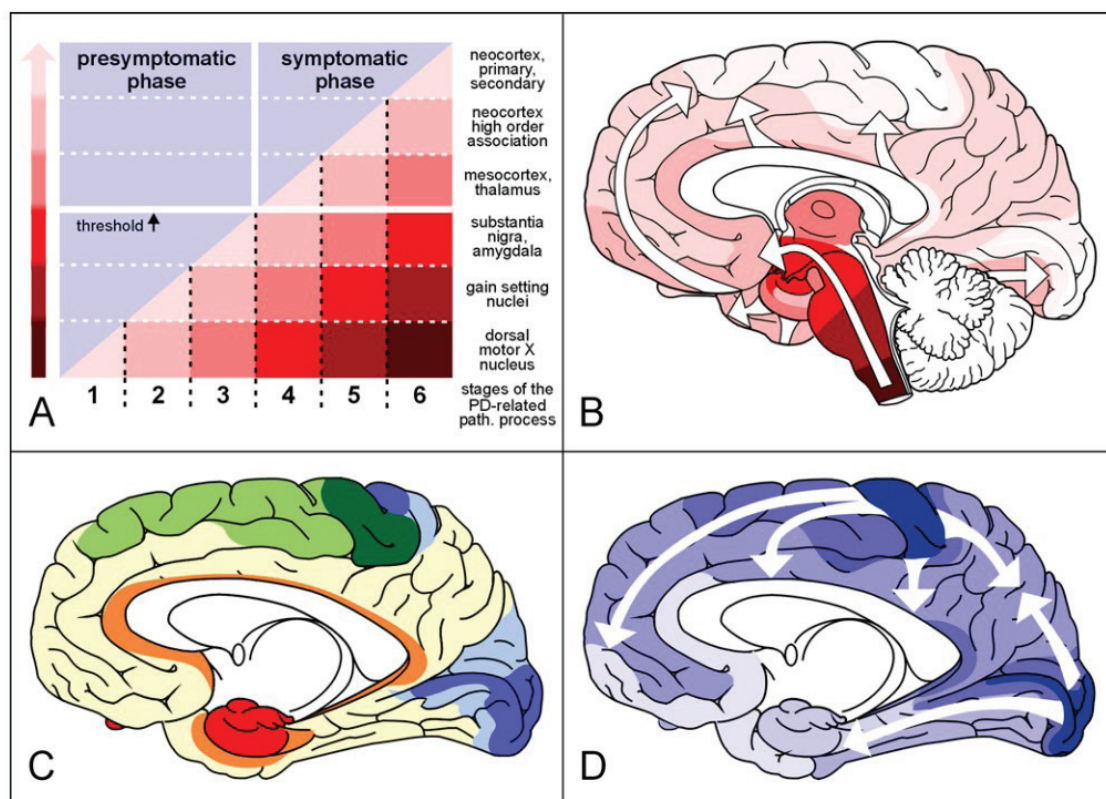


Рис. 3. Пресимптоматические и симптоматические стадии БП по теории Хейко Браака

Нейробиологический этап связан с установлением роли дофамина в развитии БП. Изучение леводопы (L-допы) началось с 1911 года, когда польский биохимик Казимир Фанк синтезировал его в лаборатории [15]. Открытие дофамина было годом раньше, но в течение тридцати лет ни дофамин, ни леводопа не привлекали к себе внимания: дофамин считался только промежуточным метаболитом обмена тирозина [16]. В 1938 году Петер Хольц с соавторами открыли фермент L-ДОФА-декарбоксилазу, которая превращала леводопу в дофамин [17].

Клиническое влияние дофамина и леводопы стало возможным благодаря развитию фармакотерапии в психиатрии. Несомненна роль шведского фармаколога Арвида Карлссона (1923 – 2018), который первым выявил роль дефицита дофамина в развитии БП. В 1957 году он сумел купировать проявления резерпин-индуцированного паркинсонизма у кроликов путем введения леводопы (рис. 4). За свое открытие Арвид Карлссон в 2000 году был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине [18, 19].



А



Б

Рис. 4. Шведский фармаколог Арвид Карлссон (1923-2018) (А) и кролики, у которых он вызывал резерпин-индуцированный паркинсонизм и купировал введением леводопы (Б)

Однако установление недостаточности дофамина в стриатуме у больных БП и взаимосвязи с двигательными симптомами принадлежит австрийскому фармакологу Олегу Хорикевичу (1926 – 2020). В начале 1970-ых годов он вместе со своими учениками выявил, что клинические симптомы БП вызывает значительное снижение дофамина до 80 % и гибель более 60 % нейронов черного вещества [20].

Клиническое исследование леводопы у больных БП связано с именем греко-американского ученого Джорджа Котциаса. В 1967 году Джордж Котциас, выпускник Гарвардского университета, сделал открытие о пероральном приеме L-допы. В отличие от своих предшественников, он предложил титровать препарат с малых доз с постепенным увеличением в течение нескольких недель, что приводило к более драматическим противопаркинсоническим эффектам. В 1967 году Котциас выступил с докладом на Втором Международном конгрессе нейроофтальмологии в Монреале и опубликовал прорывную статью в журнале *New England Journal of Medicine* [21]. Однако Джорджем Котциасом были замечены и осложнения леводопы-терапии – лекарственные дискинезии, которые развиваются через несколько лет после приема препарата [22]. Это побудило к открытию новых препаратов, которыми стали агонисты дофаминовых рецепторов и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), которые применяются по настоящее время [23].

Нейрохирургический этап. Отдельным этапом развития можно выделить хирургическое лечение БП. Хирургическое лечение БП начало свое развитие еще до начала эры леводопы. Так, в начале XX века уже были попытки шейной ризотомии, прерывания пирамидных путей при паркинсонизме. Во второй половине XX века Spiegel и Wycis стали успешно применять стереотаксические операции – паллидотомию и таламотомию для уменьшения выраженности симптомов паркинсонизма, в особенности тремора [24]. Однако с началом применения леводопы резко уменьшились исследования операций при БП и их применение в клинической практике.

Второе возрождение операций на головном мозге при БП произошло в конце XX века и было связано с проведением стимуляции глубинных структур головного мозга. Так, в 1987 году Benabid A. с коллегами продемонстрировали эффективность стимуляции промежуточного ядра таламуса у пациентов с БП, в 1994 году – внутреннего сегмента бледного шара, в 1995 году – стимуляции субталамического ядра [25 – 27]. В 1997 году стимуляция таламуса была одобрена ассоциацией FDA (США) для лечения дрожания при эссенциальном треморе и БП, в 2002 году для лечения БП одобрены глубинная стимуляция субталамического ядра и бледного шара [24].

В настоящее время глубинная стимуляция головного мозга при БП применяется как дополнительная терапия у пациентов со стажем болезни не менее 5 лет с лекарственными дискинезиями и моторными флуктуациями [28]. В Российской Федерации стимулирующие операции при БП начали применяться с 1995 года, основоположниками стали профессор В.А. Шабалов и В.А. Гутко, а в 2017 году уже функционировало 11 центров, в которых в течение года было имплантировано суммарно 172 системы [29].

Другим перспективным методом лечения БП является воздействие фокусированным ультразвуком (ФУЗ), что приводит к неинвазивной термической абляции. ФУЗ-таламотомия под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ) впервые была одобрена Food and Drug Administration (FDA) в США для лечения эссенциального тремора в 2016 году и в настоящее время входит в клинические рекомендации Международного общества по изучению БП и двигательных расстройств [30]. Впервые ФУЗ (паллидоталамическая трактография) под контролем МРТ была проведена в 2014 году [31]. В России ФУЗ-таламотомия под контролем МРТ начала проводиться с 2020 года в Клинике интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. Бузаева в г. Уфа [32].

Нейрогенетический этап. В 1997 году Polymeropoulos и его коллеги впервые сообщили о мутации в гене, кодирующем белок α -синуклеин (SNCA), и определение роли этого белка в образовании телец Леви – патоморфологического субстрата БП [33]. До этого БП считалась исключительно спорадическим заболеванием. В настоящее время известно уже более 70 локусов, ассоциированных с риском БП в генах *LRRK2*, *GBA*, *DJ-1*, *PINK1*, *parkin* [34].

Отечественные школы исследования БП и изучение заболевания в Якутии. Изучение БП в Российской Федерации связано с именами выдающихся ученых Льва Сергеевича Петелина и Валентина Нахмановича Штока. В 1978 году на базе кафедры невропатологии Центрального института усовершенствования врачей (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования) был организован Центр экстрапирамидных заболеваний, который в настоящее время проводит большую научную и методическую работу, клинические испытания новых противопаркинсонических средств, выпускает методические рекомендации и учебники [35]. Кроме того, исследованием БП занимаются ведущие научные центры: Научный центр неврологии (Москва), Федеральный центр мозга и нейротехнологий (Москва), Сеченовский университет (Москва), Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой (Санкт-Петербург), Казанский государственный медицинский университет и многие другие.

В Республике Саха (Якутия) начало изучения БП связано с открытием на базе клиники Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова Центра экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии в связи с увеличением количества пациентов и необходимости специфического подбора терапии, в т.ч. отбором на нейрохирургическое вмешательство [36].

Заключение.

БП в своем развитии, как и многие другие нозологии, прошла несколько этапов. История изучения ценно тем, что, опираясь на уже сложившуюся теоретическую базу, открываются новые методы диагностики и лечения тяжелого заболевания. Будущее БП связано с определением роли генетики в развитии заболевания, внедрением фармакогенетики противопаркинсонических препаратов в клиническую практику и исследованием продромальной стадии для создания эффективного нейропротективного метода лечения.

Литература

1. Balestrino R., Schapira A. Parkinson disease // Eur J Neurol. – 2020. – Vol. 27(1). – P. 27-42. doi:10.1111/ene.14108
2. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 5(6). – P. 525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9

3. 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.
4. Tan L.S. Epidemiology of Parkinson's disease // *Neurol Asia*. – 2013. – Vol. 18(3). – P. 231-238.
5. Dickson D.W. Neuropathology of Parkinson disease // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2018. – Vol. 46. – S30-S33. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.033.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2015. – Vol. 30(12). – P. 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424.
7. Tyler K. A history of Parkinson's disease. In: *Handbook of Parkinson's Disease* (ed. Koller W.C.). – New York: Marcel Dekker, 1992. – P. 1-34.
8. Goetz C.G. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies // *Cold Spring Harb Perspect. Med*. – 2011. – Vol. 1(1). – a008862. doi:10.1101/cshperspect.a008862
9. Паркинсон Дж. Эссе о дрожательном параличе (пер. М.В. Селиховой, ред. И.В. Литвиненко). – Санкт-Петербург: БМА, 2010. – 82 с.
10. Lees A., Eyre P., Brown P. The true face of James Parkinson // *Lancet Neurol*. – 2018. – Vol. 17(6). – P. 507. doi:10.1016/S1474-4422(18)30174-1.
11. Charcot J.M. On Parkinson's disease. In: *Lectures on Diseases of the Nervous System Delivered at the Salpêtrière* – London: New Sydenham Society, 1877. – P. 129-156.
12. Лис А., Селихова М.В., Аристова Р.А. и др. Исследование черной субстанции Зоммеринга и Константин Николаевич Третьяков // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009. Т. 3. № 4. С. 50-53.
13. Kon T., Masahiko T., Koichi W. Neuropathology of Lewy body disease: Clinicopathological crosstalk between typical and atypical cases // *Neuropathology*. – 2020. – Vol. 40(1). – P. 30-39. doi: 10.1111/neup.12597
14. Braak P., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology // *Cell Tissue Res*. – 2004. – 318(1). – P. 121-34. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9
15. Ovallath S, Sulthana B. Levodopa: History and Therapeutic Applications// *Ann Indian Acad Neurol*. – 2017. – Vol. 20(3). – P. 185-189. doi:10.4103/aian.AIAN_241_17.
16. Катунина Е.А., Авакян Г.Н., Титова Н.В. и др. Леводопы - от создания к новым разработкам // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110, № 4. – С. 97-103.
17. Иллариошкин С.Н. Леводопы: история длиной в 50 лет // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движения*. – 2015. – № 1. – С. 23-28.
18. Иллариошкин С.Н., Левин О.С., Колоколов О.В. От Джеймса Паркинсона и Жан-Мартена Шарко к Константину Третьякову и современному этапу изучения черной субстанции // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. – 2019. – № 1. – С. 33-41. doi:10.24411/2226-079X-2019-12083.
19. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2008. – Vol. 23, Suppl 3. – P. 497-508.
20. Hornykiewicz O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent // *Amino Acids*. – 2002. – Vol. 23(1-3). P. 65-70. doi: 10.1007/s00726-001-0111-9.
21. Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism // *N Engl J Med*. – 1967. – Vol. 276. – P. 374-379.
22. Lees A.J., Tolosa E., Olanow C.W. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr // *Mov Disord*. – 2015. – Vol. 30(1). – P. 19-36. doi:10.1002/mds.26120
23. Обухова А.В. Современная терапия болезни Паркинсона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2014. – № 3. – С. 80-84.
24. Duker A.P., Espay A.J. Surgical treatment of parkinson disease. past, present, and future // *Neurol. Clin*. – 2013. – Vol 31(3). – P. 799–808. doi: 10.1016/j.ncl.2013.03.007
25. Benabid A.L., Pollak P., Louveau A., et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease // *Appl Neurophysiol*. – 1987. – Vol 50(1-6). – P. 344-346. doi: 10.1159/000100803.

26. Limousin P., Pollak P., Benazzouz A., et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation // *Lancet*. – 1995. – Vol. 14;345(8942). – P. 91-95. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90062-4.
27. Siegfried J., Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms // *Neurosurgery*. – 1994. – Vol. 35(6). – P. 1126-1129. doi: 10.1227/00006123-199412000-00016.
28. Бриль Е.В., Томский А.А., Гамалея А.А. Место DBS в лечении болезни Паркинсона // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. – 2022. – № 2. – С. 23–25. doi:10.24412/2226-079X-2022-12428.
29. Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А. и др. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 10-15. doi: 10.25692/ACEN.2019.4.2
30. Ferreira J.J., Mestre T.A., Lyons K.E. et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor // *Mov. Disord.* – 2019. – Vol. 34(7). – P. 950–958. doi:10.1002/mds.27700
31. Magara A., Buhler R., Moser D. et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease // *J. Ther. Ultrasound*. – 2014. – Vol. 2(1). – P. 1–11. doi:10.1186/2050-5736-2-11
32. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н. и др. Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. – 2022. – № 1. – С. 3–8. doi:10.24412/2226-079X-2022-12414
33. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease *Science*. – 1997. – Vol. 27;276(5321). – P. 2045-2047. doi:10.1126/science.276.5321.2045.
34. Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology // *Clin Geriatr Med*. – 2020. – Vol. 36(1). – P. 1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
35. Шток В.Н. К 80-летию кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 53–57.
36. Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г. Центр экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Республики Саха (Якутия) // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. – 2019. – № 2. – С. 15-16.

References

1. Balestrino R., Schapira A. Parkinson disease // *Eur J Neurol*. – 2020. – Vol. 27(1). – P. 27-42. doi:10.1111/ene.14108
2. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease // *Lancet Neurol*. – 2006. – Vol. 5(6). – P. 525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9
3. Razdorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina G.K. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence (review) // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. – 2016. – Т. 12, Vol. 3. – P. 379-384 (in Russ).
4. Tan L.S. Epidemiology of Parkinson's disease // *Neurol Asia*. – 2013. – Vol. 18(3). – P. 231-238.
5. Dickson D.W. Neuropathology of Parkinson disease // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2018. – Vol. 46. – S30-S33. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.033.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2015. – Vol. 30(12). – P. 1591-1601. doi:10.1002/mds.26424.
7. Tyler K. A history of Parkinson's disease. In: *Handbook of Parkinson's Disease* (ed. Koller W.C.). – New York: Marcel Dekker, 1992. – P. 1-34.
8. Goetz C.G. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies // *Cold Spring Harb Perspect. Med*. – 2011. – Vol. 1(1). – a008862. doi:10.1101/cshperspect.a008862

9. Parkinson J. Essay on the shaking palsy (trans. by M.V. Selikhova, ed. by I.V. Litvinenko). – St. Petersburg: VMA, 2010. – 82 p.
10. Lees A., Eyre P., Brown P. The true face of James Parkinson // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17(6). – P. 507. doi:10.1016/S1474-4422(18)30174-1.
11. Charcot J.M. On Parkinson's disease. In: *Lectures on Diseases of the Nervous System Delivered at the Salpêtrière* – London: New Sydenham Society, 1877. – P. 129-156.
12. Lees A., Selikhova M.V., Aristova R.A. et al. Study of the substantia nigra Sommering and Konstantin Nikolaevich Tretyakov // *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* – 2009. – Vol. 3. – No. 4. – P. 50-53. (in Russ).
13. Kon T., Masahiko T., Koichi W. Neuropathology of Lewy body disease: Clinicopathological crosstalk between typical and atypical cases // *Neuropathology.* – 2020. – Vol. 40(1). – P. 30-39. doi: 10.1111/neup.12597
14. Braak P., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology // *Cell Tissue Res.* – 2004. – 318(1). – P. 121-34. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9
15. Ovallath S, Sulthana B. Levodopa: History and Therapeutic Applications// *Ann Indian Acad Neurol.* – 2017. – Vol. 20(3). – P. 185-189. doi:10.4103/aian.AIAN_241_17.
16. Katunina E.A., Avakian G.N., Titova N.V., et al. Levodopa – from creation to new developments // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* – 2010. – T. 110, Vol. 4. – P. 97-103. (in Russ).
17. Illarioshkin S.N. Levodopa: a 50-year history // *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* – 2015. – Vol. 1. – P. 23-28 (in Russ).
18. Illarioshkin S. N., Levin O. S., Kolokolov O. V. From James Parkinson and Jean-Martin Charcot to Konstantin Tretyakov and the modern stage of the study of the black substance // *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* – 2019. – № 1. – P. 33-41. doi:10.24411/2226-079X-2019-12083. (in Russ).
19. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease // *Mov Disord.* – 2008. – Vol. 23, Suppl 3. – P. 497-508.
20. Hornykiewicz O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent // *Amino Acids.* – 2002. – Vol. 23(1-3). P. 65-70. doi: 10.1007/s00726-001-0111-9.
21. Cotzias G.C, Van Woert M.H, Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism // *N Engl J Med.* – 1967. – Vol. 276. – P. 374-379.
22. Lees A.J., Tolosa E., Olanow C.W. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr // *Mov Disord.* – 2015. – Vol. 30(1). – P. 19-36. doi:10.1002/mds.26120
23. Obukhova A.V. Modern therapy of Parkinson's disease // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* – 2014. – Vol. 3. – P. 80-84 (in Russ).
24. Duker A.P., Espay A.J. Surgical treatment of parkinson disease. past, present, and future // *Neurol. Clin.* – 2013. – Vol 31(3). – P. 799–808. doi: 10.1016/j.ncl.2013.03.007
25. Benabid A.L., Pollak P., Louveau A., et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease // *Appl Neurophysiol.* – 1987. – Vol 50(1-6). – P. 344-346. doi: 10.1159/000100803.
26. Limousin P., Pollak P., Benazzouz A., et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345(8942). – P. 91-95. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90062-4.
27. Siegfried J., Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms // *Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 35(6). – P. 1126-1129. doi: 10.1227/00006123-199412000-00016.
28. Bril E.V., Tomskij A.A., Gamaleja A.A The place of DBS in the treatment of Parkinson's disease // *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* – 2022. – Vol. 2. – P. 23–25. (in Russ) doi:10.24412/2226-079X-2022-12428.
29. Tomskij A.A., Bril E.V., Gamaleja A.A., et al. Functional neurosurgery in Parkinson's disease in Russia // *Annals of clinical and experimental neurology.* – 2019. – T. 1, Vol. 3. – P. 10-15. doi:10.25692/ACEN.2019.4.2 (in Russ).

30. Ferreira J.J., Mestre T.A, Lyons K.E. et al. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor // *Mov. Disord.* – 2019. – Vol. 34(7). – P. 950–958. doi:10.1002/mds.27700
31. Magara A., Buhler R., Moser D. et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease // *J. Ther. Ultrasound.* – 2014. – Vol. 2(1). – P. 1–11. doi:10.1186/2050-5736-2-11
32. Galimova P.M., Nabiullina D.I., Illarioshkin S.N. et al. The first experience of performing thalamotomy by focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging in Russia // *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* – 2022. – Vol. 1. P. 3–8 doi:10.24412/2226-079X-2022-12414
33. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease *Science.* – 1997. – Vol. 27;276(5321). – P. 2045-2047. doi:10.1126/science.276.5321.2045.
34. Simon D.K., Tanner C.M., Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology // *Clin Geriatr Med.* – 2020. – Vol. 36(1). – P. 1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
35. Stock V.N. To the 80th anniversary of the Department of Neurology of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education // *Annals of clinical and experimental neurology.* – 2010. – T. 4, Vol. 1. – P. 53–57. (in Russ).
36. Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G. Center for Extraparapyramidal Disorders and Botulinum Therapy of the Sakha Republic (Yakutia) // *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders.* – 2019. – Vol. 2. – P. 15-16. (in Russ).