

УДК 616.858.611.018.1
DOI

АЙГЕРИМ БЕРКИНОВНА УТЕГЕНОВА¹, АЙГУЛЬ ПАЗЫЛБЕКОВНА УТЕПКАЛИЕВА¹, ГУЛЬНАР БАЯНОВНА КАБДРАХМАНОВА¹, АЛИМА АБАЕВНА ХАМИДУЛЛА¹, ЖАНЫЛСЫН УРЫНБАСАРОВНА УРАШЕВА¹

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан

АЛЬФА-СИНУКЛЕИН КАК ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Резюме. На сегодняшний день альфа-синуклеин является перспективным кандидатом в биомаркеры БП, так как он генетически и патогенетически обуславливает развитие БП. Учитывая, что олигомеризация альфа-синуклеина предшествует гибели нейронов при БП, идентификация таких ранних агрегатов белка может обеспечить диагностику для раннего выявления заболевания. В данной статье рассматриваются результаты исследования иммуногистохимического анализа биоптатов кожи пациентов с болезнью Паркинсона у пациентов города Актобе.

Цель. Выявить отложения фосфорилированного-синуклеина в периферических нервах в биоптатах кожи для прижизненной патоморфологической диагностики болезни Паркинсона.

Материалы и методы. Данное исследование представляет собой фрагмент диссертационной работы «Иммуногистохимические маркеры дегенеративных заболеваний нервной системы». Дизайн исследования: одномоментное поперечное. Исследование проводилось с мая 2019 года по июнь 2021 г. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Западно-Казахстанского Медицинского Университета г. Актобе, протокол № 4 от 17 мая 2019 года. Участникам исследования проводилась биопсия кожи с последующим иммуногистохимическим анализом биоптатов кожи для выявления альфа-синуклеина. Использовали следующие статистические критерии: Оценка полноты и однородности показателей с расчетом их описательной статистики для всей выборки. Проверка на нормальность распределений и анализ выбросов в данных. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка проводилась с помощью Statistica 10 и SAS JMP 11. Нормальное распределение анализируемых данных было проверено с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Результаты и обсуждение: Отложения альфа-синуклеина в коже были обнаружены у 45 из 47 пациентов с БП (95,7%). Таким образом чувствительность и специфичность данного теста составила 90,9% и 100% соответственно; альфа-синуклеин не обнаружили в эпидермисе, потовых железах, сальных железах, мышцах, выпрямляющих волоски и сосудах; а экспрессия альфа-синуклеина наблюдалась только в нервных окончаниях в строге дермы.

Заключение. Вопрос прижизненной диагностики БП с выявлением патоморфологического субстрата сохраняет свою актуальность. Биопсия кожи, выполняемая для обнаружения альфа-синуклеина, является наименее инвазивным и легковоспроизводимым методом диагностики. Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии альфа-синуклеина в коже пациентов с БП и могут являться основанием для разработки алгоритма прижизненной морфологической диагностики БП. В связи с этим необходимы дальнейшие мультицентровые исследования с целью унификации и интеграции подходов к алгоритму и протоколу иммуногистохимического анализа биопсийного материала пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, гипосмия, когнитивные нарушения, депрессия, MDS.

Әйгерім Еркінқызы Өтегенова¹, Айгүл Пазылбекқызы Өтепқалиева¹, Гүлнар Баянқызы Қабдрахманова¹, Алима Абайқызы Хамидулла¹, Жаңылсын Орынбасарқызы Урашева¹

1Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан

АЛЬФА СИНУКЛЕИН ПАРКИНСОН АУРУЫНЫҢ ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ БЕЛГІСІ РЕТІНДЕ

Түйін. Бүгінгі таңда альфа-синуклеин Паркинсон ауруының перспективты биомаркері болып табылады, өйткені ол генетикалық және патогенетикалық тұрғыдан Паркинсон ауруының дамуын анықтайды. Альфа-синуклеиннің олигомеризациясы Паркинсон ауруы кезінде нейрондардың өлімінен бұрын болатындығын ескере отырып, мұндай ерте ақуыз агрегаттарын анықтау ауруды ерте анықтау үшін диагноз қоюға мүмкіндік береді. Бұл мақалада Ақтөбе қаласының пациенттерінде Паркинсон ауруы бар пациенттердің тері биоптаттарын иммуногистохимиялық талдауы мен зерттеу нәтижелері қарастырылады.

Мақсаты. Паркинсон ауруының биопсиялық және патоморфологиялық диагностикасы үшін тері биоптаттарындағы перифериялық нервтердегі фосфорланған синуклеин шөгінділерін анықтау

Материалдар мен әдістер. Бұл зерттеу "Жүйке жүйесінің дегенеративті ауруларының иммуногистохимиялық маркерлері" диссертациялық жұмысының үзіндісі болып табылады. Зерттеу дизайны: бір сатылы көлденең. Зерттеу 2019 жылдың мамырынан 2021 жылдың маусымына дейін жүргізілді, зерттеу Ақтөбе қаласындағы Батыс Қазақстан Медицина Университетінің жергілікті этикалық комитетінің отырысында мақұлданды, 2019 жылғы 17 мамырдағы № 4 хаттама. Зерттеуге қатысушылар Альфа-синуклеинді анықтау үшін тері биоптаттарын иммуногистохимиялық талдаумен тері биопсиясын жүргізді. Келесі статистикалық критерийлер пайдаланылды: индикаторлардың толықтығы мен біркелкілігін бағалау, олардың сипаттамалық статистикасын есептеу. Мәліметтердегі шығарындыларды бөлу және талдаудың нормальдылығын тексеру. Статистикалық маңыздылық деңгейі 0,05 деңгейінде тіркелді. Статистикалық өңдеу Statistica 10 және Sas JMP 11 көмегімен жүргізілді. Талданған деректердің қалыпты таралуы Шапиро-Вилк критерийімен тексерілді.

Нәтижелер мен талқылау: Терідегі альфа-синуклеин шөгінділері Паркинсон ауруы бар 47 пациенттің 45-інде (95,7%) табылды. Осылайша, осы тесттің сезімталдығы мен ерекшелігі сәйкесінше 90,9% және 100% құрады; Альфа синуклеин эпидермисте, тер бездерінде, май бездерінде, бұлшықеттерде, түзеткіш түктерде және тамырларда табылған жоқ; ал альфа синуклеиннің көрінісі дерма стромасындағы жүйке ұштарында ғана байқалды.

Қорытынды. Науқастардың тірі кезіндегі Паркинсон ауруының патоморфологиялық диагностикасы ізденуде, патологиялық ақуызды анықтай отырып, патоморфологиялық субстрат ретінде өзінің өзектілігін сақтап отыр. Альфа-синуклеинді анықтау үшін жасалған тері биопсиясы ең азинвазивті және тез жүргізілетін диагностика әдісі болып табылады. Осы зерттеудің нәтижелері Паркинсон ауруы бар пациенттердің терісінде альфа-синуклеиннің бар екендігін көрсетеді және аурудың тірі адамдарда морфологиялық диагностикалау алгоритмін әзірлеу үшін негіз болуы мүмкін. Осыған байланысты Паркинсон ауруы бар пациент-

Aigerim Yerkinovna Utegenova¹, Aigul Pazyzbekovna Utepkalieva¹, Gulnar Bayanovna Kabdrakhmanova¹, Alima Abayevna Hamidulla¹, Zhanylsyn Urynbasarovna Urasheva¹

1West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan

ALPHA-SYNUCLEIN AS AN IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKER OF PARKINSON'S DISEASE

Resume. To date, alpha-synuclein is a promising candidate for PD biomarkers, as it genetically and pathogenetically causes the development of PD. Considering that the oligomerization of alpha-synuclein precedes the death of neurons in PD, the identification of such early protein aggregates can provide diagnostics for early detection of the disease. This article discusses the results of the study of immunohistochemical analysis of skin biopsies of patients with Parkinson's disease in patients of Aktobe city.

The aim of study: To identify deposits of phosphorylated a-synuclein in peripheral nerves in skin biopsies for lifetime pathomorphological diagnosis of Parkinson's disease.

Materials and methods. This study is a fragment of the dissertation work "Immunohistochemical markers of degenerative diseases of the nervous system". Study design: single-stage transverse. The study was conducted from May 2019 to June 2021. The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the West Kazakhstan Medical University in Aktobe, Protocol No. 4 dated May 17, 2019. The study participants underwent a skin biopsy followed by immunohistochemical analysis of skin biopsies to detect alpha-synuclein. The following statistical criteria were used: Assessment of completeness and uniformity of indicators with calculation of their descriptive statistics for the entire sample. Checking for the normality of distributions and analyzing outliers in the data. The level of statistical significance was fixed at 0.05. Statistical processing was carried out using Statistica 10 and SAS JMP 11. The normal distribution of the analyzed data was verified using the Shapiro-Wilk criterion.

Results and discussion: Alpha-synuclein deposits in the skin were found in 45 out of 47 patients with PD (95.7%). Thus, the sensitivity and specificity of this test was 90.9% and 100%, respectively; alpha-synuclein was not found in the epidermis, sweat glands, sebaceous glands, muscles straightening hairs and vessels; and the expression of alpha-synuclein was observed only in nerve endings in the stroma of the dermis.

Conclusion. The issue of lifetime diagnosis of PD with the identification of a pathomorphological substrate remains relevant. A skin biopsy performed to detect alpha-synuclein is the least invasive and easily reproducible diagnostic method. The results of this study indicate the presence of alpha-synuclein in the skin of patients with PD and may be the basis for the development of an algorithm for lifetime morphological diagnosis of PD. In this regard, further multicenter studies are needed in order to unify and integrate approaches to the algorithm and protocol of immunohistochemical analysis of biopsy material of patients with PD.

Keywords: Parkinson's disease, hyposmia, cognitive impairment, depression, MDS.

тердің биопсиялық материалын иммуногистохимиялық талдау алгоритмі мен хаттамасына тәсілдерді біріктендіру және интеграциялау мақсатында одан әрі мультицентрлік зерттеулер қажет.

Түйінді сөздер: Паркинсон ауруы, гипосмия, танымдық бұзылулар, депрессия, MDS.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) - наиболее частая форма паркинсонизма, которая включает в себя такие неврологические проявления, как брадикинезия, мышечная ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость [1]. На сегодняшний день, в мире насчитывается более 6 миллионов человек, страдающих БП, что в 2,4 раза выше по сравнению с количеством пациентов в 1990 г [2].

В настоящее время перспективным кандидатом в биомаркеры БП является альфа-синуклеин, так как он генетически и патогенетически обуславливает развитие БП. Как изначально неструктурированный белок, он принимает множество различных конформаций на основе клеточной среды, в которой он присутствует. Считается, что такие различные формы альфа-синуклеина существуют в динамическом равновесии в мозге, данный гомеостаз изменяется при патологических состояниях. Известно несколько форм альфа-синуклеина вовлеченных в патогенез БП, но наиболее токсичным видом является олигомерный альфа-синуклеин (α -syn) [3]. Учитывая, что олигомеризация α -syn предшествует гибели нейронов при БП, идентификация таких ранних агрегатов белка может обеспечить диагностику для раннего выявления заболевания. Такие методы как иммуноферментный анализ (ИФА), вестерн-блот, масс-спектрометрия или анализ Lumiplex, используются для обнаружения общего α -syn и его олигомерных и фосфорилированных патологических изоформ в жидкостях организма, таких как спинномозговая жидкость (ЦСЖ), плазма и слюна [4]. Растущее понимание того, что α -syn может откладываться в периферических тканях до или одновременно с аккумуляцией в головном мозге, дало толчок для исследований, направленных на определение того, могут ли релевантные заболеванию агрегаты α -syn визуализироваться в периферических тканях, которые являются более удобными для биопсии в рутинных клинических условиях. Несколько независимых исследований изучали уровни α -syn в периферических тканях, таких как: слизистая оболочка кишечника и слюнные железы для дифференциальной диагностики БП от других синуклеинопатий. Большая вариабельность результатов в аналогичных тканях, видимо, отражает различия в подготовке образцов и используемом аналитическом методе и предполагает необходимость большей стандартизации, чтобы помочь ускорить открытие и обеспечить воспроизводимость данных в независимых лабораториях. На сегодняшний день прогрессивным исследованием считается прижизненная диагностика с применением иммуногистохимических методов анализа биоптата из пе-

риферических тканей (сигмовидная кишка, кожа, подчелюстные слюнные железы) для определения альфа-синуклеина. По мнению ряда исследователей выявленный альфа-синуклеин из вышеуказанных периферических тканей может выступать в качестве биомаркера БП. Наряду с этим в зарубежной литературе имеются данные о сложности анализа при проведении гистологической дифференцировки патологического и нормального периферического альфа-синуклеина, объяснить которую возможно рядом факторов: разница в методологии исследования (вид исследования, критерии включения и исключения), использование разных методик биопсии (локализация места биопсии, глубина среза, разные среды для хранения материала), применение разных антител для проведения иммуногистохимических исследований, проведение исследований в отдельных центрах без независимой слепой репликации [5-7].

Группа исследователей, возглавляемая Роем Фрименом из университета Гарварда, была первой, кто сообщил о возможности исследований по выявлению альфа-синуклеина в коже больных БП. При проведении биопсии кожи латеральной дистальной части бедра и голени, проксимальной части бедра и средней части предплечья у пациентов с ранней стадией БП, меньшей продолжительностью заболевания, без вегетативной дисфункции альфа-синуклеин был выявлен больше, чем в 90% случаев по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Результаты других биопсийных исследований из других анатомических зон (кожа задней поверхности шеи, груди, живота и спины) показали противоречивые результаты по выявлению альфа-синуклеина. Данные расхождения результатов исследований возможно связаны с неравномерной утратой кожных вегетативных нервов, в которых куммулируется альфа-синуклеин, в течение заболевания. Особенно интересно, что недавнее исследование продемонстрировало отложение патологического альфа-синуклеина в кожных нервах у 75% пациентов с идиопатическим расстройством поведения REM-сна, предполагая, что биопсия кожи может считаться безопасной и чувствительной процедурой для диагностики в продромальной стадии синуклеинопатий [8-10]. Известно, что пациенты с БП демонстрируют вегетативную дисфункцию, такую как повышенное/пониженное потоотделение, что, возможно, отражает патологические изменения в кожных нервах. Michell et al. провели поперечное исследование с использованием биопсии кожи небольшой когорты пациентов с БП и сопоставимых по возрасту здоровых контрольных групп. Общий α -syn был обнаружен в

некоторых образцах кожи пациентов и лиц контрольной группы с помощью иммуноблоттинга, но большинство образцов были отрицательными на α -syn, что говорит о том, что α -syn в биоптатах кожи не отражает стадию или тяжесть заболевания. Другое поперечное исследование изучало, может ли pS129- α -syn в нервных волокнах кожи служить достоверным биомаркером для диагностики БП, обнаружив, α -syn наблюдался у всех идиопатических пациентов с БП, но не у контрольных здоровых лиц с другими формами паркинсонизма (например, сосудистый паркинсонизм, таупатии или пациенты с мутациями паркина), которые не выделяются накоплением α -syn [11]. Иммуногистохимический анализ биоптатов кожи пациентов с БП и здоровых лиц из контрольных групп с использованием антител против α -syn [12] показал повышенное окрашивание α -syn у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой. В другом недавнем исследовании анализ посмертных образцов биопсии кожи пациентов с БП и контрольной группы на общую экспрессию α -syn с использованием иммуногистохимии [13] выявил более сильное окрашивание α -syn как в брюшных, так и в биоптатах скальпа пациентов с БП по сравнению с контрольной группой. Поперечное исследование изучало, может ли pS129- α -syn в нервных волокнах кожи служить полезным биомаркером для диагностики БП, обнаружив, что pS129- α -syn наблюдался у всех идиопатических пациентов с БП, но не у пациентов с БП, предположительно не имеющих α -syn и контроля. Однако в дальнейшем исследовании, оценивающем pS129 α -syn в коже, сообщалось, что отложения присутствуют у 16/31 пациента с БП, и не был выявлен у здоровых контрольных групп [14]. Дальнейшие исследования были выполнены на образцах тканей, полностью фиксированных формалином и внедренных в парафин. Данная методика фиксации и хранения материала доступна и удобна для большинства больничных лабораторий. Наряду с преимуществами фиксации формалином имеет и недостаток в виде возможности применения данной методики для хранения биоптатов малых размеров, которые имеют меньшую чувствительность к иммуногистохимическому методу [10]. Таким образом, все исследования направленные на выявления патологического белка альфа-синуклеина в прижизненной диагностике, обобщили следующие результаты: количественно патологический альфа-синуклеин определяемый в образцах биопсии кожи показал высокую специфичность и хорошую чувствительность теста. Высокая специфичность важна для диагностической ценности биомаркера, особенно на ранних стадиях заболевания, до манифестации моторных симптомов БП. Биопсия кожи, выполняемая для обнаружения альфа-синуклеина, является относительно легким, воспроизводимым и минимально инвазивным методом по сравнению с получением образцов из других органов [15].

Цель исследования. Выявить отложения фосфорилированного α -синуклеина в периферических нервах в

биоптатах кожи для прижизненной патоморфологической диагностики болезни Паркинсона.

Материалы и методы. Данное исследование представляет собой фрагмент диссертационной работы «Иммуногистохимические маркеры дегенеративных заболеваний нервной системы». Дизайн исследования: одномоментное поперечное. Исследование проводилось с мая 2019 года по июнь 2021 г. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Западно-Казахстанского Медицинского Университета г. Актобе, протокол № 4 от 17 мая 2019 года. По обращаемости нами было осмотрено и проведена биопсия 47 пациентам с БП, состоящих на диспансерном учете у врачей-неврологов поликлиник г. Актобе. Критерии включения исследования: 1) пациенты с установленным нами диагнозом БП в соответствии с диагностическими критериями MDS -2015 г [16]: сочетание брадикинезии с одним из следующих симптомов (тремор покоя, мышечная ригидность, постоуральная неустойчивость; 2) пациенты, давшие письменное информированное согласие на осмотр. В данном исследовании для оценки чувствительности и специфичности нового диагностического теста на выявление α -синуклеина анализ также был проведен у 20 здоровых добровольцев из контрольной группы.

Исследовательский вопрос и уровень доказательности. Данное исследование посвящено вопросам изучения отложения фосфорилированного α -синуклеина при биопсии кожи в качестве валидного биомаркера болезни Паркинсона. Исследованию присвоен III класс дизайна исследования.

Используемые процедуры были одобрены местным Комитетом по этике человека и соответствовали Хельсинкской декларации, касающейся международных клинических исследований с участием людей. Все испытуемые дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. Биопсия кожи. Всем пациентам $n=47$ и здоровым лицам $n=20$ была проведена пункционная биопсия кожи проксимальной нижней конечности: в бедре (на 15 см выше коленной чашечки). Биопсия трехмиллиметровым дермоманчем была сделана под местной анестезией 2% лидокаина. Образцы кожи немедленно фиксировали в 4% параформальдегиде, растворенном в 0,1 М фосфатном буфере, в пробирках Эппендорфа. Затем образцы отправляли при комнатной температуре в отделение нейрохимии и невропатологии Познаньского университета медицинских наук для иммуногистохимического анализа альфа-синуклеина в срезах, пропитанных парафином. В лаборатории биоптаты кожи разрезали на 5-миллиметровые срезы с помощью микротомы Leica (LeicaSM2010R). Сначала срезы были депарафинизированы с использованием ксилола и 99%-ного этилового спирта. После промывки дистиллированной водой в течение 5 минут срезы инкубировали в цитратном буфере в течение 15 минут при 90 °C для извлечения антигена. Цитратный буфер состоял из 0,1 М цитрата натрия и 0,1 М лимонной кисло-

ты рН = 6,0. Следующую секцию охлаждали в течение 2 часов при комнатной температуре и промывали два раза в течение 5 минут в дистиллированной воде. На следующем этапе срезы промывали два раза в течение 10 минут фосфатной буферной солью (PBS), содержащей 0,25% TritonX (Sigma-Aldrich). Следующие срезы инкубировали в течение 60 минут с 5% бычьим сывороточным альбумином (BSA), Sigma-Aldrich) для блокирования связывания неспецифических антител. Затем срезы инкубировали в течение ночи при 4 °C с антителом, конъюгированным с анти-альфа-синуклеином FITC (поликлональные кроличьи антитела Bioss, bs-0968R-FITC) 1:100 в буфере разбавления (1% BSA в PBS). Следующие срезы были вымыты три раза за 5 минут в забуференной фосфатной соли. Наконец, срезы промывали в течение 5 минут дистиллированной водой и помещали в глицерин.

Оценка экспрессии альфа-синуклеина

Лабораторную диагностику иммуногистохимического анализа альфа-синуклеина в биоптатах кожи проводили на основе флуоресцентной микроскопии с использованием микроскопа Z1 Axioimager (Zeiss) и лицензионного программного обеспечения Axiovision (Zeiss). Интенсивность флуоресценции, представляющей экспрессию альфа-синуклеина, оценивали по 4-бальной системе, где общая анализируемая площадь биоптата при 20-кратном увеличении оценивалась как:

0 баллов - отсутствие специфической флуоресценции;
1 балл - площадь до 25%-слабая флуоресценция;
2 балла - площадь от 26% до 50% -умеренная флуоресценция;
3 балла - площадь более 50%- сильная флуоресценция.

Статистический анализ. Оценка полноты и однородности показателей с расчетом их описательной статистики для всей выборки. Проверка на нормальность распределений и анализ выбросов в данных. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка проводилась с помощью Statistica 10 и SAS JMP 11. Нормальное распределение анализируемых данных было проверено с помощью критерия Шапиро-Уилка

Результаты и обсуждение В ходе проведения иммуногистохимического анализа нами были обнаружены интересные наблюдения: экспрессия альфа-синуклеина в биоптатах кожи: при оценке иммунофлуоресценции были выявлены различия в экспрессии альфа-синуклеина у пациентов с БП (3; 1-3; медиана; минимум-максимум) по сравнению с контрольной группой (0; 0 – 1; медиана; минимум-максимум) ($P < 0,000001$). В результате статистической обработки результатов исследования была выявлена корреляция (r Спирмена = 0,307; $P = 0,0237$) со шкалой Хена-Яра. Не выявлено какой-либо корреляции между экспрессией альфа-синуклеина и оценкой по шкалам MDS-UPDRS, шкалой Шваба-Ингланда, шкалой МОСА, шкалой HADS-1, шкалой HADS-2 и продолжительностью заболевания. В ходе изучения гистологических структур дермы не

обнаружено экспрессии альфа-синуклеина в эпидермисе, в потовых железах, сальных железах; m.arrector pilli и сосудах. Экспрессия альфа-синуклеина наблюдалась только в нервных окончаниях в строге кожи. В результате обобщения данных полученных в результате данного исследования выявлено:

отложения альфа-синуклеина в коже были обнаружены у 45 из 47 пациентов с БП (95,7%). Таким образом чувствительность и специфичность данного теста составила 90,9% и 100% соответственно; альфа-синуклеин не обнаружили в эпидермисе, потовых железах, сальных железах, мышцах, выпрямляющих волоски и сосудах; а экспрессия альфа-синуклеина наблюдалась только в нервных окончаниях в строге дермы. Данные результаты мы попытались интерпретировать 2-мя причинами: 1) из-за того, что плотность эпидермальных нервных окончаний с возрастом уменьшается, поэтому у больных с утратой эпидермального нервного окончания мы не можем найти синуклеин, который накапливается в нервных окончаниях; 2) накопление синуклеина вызывает дегенерацию эпидермиса. Таким образом, мы можем наблюдать уже запущенный процесс эпидермальной дегенерации с исчезновением синуклеина. Основой для этих заключений явились ряд исследований, таких как работа Besné létal посвященным влиянию возраста и анатомической локализации на плотность сенсорной иннервации эпидермиса человека. Авторами было проанализировано 82 биоптата кожи во время хирургических вмешательств у 82 пациентов разного возраста (20–93 года). Были исследованы четыре анатомических участка: 2 из области лица (верхнее веко и преаурикулярная область) и 2 из области туловища (живот и область молочной железы). Эпидермальную иннервацию выявляли с помощью маркера нервных клеток, белка продукта гена PGP 9.5. Базальную мембрану окрашивали антителами к коллагену IV типа. Затем с помощью анализа изображений рассчитывали площадь эпидермиса, занятую нервными окончаниями. Была обнаружена тенденция возрастного снижения эпидермальной иннервации кожи лица. Эпидермальная иннервация кожи живота с возрастом не менялась, в коже молочной железы наблюдалось возрастное усиление иннервации. Кроме того, количество эпидермальных нервов в исследованных областях лица (пальцеобразная и преаурикулярная области) было значительно выше, чем их количество в области живота и молочной железы. Эпидермис в области верхних век продемонстрировал наиболее высокое соотношение площади поверхности нервных волокон к площади поверхности эпидермиса. Различия в плотности эпидермальных нервов могут объяснить различный порог чувствительности в разных частях тела. Снижение пространственной дискриминации с возрастом может быть связано со снижением плотности эпидермальных нервов [17]. Бразильские ученые под руководством Oliveira et al исследовали влияние олигомерного альфа-синуклеина (O α -Syn) на ней-

росферу (NP) и реконструированные 3D-модели эпидермиса человека (RHE). Авторы обнаружили экспрессию α -Syn, β -амилоида и белка-предшественника амилоида (APP) в 3D-модели эпидермиса человека. В данной работе α -Syn уменьшал регенерацию 3D-модели эпидермиса человека, которая измерялась процентом пролиферации клеток и толщиной базального слоя, однако не влиял на рост нейритов нейросферы (NP). α -Syn не уменьшал количество человеческих неонатальных эпидермальных кератиноцитов (HEKk), но, как видно для RHE, также снижал пролиферацию HEKk. Авторы подтвердили, что олигомерные, а не мономерные виды α -Syn объясняют эффект снижения пролиферации. Для изучения влияния токсического эффекта олигомерного альфа-синуклеина на эпидермис, ученые «заражали» RHE экзогенным 10 мкМ α -Syn или 1 мкМ агрегированного A β или 20 нг/мл TNF- α в течение 24 часов. В результате наблюдения выявлено, что некоторые обработанные RHE были тоньше контрольных, истончение может быть связано с нарушением пролиферации клеток. Действительно, RHE, зараженные α -Syn, имели более тонкий пролиферативный слой ($55,02 \pm 3,53$ мкм) по сравнению с контрольным RHE ($67,5 \pm 2,58$ мкм, $p < 0,01$) [18].

Иммуногистохимические исследования по изучению прижизненного содержания альфа-синуклеина в коже пациентов, аналогичные нашему исследованию, проводились учеными разных стран. При этом, протокол кожной биопсии был един во всех приведенных исследованиях и согласовывается с нашим исследованием. Биопсия кожи выполнялась одноразовым 3-миллиметровым перфоратором с соблюдением стерильности под местной анестезией. Нет необходимости накладывать шов, может остаться едва заметный шрам. Заживление обычно происходит в течение одной недели. В биоптат входят эпидермис, поверхностная дерма, спотовые железки. Впервые эта техника была разработана в Каролинском институте [19] и позднее стандартизирована в Миннесотском университете и университете Джона Хопкинса [20]. Важным преимуществом является то, что биопсия кожи может быть выполнена любому участку тела с учетом клинической картины [21]. Научные исследования с изучением состояния автономных нервных волокон при БП проводились израильскими учеными Dabbyetal в 2006 году. В своей работе они исследовали биоптаты кожи 22-х пациентов с БП и 19 здоровых лиц из контрольной группы. Биоптаты были взяты из кожи на уровне выше 10 см от латеральной лодыжки. Для исследования денервированных нервных волокон использовался панаксональный маркер PGP 9,5. В результате данного исследования выявилась потеря автономных нервных волокон у 20 (90,9%) пациентов с БП [22].

В 2008 г. итальянскими учеными под руководством Nolanoetal, были исследованы биоптаты кожи из кончика пальца, бедра и дистальных отделов ног 18 па-

циентов с БП и 30 здоровых лиц для определения периферических чувствительных нервов. Была выявлена потеря свободных и инкапсулированных нервных окончаний у всех пациентов с БП [23].

Последующие исследования были расширены не только изучением денервации нервных волокон при БП, а также изучением биоптата кожи на предмет выявления содержания патологического альфа-синуклеина. Так, одной из первых работ, посвященных выявлению альфа-синуклеина в коже живых пациентов были проведены японскими учеными под руководством Mikietal в 2010 г. Эти работы были инициированы после впечатляющих результатов ИГХ исследований направленных на выявление альфа-синуклеина в аутопсийном материале коже пациентов с БП проводившихся Ikemurartal. В своей работе Mikietal исследовали кожу 20-и пациентов с БП. Кожные биоптаты были получены в 2-х образцах из грудной клетки и дистального отдела ноги. Фосфорилированный альфа-синуклеин был обнаружен только у 2-х пациентов из 20. В то время как в работе Ikemura ретроспективно исследовали аутопсийные образцы кожи живота у 142 пациентов с БП, где скопления альфа-синуклеина были выявлены 70% случаев. Столь значительная разница между аутопсийными и биопсийными исследованиями были объяснены различиями в местах взятия образцов тканей, размерах исследуемой кожной ткани и количестве исследованных срезов. Кроме того, низкий процент выявляемости альфа-синуклеина в биопсийных образцах может быть связан с денервацией периферических вегетативных нервов в коже пациентов с БП [24].

В работе гарвардских ученых под руководством Wangetal в 2013 г. были исследованы биоптаты кожи из проксимальных отделов бедра и дистальных отделов ног 20-и пациентов с БП и 14 здоровых лиц. Скопления альфа-синуклеина были обнаружены у всех 20-и пациентов с БП. При этом отложения альфа-синуклеина выявлялись в вегетативных нервных волокнах по всему дермальному слою, не был обнаружен в ноцицептивных сенсорных волокнах (внутриэпидермальных волокнах). Большое отложение α -синуклеина и более высокие коэффициенты α -синуклеина присутствовали в нервных волокнах, окружающих потовые железы и иннервирующих *arrector pilorum* мышцы пациентов с БП [25].

Гарвардские исследования были продолжены под руководством Gibbons и были опубликованы в 2016 году. В исследовании приняли участие 28 пациентов с БП и 23 здоровые лица из контрольной группы. Биоптат был выделен из кожи проксимальных отделов бедра и дистальных отделов ног, а также вентрального отдела предплечья. Альфа-синуклеин был выявлен у 90 % пациентов с БП, и ни у одного из здоровых лиц контрольной группы. Отложение α -синуклеина было наиболее заметно в симпатических адренергических нервных волокнах, *m. arrector pilli* а также в судомоторных (потовые железы) (симпатических холинерги-

ческих) нервных волокон [26]

Итальянские ученые во главе Donadio et al в 2014 г. опубликовали результаты исследований с участием 21 пациента с БП, 20 пациентов с атипичным паркинсонизмом и 30 здоровых лиц. Кожные биоптаты были получены в 2-х образцах из паравертебральной области на уровне С8, бедра и дистальных отделов ноги. Альфа-синуклеин был выявлен у 100% пациентов с БП в образцах кожи полученных из шейных отделов, в образцах кожи бедра и дистального отдела ноги в 52 % и 24 % случаев. При этом у пациентов с атипичным паркинсонизмом и у здоровых лиц скопления альфа-синуклеина не были обнаружены ни у одного из исследуемых лиц. Альфа-синуклеин был выявлен в субэпидермальном сплетении или вокруг волосяных фолликулов, в то время как в эпидермальных нервных волокнах никаких аномальных отложений обнаружено не было [27]. В 2016 году были опубликованы результаты дальнейших исследований Donadio et al с участием 16 пациентов с БП, 14 пациентов с синдромом ортостатической гипотензии и 15 здоровых лиц. Участок биопсии был такой же как и в исследовании 2014 года. У пациентов с БП наблюдался значительный проксимально-дистальный градиент, который определялся как снижение содержания альфа-синуклеина от проксимальных сегментов к дистальным отделам. Биоптаты кожи из шейных отделов позвоночника показали большие отложения альфа-синуклеина по сравнению с образцами кожи взятых из бедра и дистальных отделов ног. Однако у пациентов синдромом ортостатической гипотензии выявились равномерные белковые отложения, вне зависимости от места взятия биопсийного материала [7]

В 2017 году итальянские ученые из команды Donadio под руководством Antelmi опубликовали результаты исследования с участием 12 пациентов с идиопатическим расстройством поведения во сне (IRBD) и 55 здоровых лиц из контрольной группы. Биопсия кожи была проведена паравертебральной области на уровне С8, бедра и дистальных отделов ноги. Отложения альфа-синуклеина были обнаружены у 9/12 пациентов с IRBD (75%) с проксимально-дистальным градиентом: 67% на шейных участках (72% проанализированных образцов) и 58% на ногах (31% проанализированных образцов). Отложения альфа-синуклеина не были обнаружены ни у одного из здоровых лиц из контрольной группы [28]

В 2018 году Donadio et al провели исследование с участием 15 пациентов с БП, 12 пациентов с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), 12 пациентов с мультисистемной атрофией (МСА) и 10 здоровых лиц. Протокол биопсии кожи был аналогичным предыдущим исследованиям. Аномальные отложения альфа-синуклеина были обнаружены у всех пациентов, кроме 4 пациентов с МСА. Окрасивание альфа-синуклеина показало наивысшую степень положительности и специфичности, поскольку оно не было обнаружено у здоровых лиц контрольной группы [29]

Немецкие ученые проводили ряд исследований с разной выборкой пациентов. В работе немецких ученых во главе с Doppler et al в 2014 г опубликовано исследование включавшее в себя 31 пациента с БП и 35 здоровых лиц. Кожные биоптаты были получены из паравертебральной области Th12, проксимального и дистального отдела ноги и указательного пальца. Скопления альфа-синуклеина были выявлены у 16 пациентов из 31 –го, и ни у одного из контрольной группы. Большинство отложений было обнаружено в вегетативных мелких волокнах, иннервирующих кровеносные сосуды (n= 8 пац.), потовые железы (n=4) или m. erector pili (n=4), но отложения также присутствовали в кожных нервных пучках (n=2) и соматосенсорных волокнах субэпидермального сплетения и кожных сопочков (n=4), а также во внутриэпидермальных нервных волокнах (n=2). Однако отложения фосфорилированного альфа-синуклеина не наблюдались в миелиновых волокнах. Отложения в вегетативных волокнах были обнаружены у пациентов на всех стадиях заболевания, в то время как четыре пациента с поражением соматосенсорных волокон находились на более поздних стадиях болезни по HoehnandYahr (3 и 4), а двое из них страдали БП с преобладанием тремора, что примечательно, поскольку только у трех из 31 пациента болезнь протекала с преобладанием тремора [14] В 2015 году было опубликовано исследование Doppler et al -30 пациентов с БП, 15 пациентов с различными таупатиями, 12 пациентов с мультисистемной атрофией и 39 здоровых лиц из контрольной группы. Биопсия кожи была получена из паравертебральной области Th12, проксимального и дистального отдела ноги, однако размер биопсии различался от предыдущего, 5 мм вместо 3 мм. Альфа-синуклеин был обнаружен у 67% пациентов с МСА и болезнью Паркинсона, и не был обнаружен у пациентов с таупатией и здоровых лиц из контрольной группы. Альфа-синуклеин у пациентов с БП был наиболее сосредоточен в вегетативных волокнах, тогда как при МСА отложения белка в основном обнаруживались в немиелинизированных соматосенсорных волокнах [30] В 2017 году была опубликовано исследование под руководством Doppler et al. В этом исследовании приняли участие 18 пациентов с RBD, 25 пациентов с ранней стадией БП и 20 контрольных лиц. Биоптат кожи был получен из паравертебральной области Th12 и С7, проксимального и дистального отдела ноги, таким образом было получено 4 образца кожи. Альфа-синуклеин был обнаружен в кожных нервных волокнах у 10/18 (55,6%) пациентов с RBD, у 9/13 пациентов (69,2%) с БП с 1 стадией по Хен-Яру и у 11/12 пациентов (91,7%) со 2-ой стадией БП, но ни в одном из 20 образцов полученных от здоровых лиц. Большинство альфа-синуклеин-позитивных кожных нервных волокон были вегетативными волокнами вокруг кровеносных сосудов (6 пациентов с RBD, 18 пациентов с БП), m. erector pili (1 пациент с RBD, 4 пациента с БП) или потовых желез (два пациента с RBD,

шесть пациентов с БП). Скопления альфа-синуклеина не было обнаружено ни у одного здорового лица из контрольной группы [31]

Продолжением работы немецких ученых явилось исследование проведенное Zangeetal. Целью данного исследования было дифференцировать болезнь паркинсона от мультисистемной атрофии на основании иммуногистохимического анализа биоптата кожи исследуемых. В исследовании участвовали 10 пациентов с БП, 10 пациентов с МСА и 6 пациентов с диагнозом эссенциальный тремор. Биопсия была получена из кожи с вентральной поверхности предплечья. Отложения фосфорилированного альфа-синуклеина были обнаружены в нервных волокнах, иннервирующих кожные вегетативные структуры (потовые железы у 7-и пациентов БП, мышцы выпрямляющие волосы-у 8 пациентов с БП, артериальные сосуды) у пациентов с БП. При этом дермальные нервные волокна у пациентов с множественной системной атрофией не содержали альфа-синуклеина[32]

Самая малочисленная выборка пациентов исследовалась испанскими учеными под руководством Navarго-Otano -6 пациентов с БП и 6 здоровых лиц. Кожный биоптат был получен из проксимальных отделов ноги. При этом не удалось обнаружить альфа-синуклеин ни у одного из исследуемых из основной и контрольной групп. Результаты этого исследования позволяют предположить, что вегетативная иннервация кожи у живых пациентов с БП снижена [33]

В 2018 году были опубликованы результаты исследований швейцарских исследователей под руководством

Melli et al. Были исследованы 19 пациентов с БП, 13 пациентов с атипичным паркинсонизмом и 17 здоровых лиц из контрольной группы. Биопсия кожи была получена из паравертебральной области С8, бедра и дистального отдела ноги. Из каждой области биопсии было взято по 2 образца. Иммуногистохимический анализ на выявление альфа-синуклеина имел 56 % чувствительности и 100 % специфичности относительно контрольной группы. Отложения фосфорилированного альфа-синуклеина были обнаружены в нервных волокнах, иннервирующих кожные вегетативные структуры потовые железы, мышцы выпрямляющие волосы, артериальные сосуды у пациентов с БП[34] Таким образом, вопрос прижизненной диагностики БП с выявлением патоморфологического субстрата сохраняет свою актуальность. Биопсия кожи, выполняемая для обнаружения альфа-синуклеина, является наименее инвазивным и легковоспроизводимым методом диагностики. Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии альфа-синуклеина в коже пациентов с БП и могут явиться основанием для разработки алгоритма прижизненной морфологической диагностики БП. В связи с этим необходимы дальнейшие мультицентровые исследования с целью унификации и интеграции подходов к алгоритму и протоколу иммуногистохимического анализа биопсийного материала пациентов с БП.

Несмотря на тенденцию к снижению госпитальной летальности от инфаркта миокарда, общая смертность от этого заболевания до сих пор остается вы

REFERENCES

- 1 Abbas M. M., Xu Z., Tan L. C. S. Epidemiology of Parkinson's Disease-East Versus West // *Mov Disord Clin Pract.* – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 14-28.
- 2 Amro M. S., Teoh S. L., Norzana A. G., Srijit D. The potential role of herbal products in the treatment of Parkinson's disease // *Clin Ter.* – 2018. – Т. 169, № 1. – С. e23-e33.
- 3 Villar-Piqué A., Lopes da Fonseca T., Outeiro T. F. Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies // *J Neurochem.* – 2016. – Т. 139 Suppl 1. – С. 240-255.
- 4 Maass F., Schulz I., Lingor P., Mollenhauer B., Bähr M. Cerebrospinal fluid biomarker for Parkinson's disease: An overview // *Mol Cell Neurosci.* – 2019. – Т. 97. – С. 60-66.
- 5 Malek N., Swallow D., Grosset K. A., Anichtchik O., Spillantini M., Grosset D. G. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Т. 130, № 2. – С. 59-72.
- 6 Glatte P., Buchmann S. J., Hijazi M. M., Illigens B. M., Siepmann T. Architecture of the Cutaneous Autonomic Nervous System // *Front Neurol.* – 2019. – Т. 10. – С. 970.
- 7 Donadio V., Incensi A., Del Sorbo F., Rizzo G., Infante R., Scaglione C., Modugno N., Fileccia E., Elia A. E., Cencini F., Liguori R. Skin Nerve Phosphorylated α -Synuclein Deposits in Parkinson Disease With Orthostatic Hypotension // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2018. – Т. 77, № 10. – С. 942-949.
- 8 Sprenger F. S., Stefanova N., Gelpi E., Seppi K., Navarro-Otano J., Offner F., Vilas D., Valldeoriola F., Pont-Sunyer C., Aldecoa I., Gaig C., Gines A., Cuatrecasas M., Högl B., Frauscher B., Iranzo A., Wenning G. K., Vogel W., Tolosa E., Poewe W. Enteric nervous system α -synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder // *Neurology.* – 2015. – Т. 85, № 20. – С. 1761-8.
- 9 Xuan Q., Zhang Y. X., Liu D. G., Chan P., Xu S. L., Cui Y. Q. Post-translational modifications of α -synuclein contribute to neurodegeneration in the colon of elderly individuals // *Mol Med Rep.* – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 5077-83.
- 10 Lee J. M., Derkinderen P., Kordower J. H., Freeman R., Munoz D. G., Kremer T., Zago W., Hutten S. J., Adler C. H., Serrano G. E., Beach T. G. The Search for a Peripheral Biopsy Indicator of α -Synuclein Pathology for Parkinson Disease // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2017. – Т. 76, № 1. – С. 2-15.
- 11 Donadio V., Incensi A., Cortelli P., Giannoccaro M. P., Jaber M. A., Baruzzi A., Liguori R. Skin sympathetic fiber α -synuclein deposits: a potential biomarker for pure autonomic failure // *Neurology.* – 2013. – Т. 80, № 8. – С. 725-32.
- 12 Rodriguez-Leyva I., Chi-Ahumada E., Mejía M., Castaneda-Cazares J. P., Eng W., Saikaly S. K., Carrizales J., Levine T. D., Norman R. A., Jimenez-Capdeville M. E. The Presence of Alpha-Synuclein in Skin from Melanoma and Patients with Parkinson's Disease // *Mov Disord Clin Pract.* – 2017. – Т. 4, № 5. – С. 724-732.
- 13 Kim J. Y., Illigens B. M., McCormick M. P., Wang N., Gibbons C. H. Alpha-Synuclein in Skin Nerve Fibers as a Biomarker for Alpha-Synucleinopathies // *J Clin Neurol.* – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 135-142.
- 14 Doppler K., Ebert S., Uçeyler N., Trenkwalder C., Ebentheuer J., Volkmann J., Sommer C. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Т. 128, № 1. – С. 99-109.
- 15 Fayyad M., Salim S., Majbour N., Erskine D., Stoops E., Mollenhauer B., El-Agnaf O. M. A. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein // *J Neurochem.* – 2019. – Т. 150, № 5. – С. 626-636.
- 16 Postuma R. B., Berg D., Stern M., Poewe W., Olanow C. W., Oertel W., Obeso J., Marek K., Litvan I., Lang A. E., Halliday G., Goetz C. G., Gasser T., Dubois B., Chan P., Bloem B. R., Adler C. H., Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov Disord.* – 2015. – Т. 30, № 12. – С. 1591-601.

- 17 Besné I., Descombes C., Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis // Arch Dermatol. – 2002. – Т. 138, № 11. – С. 1445-50.
- 18 Oliveira J. T., Dakic V., Vitória G., Pedrosa C., Mendes M., Aragão L., Cardim-Pires T. R., Lelièvre D., Furtado D. R., Pinheiro R. O., Foguel D., Breton L., Bouez C., De Vecchi R., Guimarães M. Z. P., Rehen S. Oligomeric α -Synuclein induces skin degeneration in reconstructed human epidermis // Neurobiol Aging. – 2022. – Т. 113. – С. 108-117.
- 19 Wang L., Hilliges M., Jernberg T., Wiegleb-Edström D., Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin // Cell Tissue Res. – 1990. – Т. 261, № 1. – С. 25-33.
- 20 Sopacua M., Hoeijmakers J. G. J., Merckies I. S. J., Lauria G., Waxman S. G., Faber C. G. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe // J Peripher Nerv Syst. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 19-33.
- 21 Shikuma C. M., McArthur J. C., Ebenezer G. J., Ananworanich J., Teeratakulpisarn N., Jadwattanakul T., Valcour V. G., Bennett K., Phanuphak N. Ethnic differences in epidermal nerve fiber density // Muscle Nerve. – 2013. – Т. 48, № 3. – С. 462-4.
- 22 Dabby R., Djaldetti R., Shahmurov M., Treves T. A., Gabai B., Melamed E., Sadeh M., Avinoach I. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease // J Neural Transm (Vienna). – 2006. – Т. 113, № 9. – С. 1169-76.
- 23 Nolano M., Provitera V., Estraneo A., Selim M. M., Caporaso G., Stancanelli A., Saltalamacchia A. M., Lanzillo B., Santoro L. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation // Brain. – 2008. – Т. 131, № Pt 7. – С. 1903-11.
- 24 Miki Y., Tomiyama M., Ueno T., Haga R., Nishijima H., Suzuki C., Mori F., Kaimori M., Baba M., Wakabayashi K. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease // Neurosci Lett. – 2010. – Т. 469, № 3. – С. 357-9.
- 25 Wang N., Gibbons C. H., Lafo J., Freeman R. α -Synuclein in cutaneous autonomic nerves // Neurology. – 2013. – Т. 81, № 18. – С. 1604-10.
- 26 Gibbons C. H., Garcia J., Wang N., Shih L. C., Freeman R. The diagnostic discrimination of cutaneous α -synuclein deposition in Parkinson disease // Neurology. – 2016. – Т. 87, № 5. – С. 505-12.
- 27 Donadio V., Incensi A., Leta V., Giannocaro M. P., Scaglione C., Martinelli P., Capellari S., Avoni P., Baruzzi A., Liguori R. Skin nerve α -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease // Neurology. – 2014. – Т. 82, № 15. – С. 1362-9.
- 28 Antelmi E., Donadio V., Incensi A., Plazzi G., Liguori R. Skin nerve phosphorylated α -synuclein deposits in idiopathic REM sleep behavior disorder // Neurology. – 2017. – Т. 88, № 22. – С. 2128-2131.
- 29 Donadio V., Incensi A., Rizzo G., Capellari S., Pantieri R., Stanzani Maserati M., Devigili G., Eleopra R., Defazio G., Montini F., Baruzzi A., Liguori R. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: Skin nerve α -synuclein deposits // Neurology. – 2017. – Т. 89, № 4. – С. 318-326.
- 30 Doppler K., Weis J., Karl K., Ebert S., Ebentheuer J., Trenkwalder C., Klebe S., Volkman J., Sommer C. Distinctive distribution of phospho-alpha-synuclein in dermal nerves in multiple system atrophy // Mov Disord. – 2015. – Т. 30, № 12. – С. 1688-92.
- 31 Doppler K., Jentschke H. M., Schulmeyer L., Vadasz D., Janzen A., Luster M., Höffken H., Mayer G., Brumberg J., Booi J., Musacchio T., Klebe S., Sittig-Wiegand E., Volkman J., Sommer C., Oertel W. H. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease // Acta Neuropathol. – 2017. – Т. 133, № 4. – С. 535-545.
- 32 Zange L., Noack C., Hahn K., Stenzel W., Lipp A. Phosphorylated α -synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy // Brain. – 2015. – Т. 138, № Pt 8. – С. 2310-21.
- 33 Navarro-Otano J., Casanova-Mollà J., Morales M., Valls-Solé J., Tolosa E. Cutaneous autonomic denervation in Parkinson's disease // J Neural Transm (Vienna). – 2015. – Т. 122, № 8. – С. 1149-55.
- 34 Meli G., Vacchi E., Biemmi V., Galati S., Staedler C., Ambrosini R., Kaelin-Lang A. Cervical skin denervation associates with alpha-synuclein aggregates in Parkinson disease // Ann Clin Transl Neurol. – 2018. – Т. 5, № 11. – С. 1394-1407.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Утегенова Айгерим Беркиновна¹, ассистент кафедры неврологии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова, 87012226598@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5830-9703>

Айгуль Пазылбековна Утепкалиева¹, кандидат медицинских наук, руководитель кафедры неврологии Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, aiguler72@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3230-0433>

Гульнар Баяновна Кабдрахманова¹, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, arginov1993@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6828-6437>

Алима Абаевна Хамидулла¹, доктор PhD, доцент кафедры неврологии Западно-Казахстанского государственного медицинского университета имени Марата Оспанова, alimakhamidulla@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5007-8151>

Жанылсын Урынбасаровна Урашева¹, ассистент кафедры неврологии Западно-Казахстанского Медицинского Университета имени Марата Оспанова, janylsyn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0041-9218>