

А. В. Бойко

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
в здравоохранении учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»*

Заболеваемость болезнью Паркинсона в настоящее время опережает темпы старения и непропорционально растет в новых индустриальных районах земного шара. Научные данные свидетельствуют, что воздействие токсикантов окружающей среды во время развития нервной системы, будь то внутриутробно, перинатально или в детстве, может оказывать значительное влияние на риск развития болезни Паркинсона в будущем. Чаще мы имеем комбинацию факторов/триггеров, которые длятся десятилетиями, таких как пестициды, органические растворители, металлы и загрязнение воздуха. Взаимосвязь между воздействием и заболеванием является вариабельной, что означает, что взаимодействия генов-окружающая среда и окружающая среда-среда, а также другие динамики воздействия вносят свой вклад в фенотип заболевания. Поскольку все фенотипы болезней являются результатом наших генов (внутренние факторы) и окружающей среды (внешние факторы), не вызывает сомнений, что взаимодействие генов и окружающей среды является причиной большинства случаев идиопатической болезни Паркинсона. Раскрытие ключевых моментов нашего понимания экологического риска, связанного с болезнью Паркинсона в человеческой популяции, требует экспериментальных работ. Требуется сотрудничество междисциплинарных групп и новых технологий в сочетании с базовыми токсикологическими принципами. При наличии как лабораторной, так и аналитической поддержки, включение в проекты исследования биомаркеров, транскриптомики или метаболомики, а также взаимодействия генов и окружающей среды было бы идеальным механизмом для исследований БП, как в доклинической, так и в клинической областях. Понимание вклада окружающей среды в БП имеет решающее значение, поскольку оно потенциально может помочь в каком-то проценте случаев предотвратить развитие и/или прогрессирование этого пока еще неизлечимого заболевания.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, первичная профилактика, факторы окружающей среды, нейродегенерация.*

A. V. Boika

PROSPECTS FOR PRIMARY PREVENTION OF PARKINSON'S DISEAS

The incidence of Parkinson's disease currently outpaces the rate of aging and is growing disproportionately in newly industrialized areas of the globe. Scientific evidence suggests that exposure to environmental toxicants during neurodevelopment, whether in utero, perinatal or childhood, may have a significant impact on the risk of developing Parkinson's disease in the future. More often we have a combination of factors/triggers that last for decades, such as pesticides, organic solvents, metals and air pollution. The relationship between exposure and disease is variable, meaning that gene-environment and environment-

environment interactions and other exposure dynamics contribute to the disease phenotype. Since all disease phenotypes are the result of our genes (intrinsic factors) and environment (extrinsic factors), there is no doubt that gene-environment interactions account for most cases of idiopathic Parkinson's disease. Unraveling key aspects of our understanding of the environmental risk associated with Parkinson's disease in the human population requires experimental work. Collaboration between interdisciplinary teams and new technologies combined with basic toxicological principles is required. With both laboratory and analytical support, incorporating biomarkers, transcriptomics or metabolomics, and gene-environment interactions into research projects would be an ideal mechanism for PD research, both in the preclinical and clinical areas. Understanding the contribution of the environment to PD is critical as it could potentially help prevent the development and/or progression of this as yet incurable disease in some percentage of cases.

Key words: *Parkinson's disease, primary prevention, environmental factors, neurodegeneration.*

Блезнь Паркинсона (БП), когда-то считавшаяся редкой, в настоящее время является самым быстрорастущим неврологическим заболеванием в мире и сопряжена с большими социальными и экономическими издержками. По оценкам, в 1990 г. число людей с БП составляло 2,5 млн, а к 2015 г. увеличилось более чем в два раза и достигло 6,2 млн. Ожидается, что к 2040 году старение населения удвоит это число до 12,9 миллиона человек. Однако заболеваемость БП в настоящее время опережает темпы старения и непропорционально растет в новых индустриальных районах земного шара [1]. Появляется все больше научных данных, что на этиологию БП влияют воздействия окружающей среды. Достижения медицины в сфере нейродегенеративных заболеваний свидетельствуют, об участии факторов окружающей среды (например, пестициды, химикаты, загрязнение воздуха, снижение курения) в увеличении числа случаев БП. Так в регионах мира, где наблюдался наибольший рост современной индустриализации, таких как Китай и Индия, наблюдался самый высокий рост оценок распространенности БП с поправкой на возраст. Медицинская профилактика является наиболее эффективным массовым методом как сохранения и укрепления здоровья населения,

так и предупреждения развития заболеваний путем предотвращения неблагоприятного воздействия.

Данная статья отражает современные научные данные по влиянию факторов окружающей среды на этиопатогенез БП, а также возможные будущие мероприятия, направленные на уменьшение числа случаев БП в мире. Помимо действия экологических факторов ряд исследователей считает, что увеличение распространенности БП среди стран-лидеров индустриализации может быть результатом лучшей диагностики БП неврологами или сокращения курения, которое, по общему признанию, защищает от риска развития БП. Также расовая принадлежность должна учитываться в контексте риска развития БП, поскольку расовые различия показаны в распространенности, заболеваемости и лечении БП. Однако было показано, что воздействие токсикантов окружающей среды во время развития нервной системы, будь то внутриутробно, перинатально или в детстве, может оказывать значительное влияние на риск развития БП в будущем. Как отметили Голдман и его коллеги, конкордантность БП у dizygotic близнецов намного выше, чем у типичных братьев и сестер [2], что указывает на то, что период перинатального воздействия является критическим окном для будущего

развития заболевания. Существуют также данные экспериментальных моделей, подтверждающие «тихую нейротоксичность», такие как прайминг микроглии после однократной дозы параквата у мышей, что предрасполагало животных к более тяжелой дофаминергической нейродегенерации при вторичном инсульте [3]. Аналогичным образом, воздействие фосфорорганических пестицидов, таких как диазинон и хлорпирифос, вызывает транскрипционные изменения генов, связанные с БП [4]. Поскольку жирорастворимые соединения, участвующие в токсичности для развития нервной системы, такие как хлорорганические пестициды и полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ), часто обнаруживаются в грудном молоке, идентификация этих уязвимых групп населения может обеспечить возможность предотвращения воздействия на самых ранних этапах жизни.

Интерес к объединению генетических мутаций с риском развития БП был в центре внимания исследователей в последние десятилетия, что привело к открытию генов, участвующих как в наследственной, так и в идиопатической БП, таких как LRRK2 и глюкоцереброзидаза (GBA). Тем не менее, даже по самым смелым оценкам наследственный фактор в БП составляет около 27 %, что позволяет предположить, что риск развития БП по-прежнему в значительной степени зависит именно от экзогенных факторов. Эти негенетические факторы, к сожалению, по-прежнему недооценены и недостаточно изучены. Во многом это связано с тем, что исследовать эти факторы, особенно с позиции доказательной медицины, чрезвычайно сложно. Термин «окружающая среда» включает в себя любой незндогенный фактор, такой как патогенная инфекция, травма головы, диета, фармацевтические препараты, пищевые добавки, употребление нарко-

тиков, другие физиологические стрессоры (например, посттравматическое стрессовое расстройство) и, конечно же, химические токсиканты, которые загрязняют нашу воду, воздух и почву. Некоторые из них очевидны. Например, имеются убедительные доказательства того, что лица, применяющие пестициды в сельском хозяйстве, подвергаются повышенному риску развития БП [5]. Другие факторы/триггеры представляют собой комбинацию коварных, изменчивых воздействий, которые делятся десятилетиями, таких как пестициды, органические растворители, металлы и загрязнение воздуха. Взаимосвязь между воздействием и заболеванием является переменной, что означает, что взаимодействия генов-окружающая среда и окружающая среда-среда, а также другие динамики воздействия вносят свой вклад в фенотип заболевания [6].

Поскольку все фенотипы болезней являются результатом наших генов (внутренние факторы) и окружающей среды (внешние факторы), не вызывает сомнений, что взаимодействие генов и окружающей среды является причиной большинства случаев идиопатической БП. Полногеномные исследования взаимодействия, которые включают один или несколько факторов окружающей среды, связанных с БП, могут выявить новые локусы риска. Hill-Burns et al. было продемонстрировано [7], которые обнаружили, что гликопротеин 2C (SV2C) взаимодействует с никотином у дрозофилы и человека, обеспечивая генетическую основу для курения и риска БП. Последующие исследования на мышах показали, что SV2C-опосредованный дофаминовый гомеостаз в базальных ганглиях, а измененная экспрессия SV2C наблюдалась в посмертной ткани мозга у пациентов с БП. В отличие от изучения генов, прогнозирование экологического риска для БП часто затруднено и требует

оценки уровней воздействия загрязняющих веществ, исследований токсичности на лабораторных животных и клетках, биологических маркеров и эпидемиологических исследований. С этой целью стоит считать оправданной разработку программ исследований по профилактике БП, а возможно и других нейродегенеративных заболеваний, которые связаны с изменением факторов окружающей среды.

Многие ключевые моменты нашего понимания экологического риска, связанного с БП в человеческой популяции, были сделаны в лабораторных условиях. Самые ранние токсические модели БП, такие как МФТП (сокр. от 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) у мышей и приматов [8], открыли новую эру доклинических исследований, обеспечив универсальную платформу для разработки биологических механизмов и экспериментальных терапевтических средств. Токсические модели также послужили доказательством принципиальной концепции о том, что экзогенные вещества могут вызывать селективную дегенерацию дофаминергических нейронов из черной субстанции (SN), тем самым создавая подтверждения того, что другие структурно или биохимически схожие загрязнители окружающей среды могут делать то же самое. Это было показано при введении грызунам ротенона и параквата, которые вызывали селективную дегенерацию дофаминергических нейронов и другую характерную для БП патологию [6]. Параллельно были опубликованы эпидемиологические данные, связывающие воздействие ротенона или параквата с риском развития БП, что позволило получить дополнительные эмпирические данные об экологическом риске, связанном с этими пестицидами [5]. Такие многосторонние подходы необходимы для выявления как риска, так и механизмов, связанных с факторами окружающей среды

и развитием БП. Однако, поскольку связь с пестицидами, такими как паракват, остается сильной, необходимо распространить этот подход на многие другие токсиканты, связанные с данным заболеванием. Кроме того, потребуется сделать акцент на улучшении перевода результатов фундаментальных исследований в практическую законодательную плоскость.

Загрязнители окружающей среды редко, если вообще когда-либо, встречаются изолированно. С этой целью моделирование комбинированных воздействий имеет более решающее значение для оценки риска БП. Такой подход также должен учитывать факторы образа жизни, подобно тому, как эпидемиологические исследования стратифицируют риск развития БП на основе курения. Примером такой стратегии было измерение комбинированной токсичности трихлорэтилена (ТХЭ) с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Оба фактора независимо связаны с риском развития БП, путем влияния на функцию митохондрий в нигростриарном тракте. В модели острого воздействия у самцов крыс Fisher 344 ни ТХЭ, ни ЧМТ сами по себе не вызывали значительного снижения активности стриарного митохондриального комплекса I, но их совместное вместе вызывало примерно 50 %-ное снижение [9]. Комбинированное воздействие растворителей, пестицидов, металлов и других промышленных побочных продуктов также должно быть рассмотрено, поскольку аддитивные или синергетические эффекты этих соединений влияют на их индивидуальную токсикокинетику и, в конечном счете, на их комбинированную нейротоксичность. Этот тип взаимодействия между окружающей средой лучше моделирует оценку риска в реальной жизни, требует тщательного планирования эксперимента, поскольку комбинации по своей природе сложны и могут привести к непредсказу-

емой патологии. Например, комбинация, таких двух нейротоксикантов как марганец и медь, вызывали синергическое взаимодействие с дофамином, который модулировал окисление ДНК в нейронах [10].

Проводимые в настоящее время эпидемиологические исследования, в которых оцениваются экологические и, следовательно, предотвратимые причины БП, ограничены отсутствием надежных биологических маркеров воздействия. Такие маркеры необходимы, потому что время между воздействием и диагностированием заболевания может составлять десятилетие и более. В нескольких исследованиях были обнаружены остатки жирорастворимых пестицидов в мозге лиц с БП [11], включая полихлорированные бифенилы (ПХБ) [12]. Тем не менее, исследований *in vivo* было мало, несмотря на то, что уровни некоторых пестицидов и их метаболитов могут быть обнаружены в жировых отложениях человека. Маркеры же других побочных продуктов производства может быть еще сложнее найти. Так, например, летучие соединения, такие как растворители, быстро метаболизируются и присутствуют в образцах, пригодных для сбора, только в течение нескольких недель после воздействия. Эпигенетические модификации под воздействием окружающей среды представляют собой потенциальный маркер, так же как и изменения в митохондриях или других метаболитах. Однако эти исследования находятся на ранних стадиях и также нуждаются в дальнейшем изучении. Также необходимы биологические маркеры воздействия тяжелых металлов и загрязнителей воздуха.

Исследования людей, которые обычно используют промышленные или военные химикаты, таких как механики, военнослужащие ракетных родов войск, бальзамировщики, производители компьютерных чипов и химчистки, редки, но могут быть

весьма перспективными. Так, например, в недавнем исследовании, посвященном изучению риска БП в результате профессионального воздействия растворителей на население Финляндии, был сделан вывод о том, что риск БП в значительной степени связан с профессиями, связанными с использованием растворителей хлорированных углеводородов (ОШ 1,63, 95 % ДИ 1,05–2,50 для работы в электронике/телекоммуникациях; ОШ 1,40, 95 % ДИ 0,98–1,99 для лаборанта; ОШ 1,23, 95 % ДИ 0,99–1,52 для механиков машин/двигателей) [13]. Помимо профессионального воздействия, где воздействие, вероятно, будет высоким, оценки низкоуровневого, хронического воздействия, такого как употребление в пищу продуктов, содержащих пестициды, ограничены и могут быть лучше всего рассмотрены в будущих проспективных мультицентровых исследованиях. Эта информация может быть использована для разработки государственных мероприятий, для информирования общественности и помочь снизить риск развития болезни Паркинсона и, возможно, других хронических заболеваний.

Еще одно пересечение воздействия, которое плохо изучено, но очень важно для БП – это взаимодействие между факторами окружающей среды и фармацевтическими препаратами. Такие взаимодействия могут как увеличивать риск заболевания, так и влиять на прогрессирование существующего заболевания. Например, большинство людей с БП в конечном итоге лечатся леводопой (L-допой) или агонистами дофамина, которые значительно влияют на метаболические пути [14]. Повышенная концентрация дофамина в клетках и изменения в метаболизме могут легко модифицировать токсичность от загрязнителей окружающей среды. В этом контексте эксперименты *in vitro* с клетками нейробластомы, подвергшиеся воздействию

мышьяка, показали синергетическую токсичность при лечении в комбинации с экзогенным дофамином [15]. Таким образом, воздействие окружающей среды в сочетании с использованием фармацевтических препаратов минимально изучено, оно требует даже более пристального внимания, поскольку взаимодействие фармацевтической продукции с окружающей средой может модулировать риск и прогрессирование заболевания.

Ось кишечник-мозг появилась в последнее десятилетие в качестве интересной мишени для понимания происхождения и фенотипа БП, поскольку данные популяционных когортных исследований показали, что лица, перенесшие ваготомию ствола, были подвержены более низкому риску развития БП [16]. Десятью годами ранее связь между кишечником и мозгом постулировалась как потенциальный путь доступа токсикантов, патогенов или патогенных процессов к мозгу через блуждающий нерв [17]. Кроме того, исследования на животных подтвердили передачу α -синуклеина из кишечника в мозг, которая была ограничена ваготомией у мышей, в то время как экспрессия α -синуклеина в кишечнике зависела от воздействия бактериальных липополисахаридов. Желудочно-кишечный тракт также представляет собой центральную мишень для загрязнителей окружающей среды, поскольку проглатывание является распространенным путем воздействия системных токсикантов, связанных с БП (например, загрязнители питьевой воды). Доказательство этого было показано на мышах, получавших ротенон через внутрижелудочный зонд, у которых наблюдался повышенный уровень α -синуклеина в энтеральной нервной системе, а также в головном мозге [18]. Гетерогенность или дисбиоз микробиома желудочно-кишечного тракта также является основным фактором метаболизма ксенобиотиков, что, возмож-

но, приводит к риску заболевания среди популяций, подвергающихся их воздействию. Люди с БП имеют четкую дисфункцию кишечника и нарушение микробиома, некоторые из которых связывают с лекарствами от БП [19], которые могут дополнительно влиять на метаболизм ксенобиотиков. Изменения в микробиоте желудочно-кишечного тракта также могут быть обусловлены токсикантами БП из окружающей среды, как было недавно показано на крысиной модели воздействия ротенона, а также хлорпирифоса, что позволяет предположить, что влияние окружающей среды на гомеостаз желудочно-кишечного тракта, вероятно, является двунаправленным. Определенные диеты могут влиять на риск развития БП в результате воздействия пестицидов, таких как паракват и ротенон. Кроме того, специфические диеты могут потенцировать нейротоксичность загрязнителей окружающей среды, как это наблюдалось у потомства самок мышей с высоким содержанием жиров в сочетании с воздействием ТХЭ [20], что вызывало эпигенетические и окислительно-восстановительные изменения в мозжечке. Поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения связи между широко распространенными загрязнителями окружающей среды и питанием в развитии БП.

Ни у кого не вызывает сомнений, что первичная профилактика БП должна базироваться на результатах фундаментальных исследований, посвященных экологически ориентированным компонентам этиопатогенеза БП, что, в конечном итоге, улучшит нашу способность предотвращать БП. Многие из этих усилий потребуют сотрудничества междисциплинарных групп и новых технологий в сочетании с базовыми токсикологическими принципами. При наличии как лабораторной, так и аналитической поддержки включение в иссле-

дования биомаркеров, транскриптомики или метаболомики, а также взаимодействия генов и окружающей среды было бы идеальным механизмом для исследования БП, как в доклинической, так и в клинической областях. Кроме этого, единый голос людей с болезнью Паркинсона, исследовательского сообщества, а также местных и мировых лидеров может помочь внести изменения в государственные мероприятия, для расширения дальнейшей деятельности. Простыми шагами, которые могут оказать немедленное воздействие, является просвещение и поощрение безопасным методам обращения с токсикантами, поскольку исследования подтверждают, что использование защитных перчаток уже само по себе может снизить риск БП от воздействия пестицидов. Понимание вклада окружающей среды в БП имеет решающее значение, поскольку оно потенциально может помочь в каком-то проценте случаев предотвратить развитие и/или прогрессирования этого пока еще неизлечимого заболевания.

Литература

1. Hemming, J. P., Gruber-Baldini A. L., Anderson K. E., Fishman P. S., Reich S. G., Weiner W. J., Shulman L. M. Racial and socioeconomic disparities in parkinsonism // Arch Neurol. – 2011. – Vol. 68. – P. 498–503.
2. Goldman, S. M., Marek K., Ottman R., Meng C., Comyns K., Chan P., Ma J., Marras C., Langston J. W., Ross G. W., Tanner C. M. Concordance for Parkinson's disease in twins: a 20-year update // Ann Neurol. – 2019. – Vol. 85. – P. 600–605.
3. Purisai, M. G., McCormack A. L., Cumine S., Li J., Isla M. Z., Di Monte D. A. Microglial activation as a priming event leading to paraquat-induced dopaminergic cell degeneration // Neurobiol Dis. – 2007. – Vol. 25. – P. 392–400.
4. Slotkin, T. A., Seidler F. J. Developmental exposure to organophosphates triggers transcriptional changes in genes associated with Parkinson's disease in vitro and in vivo // Brain Res Bull. – 2011. – Vol. 86. – P. 340–347.
5. Narayan, S., Liew Z., Bronstein J. M., Ritz B. Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study // Environ Int. – 2017. – Vol. 107. – P. 266–273.
6. Cannon, J. R., Greenamyre J. T. Gene-environment interactions in Parkinson's disease: Specific evidence in humans and mammalian models // Neurobiol Dis. – 2013. – Vol. 57. – P. 38–46.
7. Hill-Burns, E. M., Singh N., Ganguly P., Hamza T. H., Montimurro J., Kay D. M., Yearout D., Sheehan P., Frodey K., McLearn J. A., Feany M. B., Hanes S. D., Wolfgang W. J., Zabetian C. P., Factor S. A., Payami H. A genetic basis for the variable effect of smoking/nicotine on Parkinson's disease // Pharmacogenomics J. – 2013. – Vol. 13. – P. 530–537.
8. Markey, S. P., Johannessen J. N., Chiueh C. C., Burns R. S., Herkenham M. A. Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism // Nature. – 1984. – Vol. 311. – P. 464–467.
9. Sauerbeck, A., Hunter R., Bing G., Sullivan P. G. Traumatic brain injury and trichloroethylene exposure interact and produce functional, histological, and mitochondrial deficits // Exp Neurol. – 2012. – Vol. 234. – P. 85–94.
10. Ando, M., Ueda K., Okamoto Y., Kojima N. Combined effects of manganese, iron, copper, and dopamine on oxidative DNA damage // Health Sci. – 2011. – Vol. 57. – P. 204–209.
11. Corrigan, F. M., Wienburg C. L., Shore R. F., Daniel S. E., Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease // J Toxicol Environ Health A. – 2000. – Vol. 59. – P. 229–234.
12. Hatcher-Martin, J. M., Gearing M., Steenland K., Levey A. I., Miller G. W., Pennell K. D. Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology // Neurotoxicology. – 2012. – Vol. 33. – P. 1298–1304.
13. Nielsen, S. S., Warden M. N., Sallmen M., Sainio M., Uuksulainen S., Checkoway H., Hublin C., Racette B. A. Solvent exposed occupations and risk of Parkinson disease in Finland // Clin Park Relat Disord. – 2021. – № 4. – P. 100092.
14. Branco, R. C., Ellsworth W., Niedzwiecki M. M., Butkovich L. M., Walker D. I., Huddleston D. E., Jones D. P., Miller G. W. Levodopa and dopamine dynamics in Parkinson's disease metabolomics. bioRxiv, 306266. – 2018.
15. Shavali, S., Sens D. A. Synergistic neurotoxic effects of arsenic and dopamine in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells // Toxicol Sci. – 2008. – Vol. 102. – P. 254–261.

16. Svensson, E., Horvath-Puho E., Thomsen R. W., Djurhuus J. C., Pedersen L., Borghammer P., Sorensen H. T. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease // *Ann Neurol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 522–529.

17. Braak, H., Rub U., Gai W. P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen // *J Neural Transm (Vienna).* – 2003. – Vol. 110. – P. 517–536.

18. Pan-Montojo, F., Anichtchik O., Dening Y., Knels L., Pursche S., Jung R., Jackson S., Gille G., Spillantini M. G., Reichmann H., Funk R. H. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice // *PLoS One.* – 2010. – № 5. – P. e8762.

19. Hill-Burns, E. M., Debelius J. W., Morton J. T., Wissemann W. T., Lewis M. R., Wallen Z. D., Peddada S. D., Factor S. A., Molho E., Zabetian C. P., Knight R., Payami H. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome // *Mov Disord.* – 2017. – Vol. 32. – P. 739–749.

20. Blossom, S. J., Melnyk S. B., Simmen F. A. Complex epigenetic patterns in cerebellum generated after developmental exposure to trichloroethylene and/or high fat diet in autoimmune-prone mice // *Environ Sci Process Impacts.* – 2020. – Vol. 22. – P. 583–594.

References

1. Hemming, J. P., Gruber-Baldini A. L., Anderson K. E., Fishman P. S., Reich S. G., Weiner W. J., Shulman L. M. Racial and socioeconomic disparities in parkinsonism // *Arch Neurol.* – 2011. – Vol. 68. – P. 498–503.

2. Goldman, S. M., Marek K., Ottman R., Meng C., Comyns K., Chan P., Ma J., Marras C., Langston J. W., Ross G. W., Tanner C. M. Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Ann Neurol.* – 2019. – Vol. 85. – P. 600–605.

3. Purisai, M. G., McCormack A. L., Cumine S., Li J., Isla M. Z., Di Monte D. A. Microglial activation as a priming event leading to paraquat-induced dopaminergic cell degeneration // *Neurobiol Dis.* – 2007. – Vol. 25. – P. 392–400.

4. Slotkin, T. A., Seidler F. J. Developmental exposure to organophosphates triggers transcriptional changes in genes associated with Parkinson's disease in vitro and *in vivo* // *Brain Res Bull.* – 2011. – Vol. 86. – P. 340–347.

5. Narayan, S., Liew Z., Bronstein J. M., Ritz B. Occupational pesticide use and Parkinson's

disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study // *Environ Int.* – 2017. – Vol. 107. – P. 266–273.

6. Cannon, J. R., Greenamyre J. T. Gene-environment interactions in Parkinson's disease: Specific evidence in humans and mammalian models // *Neurobiol Dis.* – 2013. – Vol. 57. – P. 38–46.

7. Hill-Burns, E. M., Singh N., Ganguly P., Hamza T. H., Montimurro J., Kay D. M., Yearout D., Sheehan P., Frodey K., McLearn J. A., Feany M. B., Hanes S. D., Wolfgang W. J., Zabetian C. P., Factor S. A., Payami H. A genetic basis for the variable effect of smoking/nicotine on Parkinson's disease // *Pharmacogenomics J.* – 2013. – Vol. 13. – P. 530–537.

8. Markey, S. P., Johannessen J. N., Chiueh C. C., Burns R. S., Herkenham M. A. Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism // *Nature.* – 1984. – Vol. 311. – P. 464–467.

9. Sauerbeck, A., Hunter R., Bing G., Sullivan P. G. Traumatic brain injury and trichloroethylene exposure interact and produce functional, histological, and mitochondrial deficits // *Exp Neurol.* – 2012. – Vol. 234. – P. 85–94.

10. Ando, M., Ueda K., Okamoto Y., Kojima N. Combined effects of manganese, iron, copper, and dopamine on oxidative DNA damage // *Health Sci.* – 2011. – Vol. 57. – P. 204–209.

11. Corrigan, F. M., Wienburg C. L., Shore R. F., Daniel S. E., Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease // *J Toxicol Environ Health A.* – 2000. – Vol. 59. – P. 229–234.

12. Hatcher-Martin, J. M., Gearing M., Steenland K., Levey A. I., Miller G. W., Pennell K. D. Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology // *Neurotoxicology.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1298–1304.

13. Nielsen, S. S., Warden M. N., Sallmen M., Sainio M., Uuksulainen S., Checkoway H., Hublin C., Racette B. A. Solvent exposed occupations and risk of Parkinson disease in Finland. *Clin Park Relat Disord.* – 2021. – № 4. – P. 100092.

14. Branco, R. C., Ellsworth W., Niedzwiecki M. M., Butkovich L. M., Walker D. I., Huddleston D. E., Jones D. P., Miller G. W. Levodopa and dopamine dynamics in Parkinson's disease metabolomics. *bioRxiv*, 306266. – 2018.

15. Shavali, S., Sens D. A. Synergistic neurotoxic effects of arsenic and dopamine in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells // *Toxicol Sci.* – 2008. – Vol. 102. – P. 254–261.

16. Svensson, E., Horvath-Puho E., Thomsen R. W., Djurhuus J. C., Pedersen L., Borghammer P., Sorensen H. T. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease // *Ann Neurol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 522–529.

17. Braak, H., Rub U., Gai W. P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen // *J Neural Transm (Vienna).* – 2003. – Vol. 110. – P. 517–536.

18. Pan-Montojo, F., Anichtchik O., Dening Y., Knels L., Pursche S., Jung R., Jackson S., Gille G., Spillantini M. G., Reichmann H., Funk R. H. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced

by intragastric administration of rotenone in mice // *PLoS One.* – 2010. – № 5. – P. e8762.

19. Hill-Burns, E. M., Debelius J. W., Morton J. T., Wissemann W. T., Lewis M. R., Wallen Z. D., Pedda-da S. D., Factor S. A., Molho E., Zabetian C. P., Knight R., Payami H. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord.* – 2017. – Vol. 32. – P. 739–749.

20. Blossom, S. J., Melnyk S. B., Simmen F. A. Complex epigenetic patterns in cerebellum generated after developmental exposure to trichloroethylene and/or high fat diet in autoimmune-prone mice // *Environ Sci Process Impacts.* – 2020. – Vol. 22. – P. 583–594.

Поступила 18.10.2023 г.