

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

О. А. Гусякова, С. В. Смирнов [✉], О. Ю. Кузнецова, А. Р. Апергенова, А. Р. Альбикова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое нейродегенеративное заболевание с характерными неврологическими расстройствами у пациентов, поражающее преимущественно дофаминергические нейроны черной субстанции с накоплением в телах нейронов нейротоксичных доз агрегатов белка α -синуклеина. В статье представлен взгляд авторов на отдельные патохимические и биохимические аспекты развития болезни Паркинсона во взаимосвязи путей обмена катехоламинов и пигментов, в частности возможного пути синтеза нейромеланина в телах нейронов и его значение в жизни клетки. Дана оценка определенным, имеющим прямое патогномичное значение, биомаркерам нейродегенеративной патологии в лабораторной диагностике этого заболевания. Предложено использовать полученные результаты в сфере глубокого понимания биохимических процессов, лежащих в основе нейрональной смерти, для ранней диагностики БП в разных возрастных группах и дальнейшего изучения патогенеза на основе фундаментальной биохимии и патобиохимии процессов, протекающих в клетке.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофамин, дофаминовые рецепторы, ключевые аспекты патохимии и патогенеза, биомаркеры

Благодарности: выражаем благодарность за помощь сотрудникам кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в частности профессору, д.м.н. Ф. Н. Гильмияровой, доценту, к.ф.н. А. В. Ждановой в подготовке материалов и дизайну рукописи.

Вклад авторов: О. А. Гусякова — анализ литературы; С. В. Смирнов — сбор данных в сфере фундаментальной биохимии; О. Ю. Кузнецова — анализ и интерпретация научных данных; А. Р. Апергенова, А. Р. Альбикова — подготовка рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Сергей Вячеславович Смирнов
ул. Арцыбушевская, д. 171, 443001, г. Самара, Россия; s.v.smirnov@samsmu.ru

Статья получена: 24.07.2023 **Статья принята к печати:** 14.08.2023 **Опубликована онлайн:** 29.08.2023

DOI: 10.24075/vrgmu.2023.030

PROMISING BIOCEMICAL MARKERS OF PARKINSON'S DISEASE

Gusyakova OA, Smirnov SV [✉], Kuznetsova OYu, Apergenova AR, Albikova AR

Samara State Medical University, Samara, Russia

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease associated with specific neurological deficits in patients, it mainly affects dopaminergic neurons in the substantia nigra causing accumulation of the neurotoxic amounts of aggregated α -synuclein protein in the neuronal cell bodies. The paper reports the authors' view of certain pathochemical and biochemical aspects of the Parkinson's disease development in terms of interplay between the metabolic pathways of catecholamines and pigments, particularly the possible pathway of neuromelanin synthesis in the neuronal cell bodies and its importance in the life of cells. Assessment of the use of certain neurodegenerative disorder biomarkers, which are of direct pathognomonic value, in the laboratory diagnosis of the disease is provided. It is suggested to use the results in the field of deeper understanding of biochemical patterns underlying neuronal death for early diagnosis of PD in individuals of different age groups, as well as for further study of pathogenesis based on fundamental biochemistry and pathobiochemistry of intracellular processes.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine, dopamine receptors, key aspects of pathochemistry and pathogenesis, biomarkers

Acknowledgments: we would like to thank staff members of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnosis at the Samara State Medical University, specifically Professor F.N. Gilmiyarova, D. Sc. (Medicine), and Associate Professor A.V. Zhdanova, Cand. Sc. (Pharmacy), for their help in manuscript drafting and design.

Author contribution: Gusyakova OA — literature analysis; Smirnov SV — data acquisition in the field of fundamental biochemistry; Kuznetsova OYu — research data analysis and interpretation; Apergenova AR, Albikova AR — manuscript writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey V. Smirnov
Arcybushevskaya, 171, 443001, Samara, Russia; s.v.smirnov@samsmu.ru

Received: 24.07.2023 **Accepted:** 14.08.2023 **Published online:** 29.08.2023

DOI: 10.24075/brsmu.2023.030

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое нейродегенеративное и нейровоспалительное заболевание, при котором развиваются моторные и немоторные нарушения. Оно поражает преимущественно дофаминергические нейроны черной субстанции с накоплением в клетках белка α -синуклеина и телец Леви. Вероятность развития БП возрастает у лиц старше 65 лет, распространенность составляет около 140 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость БП в 1,5 выше у мужчин, что может быть связано с подверженностью токсическим веществам, черепно-мозговым травмам, генетическим дефектам, связанным с X-хромосомой, но наибольшее внимание исследователи уделяют нейропротективной роли эстрогенов. Учитывая медленный темп изучения механизмов развития данной болезни, отсутствие описания ключевых аспектов патобиохимии с углубленным химизмом

тех или иных процессов, понимания химической сути поведения конкретных веществ, имеющих диагностическую ценность, это заболевание можно считать актуальной медико-социальной проблемой преимущественно для лиц старших возрастных групп [1–11]. Цель работы — представить читателю свой взгляд на отдельные патохимические аспекты развития болезни Паркинсона и лабораторную ценность некоторых биомаркеров.

Взаимосвязь биосинтеза дофамина и меланина

Синтез нейромеланина осуществляется непосредственно из катехоламинов. L-ДОФА (L-диоксифенилаланин) как предшественник дофамина подвергается в нативных условиях гидроксилации и декарбоксилации. Альтернативный путь обмена медиатора и его

предшественника заключается в эндосомном накоплении медиатора, который посредством специфичного транспортера (VMAT2) переходит в митохондрии, где биотрансформируется дальше моноаминоксидазой (MAO). Излишне накопленный дофамин и ДОФА окисляются железосодержащими ферментами до хинонов и семихинонов и запасаются в форме нейромеланина [12, 13]. Точная структура и функции нейромеланина до сих пор неясны. Попробуем смоделировать структуру возможного образования полимера нейромеланина в циклическом молекулярном исполнении и предложить данную структуру на обсуждение читателю. Ниже представлена структура диоксииндола (рис. 1). Данный конденсированный гетероцикл обладает довольно интересными свойствами, которые позволяют пролить свет на его биохимическое поведение в телах нейронов ЦНС и роль как возможного мономера нейромеланина.

В частности, гидроксильная боковая группа, являясь преимущественно орто-ориентантом, дает возможность соединяться за счет боковой сшивки, на наш взгляд, бензольных ядер бензпиррольной бициклической системы индола через орто-присоединение в линейную структуру нейромеланина. Однако иную картину взаимодействия следует ожидать, исходя из свойств пиррольной части молекулы индола. Именно за счет пиррольных колец возможно образование продукта межмолекулярной циклизации, аналогичной незамещенным порфинам с образованием тетрадиоксииндола. За счет +M-эффекта восьми OH-групп в циклической структуре сильнее стабилизируется делокализованная π -сопряженная система и усиливаются ее хелатирующие свойства к центру (как у гема), но при этом надо учитывать и усиление кислотных свойств по фенольному типу у латеральных OH-групп бензольного ядра молекулы (рис. 2).

Учитывая то обстоятельство, что ионы железа Fe^{3+} накапливаются внутриклеточно в составе ферритиновых мицелл, проходя через апоферритин, возможно богатый остатками аминокислоты триптофана, ионы железа Fe^{2+} окисляются и остаются в мицеллярном ядре в форме сложного комплексона следующего биохимического состава: $[(FeO^+OH)_8(FeO^+OPO_3H_2)]$. Можно видеть аналогичное стехиометрическое соотношение OH-групп (выделено жирным), способных принимать участие в удержании ионов железа в степени окисления +3. При этом помимо перичиклического «адсорбирования» циклическим вариантом нейромеланина восьми трехвалентных ионов железа центральная хелатирующая часть, по всей видимости, обладает способностью необратимо восстанавливать ионы Fe^{3+} до Fe^{2+} . Это представляет определенную опасность для жизни клетки и лежит в основе нейронной гибели. Дело в том, что ионы железа в такой структуре, несмотря на то что она аналогична порфириновой, не способны выполнять ту же функцию, что в геме транспортных веществ с неизменной степенью окисления +2 либо в составе цитохромов, где железо представляет собой фактически окислительно-восстановительную пару: Fe^{3+}/Fe^{2+} . Таким образом и создается внутриклеточное накопление ионов железа в степени окисления +2, как мощного восстановителя, что провоцирует окислительный стресс и со временем смерть клетки.

Биохимические свойства и функции дофамина

Медиатор нейроэндокринной и паракринной регуляции периферических органов дофамин не проникает

через гематоэнцефалический барьер. Рецепторы дофамина относятся к рецепторам трансмембранного метаботропного типа, работающим с G-белками. С появлением техники генного клонирования было выявлено пять подтипов рецепторов дофамина: D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 . Дофаминергические рецепторы относятся к «медленным» G-протеин-связанным (от англ. *guanine*) рецепторам, использующим вторичные внутриклеточные медиаторы (в данном случае циклический 3-5-аденозинмонофосфат, или цАМФ) — в отличие от «быстрых» рецепторов (например, ГАМК-рецепторов), которые напрямую связываются с лиганд-пропускающими каналами. Рецепторы подразделяются на две основные группы: 1) D_1 -подобные (D_1 , D_5) активируют аденилатциклазу, их активация вызывает релаксацию мышц и расширение сосудов; 2) D_2 -подобные (D_2 , D_3 , D_4) — пресинаптические в симпатических нервах — ингибируют аденилатциклазу, их активация вызывает усиление эффектов катехоламинов. В центральной нервной системе (ЦНС) важна их роль в регуляции движения, а также реализации когнитивных функций. Рецепторы подгрупп D_{1A} и D_{2A} регулируют функции сердечно-сосудистой системы. При болезни Паркинсона можно наблюдать разрушение черной субстанции или патологию D_1 -подобных рецепторов; идет снижение выработки дофамина и уменьшение влияния на рецепторы [8, 9].

Лабораторные признаки БП

В сыворотке крови и ротовой жидкости

Пресинаптический белок α -синуклеин участвует в процессах везикулярного транспорта синаптических пузырьков и последующем высвобождении нейротрансмиттеров. Существуют три изоформы α -синуклеина, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга: 140 аминокислот (основная форма), 126 аминокислот и 112 аминокислот. Основная форма α -синуклеина состоит из гидрофобной центральной области (неамилоидного компонента), аминотерминальной области, которая содержит повторяющиеся последовательности аминокислот, а также из отрицательно заряженной кислотной С-концевой области, содержащей несколько сайтов фосфорилирования и доменов, отвечающих за шаперонную активность α -синуклеина. N-концевая область схожа с липид-связывающим доменом аполипопротеинов, что свидетельствует о способности α -синуклеина взаимодействовать с липидами мембран. Есть предположение, что этот белок в клетке существует в двух формах: нативной и мембран-связывающей. В нативной форме α -синуклеин — несвернутый белок, обладающий неупорядоченной спиральной структурой. В патохимии заболевания имеет значение именно увеличение нейротоксических агрегатов данного небольшого по размеру белка [3].

Белок 7 болезни Паркинсона (белок DJ-1) участвует в клеточных функциях, включая регуляцию транскрипции и ответ на окислительный стресс, оба процесса прямо связаны с нейродегенерацией. Мутации в гене, кодирующем этот белок, являются редкой причиной аутосомно-рецессивной формы БП, при этом нарушается способность DJ-1 к димеризации, его стабильность и фолдинг. Функции белка DJ-1 включают действие в качестве антиоксиданта, коактиватора транскрипции и молекулярного шаперона. В различных компартментах клетки данный белок обладает разными каталитическими и

некаталитическими функциями: в ядре клетки белок DJ-1 действует как коактиватор различных сигнальных путей, предотвращая гибель клеток; в митохондриях он входит в состав синтасом, где он взаимодействует с β -субъединицей АТФ-синтазы. Уменьшение уровня нормального белка приводит к снижению его нейропротективной функции при окислительном стрессе [6, 14].

Мочевая кислота: риск развития БП обратно пропорционален уровню мочевой кислоты в плазме крови. Благодаря своим двойным связям как ненасыщенная и электронно-дефицитная гетероциклическая структура мочевая кислота способна к антиоксидантной активности [7, 8, 10–12]. Такое ее свойство может лежать в основе общей антиокислительной емкости плазмы крови и ликвора, защищая наш организм от реактивных форм кислорода и азота (синглетного кислорода, гидроксильных радикалов, перекиси водорода и пероксонитрита).

В плазме крови

Появление аутоантител в плазме крови при БП обусловлено хроническим повреждением и дегенерацией нейронов. Продуктами деградации нейронов являются нейропептиды, нуклеофактор-200, S100 и др. Это инициирует запуск аутоиммунного компонента патогенеза заболевания, результатом которого является синтез специфических АТ (молекула межклеточной адгезии 4, миотилин, фибронектин, фактор элонгации-1 альфа-1).

В ликворе

При высоком уровне интерлейкина-6 (IL6) риск БП увеличивается в 3,5 раза, что служит биомаркером нейровоспалительного процесса. Интерлейкин-6 относится к семейству IL6-цитокинов, другими представителями которого являются IL11, IL27, IL31 и пр. Биологическая активность IL6 связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. IL6 участвует в передаче внутриклеточного сигнала, что приводит к активации тирозинкиназы, вызывающей фосфорилирование факторов транскрипции, которые

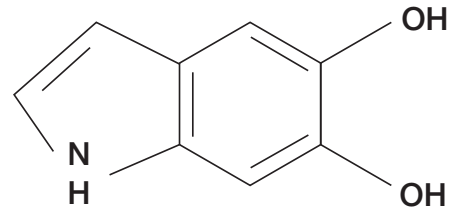


Рис. 1. Химическая структура диоксииндола — возможного мономера нейромеланина из «эумеланинового» пути обмена тирозина

регулируют синтез IL6. Провоспалительным эффектом IL6 является стимуляция острофазного воспалительного ответа, связанного с увеличением экспрессии гена IL6 в печени и проявляющегося в повышении концентрации белков острой фазы воспаления (в первую очередь С-реактивного белка и гаптоглобина). На одном из его патохимических механизмов, на наш взгляд, может быть основан его провоспалительный эффект при высоком содержании в спинномозговой жидкости на клетки глии, а также снижение биосинтеза нейротрофических пептидов (относящихся к группе NTFs-биомолекул пептидной природы, реализующих как и IL6 сигнальные пути через gp130 в мембранном аппарате нейронов), которые в норме способствуют выживанию нейронов головного мозга при окислительном стрессе. При воспалении эта группа цитокинов выполняет, по-видимому, роль противовоспалительных внутриклеточных факторов по аналогии с противовоспалительными миокинами мышечной ткани, относящимися биохимически к той же группе родственных биомолекул [15].

Мочевая кислота

Интересен, на наш взгляд, биохимический потенциал мочевой кислоты при нейродегенеративных расстройствах. Как известно, данная органическая кислота имеет две таутомерные формы — лактимную и лактамную и в организме вне всякого сомнения может существовать в обеих формах, выполняя при этом определенную роль в патохимии некоторых заболеваний, включая БП (рис. 3). Так, известным фактом в патогенезе БП является утрата в организме пациента катехоламиновых нейронов, что

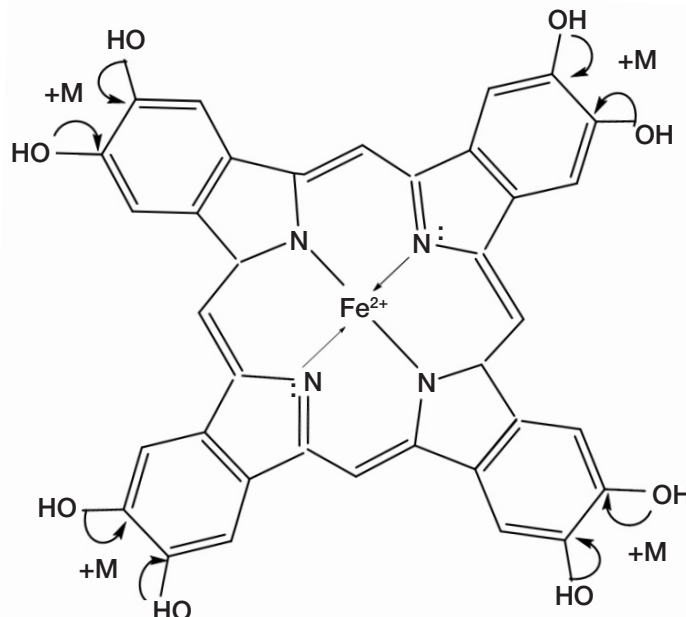


Рис. 2. Возможный продукт межмолекулярной циклизации — тетрамер диоксииндола как основа циклической структуры нейромеланина

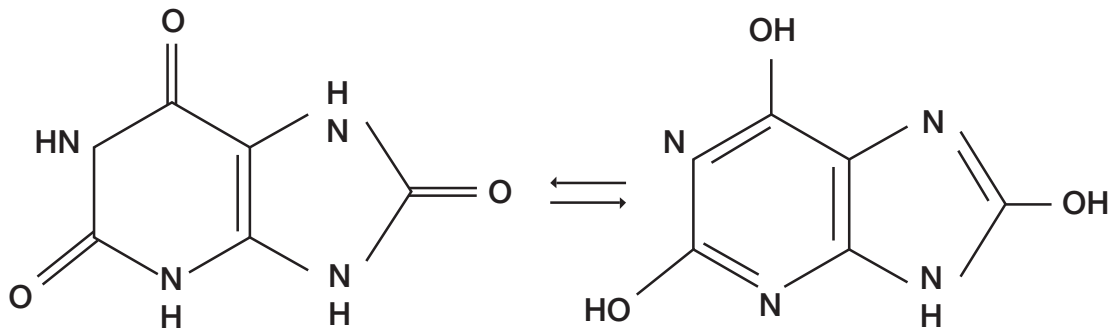


Рис. 3. Химическая структура мочевой кислоты в виде двух ее возможных нативных таутомеров

приводит со временем к прогрессированию клинических симптомов. Значит определенную положительную роль на развитие заболевания и улучшения состояния больных должно оказывать влияние веществ, усиливающих эффекты биогенных аминов. Установлено, что улучшение состояния больных коррелирует с увеличением уровня данного метаболита в ликворе пациентов. Возникает логический вопрос: каков возможный механизм действия самой кислоты? По всей видимости, их, как минимум, два. Из фармакологической биохимии известно, что три- и диметилксантины являются ингибиторами некоторых фосфодиэстераз. Сами ферменты этого класса подразделяются на два типа по локализации в клетке: мембраносвязанные и цитозольные. Не исключено, что лактимная форма данной кислоты, имея определенный дипольный момент и поляризованную ОН-группу (к тому же не одну), обладает выраженными кислотными свойствами и не способна проникнуть через мембрану клетки. Однако, по аналогии с «подвижной» ОН-группой и ароматическим характером хроманового ядра токоферолов, способна задерживаться в мембранном аппарате некоторых клеток, включая нейроны. При этом, с одной стороны, выполняет функцию местного антиоксиданта, а с другой — ингибитора фосфодиэстеразы как производное ксантина, тем самым пролонгируя эффекты катехоламинов (а биогенные амины имеют именно мембранопосредованный механизм действия). При этом ингибируется именно мембраносвязанная форма преимущественно фосфодиэстеразы I типа — ее мишень цАМФ, активируемая в норме катионами Ca^{2+} , комплексом $4Ca^{2+}$ -кальмодулин + цГМФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, систематизированы и охарактеризованы биохимически следующие лабораторные признаки болезни Паркинсона: 1) накопление α -синуклеина; 2) мутации в гене, кодирующем белок DJ-1; 3) изменение ряда антител в плазме крови; 4) наличие потенциальных биомаркеров: IL6, мочевой кислоты. В патохимии болезни Паркинсона имеет значение ряд процессов: снижение содержания дофамина и количества нейронов в черной субстанции; накопление нейромеланина в нейронах определенной химической структуры; снижение активности тирозингидроксилазы; конечным патохимическим звеном БП является деградация белка α -синуклеина в нейронах ЦНС и периферической ВНС; определенное значение, по всей видимости, может иметь снижение лактимной формы мочевой кислоты в мембранном аппарате тел нейронов. Описанные нами детали патохимии образования нейромеланина и биохимия поведения мочевой кислоты в нативных условиях, возможно, могут быть биомаркерами или биосенсорами окислительного стресса, которому подвергаются тела нейронов при данном заболевании, и могут иметь определенную диагностическую ценность уже на доклиническом (до манифестации) этапе развития болезни. Мы считаем, что необходимо продолжать подобные исследования в сфере более глубокого понимания биохимизма различных процессов в клетках и поведения субстанций, имеющих патогенетическую и диагностическую значимость с целью ранней диагностики и своевременного выявления новых случаев заболеваний среди населения не только в группах риска, но и в других возрастных группах.

Литература

1. Кучеряну В. Г., Бочаров Е. В., Воронина Н. А., Бочарова О. А.. Использование нейропротекторов при паркинсонизме. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2019; 11 (S1): 35.
2. Чухловин Б. А., Гузева В. И., Чухловина М. Л., Шабалов Н. П. Возрастные аспекты синдрома паркинсонизма. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008; 87 (6): 118–20.
3. Якшимбетова А. И., Карягина Н. Т. Роль α -синуклеина в патохимии болезни Паркинсона. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2022; S5: 110–5.
4. Палюлин В. А. Дизайн новых веществ для коррекции нарушений функций центральной нервной системы. НИР: грант № 20-15-18009. Российский научный фонд. 2020.
5. Бучаченко А. Л. Разработка новых идей и методов в химии биоантиоксидантов как средства против окислительного стресса. НИР: грант № 20-13-00148. Российский научный фонд. 2020.
6. Бунеева О. А., Медведев А. Е. Белок DJ-1 и его роль в развитии болезни Паркинсона: исследования на экспериментальных моделях. Биохимия. 2021; 86 (6): 771–86. DOI: 10.31857/S0320972521060026.
7. Иллариошкин С. Н., Левин О. С. Руководство для врачей. В сборнике: Материалы IV национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). М., 2017; 381 с.
8. Sokolov AV, Miliukhina IV, Belsky YP, et al. Potential role of lactoferrin in early diagnostics and treatment of Parkinson disease. Medical Academic Journal. 2020; 20 (1): 37–44. DOI: 10.17816/MAJ33848.
9. Зарипов Н. А. Бемории Паркинсон, меъёрнои ташхис ва ташхисим тафрикавӣ. Авджи Зухал. 2021; 1: 136–41.
10. Daminova XM. Modern view to optimization of the diagnosis of the course of Parkinson's disease. New Day in Medicine. 2022; 1 (39): 115–8.
11. Vishniakou UA, Yiwei X. IT Diagnostics of Parkinson's Disease

Based on the Analysis of Voice Markers and Machine Learning. В сборнике: Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники. 2023; 21 (3): 102–10. DOI: 10.35596/1729-7648-2023-21-3-102-110.

12. Катунина Е. А., Ильина Е. П., Садекова Г. И., Гайсенюк Е. И. Подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (6):

119–27. DOI: 10.17116/jnevro2019119061119.

13. Доступно по ссылке (активна на 08.08.2023): <https://wiki2.org/ru/нейромеланин>.
14. Доступно по ссылке (активна на 11.08.2023): <http://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=414239>.
15. Доступно по ссылке (активна на 11.08.2023) https://en.wikipedia.org/wiki/Ciliary_neurotrophic_factor.

References

1. Kucheryanu VG, Bocharov EV, Voronina NA, Bocharova OA. Ispol'zovanie nejroprotektorov pri parkinsonizme. Acta Naturae (russkojazychnaya versiya). 2019; 11 (S1): 35. Russian.
2. Chuxiovin BA, Guzeva VI, Chuxlovina ML, Shabalov NP. Vozrastnye aspekty sindroma parkinsonizma. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2008; 87 (6): 118–20. Russian.
3. Yakshimbetova AI, Karyagina NT. Rol' a-sinukleina v patoximii bolezni Parkinsona. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2022; S5: 110–5. Russian.
4. Palyulin VA. Dizajn novyx veshhestv dlya korrekcii narushenij funkcij central'noj nervnoj sistemy. NIR: grant # 20-15-18009. Rossijskij nauchnyj fond. 2020. Russian.
5. Buchachenko AL. Razrabotka novyx idej i metodov v khimii bioantioksidantov kak sredstva protiv oksiditel'nogo stressa. NIR: grant # 20-13-00148. Rossijskij nauchnyj fond. 2020. Russian.
6. Buneeva OA, Medvedev AE. Belok DJ-1 i ego rol' v razvitii bolezni Parkinsona: issledovaniya na ehksperimental'nyx modelyax. Bioximiya. 2021; 86 (6): 771–86. DOI: 10.31857/S0320972521060026. Russian.
7. Illarioskin SN, Levin OS. Rukovodstvo dlya vrachej. V sbornike: Materialy IV nacional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstrojstvam dvizhenij (s mezhdunarodnym uchastiem). M., 2017; 381 s. Russian.
8. Sokolov AV, Miliukhina IV, Belsky YP, et al. Potential role of lactoferrin in early diagnostics and treatment of Parkinson disease. Medical Academic Journal. 2020; 20 (1): 37–44. DOI: 10.17816/MAJ33848.
9. Zaripov NA. Bemorii Parkinson, me"yorhoi tashxis va tashxisim tafrikavi. Avdzh Zuxal. 2021; 1: 136–41. Russian.
10. Daminova XM. Modern view to optimization of the diagnosis of the course of Parkinson's disease. New Day in Medicine. 2022; 1 (39): 115–8.
11. Vishniakou UA, Yiwei X. IT Diagnostics of Parkinson's Disease Based on the Analysis of Voice Markers and Machine Learning. V sbornike: Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioehlektroniki. 2023; 21 (3): 102–10. DOI: 10.35596/1729-7648-2023-21-3-102-110.
12. Katunina EA, Ilina EP, Sadekova GI, Gajsenyuk EI. Podxody k rannej diagnostike bolezni Parkinsona. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119 (6): 119–27. DOI: 10.17116/jnevro2019119061119. Russian.
13. Available from (aktivna na 08.08.2023): <https://wiki2.org/ru/nejromelанин>.
14. Available from (aktivna na 11.08.2023): <http://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=414239>.
15. Available from (aktivna na 11.08.2023) https://en.wikipedia.org/wiki/Ciliary_neurotrophic_factor.