

От Джеймса Паркинсона и Жан-Мартена Шарко к Константину Третьякову и современному этапу изучения черной субстанции

С.Н. Иллариошкин¹, О.С. Левин², О.В. Колоколов³

¹ ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

² Кафедра неврологии и Центр экстрапиримидных заболеваний
ФГБОУ ВПО “Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования” МЗ РФ (Москва)

³ ФГБОУ ВО “Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского” МЗ РФ

В этом году исполняется 100 лет со дня крупнейшего события в истории неврологии и нейроморфологии XX века – выхода в свет диссертации Константина Николаевича Третьякова, в которой он представил стройное и убедительное обоснование роли черной субстанции (ЧС) (рис. 1) в развитии симптомов паркинсонизма [1]. Это открытие сыграло значительную роль в создании современного учения о болезни Паркинсона (БП) и расстройствах движений.

Первой крупной вехой на этом пути стало опубликование в 1817 г. Джеймсом Паркинсоном его классического “Эссе о дрожательном параличе” [2]. Замечательный английский врач, естествоиспытатель и общественный деятель благодаря поразительной наблюдательности сумел подробно описать основные признаки этого заболевания, ведя в течение

более или менее длительного времени всего лишь одного больного, двух однократно осмотрев на приеме, а остальных выхватив взглядом в толпе на улицах Лондона. Книга Дж. Паркинсона, принесшая ему посмертную славу, не получила должного признания современников и вышла тиражом всего 6 экземпляров. Лишь полвека спустя благодаря появлению Ж.-М. Шарко (рис. 2) и его неврологической школы в Париже работа Паркинсона была, по существу, переоткрыта. Именно Шарко с его непререкаемым авторитетом предложил закрепить в названии болезни имя Паркинсона, он расширил клиническое описание БП, выделив три основных симптома паркинсонизма и подчеркнув при этом значимость мышечной ригидности как ведущего его проявления, он же первым начал использовать холинолитики для лече-

ния БП. Однако ни Шарко, ни тем более Паркинсон не имели каких-либо представлений о патофизиологическом и патоморфологическом субстрате заболевания. Шарко, например, относил ее к “неврозам”, т.е. к болез-

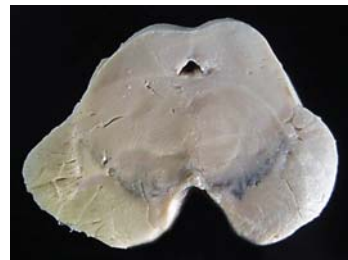


Рис. 1. Макроскопические изменения ЧС при болезни Паркинсона (БП). Двустороннее побледнение ЧС, значительно более выраженное в левой ножке мозга, при БП с преобладанием правосторонней симптоматики. Макрофото. Фронтальные срезы среднего мозга (наблюдение лаборатории патологической анатомии Научного центра неврологии).

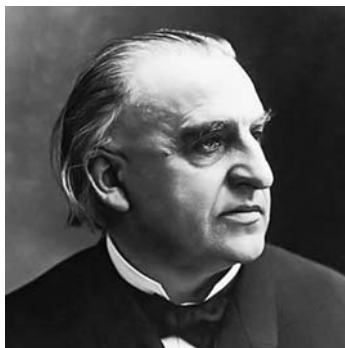


Рис. 2. Жан-Мартен Шарко (1825–1893).

ням, в основе которых, по его представлению, не лежат четкие морфологические изменения.

Параллельно с изучением клинической феноменологии БП постепенно накапливались знания, позволяющие обсуждать нейроанатомическую основу ведущих симптомов заболевания. Нигральная теория паркинсонизма – нечто совершенно очевидное для современного невролога – пробивала себе дорогу путем многочисленных проб и ошибок. Примечательно, что даже само название “черная субстанция Зоммеринга” (*locus niger Saemmeringii*) является недо-разумением: нет никаких подтверждений, что немецкий ученый и философ Самуэль Томас фон Зоммеринг, автор знаменитого руководства по нейроанатомии 1778 г., действительно открыл это образование среднего мозга. По-видимому, впервые в качестве самостоятельной структуры центральной нервной системы

ЧС появляется в книге французского анатома Вик д’Азира “Труды по анатомии и физиологии” 1786 г., а также в переработанном этим же автором издании труда Зоммеринга в 1792 г. Именно Вик д’Азир связал темный цвет ЧС с накоплением специфического пигмента.

Следующий шаг в изучении ЧС сделал в 1865 г. французский психиатр и нейроанатом Юлиус Бернард Люис, который исследовал клеточную структуру базальных ядер и первым отобразил нейроны ЧС в виде овоидных или полигональных клеток с множеством удлинённых отростков и темным цветом, связанным с присутствием меланина. Спустя более чем 20 лет итальянские нейроанатомы Джованни Мингаццини и Доминико Мирто, а также японский морфолог Тората Сано сделали более детальное описание нигральных нейронов. В 1910 г. Сано представил сравнительное описание ЧС человека и животных, а также разделил ее на компактную и ретикулярную части, основываясь на более ранней работе знаменитого испанского нейроанатома Сантьяго Раймона-и-Кахаля (1899). Важный вклад внес и Владимир Михайлович Бехтерев, который первым установил, что нейроны ЧС направляют свои аксоны к стриатуму.

Работы Шарко по патофизиологии БП были продолжены его учениками Жоржем

Маринеску и Эдуардом Бриссо. Работая в больнице Сальпетриер (*Salpêtrière*), румынский невролог Георг Маринеску в содружестве с учениками Шарко, особенно Пьером Мари и Полем Оскаром Блоком, создал морфологическую службу. В 1893 г. Блок и Маринеску, наблюдая за 38-летним пациентом с туберкулезом среднего мозга, пришли к выводу, что поражение ЧС может вызывать контралатеральный паркинсонический тремор. Это наблюдение позволило Бриссо предположить, что очаг в указанном наблюдении должен находиться в субталамической области или вблизи ножек мозга и что поражение ЧС может быть причиной дрожательного паралича.

Таким образом, именно в Сальпетриере сложились предпосылки для открытия роли ЧС в развитии БП, однако подтвердить эту связь смог лишь К.Н. Третьяков – молодой выходец из России, который в 1916 г. окончил медицинский факультет Парижского университета Сорбонны (*Sorbonne*). Удивительна судьба этого человека.

Константин Николаевич Третьяков (рис. 3) родился 26 декабря 1892 г. в городе Новый Маргелан (с 1924 г. – Фергана, Узбекистан) в прекрасно образованной семье. Его отец был военным врачом, участником экспедиции русских войск на Памир (по итогам которой он защитил в 1897 г. докторскую диссертацию

цию “К вопросу об акклиматизации”), преподавателем Иркутской военно-фельдшерской школы и, позднее, Иркутского университета. Мать была одной из первых выпускниц курсов П.Ф. Лесгафта (г. Санкт-Петербург), развивавшая новаторские идеи своего учителя о единстве физического и духовного развития личности, необходимости сочетать личную свободу ребенка с разумным руководством его деятельностью со стороны взрослых. Всего в семье Третьяковых родились трое детей – Николай, Константин и Елизавета. Старший сын Николай (1890–1917) по окончании Иркутской губернской гимназии поступил на юридический факультет Императорского Санкт-Петербургского университета, но в 1911 г. был арестован, исключен из числа студентов за участие в беспорядках и лишен возможности проживать в Санкт-Петербурге, а затем и в других университетских городах. Продолжение образования в Российской империи для него стало невозможным, поэтому Николай был вынужден эмигрировать во Францию. На родину он вернулся в 1917 г. и вскоре погиб в стычке с корниловцами. Младшая дочь Елизавета, родившаяся в 1903 г., в 18-летнем возрасте умерла от тифа.

Константин Третьяков, средний из троих детей в этой семье, обучаясь в Иркутской

губернской гимназии, участвовал в гимназических стачках, демонстрациях и забастовках 1905–1910 годов, распространял прокламации, вследствие чего был вынужден уйти из выпускного класса и сдавал экзамены на аттестат зрелости экстерном. В 1911 г. К.Н. Третьяков вместе со старшим братом уехал во Францию и поступил на медицинский факультет Сорбонны.

Значительную пользу в дальнейшей деятельности К.Н. Третьякову принесла работа препаратором (1915–1916 годы) на кафедре патологической анатомии медицинского факультета Парижского университета, которую он успешно совмещал с учебой. По окончании университета в 1917 г. К.Н. Третьяков был назначен заведующим лабораторией мозга в клинике нервных болезней знаменитой больницы Сальпетриер (рис. 4) и ассистентом кафедры нервных болезней медицинского факультета Парижского университета, руководимой выдающимся французским невропатологом профессором Пьером Мари, преемником Жан-Мартена Шарко (рис. 5). Первая же самостоятельная научная работа К.Н. Третьякова – диссертация “Вклад в изучение патологической анатомии черной субстанции Зоммеринга с некоторыми выводами о патогенезе нарушений мышечного тонуса при болезни



Рис. 3. Константин Николаевич Третьяков (1892–1956).



Рис. 4. Больница Сальпетриер в Париже, 1919 г.

Паркинсона” – стала самым большим его достижением и явлением мирового масштаба [1]. В этой классической работе Третьяков выявил весьма характерные и стереотипные изменения в ЧС (дистрофия, утрата пигментных нейронов) у пациентов с БП и постэнцефалитическим паркинсонизмом – последствием охватившей Европу эпидемии летаргического энцефалита. В части выживших клеток он обнаружил нейрональные включения,



Рис. 5. Пьер Мари (первый ряд в центре) с коллективом клиники нервных болезней больницы Сальпетриер (1922 г.). Крайний справа во втором ряду – К.Н. Третьяков, крайний слева в заднем ряду – А.К. Пачеко и Силва, молодой доктор из Бразилии, стажировавшийся в клинике П. Мари в 1921–1922 годах и пригласивший Третьякова на работу в Сан-Паулу.

названные им “тельцами Леви” в честь автора, который в 1912 г. выявил у больных БП эти округлые эозинофильные образования в клетках ствола головного мозга и безымянной субстанции (но не в ЧС). К.Н. Третьяков обратил внимание и на то, что патологические изменения в ЧС на развернутых стадиях БП всегда были двусторонними, а при гемипаркинсонизме выявлялись только контра-

терально. Интересно, что в установлении Третьяковым патогенетической связи между развитием паркинсонизма и поражением ЧС большую роль сыграла исключительная наблюдательность ученого. Так, сам Константин Николаевич, со слов учеников, спустя многие годы указывал в своих лекциях: “Изучая случаи летаргического энцефалита, мы заметили, что у больных бывает паралич глазодвигательных нервов. Значит, очаг надо было искать в месте расположения ядер глазодвигательных нервов, т.е. в ножке мозга”.

За разработку **нигральной теории паркинсонизма** К.Н. Третьякову присудили степень доктора медицины Парижского университета с

присвоением звания лауреата и вручением именной серебряной медали Сорбонны (рис. 6).

Вскоре после защиты диссертации Третьяков, знавший португальский язык (как и французский, английский, немецкий и еще несколько иностранных языков), принял предложение доктора А.К. Пачеко и Силва и уехал в Бразилию. Здесь он с 1923 по 1926 г. работал в должности заведующего отделением невропатологии и научного руководителя Центральной психоневрологической больницы (Hospício de Juquery) штата Сан-Паулу (рис. 7). В Сан-Паулу Третьяков провел большой цикл клинико-морфологических исследований при различных заболеваниях нервной системы, а также стал организатором и ведущим автором нового научного журнала “Memórias do Hospício de Juquery”. После завершения контракта в Бразилии и кратковременного пребывания в Европе К.Н. Третьяков вернулся на родину – сначала в Ленинград, а затем в Саратов, где в медицинском институте он с 1931 по 1955 г. был заведующим кафедрой нервных болезней, носящей ныне его имя (рис. 8). Он стал членом-корреспондентом АМН СССР и одним из наиболее авторитетных неврологов нашей страны, был удостоен ряда правительственных наград. Умер этот выдающийся ученый с мировым



Рис. 6. Именная серебряная медаль Сорбонны, присужденная К.Н. Третьякову.



Рис. 7. Коллектив лаборатории патологической анатомии клиники Hospício de Juquegu, штат Сан-Паулу, Бразилия (восьмой справа – К.Н. Третьяков, седьмой справа – А.К. Пачеко и Силва).

именем в 1956 г., оставив после себя не только значительное научное наследие, но и самобытную неврологическую школу с большим числом учеников, многие из которых возглавили профильные кафедры и исследовательские коллективы в различных городах СССР.

Возвращаясь к изучению морфологического субстрата паркинсонизма, следует отметить, что результаты пионерского труда К.Н. Третьякова первоначально вызвали сомнения у многих современников: они отвергали саму идею, что поражение столь маленькой структуры, как ЧС, могло вызывать тяжелую обездвиженность. Главными адептами стриатной концепции паркинсонизма в те годы были супруги Оскар и Сесилия Фогт, создатели Института кайзера Вильгельма в Берлине (хотя имен-

но в их лаборатории незадолго до начала Второй мировой войны Рольф Хасслер обнаружил, что полосатое тело и бледный шар не затрагиваются ни при эпидемическом энцефалите, ни при БП). Однако нельзя утверждать, что голос Третьякова был одинок: в 1925 г. Шарль Фуа и Ион (Жан) Николеску подтвердили, что в ЧС у больных с паркинсонизмом наблюдаются выраженные изменения, в том числе атрофия нейронов и появление цитоплазматических включений. Они также заметили аналогичные изменения в голубом пятне и безымянной субстанции. В 1950 г. во всем мире было окончательно признано, что при БП поражается компактная часть ЧС, и приоритет Третьякова здесь незыблем.

Прошел всего год после смерти К.Н. Третьякова, и проведенные к тому времени

гистофлуоресцентные исследования позволили визуализировать дофаминергические nigrostriatalные волокна и выявить их утрату при БП, что открыло путь к эффективной терапии этого заболевания. Провозвестником “эры дофамина” стал лауреат Нобелевской премии Арвид Карлссон, сообщивший в 1957 г. о способности резерпина вызывать симптомы, напоминающие БП, и о возможности леводопы противостоять этому эффекту [3]. В начале 1960-х годов Олег Горникевич и Герберт Эрингер продемонстрировали, что при БП снижается уровень дофамина в ЧС, скорлупе и хвостом ядра [4, 5]. В последующем они и независимо от них Джордж Котциас показали способность леводопы уменьшать основные симптомы БП [6].

Разумеется, современное понимание проблем БП значительно шире, чем в первой половине или в середине прошлого века. Сегодня мы знаем, что в патогенезе БП



Рис. 8. Лекция профессора К.Н. Третьякова в Саратовском государственном медицинском институте.

задействована почти вся нервная система – от периферических окончаний до новой коры, а поражение ЧС является промежуточным этапом сложного, многоступенчатого и весьма протяженного во времени нейродегенеративного процесса, однако это отнюдь не умаляет роли сделанного Третьяковым открытия. Именно с поражением ЧС связаны основные двигательные проявления заболевания, и именно с визуализацией ЧС и нигростриатного пути связаны сегодня основные усилия в разработке информативных инструментальных методов диагностики БП. Направленное воздействие на ЧС лежит в основе создания разнообразных экспериментальных моделей паркинсонизма, а концепция дофаминергической реиннервации полосатого тела на фоне дегенерации нигростриатного пути лежит в основе разрабатываемых подходов к нейротрансплантации при БП.

В настоящее время в центре внимания исследователей находятся вопросы белкового гомеостаза нейронов при БП и клиренса синаптического белка α -синуклеина, генетических основ данного заболевания, причин избирательной гибели ЧС, механизмов распространения нейродегенеративного процесса в нервной системе и роли телец Леви в прогрессировании “паркинсонической” нейропатологии. В связи с этим

активно развиваются новые подходы к молекулярной терапии БП на основе специфических антисинуклеиновых вакцин и моноклональных антител, а также применения препаратов, направленных на конкретный белковый дефект у носителей определенных генетических мутаций (персонализированная терапия генетических форм первичного паркинсонизма). Во многих ведущих научных центрах разрабатываются алгоритмы ранней/доклинической диагностики БП и предлагаются новые информативные биомаркеры заболевания.

В рамках проблемы биомаркеров БП одно из лидирующих мест сегодня занимают исследования, связанные с нейровизуализацией ЧС и нигростриатной системы. Здесь выделяются три взаимодополняющих подхода – ультразвуковая визуализация ЧС (транскраниальная сонография), МРТ-визуализация некоторых феноменов ЧС в различных режимах сканирования и радиоизотопная визуализация дофаминергической нигростриатной системы (позитронно-эмиссионная и однофотонно-эмиссионная компьютерная томография – ПЭТ и ОФЭКТ соответственно).

Метод транскраниальной сонографии при использовании современных приборов экспертного класса позволяет выявлять у пациентов с БП весьма характерный для

заболевания маркер – эхоструктурную перестройку в ножках среднего мозга с наличием расширенного сигнала повышенной эхогенности в анатомической области локализации ЧС. Такие изменения обозначаются как *гиперэхогенность черной субстанции* (ГЧС) (рис. 9). Феномен ГЧС отражает повышенное содержание железа, что подтверждается экспериментальными работами на животных, посмертными исследованиями у человека, данными специальных режимов МРТ с определением железа и другими доказательствами [7]. Ультразвуковой феномен ГЧС обладает при БП почти 90% специфичностью и столь же высокой чувствительностью, а накопленный к настоящему времени опыт и данные метаанализов позволяют включить метод транскраниальной сонографии во все экспертные рекомендации, посвященные диагностике БП [8–10]. Так, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ и Европейской секции Общества двигательных расстройств (EFNS/MDS), методике транскраниальной сонографии присвоен высший уровень доказательности А в дифференцировании БП с атипичным и вторичным паркинсонизмом, в ранней диагностике БП и в выявлении лиц, имеющих высокий риск развития данного заболевания [8]. По ито-

гам многолетних исследований Научного центра неврологии среди больных БП с удовлетворительными ультразвуковыми окнами встречаемость ГЧС составила 92,7%, а в контрольной группе здоровых лиц сопоставимого возраста без признаков паркинсонизма феномен ГЧС имел место в 13,9% случаев; у 12% пациентов исследование оказалось невозможным ввиду отсутствия ультразвуковых окон (это одно из основных ограничений методики). Согласно обобщенным данным, ГЧС не коррелирует ни с тяжестью состояния пациентов, ни с длительностью БП, ни с результатами оценки нейродегенерации с помощью ПЭТ/ОФЭКТ [11]. Следовательно, ГЧС является

маркером самого заболевания (точнее, маркером определенного физико-химического состояния области ЧС, определяющего риск развития и факт наличия БП), но не индикатором измененной архитектуры ЧС или гибели нейронов. Неслучайно выявление феномена ГЧС входит во многие алгоритмы популяционного скрининга лиц, предрасположенных к развитию БП (или находящихся в доклинической стадии заболевания).

Возможности МРТ-сканирования при БП в последние годы значительно расширились благодаря распространению ультравысокопольных МР-томографов и совершенствованию постпроцессингово-

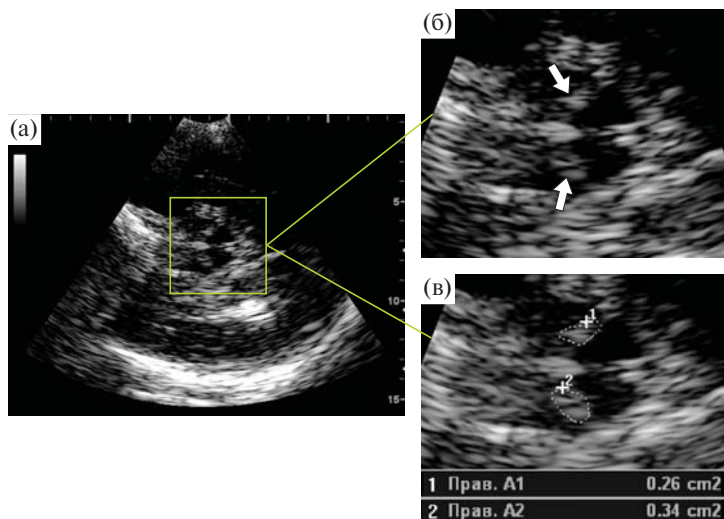


Рис. 9. Гиперэхогенность ЧС при БП. а – общий план: квадратом выделены ножки среднего мозга. б – увеличенное изображение: стрелками указаны четко визуализируемые сигналы повышенной эхогенности в области анатомического расположения ЧС. в – маркерами обведены с двух сторон гиперэхогенные сигналы с автоматическим расчетом их площади (0,26 и 0,34 см²).

вой программной обработки изображений. При этом были предложены новые перспективные МРТ-маркеры для оценки состояния ЧС. Один из них, вызывающий особый интерес, – визуализация нигросомы-1 [12, 13]. Нигросомы – это кластеры дофаминергических нейронов в компактной части ЧС, каждый из которых представляет собой небольшое скопление клеток размером до нескольких миллиметров с негативным окрашиванием на кальбиндин. Наибольшая из 5 описанных нигросом – нигросома-1 – располагается в дорсолатеральной части ЧС и даже в начальной стадии БП теряет до 98% дофаминергических нейронов [14]. Поэто-

му именно нигросома-1 является основным объектом МРТ-исследования у пациентов с БП. В стандартном режиме T2*/SWI на томографах с величиной магнитной индукции ≥ 3 Тл нигросома-1 у здоровых людей выглядит как гиперинтенсивный сигнал в форме “запятой”, края которого составляют гипоинтенсивные ткани, – “симптом хвоста ласточки” (рис. 10). У пациентов с БП нигросома-1 отсутствует (рис. 11), что связывают как с утратой дофаминергических нейронов, так и с параллельно протекающим процессом накопления железа [13, 15]. Методика МРТ-визуализации нигросомы-1 практически безошибочно позволяет

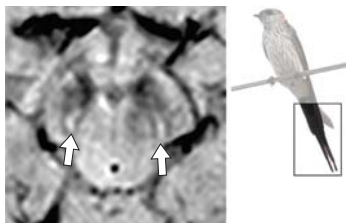


Рис. 10. Визуализация нигросомы-1 с двух сторон (стрелки) в норме (режим SWI, “симптом хвоста ласточки”).

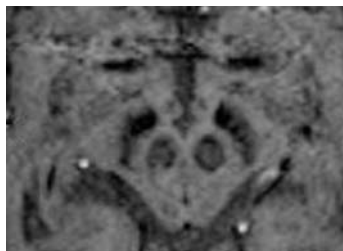


Рис. 11. МРТ-визуализация ЧС у пациента с БП (режим SWI, отсутствие нигросомы-1 с обеих сторон).

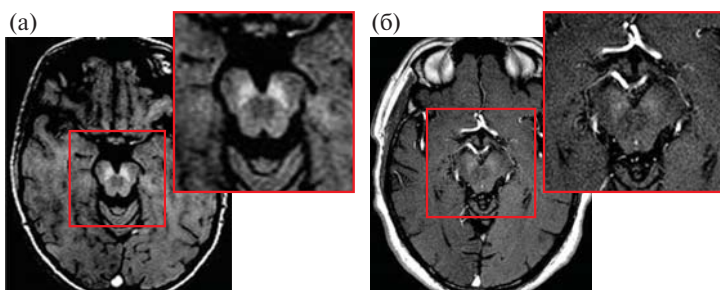


Рис. 12. НМЧ-МРТ в норме (а) и при БП (б). Исследования выполнены с использованием T1-взвешенной TSE-последовательности с эффектом переноса намагниченности. У больного БП наблюдается значительное снижение интенсивности сигнала в области ЧС по сравнению с пациентом из контрольной группы.

дифференцировать БП от нормы даже в дебюте заболевания, однако ее ограничением является сходство нейровизуализационной картины БП и некоторых случаев атипичного паркинсонизма (исчезновение сигнала нигросомы) [13].

Еще одним перспективным методом является оценка нейромеланина в ЧС — *нейромеланинчувствительная МРТ* (НМЧ-МРТ). При БП в результате избирательной потери нигральных нейронов, содержащих нейромеланин, наблюдается истощение его запасов в ЧС [16]. Это в

силу парамагнитных свойств нейромеланина (особенно в комплексе с железом) приводит к понижению интенсивности сигнала в области компактной части ЧС в режиме T1 TSE-взвешенной последовательности с переносом намагниченности — тогда как в норме эта область в данном МРТ-режиме высокоинтенсивна (рис. 12). С помощью специальных программ можно оценить площадь либо объем определяемой области сигнала и, следовательно, судить о характере и степени пространственной дезинтеграции

компактной части ЧС. Чувствительность и специфичность данного метода в дискриминации БП и контрольной группы составляют 92 и 89% соответственно [17], а в дискриминации БП и эссенциального тремора — 66,7 и 93,3% [18]. Предложено использовать методику НМЧ-МРТ как метод количественной оценки патологии ЧС, а также как маркер прогрессирования нейродегенеративного процесса [13]. Есть данные, что комбинация НМЧ-МРТ с определением нигросомы-1 является особенно информативной и превосходит диагностические возможности каждого из этих методов в отдельности [14].

Начало моторному нигростриатному пути дает ЧС, и в настоящее время “золотым стандартом” в оценке его функционального состояния являются методы радиоизотопной визуализации — ПЭТ и ОФЭКТ с соответствующими радиофармпрепаратами [19, 20]. Их особая ценность состоит в возможности осуществления ранней диагностики БП и дифференциальной диагностики данного заболевания со многими клинически сходными синдромами (дистонией, атипичным и лекарственным паркинсонизмом, эссенциальным тремором и др.). Мониторинг патологического процесса и оценку результатов различных терапевтических вмешательств позволяют проводить ПЭТ и ОФЭКТ с лигандами

дофамина, дофаминовых переносчиков и рецепторов. Основными недостатками этих технологий являются высокая стоимость и малодоступность, а также необходимость введения в организм радиоактивных изотопов.

Таким образом, нигральная теория паркинсонизма в наши дни остается краеугольным камнем фундаментальных и прикладных исследований при двигательных расстройствах.

Список литературы

- Trétiakoff C. Contribution a l'étude de l'anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques déductions relatives a la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Paris, 1919.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
- Carlsson A., Lindqvist M., Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957;180:1200.
- Ehringer H., Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin. Wochenschr*. 1960;38:1236-19.
- Hornykiewicz O. The topical localization and content of noradrenalin and dopamine (3-hydroxytyramine) in the substantia nigra of normal persons and patients with Parkinson's disease. *Wiener Klin. Wochenschr*. 1963;75:309-12.
- Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N. Engl. J. Med*. 1967;276:374-9.
- Иллариошкин С.Н., Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях. М.: ООО "АТМО"; 2014.
- Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol*. 2013;20:16-34.
- Li D.H., He Y.C., Liu J., Chen S.D. Diagnostic accuracy of transcranial sonography of the substantia nigra in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep*. 2016;6:20863.
- Shafieesabet A., Fereshtehnejad S.M., Shafieesabet A. et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2017;42:1-11.
- Иллариошкин С.Н., Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю. Гиперэхогенность черной субстанции как биомаркер болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин С.Н., Левин О.С., Федотова Е.Ю., Колоколов О.В. Паркинсонизм и черная субстанция. М.: Издательское предприятие "Атмосфера"; 2019: 135-67.
- Frosini D., Cosottini M., Volterrani D., Ceravolo R. Neuroimaging in Parkinson's disease: focus on substantia nigra and nigro-striatal projection. *Curr. Opin. Neurol*. 2017;30:416-26.
- Коновалов Р.Н., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. МРТ-визуализация черной субстанции при болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин С.Н., Левин О.С., Федотова Е.Ю., Колоколов О.В. Паркинсонизм и черная субстанция. М.: Издательское предприятие "Атмосфера"; 2019: 192-208.
- Jin L., Wang J., Wang C. et al. Combined visualization of nigrosome-1 and neuromelanin in the substantia nigra using 3T MRI for the differential diagnosis of essential tremor and *de novo* Parkinson's disease. *Front. Neurol*. 2019;10:100.
- Schwarz S.T., Mouginb O., Xinga Y. et al. Parkinson's disease related signal change in the nigrosomes 1-5 and the substantia nigra using T2* weighted 7T MRI. *NeuroImage: Clinical*. 2018;19:683-9.
- Sasaki M., Shibata E., Tohyama K. et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2006;17:1215-8.
- Castellanos G., Fernández-Seara V.A., Lorenzo-Betancor O. et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2015;30:945-52.
- Reimão S., Pita P., Neutel D. et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2015;30:953-9.
- Leenders K., Salmon E., Tyrrell P. et al. The nigrostriatal dopaminergic system assessed *in vivo* by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch. Neurol*. 1990;47:1290-8.
- Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet. Neurol*. 2004;3:284-90.

