

Gertsev V. V., Muratova T. N., Vastyanov R. S., Stoyanov A. N. Возможная патогенетическая роль грибковой инфекции при болезни Паркинсона и паркинсонизме = Fungal infection possible pathogenic role in Parkinson disease and parkinsonism. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(3):68-78. ISSN 2391-8306. DOI: [10.5281/zenodo.16247](https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16247)
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%283%29%3A68-78>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/547948>
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16247>
Formerly *Journal of Health Sciences*. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014 <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.
Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.
The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).
© The Author (s) 2015;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 20.01.2014. Revised 27.02.2015. Accepted: 12.03.2015.

УДК 616/617.7 + 612.017.1: 616-056.3

ВОЗМОЖНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ПАРКИНСОНИЗМЕ

FUNGAL INFECTION POSSIBLE PATHOGENIC ROLE IN PARKINSONIAN DISEASE AND PARKINSONISM

В. В. Герцев, Т. Н. Муратова, Р. С. Вастьянов, А. Н. Стоянов
V. V. Gertsev, T. N. Muratova, R. S. Vastyanov, A. N. Stoyanov

Одесский национальный медицинский университет
Odessa National Medical University

Abstract

The critical review of scientific data and own statement concerning a fungal infection possible pathogenetic role in Parkinsonian disease and parkinsonism is given. Authors are based on the numerous clinical observation results which confirm that the fungal infection (mainly of the *Candida* species) is considered in aspect of its pathogenetic importance in the abovementioned pathology. The data about both fungal-induced striatal damage and dopaminergic striato-nigral neurotransmission failure are interesting that represents the main link of Parkinsonian disease and parkinsonism pathogenesis. Comparing data of clinical works authors emphasize a community of candidosis and parkinsonian clinical manifestations that confirms additionally by these diseases clinical manifestation improvement after antifungal preparations and levodopa treatment. Authors conclude that revealed interrelation between a fungal infection and Parkinsonian disease and parkinsonism allows to consider confidently about the functional pallido-striato-nigral system failure additional pathogenetic link in the form of fungal infection and fungal-induced nervous system intoxication.

Key words: fungal infection, candidosis, Parkinsonian disease, pathogenetic mechanisms.

Резюме

Представлен критический обзор данных научной литературы, а также собственные положения, касающиеся возможной патогенетической роли грибковой инфекции при болезни Паркинсона и паркинсонизме. Авторы основываются на результатах многочисленных клинических исследований, которые свидетельствуют в пользу того, что грибковая инфекция (преимущественно грибы рода *Candida*) рассматривается в аспекте её патогенетического значения при вышеуказанной патологии. В этом отношении интересны данные о фунгально-индуцированном поражении стриатума, дофаминергической стриато-нигральной нейротрансдукции, что представляет собой основное звено патогенеза болезни Паркинсона и паркинсонизма. Сопоставляя данные клинических работ, авторы подчеркивают общность клинических проявлений кандидоза и паркинсонизма, что дополнительно подтверждается улучшением клинического течения этих заболеваний вследствие назначения противогрибковых препаратов и леводопы. Авторы заключают, что продемонстрированная взаимосвязь между грибковой инфекцией и наличием болезни Паркинсона и паркинсонизмом позволяет с уверенностью полагать наличие дополнительного патогенетического звена функционального поражения паллидо-стриато-нигральной системы в виде наличия грибковой инфекции и развития фунгальной интоксикации нервной системы.

Ключевые слова: грибковая инфекция, кандидоз, болезнь Паркинсона, патогенетические механизмы.

Резюме

Подано критичний огляд даних наукової літератури, а також власні положення, що стосуються можливої патогенетичної ролі грибкової інфекції при хворобі Паркінсона та паркінсонізмі. Автори ґрунтуються на результатах численних клінічних досліджень, які свідчать на користь того, що грибкова інфекція (переважно гриби роду *Candida*) розглядається в аспекті її патогенетичного значення за умов вищевказаної патології. У цьому відношенні цікавими постають дані про фунгально-індуковане ураження стріатуму, дофамінергічної стріато-нігральної нейропередачі, що є провідною ланкою патогенезу хвороби Паркінсона і паркінсонізму. Зіставляючи дані клінічних робіт, автори підкреслюють спільність клінічних проявів кандидозу і паркінсонізму, що додатково підтверджується покращенням клінічного перебігу цих захворювань внаслідок призначення протигрибкових препаратів і левадопи. Автори висловлюють, що висвітлений взаємозв'язок між грибковою інфекцією і наявністю хвороби Паркінсона і паркінсонізмом дозволяє з упевненістю вважати наявність додаткової патогенетичної ланки функціонального ураження палідо-стріато-нігральної системи у вигляді наявності грибкової інфекції і розвитку фунгальної інтоксикації нервової системи.

Ключові слова: грибкова інфекція, кандидоз, хвороба Паркінсона, патогенетичні механізми.

Вступление

Несмотря на постоянное и пристальное внимание к болезни Паркинсона и паркинсонизму, проблема изучения этиологии и патогенеза этих заболеваний в настоящее время все остается открытой. В работе Н. Braak и соавт. выделено 6 стадий развития патологического процесса при болезни Паркинсона [1]. Первая стадия характеризуется поражением обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра и клинически может проявиться нарушением обоняния. Вторая стадия характеризуется вовлечением ядер ствола мозга, контролирующих аффективные, вегетативные функции, цикл сна и бодрствования, и обычно проявляется расстройством сна, депрессией, запорами. Классические моторные симптомы болезни Паркинсона появляются только на 3-й и 4-й стадиях, когда дегенеративный процесс распространяется на черную субстанцию. В 5-й и 6-й стадиях тельца Леви появляются в лимбических структурах и коре головного мозга, что приводит к развитию когнитивных, поведенческих и психотических расстройств [1, 2].

Чуть позже Hawkes & Braak предложили гипотезу «двойного удара», подразумевающую инфекционный генез болезни Паркинсона и предполагающую проникновение вирусного, по их мнению, агента в нервную систему двумя путями: назальным – с дальнейшим антероградным распространением в височную долю посредством связей с обонятельными структурами и гастроинтестинальным, формирующимся в результате сглатывания назального секрета и пенетрацией в Мейснеровское сплетение и структуры *p.vagus* с дальнейшей ретроградной

передачей в структуры ствола мозга [3]. Следует отметить, что вовлечение желудочно-кишечного тракта было описано еще Джеймсом Паркинсоном в его «Эссе о дрожательном параличе» [4].

В настоящее время обнаружено достаточно много инфекционных агентов, вовлеченных в патогенез болезни Паркинсона: HIV, Nocardia asteroides, Japanese encephalitis virus, Influenza A virus, Helicobacter pylori, Toxoplasma gondii, Prion protein [5-7]. Мы считаем, что возможно предположить патогенетическое значение некоторых других агентов, находящихся в просвете кишечника и полости носа, и способствующих развитию нейродегенеративных изменений в мозге. Этими агентами с полным правом могут являться грибки, о возможной патогенетической роли которых все чаще и чаще упоминается в научной литературе [8].

Цель работы – критический анализ данных научной литературы с точки зрения перспектив установления патогенетической значимости грибковой инфекции при болезни Паркинсона и паркинсонизме.

1. Дофаминергический дефицит, вызванный грибковой инфекцией

В 1989 году Adler С.Н. и соавт. описали случай с 24-летним мужчиной с 11-летней историей внутривенного употребления наркотиков и быстро развившимся паркинсонизмом, клинически неотличимым от интоксикации 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидроперидином и болезни Паркинсона [9]. Результаты исследования на вирус иммунодефицита пациента оказались отрицательными, радиологическое исследование выявило двустороннее поражение стриатума. Стереотаксическая биопсия показала наличие аспергиллеза и мукомикоза. Постепенное улучшение в клиническом состоянии последовало в ответ на системную терапию амфотерицином В.

В последнее время интерес к данной проблеме возобновился. Допускается несколько механизмов поражения дофаминергических нейронов, обусловленных грибковой инфекцией. Недавние исследования показывают, что сальсолинол (или 1,2,3,4-тетрагидро-6,7-дигидрокси-1-метилизохинолин) - дериват дофамина – имеет важное значение в патогенезе паркинсонизма, являясь нейротоксином, участвующим в апоптозе дофаминергических нейронов (рис. 1) [10-14]. В то же время некоторые другие исследователи отмечают, что повышение уровня дериватов сальсолинола не является биологическим маркером болезни Паркинсона, а связано с приемом леводопы [15]. Сальсолинол также является эндогенным пролактин-релизинг фактором [16, 17].

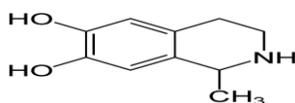


Рис. 1. Структурная формула сальсолинола

Дофамин преобразуется в сальсолинол в присутствии ацетальдегида (рис. 2) [13].

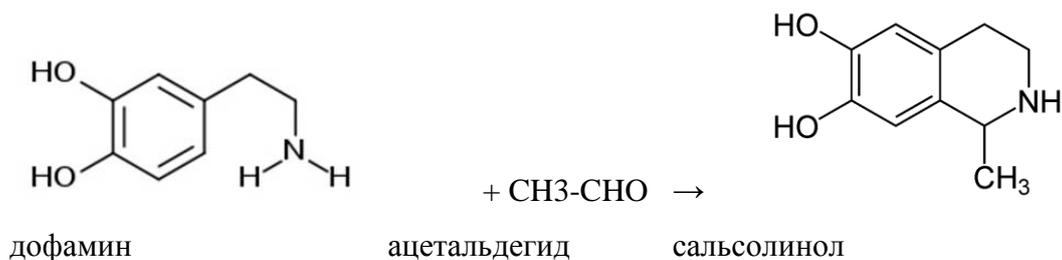


Рис. 2. Химическая реакция преобразования дофамина в сальсолинол в присутствии ацетальдегида

Увеличение производства ацетальдегида в организме человека связано, в том числе, с хроническим системным кандидозом. Гипотетический механизм образования сальсолинола при кандидозе приведен на рисунке 3.

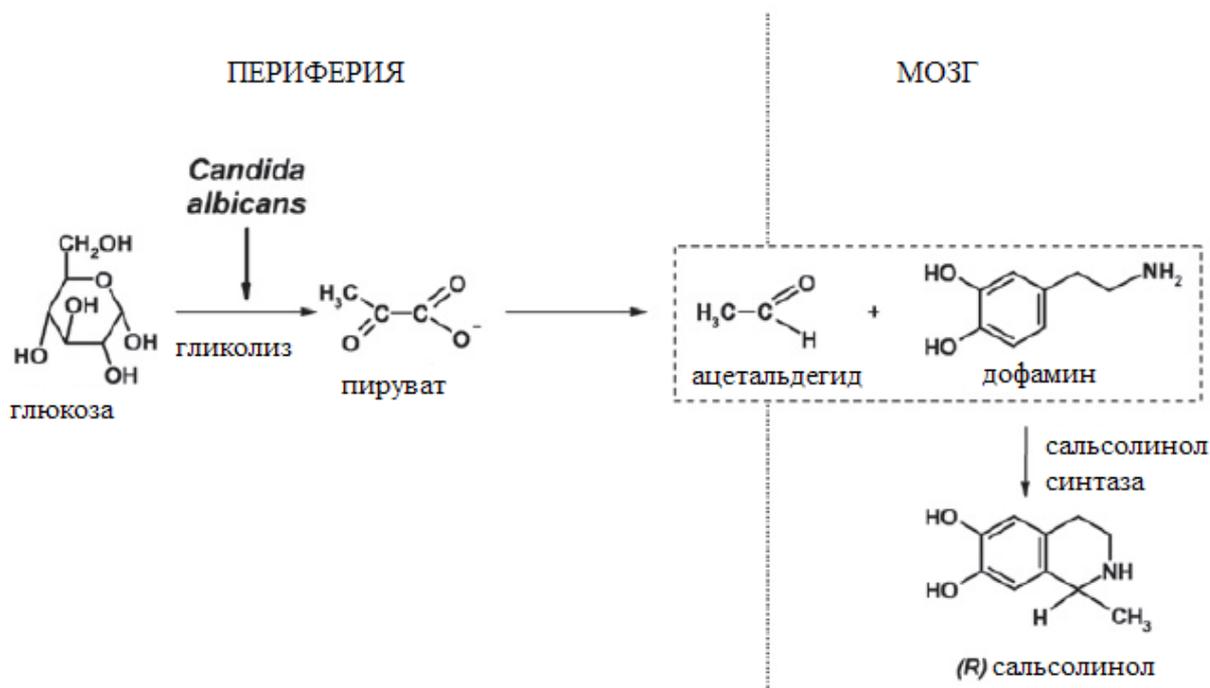


Рис. 3. Гипотетический механизм образования сальсолинола при наличии кандидоза [13 в модификации]

Взаимодействие серотонина с ацетальдегидом приводит к образованию метилтетрагидро-β-карболина и уменьшению содержания серотонина в мозге, что является типичной находкой при паркинсонизме (рис. 4) [18].

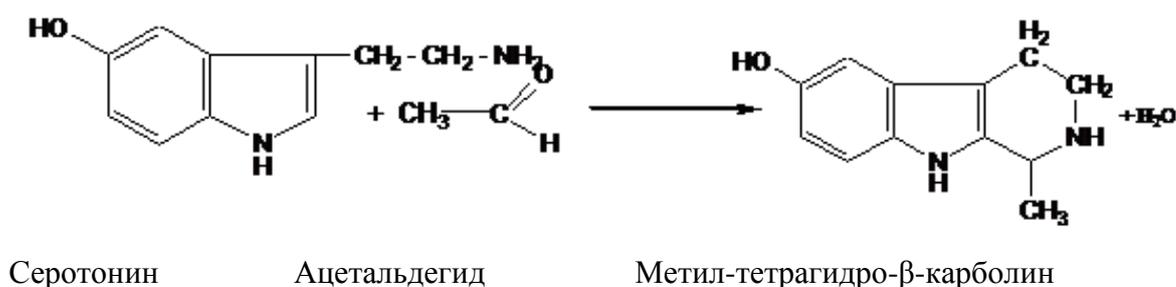


Рис. 4. Химическая реакция преобразования серотонина в метил-тетрагидро-β-карболин в присутствии ацетальдегида

2. Патогенетическая роль грибов рода *Candida* при болезни Паркинсона и паркинсонизме

Род *Candida* включает разнообразные виды (*Candida* spp.), среди которых основное значение, как возбудители кандидоза, имеют: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, *Candida lusitanae*, *Candida krusei*. *Candida* spp. представляют собой компонент микрофлоры, симбионтной для человека. У 10-25% населения, не имеющих клинических признаков грибкового поражения, *Candida* spp. непостоянно выявляются в полости рта, у 65-80% - в содержимом кишечника [19, 20]. Рост колоний *Candida* spp. в организме человека отчасти регулируется благодаря работе иммунитета. Главное место в этом процессе занимают моноклеарные фагоциты (моноциты/макрофаги) и полиморфноядерные лейкоциты [19].

Как отмечалось выше, хронически повышенный уровень ацетальдегида у пациентов с хроническим системным кандидозом может приводить к образованию сальсоинола и его метаболитов в головном мозге, вносящих вклад в разрушение дофаминергических нейронов в черной субстанции. Кроме ацетальдегида, *Candida albicans* продуцирует до 50 известных токсинов, не говоря уже о неидентифицированных. Ацетальдегид также продуцируется другими бактериальными и грибковыми организмами, колонизирующими кишечник, кровь, печень и другие ткани [21, 22].

3. Ведущие симптомы кандидоза в клинических проявлениях болезни Паркинсона и паркинсонизма

Клинические психические симптомы болезни Паркинсона часто соответствуют психическим проявлениям хронического системного кандидоза, или малым диагностическим критериям системного кандидоза, к которым относят: быструю утомляемость или потерю энергии, депрессию или летаргию, чувство «нереальности» или «отстраненности», раздражительность. Корреляция между наличием грибковой инфекции и болезнью Паркинсона

подтверждается частым обнаружением себорейного дерматита у пациентов с болезнью Паркинсона [23, 24]. Таким образом, эта гипотеза может составлять основу для дальнейших научных и клинических исследований [13].

В связи с вышеприведенным стоит отметить интересное клиническое наблюдение за тремя молодыми женщинами с синдромом паркинсонизма, страдающими дефицитом миелопероксидазы фагоцитов, проведенное в Национальном медицинском университете им. А. А. Богомольца в Киеве и на кафедре неврологии НМАПО имени П.Л. Шупика [25]. В детском и зрелом возрасте это заболевание проявляется преимущественно инфекционным синдромом с превалирующим поражением верхних дыхательных путей, придаточных пазух носа и кожи, вызванным условно-патогенной бактериальной или грибковой микрофлорой, особенно *Candida albicans*, поскольку при инфекции, вызванной *Candida albicans*, доказана облигатная роль миелопероксидазы как микробицидного агента [26].

Необходимо отметить, что указания на кандидоз в виде молочницы имелись у 2-х пациенток. На наш взгляд, было бы полезно лабораторно подтвердить у этих пациенток наличие инвазивного кандидоза, для чего можно использовать тест на содержание в крови или моче D-арабинитола (D-arabinitol), поскольку большинство патогенных *Candida spp.* (кроме *C. glabrata* и *C. guisei*) продуцируют значительное количество D-изомера арабинитола, и в сыворотке больных определяется его повышенное содержание. Структурная формула D-арабинитола приведена ниже (рис. 5) [27].

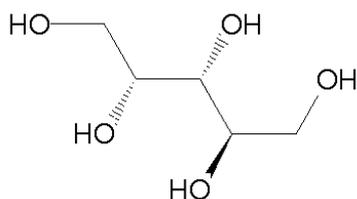


Рисунок 5. Структурная формула D-арабинитола

D-арабинитол, в свою очередь, обладает сильными нейротоксическими свойствами и его воздействие может являться еще одним фактором патогенеза поражения центральной нервной системы при кандидозе, в частности, данная взаимосвязь выявлена у детей с аутизмом [28].

Проведенное недавно в США экспериментальное исследование также указывает на возможную роль грибковой инфекции в развитии паркинсонизма. Благодаря изучению дрожофил, которые выступают общепризнанной экспериментальной моделью для исследования болезни Паркинсона и клеточных линий человека, американские исследователи из

Университета Рутгера (Rutgers University) в Нью-Джерси и Университета Эмори (Emory University) в Джорджии обнаружили, что вещество, выделяемое грибами и называемое 1-октен-3-ол (1-octen-3-ol), более известное как грибной алкоголь, может быть связано с дефектами в двух генах, участвующих в синтезе и транспортировке дофамина (рис. 6) [29, 30].

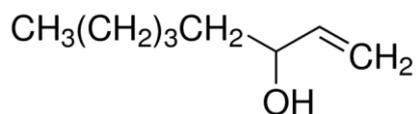


Рисунок 6. Структурная формула 1-октен-3-ола.

Когда дрозофилы подвергались воздействию грибов, было установлено, что именно летучее ароматическое соединение 1-октен-3-ол, выделяемое грибами, вызывало у мух двигательные расстройства, аналогичные тем, которые возникали после действия некоторых пестицидов, таких как паракват и ротенон. Соединение, выделяемое грибами, также вызывало снижение уровня дофамина и дегенерацию дофаминовых нейронов у мух.

Дальнейшие эксперименты на человеческих клеточных линиях показали, что соединение поражает два гена, участвующих в образовании дофамина – ген переносчик дофамина через человеческую плазматическую мембрану (the human plasma membrane dopamine transporter (DAT)) и человеческий VMAT ortholog (VMAT2). Было отмечено, что, как показали предыдущие исследования, заболеваемость болезнью Паркинсона выше в сельской местности, что, по мнению авторов, связано с воздействием пестицидов. Авторы также выдвигают предположение, что в сельских условиях в большей степени осуществляется воздействие плесневых грибов, поэтому корреляционная связь между грибами и болезнью Паркинсона нуждается в дальнейшем изучении.

Клэр Бейл (Claire Vale), официальный представитель британской исследовательской и благотворительной организации Parkinson's UK следующим образом прокомментировала результаты этого исследования: «Важно помнить, что это исследование проводили на маленьких плодовых мушках, так что до того, как с уверенностью заявлять об обнаружении новой зависимости, нужно получить результаты исследований с участием людей» [31].

Выводы:

Анализируя приведенные выше факты, можно сделать следующие выводы:

1. Существует взаимосвязь между грибковой инфекцией и наличием болезни Паркинсона и паркинсонизмом.
2. В настоящее время изучается ряд возможных патогенетических механизмов влияния грибковой инфекции на функционирование паллидо-стриато-нигральной системы.
3. Определены биохимические маркеры инвазивного кандидоза, позволяющие выявить его, в том числе у больных паркинсонизмом и болезнью Паркинсона.

4. Существует настоятельная потребность в дальнейших научных исследованиях, посвященных данной проблеме, а также активном поиске наличия грибковой инфекции в повседневной рутинной клинической практике при лечении больных паркинсонизмом.

Список литературы

1. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / Braak H., Del Tredici K., Rub V. [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2003. — Vol. 24. — P. 194-211.
2. Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease / D. J. Brooks // *Ann. Neurol.* — 1998. — Vol. 44, Suppl. 1. — P. 10-18.
3. Hawkes C. H. Parkinsons disease: a dual-hit hypothesis / C. H. Hawkes, K. Del Tredici, H. Braak // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2007. — Vol. 33. — P 599-614.
4. An Essay on the Shaking Palsy by James Parkinson; URL: <http://www.gutenberg.org/files/23777/23777-h/23777-h.htm>
5. Dhawan V. Infectious basis to the pathogenesis of parkinsons disease / V. Dhawan, K. Ray Chaudhuri // *Handbook of Clinical Neurology.* — 2007. — Vol. 84. — P. 373-384.
6. Link between helicobacter pylory infection and idiopathic parkinsonism / Dobbs S.M., Dobbs R.J., Weller C., Charlett A. // *Med. Hypotheses.* — 2000 — Vol. 55(2). — P. 93-98.
7. Role of inflammation in gastrointestinal tract in aetiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism / Weller C., Oxlade N., Dobbs S. M. [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2005 — Vol. 44, N 2. - P. 129-135
8. Dennis D. Fungal exposure endocrinopathy in sinusitis with growth hormone deficiency: Dennis-Robertson syndrome / D. Dennis, D. Robertson, L. Curtis, J. // *Toxicol. Ind. Health.* - 2009 — Vol. 25, N 9-10. — P. 669–680.
9. Adler C. H. Parkinsonism secondary to bilateral striatal fungal abscesses / C. H. Adler, M. B. Stern, M. L. Brooks // *Mov. Disord.* — 1989. — Vol. 4, N 4. - P. 333-337.
10. N-methyl-(R)salsolinol as a dopaminergic neurotoxin: from an animal model to an early marker of Parkinson's disease / Naoi M., Maruyama W., Dostert P., Hashizume Y. // *J. Neural Transm.* — 1997. — Vol. 50, Suppl. — P. 89-105.
11. Apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, in dopamine neurons / Naoi M., Maruyama W., Akao Y. [et al.] // *Toxicology.* — 2000. — Vol. 153, N 1-3. — P. 123-141.
12. Naoi M. Dopamine-derived salsolinol derivatives as endogenous monoamine oxidase inhibitors: occurrence, metabolism and function in human brains / M. Naoi, W. Maruyama, G. M. Nagy // *Neurotoxicology.* — 2004. — Vol. 25, N 1-2. — P. 193-204.
13. Epp L. M. Chronic polysystemic candidiasis as a possible contributor to onset of idiopathic Parkinson's disease / L. M. Epp, B. Mravec // *Bratisl. Lek. Listy.*—2006—Vol. 107, N 6-7. — P. 227-230.
14. Kang J. H. Salsolinol, a tetrahydroisoquinoline-derived neurotoxin, induced oxidative modification of neurofilament- L: protection by histidyl dipeptides / J. H. Kang // *BMB Rep.* — 2012. — Vol. 45. — P. 114–119.
15. Scholz J. Increased systemic levels of norsalsolinol derivates are included by levodopa treatment and do not represent biological markers of Parkinson's disease / J. Scholz, I. Klingemann, A. Moser // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 75, N 4. — P. 634-636.
16. Stress- as well as suckling-induced prolactin release is blocked by a structural analogue of the putative hypophysiotrophic prolactin-releasing factor, salsolinol / Bodnár I., Mravec B., Kubovcakova L. [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* — 2004. - Vol. 16, N 3. - P. 208-213.

17. The role of catecholamines in the prolactin release induced by salsolinol / Székács D., Bodnár I., Vizi E. S. [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2007. – Vol. 51, N 5. – P. 319-322.
18. Функціональна біохімія нервової системи / Жуков В. І., Кононенко Н. М., Щербань М. Г. [та ін.]. – Харків : ХНМУ, 2012. – 126 с.
19. Златкина А. Р. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии / А. Р. Златкина, В. А. Исаков, И. О. Иваников // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2001. – № 6. – С. 33-38.
20. Prescott R. J. Fungal infections of small and large intestine / R. J. Prescott, M. Harris, S. S. Banerjee // *J. Clin. Path.* – 1992. – Vol. 45. – P. 806-811.
21. In vitro acetaldehyde formation by human colonic bacteria / Jokelainen K., Roine R. P., Vaananen H., Salaspuro M. // *Gut* – 1994. – Vol. 35, N (9). – P. 1271-1279
22. Salaspuro M. P. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract / M. P. Salaspuro // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2003. – Vol. 40, N 2. – P. 183-208.
23. Could seborrhoeic dermatitis be implicated in the pathogenesis of parkinsonism? / O'Neil C. J., Richardson M. D., Charlett A. [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 1994. – Vol. 89, N 4. – P. 252-257.
24. Gupta A. K. Seborrheic dermatitis / A. K. Gupta, R. Bluhm // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2004. – Vol. 18, N 1. – P. 13-26.
25. Синдром паркинсонизма у молодых женщин, страдающих дефицитом миелопероксидазы фагоцитов / Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В., Слободин Т. Н., Головченко Ю. И. // *Міжн. неврол. журн* – 2011. – № 1 – С. 15-24.
26. Critical role of myeloperoxidase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans* / Aratani Y., Kura F., Watanabe H. [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185, N 12. – P. 1833-1837.
27. Automated DSLR Timelapse; URL: http://www.rdchemicals.com/chemicals.php?mode=details&mol_id=7519
28. Kałużna-Czaplińska J. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy / J. Kałużna-Czaplińska, S. Błaszczyk // *Nutrition* – 2012. – Vol. 28, N 2. – P. 124-126.
29. Fungal-derived semiochemical 1-octen-3-ol disrupts dopamine packaging and causes neurodegeneration / Inamdar A. A., Hossain M. M., Bernstein A. I. [et al.] // *PNAS.* – 2013 – Vol. 110, N 48. – P. 19561–19566
30. Role of fungal mould in Parkinson's investigated; URL: <http://www.nursingtimes.net/home/behind-the-headlines/role-of-fungal-mould-in-parkinsons-investigated/5065418.article>
31. Vapours from damp buildings may trigger Parkinson's; URL: <http://www.independent.co.uk/news/science/vapours-from-damp-buildings-may-trigger-parkinsons-8933451.html>

References

1. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / Braak H., Del Tredici K., Rub V. [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2003. — Vol. 24. — P. 194-211.
2. Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease / D. J. Brooks // *Ann. Neurol.* — 1998. — Vol. 44, Suppl. 1. — P. 10-18.
3. Hawkes C. H. Parkinsons disease: a dual-hit hypothesis / C. H. Hawkes, K. Del Tredici, H. Braak // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 33. – P 599-614.
4. An Essay on the Shaking Palsy by James Parkinson; URL: <http://www.gutenberg.org/files/23777/23777-h/23777-h.htm>
5. Dhawan V. Infectious basis to the pathogenesis of parkinsons disease / V. Dhawan, K. Ray Chaudhuri // *Handbook of Clinical Neurology.* – 2007. – Vol. 84. – P. 373-384.

6. Link between helicobacter pylory infection and idiopathic parkinsonism / Dobbs S.M., Dobbs R.J., Weller C., Charlett A. // *Med. Hypotheses*. – 2000 – Vol. 55(2). – P. 93-98.
7. Role of inflammation in gastrointestinal tract in aetiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism / Weller C., Oxlade N., Dobbs S. M. [et al.] // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2005 – Vol. 44, N 2. - P. 129-135
8. Dennis D. Fungal exposure endocrinopathy in sinusitis with growth hormone deficiency: Dennis-Robertson syndrome / D. Dennis, D. Robertson, L. Curtis, J. // *Toxicol. Ind. Health*. - 2009 – Vol. 25, N 9-10. – P. 669–680.
9. Adler C. H. Parkinsonism secondary to bilateral striatal fungal abscesses / C. H. Adler, M. B. Stern, M. L. Brooks // *Mov. Disord.* — 1989. — Vol. 4, N 4. - P. 333-337.
10. N-methyl-(R)salsolinol as a dopaminergic neurotoxin: from an animal model to an early marker of Parkinson's disease / Naoi M., Maruyama W., Dostert P., Hashizume Y. // *J. Neural Transm.* – 1997. – Vol. 50, Suppl. – P. 89-105.
11. Apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, in dopamine neurons / Naoi M., Maruyama W., Akao Y. [et al.] // *Toxicology*. – 2000. – Vol. 153, N 1-3. – P. 123-141.
12. Naoi M. Dopamine-derived salsolinol derivatives as endogenous monoamine oxidase inhibitors: occurrence, metabolism and function in human brains / M. Naoi, W. Maruyama, G. M. Nagy // *Neurotoxicology*. – 2004. – Vol. 25, N 1-2. – P. 193-204.
13. Epp L. M. Chronic polysystemic candidiasis as a possible contributor to onset of idiopathic Parkinson's disease /L.M.Epp, B.Mravec // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2006 – Vol. 107, N 6-7. – P. 227-230.
14. Kang J. H. Salsolinol, a tetrahydroisoquinoline-derived neurotoxin, induced oxidative modification of neurofilament- L: protection by histidyl dipeptides / J. H. Kang // *BMB Rep.* – 2012. – Vol. 45. – P. 114–119.
15. Scholz J. Increased systemic levels of norsalsolinol derivates are included by levodopa treatment and do not represent biological markers of Parkinson's disease / J. Scholz, I. Klingemann, A. Moser // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, N 4. – P. 634-636.
16. Stress- as well as suckling-induced prolactin release is blocked by a structural analogue of the putative hypophysiotrophic prolactin-releasing factor, salsolinol / Bodnár I., Mravec B., Kubovcaková L. [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2004. - Vol. 16, N 3. - P. 208-213.
17. The role of catecholamines in the prolactin release induced by salsolinol / Székács D., Bodnár I., Vizi E. S. [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2007. - Vol. 51, N 5. - P. 319-322.
18. *Functional Biochemistry of Nervous System* / Zhukov V. I., Kononenko N. M., Shcherban M. G. [et al.]. – Kharkiv : Kharkiv National Medical University, 2012. – 126 p. (in Ukrainian).
19. Zlatkina A. R. Intestinal candidosis as a new problem in gastroenterology / A. R. Zlatkina, V. A. Isakov., I. O. Ivannikov // *Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.* - 2001. – N 6. - P. 33-38.
20. Prescott R. J. Fungal infections of small and large intestine / R. J. Prescott, M. Harris, S. S. Banerjee // *J. Clin. Path.* - 1992. - Vol. 45. - P. 806-811.
21. In vitro acetaldehyde formation by human colonic bacteria / Jokelainen K., Roine R. P., Vaananen H., Salaspuro M. // *Gut* – 1994. – Vol. 35, N (9. – P. 1271-1279
22. Salaspuro M. P. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract / M. P. Salaspuro // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2003. – Vol. 40, N 2. – P. 183-208.
23. Could seborrhoeic dermatitis be implicated in the pathogenesis of parkinsonism? / O'Neil C. J., Richardson M. D., Charlett A. [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 1994. – Vol. 89, N 4. – P. 252-257.
24. Gupta A. K. Seborrheic dermatitis / A. K. Gupta, R. Bluhm // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2004. – Vol. 18, N 1. – P. 13-26.

25. Parkinson's syndrome in young women with myeloperoxidase deficiency of phagocytes / Kazmirchuk V. Ye., Maltsev D. V., Slobodin T. N., Golovchenko Yu. I. // *Int. Neurol. J.* – 2011. – N 1 – P. 15-24 (in Russian).
26. Critical role of myeloperoxidase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans* / Aratani Y., Kura F., Watanabe H. [et al.] // *J.Infect. Dis.* - 2002. - Vol. 185, N 12. - P. 1833-1837.
27. Automated DSLR Timelapse; URL: http://www.rdchemicals.com/chemicals.php?mode=details&mol_id=7519
28. Kałużna-Czaplińska J. The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy / J. Kałużna-Czaplińska, S. Błaszczyk // *Nutrition* – 2012. - Vol. 28, N 2. – P. 124-126.
29. Fungal-derived semiochemical 1-octen-3-ol disrupts dopamine packaging and causes neurodegeneration / Inamdar A. A., Hossain M. M., Bernstein A. I. [et al.] // *PNAS.* - 2013 – Vol. 110, N 48. – P. 19561–19566
30. Role of fungal mould in Parkinson's investigated; URL: <http://www.nursingtimes.net/home/behind-the-headlines/role-of-fungal-mould-in-parkinsons-investigated/5065418.article>
31. Vapours from damp buildings may trigger Parkinson's; URL: <http://www.independent.co.uk/news/science/vapours-from-damp-buildings-may-trigger-parkinsons-8933451.html>