

УДК 616.858; 612.82

Патогенез и факторы риска развития болезни Паркинсона

К.В. Карапетян

*Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, патогенез заболевания, факторы риска

Болезнь Паркинсона (БП) является распространенным двигательным расстройством в широком спектре нейродегенеративных заболеваний, нередко связанная с постепенной деградацией личности. К тому же БП наиболее распространенное после болезни Альцгеймера нейродегенеративное заболевание, поражающее каждого 100-го в возрасте выше 65 лет, идет в один ряд с такими серьезными заболеваниями, как сердечно-сосудистые и онкологические. Согласно достижениям последних лет, на данный момент нет эффективной нейропротекции БП, поэтому продолжают оставаться крайне актуальными перспективы терапии и поиска эффективной терапевтической стратегии для этого тяжелого неизлечимого заболевания, фактически облегчаемого лишь симптоматически.

Согласно литературным данным последних десятилетий, серьезным просчетом является признание лишь нигральной компоненты, вовлекаемой при этой болезни, то есть поражения меланергических и ГАМКергических нейронов черной субстанции, которые интенсивнее всего гибнут при данной патологии, связанной со структурами мозга, имеющими отношение к центральной регуляции программирования движения, в частности с базальными ганглиями [2, 23, 24, 36]. Их роль в последнее время расширилась, от моторных до когнитивных функций. И что особенно важно, существенный вклад в развитие патологии, помимо старения, вносит окружающая среда. В частности, экзогенные токсины при систематическом применении способны индуцировать нейродегенеративные заболевания, подобные болезни Паркинсона, в частности пестициды ротенон и паракват. Помимо этого, женщины, вступающие в постменопаузный период, то есть подверженные естественной овариоэктомии, вступают в зону риска заболевания БП [46].

Патогенез болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона – медленно прогрессирующий синдром, незаметно возникающий, с постепенным углублением степени тяжести. БП проявляется в паркинсонизме – клиническом синдроме, включающем комбинацию двигательных расстройств: брадикинезию (замедленную и заниженную амплитуду движений), тремор в покое, мышечную ригидность, недостаток позных рефлексов, фиксированную позу, фризинг (характерная поза замирания). При отсутствии лечения болезнь завершается полной иммобильностью и трудностями с балансированием в походке. Ранние симптомы – тремор в покое, брадикинезия, ригидность поддаются лечению L-dopa и агонистами дофамина (ДА). Со временем остальные симптомы и брадикинезия не поддаются лечению. Тем не менее патофизиология моторных осложнений при БП вторична [45]. Выявлены пресинаптические механизмы моторных осложнений при БП [17]. Представлены два аргумента в пользу вовлечения в различных стадиях БП уменьшения допаминергических нейронов и постсинаптических изменений, которые применимы как в выборе лечения, так и в прогнозе. Опубликован детальный обзор пре- и постсинаптических дисфункций при БП [62]. Представляет интерес конвергентная модель когнитивной дисфункции при БП, связанная с критическим синаптическим балансом дофамин-ацетилхолина. Моторные симптомы вторичны к альтерации этого баланса и обязаны уменьшению стриатного ДА тонуса с последующей холинергической сверхактивностью [11].

Кардинальные симптомы большинства пациентов сводятся к брадикинезии, тремору в покое, ригидности, психическим нарушениям. Преимущественно симптоматика БП определяется глубоким и избирательным уменьшением ДА нейронов компактной части черной субстанции (SNc) с дальнейшим обширным вовлечением ее в патологию по направлению к средней стадии болезни [8]. Большинство моторных синдромов являются следствием прогрессирующего и избирательного поражения ДА нейронов, нейромеланинсодержащих нейронов SNc и в меньшей степени – катехоламинергических нейронов [9, 24]. Представляет интерес тот факт, что допаминергические нигральные нейроны пигментированы благодаря аккумуляции оксидативного метаболизма нейротрансмиттера дофамина. К тому же избыток нейромеланина – нерастворимой макромолекулы черного цвета, которая придает черный цвет SNc, является специфическим для человека, и черная пигментация не наблюдается в других отделах или бывает крайне незначительной [77]. В частности, как было отмечено выше, при БП имеет место значительное понижение (на 70 %) числа меланинсодержащих нейронов в результате дегенерации нигростриатного тракта и резкого падения концентрации предшественника нейромеланина – дофамина [25].

Большинство пациентов проявляют и другие, немоторные признаки: утомление, депрессию, беспокойство (тревогу), нарушения сна, запор, ряд автономных расстройств (сексуальные, кишечные, мочевыделительные), сенсорные жалобы, заниженную мотивацию и апатию, замедление мышления (брадифрению) и снижение познавательных возможностей вплоть до деменции [9, 24]. В отличие от болезни Альцгеймера, деменция проявляется в ассоциации с тельцами Леви, с превалированием галлюцинаций, ранней ригидности и затруднениями в походке [9]. Деменция при БП является когнитивным расстройством, характеризующимся образованием телец Леви в черной субстанции; она развивается на более поздних стадиях заболевания. Тельца Леви представляют собой сферические, эозинфильные, цитоплазматические нейрональные включения, состоящие из агрегатов синаптического белка альфа-синуклеина. Они образуются в дофаминергических нейронах SNc, при этом происходит истощение эфферентов этих нейронов, последующее исчезновение дофамина в стриатуме и возникновение дистрофических нейритов у сохранившихся нейронов [9, 24, 26].

В соответствии с классической патофизиологической моделью заболевания дегенерация дофаминергических нигростриатных волокон повышает активность ГАМКергических нейронов стриатума и приводит к чрезмерной активации не прямых путей базальных ядер [3, 18]. Избыточная активность внутреннего сегмента бледного шара и субталамического ядра в итоге приводит к чрезмерному торможению глутаматергических нейронов таламуса. Как следствие, чрезмерное эфферентное торможение в системе паллидо-таламо-кортикальных связей приводит к уменьшению активности двигательных зон коры [19, 31].

Hattori et al. [33] продемонстрировали преимущественное представительство паллидонигральной проекции в ДА клетках SNc, а также были подкреплены исследования по стрионигральной проекции главным образом к неДА клеткам в ретикулярном отделе SN (SNr). Недостаток ДА в стриатуме приводит к следующим манифестациям: корковому сенсорному недостатку, фокальному рефлекторному миоклонусу, феномену "alien limb" (чужеродной конечности), апраксии, ригидности и акинезии, тремору постурального действия, дистонии конечности, гиперрефлексии и постуральной нестабильности, характерных для БП [33]. В свою очередь, наружный и внутренний сегменты бледного шара приматов воспринимают ДА аксонные проекции от SNc [22]. Ненормальности в ДАергической системе базальных ганглий являются основой не только БП, но и болезни Гантингтона и множественного склероза [58]. Иными словами, ДА осуществляет ключевой модуляторный эффект на нейроны бледного шара во взаимодействии с прямым ГАМКергическим торможением и глутаматергическим возбуждающим воздействием стриатума и субталамических ядер, что играет большую роль в функциональной организации базальных

ганглий приматов, как при нормальных, так и патологических условиях [22]. Применением флюоресцентных ретроградных трассеров изучены клеточное происхождение и степень коллатеризации паллидо-нигральных проекций у обезьян (*squirrel monkey* - *Saimiri sciureus*) [55].

Роль нейроглии при болезни Паркинсона

В настоящее время при любой нейродегенерации глии приписывается первостепенная роль. Например, астроциты регулируют уровень глутаматного релизинга (обеспечивая его низкий уровень), тем самым снимая глутаматную токсичность в стриатных нейронах, и обеспечивают компенсацию недостатка ДА. Иными словами, астроциты имеют существенное значение для поддержания гомеостаза экстраклеточной среды: регулируют усвоение глутамата, играют важную роль в синаптогенезе и синаптической пластичности [20], т.е. реактивный глиоз обеспечивает компенсацию недостатка ДА.

Представляет особый интерес патологическая перспектива микроглии (как в острых, так и хронических нейровоспалительных процессах) – врожденной иммунной системы центральной нервной системы и продуцента медиаторов нейровоспалительных процессов, которая лежит в основе современной концепции нейровоспаления, в противовес концепции пассивного «реактивного глиоза» [68]. Роль микроглии в заболеваниях центральной нервной системы, включая инфекции, обсуждается в аспекте участия как в острых, так и хронических нейровоспалительных процессах. Специфическое отношение создает ее вовлечение в болезнь Альцгеймера, где микроглиальная клеточная активация критически важна в нейродегенеративном процессе. Хроническая микроглиальная активация – важный компонент нейродегенеративных заболеваний, и этот хронический нейровоспалительный компонент, вероятно, имеет свой вклад в нейрональную дисфункцию, повреждение и затем с прогрессией заболевания – в уменьшение. Определение микроглии в качестве мозговой внутренней иммунной системы и понимание того, что хроническая активация этой системы ведет к патологическим последствиям, приводят к современной концепции нейровоспаления. Такое понимание триггируемых микроглией воспалительных ответов расширяет устаревшее представление о пассивных глиальных ответах, присущих концепции «реактивного глиоза» [68]. Имеется в виду воспаление со всеми классическими признаками (фагоцитарная активность, увеличение синтеза и высвобождения цитокинов и других провоспалительных медиаторов), в свою очередь связанное с чрезмерной активацией микроглии, а также деструктивными молекулами в виде реактивных кислородных разновидностей [74]. К тому же ДА нейроны в SN относительно уязвимы к стрессу, и данная область, по сравнению с другими отделами центральной нервной системы, богата мик-

роглией, которая способна триггировать нейродегенерацию [74]. Однако рассмотрение микроглиального воспаления в SN при БП и ее взаимоотношение с α -синуклеином привели к выводу, что гипотеза о первичной роли микроглии в патогенезе БП несостоятельна, поскольку экспрессия микроглией в SN антигена гистосовместимости класса II не может служить индикатором тяжести и развития БП [15].

Однако в современных работах наличие воспалительного процесса в SN и стриатуме подтверждено с помощью прижизненных исследований методом ПЭТ [10]. Было выявлено, что на развернутых стадиях БП в пораженных участках мозга плотность активированной микроглии наибольшая [52], но активированная микроглия обнаружена и у пациентов с начальной стадией БП [53]. Следовательно, микроглиальные клетки активируются на ранней стадии БП и поддерживаются в активированном состоянии на протяжении многих лет. В связи с этим логично предположить, что развитие воспалительного процесса в головном мозге может рассматриваться как этиологическая основа БП.

Накоплены данные в пользу значительной роли нейровоспалительного каскада и оксидативного стресса в патогенезе БП [49]. Это усиливается нейротоксическим потенциалом микроглии, которая в стабильных условиях играет роль мусорщика, киллера микробных патогенов и содействует врожденным и адаптивным «иммунным ответам», но при нейродегенеративных заболеваниях способствует повреждению и гибели нейронов посредством гистамина, провоспалительных факторов, реактивных кислородных разновидностей, квинолевой кислоты, мобилизацией иммунных ответов и клеточного хемотаксиса, ведущего к трансэндотелиальной миграции иммунцитов поперек гематоэнцефалического барьера и длительного сохранения нервного повреждения. С прогрессированием заболевания вовлекается близлежащая глия, включая астроциты и эндотелиальные клетки. Все это ведет к порочному кругу аутокринного и паракринного увеличения воспалительного повреждения ткани [49]. Механизмы, ответственные за дегенерацию нигростриатных ДА нейронов неизвестны, но нейровоспаление и оксидативный стресс имеют решающее значение. В мозге астроциты играют критическую роль в мозговом энергетическом гомеостазе, частично потому, что астроциты стратегически локализованы в мозговой сети. Они служат каналом метаболических субстратов между кровью и нейронами через свои концевые отростки, окружающие кровеносные сосуды [48], в результате чего легко усваивается глюкоза, прибывающая из крови через эндотелиальные клетки. Помимо того, отростки астроцитов, окружающих синапсы [6], вносят вклад в модулирующий энергетический метаболизм в качестве функции нейрональной синаптической активности.

Общие представления о кальциевых сигналах при болезни Паркинсона

Моторные симптомы представляют главный фенотип болезни – прогрессирующую и избирательную дегенерацию ДА нейронов SNc [29]. Митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, агрегация протеина и воспаление вносят вклад в нейрональное повреждение [47, 70]. Существуют отдельные показатели, указывающие на возможность того, что Ca^{2+} дисрегуляция участвует в патогенезе БП [69]. Таким образом, недавно приобрели большой интерес изучение характеристик управления Ca^{2+} в ДА нейронах и возможная роль протеинов, затрагиваемых при БП, в контроле внутриклеточного Ca^{2+} гомеостаза [12]. Как доказано, Ca^{2+} выступает в роли универсального сигнала, ответственного за контроль и регуляцию широкого спектра функций нейрона, включая рост отростков, синаптогенез, синаптическую передачу, пластичность и выживаемость, а их дисрегуляция приводит к развитию синаптической дисфункции, нарушению пластичности, развитию нейропатологий и дегенеративных заболеваний. Надежная регуляция уровня Ca^{2+} необходима для большинства важных биологических функций. В нейрональной же пластичности Ca^{2+} играет фундаментальную и многообразную роль. Широко обозреваются главные типы нейрональных Ca^{2+} каналов и их роль в нейрональной пластичности, а также обсуждается участие Ca^{2+} сигнала в нейрональном старении и дегенерации [40]. Известно далее, что нейрональная активность сопровождается повышением концентрации цитозольного Ca^{2+} , связываемого с кальмодулином в качестве вторичного мессенджера, опосредующего физиологические реакции нейронов, в ответ на химическую и электрическую стимуляцию [7, 46]. Иными словами, Ca^{2+} выступает в роли универсального вторичного мессенджера, регулирующего практически весь широкий спектр функций нейрона и возбудимых клеток. В качестве вторичного мессенджера многих сигнальных путей Ca^{2+} показан для регуляции нейрональной генной экспрессии, синаптической передачи, выработки энергии, мембранной возбудимости, синаптогенеза, синаптической передачи и других процессов, лежащих в основе обучения, памяти и выживания клетки. Гибкость Ca^{2+} сигнала достигается видоизменением его цитозольных концентраций через регулируемое открытие плазмемной мембраны, субклеточных Ca^{2+} сенситивных каналов. Пространственно-временные образцы внутриклеточных Ca^{2+} сигналов и завершение клеточного биологического исхода также зависят от конечного механизма, такого как демпфирование Ca^{2+} , экстраклеточное вытеснение и ультраорганная секвестация. Поэтому Ca^{2+} играет центральную роль в нейрональной физиологии, даже умеренное нарушение Ca^{2+} гомеостаза приводит к глубоким функциональным нарушениям. Несмотря на гетерогенную этиологию нейродегенеративных заболеваний, а также процесс

старения, они характеризуются разрушением Ca^{2+} гомеостаза и сигнала [40]. Наконец, открытие способности Ca^{2+} работать в качестве и внешнего лиганда, совместно с молекулярным клонированием его поверхностных клеточных Ca^{2+} - чувствительных рецепторов – CaSR, продемонстрировало, что Ca^{2+} является и важным экстраклеточным первичным мессенджером [7].

При нормальной физиологической активности уровень внутриклеточного Ca^{2+} повышается кратковременно и не оказывает побочных воздействий на нейроны. Однако при старении и различных патологических процессах способность нейронов контролировать уровень Ca^{2+} нарушается. При старении и в процессе развития нейродегенеративных заболеваний способность нейронов поддерживать адекватный энергетический уровень может быть нарушена, влияя таким образом на Ca^{2+} гомеостаз. При БП множество сигналов нейродегенерации является результатом дискредитированной митохондриальной функции, присущей специфическим эффектам токсинов на митохондриальную респираторную цепочку и/или генетическим мутациям. Несмотря на эффекты, присутствующие почти во всех клеточных типах, наделенных признаками БП, крайне селективным является клеточная гибель, которая ограничивается ДА нейронами в вентральной области SNc [70].

Генетические аспекты патогенеза болезни Паркинсона

Генетическая предрасположенность к БП связана с мутациями некоторых недавно выявленных генов. Механизмы идиопатической формы БП остаются неизвестными. Причиной служит множество факторов, включающих генетические, внешние воздействия, травмы и т.д. Среди этих факторов воздействие пестицидов четко коррелирует с повышением вероятности паркинсонизма. Большую роль в нейродегенерации ДА нейронов стриатума играют дисфункция митохондрий и образование свободных кислородных радикалов. В частности, хроническое введение гербицида ротенона приводит к патологии, подобной БП у крыс. Следовательно, перспективно при решении данной проблемы введение митохондриального усилителя коэнзима Q10, учитывая его антиоксидантные свойства [32]. До последнего времени признавалась лишь негенетическая природа БП. В последние годы идентификация четких генетических локусов, ответственных за редкую форму БП, позволила оспорить это мнение и представить существенный ключ для понимания молекулярного патогенеза более общей спорадической формы БП. Эти генетические открытия представили новое поле изучения, связанное с мутациями недавно выявленных генов. Несмотря на генетическую предрасположенность к БП, ученые обратили внимание на вклад негенетических или

экологических факторов в развитии спорадической формы БП. Согласно современным обзорам, ведущими молекулярными путями и процессами в патогенезе (патофизиологии) спорадической и семейной форм БП могут служить дефициты в митохондриальной функции, оксидативный стресс, аккумуляция и дисфункция абerrантных протеинов [4]. Среди остальных причин клеточной гибели при БП следует отметить воспаление и глиоз [24].

Сформулирована гипотеза, по которой предположено и документировано, что постоянные и длительные подъемы цитозольного Ca^{2+} , встречающиеся в SNc нейронах, непосредственно связаны с митохондриальным стрессом, нарушенной митохондриальной биоэнергетикой и повышенной продукцией реактивной формы кислорода, таким образом усиливающей чувствительность клеточной гибели [30]. Эти признаки могут также синергизироваться с экспозицией средовых токсинов или генетическими дефектами. Пригодность животных моделей для генетической БП очень помогает закреплению звена между Ca^{2+} дисрегуляцией, митохондрией и клеточным расстройством и позволяет идентифицировать общие характерные особенности в патогенетическом пути БП. Например, выведение из строя DJ-1, протеина, мутации которого связаны с аутосомными рецессивными формами БП, повышает оксидацию матрикса митохондриальных протеинов специфически в ДА нейронах SNc [30], таким образом повышая его для последующего стресса. Эта находка также предполагает объяснение генетических форм болезни. Последовательные признаки объясняют роль Ca^{2+} сигнала в патогенезе БП и внушают, что альтерированный Ca^{2+} гомеостаз скорее является ранним признаком БП, чем последствие нейрональных расстройств. Интересно, что экспрессию Cav1 подтипов, CB-28 k, Ca M и CR наблюдали для различения между нормальными и БП-аффецированными индивидуумами в мозговых полях, предрасположенных к нейродегенерации [36]. Общее повышение экспрессии Cav1.3 подтипа также установлено в мозговой коре в течение ранних стадий БП. Это повышение изменений Cav1.2/Cav1.3 отношения, таким образом, усиливает утилизацию Cav1.3 каналов перед возникновением патологических сигналов [36]. Эпидемиологические данные, полученные в течение клинических испытаний с L-типа каналами, антагонистичные в лечении гипертензии, показывают редуцированный риск испытанных индивидуумов для развития БП [56, 61], последующее выделение Ca^{2+} канала активности в патогенезе болезни.

Идентификация специфических мутаций в отдельных генах, связанных с наследственными формами БП, позволила провести молекулярное исследование патогенных механизмов разработкой клеточных и животных моделей. До сих пор 28 отдельных хромосомных областей отнесены к наследственной БП, и 12 каузальных генов бесспорно ассоциировали с ней [71]. Такие гены повсеместно экспрессировали, хотя патология болезни

строго ограничена. Этот аспект является одним из главных открытых вопросов, которые озадачивали исследователей многие годы. Однако недавно гипотеза, выдвинутая Surmeier et al. [69], частично заполнила пропасть. Авторы предположили, что Ca^{2+} вход в течение пейсмейкерной активности SNc нейронов может усилить эффекты генетических дефектов или средовых факторов. Они предположили, что этот Ca^{2+} вход повышает метаболический стресс компрометированием митохондриальной функции [69]. В этом сообщении авторы отмечают, что продукты большинства протеинов, затрагиваемых при БП, являются митохондриальными протеинами. Итак, митохондрия становится объектом возрожденного интереса [51]. Оксидативное повреждение и контрольные механизмы нарушенного митохондриального уровня возникали в качестве ключевых элементов. Возможно, что дисфункция митохондрий также относится к митохондриальному Ca^{2+} неправильному управлению, и дефекты в коммуникации эндоплазматического ретикулума митохондрии теперь представляют дополнительную интригующую гипотезу для патогенеза БП [13, 23].

Факторы риска развития болезни Паркинсона

Этиология БП неизвестна, но установлены многие факторы, способствующие возникновению и развитию этого заболевания. Риск развития БП определяется комплексным взаимодействием и сочетанным эффектом генетических и негенетических компонентов [5].

Риск развития БП повышается с увеличением достигнутого возраста [21]: заболевание встречается приблизительно у 1% лиц старше 65 лет и у 2,6–4% лиц старше 85 лет. Чаще всего первые симптомы появляются в 55–60 лет. Однако иногда болезнь развивается и в возрасте до 40 (БП с ранним началом) или до 20 лет (ювенильная форма) [38].

С возрастом происходит ряд изменений, важных для функционирования нейронов SN. В частности, они касаются метаболизма дофамина, а также включают снижение числа копий митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (мтДНК) дикого типа. В ходе метаболизма ДА генерируется большое количество активного кислорода, который оказывает действие на различные процессы в нейронах. Уменьшение числа копий мтДНК дикого типа, в свою очередь, ведёт к сокращению продукции аденозинтрифосфорной кислоты и снижению эффективной деградации белка, что тоже влияет на функционирование нейронов [60].

БП встречается чаще у мужчин, чем у женщин. Анализ данных показал увеличение относительного риска развития БП у мужчин по сравнению с женщинами в 1,5 раза [60]. Предполагается, что воздействие эндогенных и экзогенных эстрогенов вносит вклад в различия между полами. Известно, что эстрогены предотвращают истощение ДА нейронов, индуцированное нейротоксинами в моделях БП на животных, и

поэтому являются нейропротекторами. Половые хромосомы способны независимо от половых стероидных гормонов влиять на развитие и поддержание дофаминовой системы. Как результат гормональных, хромосомных и других эффектов существует половой диморфизм базальных ганглиев и на молекулярных уровнях в ДА нейронах, что может привести к различным патогенетическим механизмам у мужчин и у женщин. Эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов представляют собой нейропротекторы при БП [67]. Женщины, вступающие в постменопаузный период, то есть подверженные естественной овариоэктомии, вступают в зону риска заболевания болезнью Паркинсона [41].

Накопление альфа-синуклеина рассматривается как основной момент в патогенезе БП, что отражено в полиморфизмах гена SNCA, ведущих к образованию аномального белка. Убедительным доказательством нейротоксичности альфа-синуклеина стало получение на основе гиперэкспрессии гена SNCA человека трансгенных животных (дрозофила, мышь), демонстрирующих нейрональные альфа-синуклеин-положительные включения и возрастную нейродегенерацию ДА нейронов мозга [44].

Было установлено, что средний уровень дневной физической активности ассоциировался с пониженным риском БП [75]. Её защитную роль при БП подтвердили эксперименты на животных, свидетельствовавшие о том, что принудительная физическая активность оберегает дофаминергические терминалы и уменьшает двигательные аномалии. Предполагается, что у людей физические упражнения повышают уровень уратов в плазме, что, в свою очередь, ассоциируется с меньшим риском БП и более медленным прогрессированием заболевания [64]. Кроме этого, отсутствие физической активности приводит к набору веса или ожирению, что вызывает уменьшение экспрессии D2-рецепторов в полосатом теле и тем самым увеличивает риск БП [34].

В результате ряда исследований выявлено, что алкоголь уменьшает риск БП, причем лучший эффект связан с употреблением пива, чем вина и крепких напитков. Обратная связь риска БП и приёма алкоголя установлена у мужчин, но не у женщин. Употребление в день 50 г крепкого алкоголя на 5% снижает риск БП [76].

Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что курение является протективным фактором в отношении развития БП. Защитный эффект чаще обнаруживался в когортных и госпитальных исследованиях, по сравнению с контрольными и популяционными соответственно, и был относительно более выражен у мужчин в сравнении с женщинами. Кроме того, установлена статистически значимая обратная зависимость риска БП от индекса курения [50]. Никотин оказывает эффект на периферическую и центральную нервную систему, стимулируя никотиновые ацетилхолиновые рецепторы [57]. D.P. Hong et al. [35] исследовали влияние никотина и 4 других компонентов сигаретного дыма (анабазин, котинин, гидро-

хинон и норникотин) на фибрилляцию альфа-синуклеинового белка, который агрегируется в тельцах Леви при БП наряду с другими белками. Никотин и гидрохинон ингибируют образование альфа-синуклеиновых фибрилл (при этом никотин более эффективен). Эти составляющие стабилизируют растворимые олигомерные формы альфа-синуклеина. Точные молекулярные механизмы защитного эффекта курения в отношении БП требуют дополнительных исследований. Поскольку курение наносит серьезный вред здоровью, курить не рекомендуется. Однако на основе составных частей табака и табачного дыма можно разработать эффективные лекарственные препараты, для чего необходимо всесторонне исследовать молекулярные механизмы их протективного действия.

В ряде работ выявлена положительная связь между воздействием углеводов и развитием БП [54]. У пациентов с БП и длительным воздействием органических растворителей в анамнезе при магнитно-резонансной спектроскопии были обнаружены повреждения нейронов полосатого тела, в то время как у лиц, не подвергавшихся действию этих веществ, подобных повреждений не найдено [59]. В другой публикации показано, что влияние углеводов статистически значимо снижало связывание переносчика ДА в наружной части чечевицеобразного ядра полосатого тела [14]. Возможно, нейродегенерация возникает в результате сочетанного эффекта генетических и внешних факторов.

Показан повышенный риск БП у лиц, проживающих в сельской местности и занимающихся сельским хозяйством. Эти данные могут быть объяснены влиянием пестицидов и других химических веществ [50]. Литературные источники подтверждают гипотезу о том, что действие пестицидов или растворителей является фактором риска БП. Работа вне помещения связана с уменьшением риска БП, что обусловлено большим количеством витамина D в организме людей, работающих на открытом воздухе [66].

Употребление молочных продуктов, в особенности сыра и молока, повышает риск развития БП. Предположительно, это происходит за счёт содержания в них пестицидов и других нейротоксинов и снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, которые обратным образом коррелируют с риском БП [39, 65].

Большой риск БП, связанный с использованием колодезной воды в качестве питьевой, может быть следствием воздействия пестицидов и других химических веществ [50]. Мета-анализ выявил, что наличие в анамнезе травм головы, сопровождавшихся потерей сознания, статистически значимо связано с повышенным риском БП [37].

При исследовании в группе пожилых мужчин редкие движения кишечника, по данным самооценки, были связаны с высоким риском БП и уменьшением плотности нейронов чёрной субстанции [2]. Связанный с БП запор может быть обусловлен образованием телец Леви в нервной системе

кишечника или дорсальных двигательных ядрах блуждающего нерва, которые поражаются в наиболее ранние сроки развития БП [8].

Наиболее выраженными факторами риска развития БП были семейный анамнез БП и тремор. Приём бета-блокаторов увеличивал риск развития БП. Это, однако, можно объяснить их применением для лечения изолированного тремора [50]. Блокаторы кальциевых каналов ассоциированы с уменьшением риска [42]. При исследовании статинов также был продемонстрирован тренд снижения риска БП, который может быть обусловлен их протективным эффектом в отношении оксидативного стресса [72]. Приём нестероидных противовоспалительных препаратов уменьшал риск БП примерно на 17%, что свидетельствует о существенной роли воспаления в патогенезе этого заболевания [27].

Заключение

Изучение патофизиологических механизмов заболевания основано преимущественно на большом количестве исследований, проведенных на экспериментальных моделях паркинсонизма. Аналогичные исследования нейрофизиологии базальных ядер на людях существенно ограничены в силу этических принципов. Известно, что деструкция или стимуляция глубоких структур головного мозга (субталамического ядра, внутреннего сегмента бледного шара, вентрального промежуточного ядра таламуса) эффективно подавляют основные моторные симптомы БП [1, 4]. Использование методов функциональной нейрохирургии (деструкция подкорковых ядер либо глубокая электрическая стимуляция) для лечения экстрапирамидных заболеваний позволило получить данные об активности нейронов таламуса, бледного шара, субталамического ядра и ряда окружающих эти мишени структур в условиях патологии [43, 63, 73].

В нейропротекции основное внимание уделяют антиоксидантным воздействиям, борьбе с эксайтотоксичностью глутамата, использованию трофических факторов, противодействию воспалению, ингибции апоптоза [24]. В качестве мощных нейропротекторных агентов при лечении БП будут иметь особую перспективу терапевтические стратегии, нацеленные на восстановление активности антигенного комплекса гистосовместимости класса II семейства протеинов (хорошо известных по их центральной роли в адаптивной иммунной системе), порождаемых микроглиальной экспрессией, уменьшение оксидативного стресса и агрегации альфа-синуклеина, а также усиление деградации протеина [16]. В качестве эффективной нейрохирургической терапии при БП выступает высокочастотная стимуляция. Основными мишенями служат вентральные таламические ядра, бледный шар и, в особенности, субталамическое ядро [28].

Таким образом, этиология болезни Паркинсона до сих пор неизвестна, но к развитию этой патологии, вероятно, приводит взаимодействие

между генетической предрасположенностью и факторами внешней среды. Нет эффективной нейропротекции БП, что требует новых знаний по ее патогенезу и генетическим механизмам.

Поступила 03.02.20

Պարկինսոնի հիվանդության զարգացման պաթոգենեզը և ռիսկի գործոնները

Ք.Վ. Կարապետյան

Պարկինսոնի հիվանդությունը (ՊՀ) կենտրոնական նյարդային համակարգի քրոնիկ պրոգրեսիվ նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություն է: ՊՀ-ն զարգանում է նյարդաբջիջների շարունակական քայքայման և մահվան հետևանքով, որոնք արտադրում են նյարդափոխադրող դոֆամինը՝ առաջնահերթ սև նյութում, ինչպես նաև կենտրոնական նյարդային համակարգի այլ բաժիններում: Գրականության վերլուծության արդյունքում պարզվել են ՊՀ-ի առաջացման գործոնների խմբերը, որոնք բերում են ՊՀ-ի զարգացման ռիսկի նվազեցման ու ավելացման: ՊՀ-ի էթիոլոգիան դեռևս անհայտ է, բայց պարզվել է, որ գենետիկ նախատրամադրվածության և շրջակա միջավայրի գործոնների միջև փոխազդեցությունը հանգեցնում է դրա զարգացմանը:

Pathogenesis and Risk Factors for the Development of Parkinson's Disease

K.V. Karapetyan

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disease of the central nervous system. PD develops as a result of the progressive destruction and death of neurons that produce the dopamine neurotransmitter, primarily in the substantia nigra, as well as in other parts of the central nervous system. The analysis of literature revealed the groups of factors which lead to reducing and increasing the risk of developing PD. The etiology of PD is unknown, but it has been found that the interaction between the genetic predisposition and environmental factors leads to its development.

Литература

1. Пирадов М.А., Иллариошкина С.Н., Танащян М.М. Современные технологии нейромодуляции. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей, т. II. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии, М., 2015, с. 46-98.

2. Abbott R.D., Petrovitch H., White L.R., Masaki K.H., Tanner C.M., Curb J.D. et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001, v. 57(3), p. 456–62.
3. Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.*, 1989, v. 12, № 10, p. 366–375.
4. Bain P. et al. Deep Brain Stimulation. Oxford, 2009, 232, p. 20.
5. Bellou V., Belbasis L., Tzoulaki I., Evangelou E., Ioannidis J.P.A. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2016, v. 23, p. 1–9.
6. Blumcke I., Egli P., Celio M.R. Relationship between astrocytic processes and “perineuronal nets” in rat neocortex. *Glia*, 1995, v. 15, p. 131–140.
7. Bouschet, T., Henley, J.M. Calcium as an extracellular signaling molecule: perspectives on the Calcium Sensing Receptor in the brain. *C. R. Biol.*, 2005, v. 328, p. 691–700.
8. Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.*, 2003, v. 24(2), p. 197–211.
9. Brooks D.J. Neuroimaging in Parkinson's Disease The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 2004, v. 1, p. 243–254.
10. Cagnin A., Kassiou M., Meikle S. R., Banati R. B. Positron emission tomography imaging of neuroinflammation. *Neurotherapeutics*, 2007, v. 4(3), p. 443–452.
11. Calabresi P., Picconi B., Parnetti L., Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol.*, 2006, v. 5, № 11, p. 974–983.
12. Cali T., Ottolini D., Brini M. Mitochondria, calcium, and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *Biofactors*, 2011, v. 37, p. 228–240.
13. Cali T., Ottolini D., Brini M. Mitochondrial Ca²⁺ and neurodegeneration. *Cell Calcium*. 2012a, v. 52, p. 73–85.
14. Canesi M., Benti R., Marotta G., Cilia R., Isaias I.U., Gerundini P. et al. Striatal dopamine transporter binding in patients with Parkinson's disease and severe occupational hydrocarbon exposure. *Eur. J. Neurol.*, 2007, v. 14(3), p. 297–9.
15. Croisier E., Moran L.B., Dexter D.T., Pearce R.K.B., Graeber M.B. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra: relationship to alpha-synuclein deposition. *Journal of Neuroinflammation*, 2005, v. 2, № 14, p. 1–8.
16. Dawson T.M., Dawson V.L. Molecular Pathways of Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *Science*, 2003, v. 302, p. 819–822.
17. de la Fuente-Fernandez R. Presynaptic mechanisms of motor complications in Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2007, v. 64, p. 141.
18. DeLong M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.*, 1990, v. 13, № 7, p. 281–285.
19. DeLong M.R., Wichmann M.R. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch. Neurol.*, 2007, v. 64, № 1, p. 20–24.
20. Dervana A.G., Meshul C.K., Bealesa M., McBeand G.J., Moore C., Totterdelle S., Snyder A.K., Meredith G.E. Astroglial plasticity and glutamate function in a chronic mouse model of Parkinson's disease *Experimental Neurology*, 2004, v. 190, p. 145–156.
21. Driver J.A., Logroscino G., Gaziano J.M., Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*, 2009, v. 72(5), p. 432–8.
22. Eid L., Parent M. Morphological evidence for dopamine interactions with pallidal neurons in primates. *Front Neuroanat.*, 2015, v. 9, p. 111.
23. Exner N., Lutz A.K., Haass C., Winklhofer K.F. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: molecular mechanisms and pathophysiological consequences. *EMBO J.*, 2012, v. 31, p. 3038–3062.
24. Fahn S., Sulzer D. Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease. *J. of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2004, v. 1, p. 139–154.

25. *Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., Hauw J.J., Agid Y., Hirsh E.C.* Neuro-melanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease, *J. Neurochem.*, 2003, v. 86, № 5, p.1142-1148.
26. *Forno L.S.* Neuropathology of Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1996, v. 55, p. 259–72.
27. *Gagne J.J., Power M.C.* Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology*, 2010, v. 74(12), p. 995–1002.
28. *Garcia L., D'Alessandro Giampaolo, Bioulac B., Hammond C.* High-frequency stimulation in Parkinson's disease: more or less? *TRENDS in Neurosciences*, 2005, v. 28, № 4, p. 209-216.
29. *Garcia Ruiz P.J., Catalan M.J., Fernandez Carril J.M.* Initial motor symptoms of Parkinson disease. *Neurologist.*, 2011, v. 17, S18–S20.
30. *Guzman J.N., Sanchez-Padilla J., Wokosin D., Kondapalli J., Ilijic E., Schumacker P.T., Surmeier D.J.* Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature*, 2010, v. 468, p. 696–700.
31. *Hamani C., Lozano A.M.* Physiology and pathophysiology of Parkinson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, v. 991, p. 15–21.
32. *Hanan M. Abd-El Gawad, Dalaal M. Abdallah, Hanan S. El-Abhar* Rotenone-induced Parkinson's Like Disease: Modulating Role of Coenzyme Q10. *Journal of Biological Sciences*, 2004, v. 4, № 4, p. 568-574.
33. *Hattori T., Fibiger H.C., McGeer P.L.* Demonstration of a pallido-nigral projection innervating dopaminergic neurons. *J Comp Neurol.*, 1975, Aug. 15; 162(4):487-504.
34. *Hawkes C.H.* The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov. Disord.* 2008, v. 23(13), p. 1799–807.
35. *Hong D.P., Fink A.L., Uversky V.N.* Smoking and Parkinson's disease: does nicotine affect α -synuclein fibrillation? *Biochim. Biophys. Acta.*, 2009, v. 1794(2), p. 282–90.
36. *Hurley M.J., Brandon B., Gentleman S.M., Dexter D.T.* Parkinson's disease is associated with altered expression of CaV1 channels and calcium-binding proteins. *Brain*, 2013, v. 136, p. 2077–2097.
37. *Jafari S., Etmian M., Aminzadeh F., Samii A.* Head injury and risk of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.*, 2013, v. 28(9), p. 1222–9.
38. *Jakhno N.N., Shtul'man D.R.* Nervous system diseases [Bolezni nervnoy sistemy]. Moscow: Meditsina, 2001, (in Russian).
39. *Jiang W., Ju C., Jiang H., Zhang D.* Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.*, 2014, v. 29(9), p. 613–9.
40. *Kawamoto E.M., Vivar C., Camandola S.* Physiology and Pathology of Calcium Signaling in the Brain. *Front. Pharmacol.*, 2012, v. 3, p. 61.
41. *Labandeira-Garcia J.L., Rodriguez-Perez A.I., Valenzuela R., Costa-Besada M.A., Guerra M.J.* Menopause and Parkinson's disease. Interaction between estrogens and brain renin-angiotensin system in dopaminergic degeneration. *Front Neuroendocrinol.*, 2016, Oct; v. 43, p. 44-59.
42. *Lang Y., Gong D., Fan Y.* Calcium channel blocker use and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2015, v. 24(6), p. 559–66.
43. *Levy R. et al.* High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J. Neurosci.*, 2000, v. 20, № 20, p. 7766–7775.
44. *Lin M.K., Farrer M.J.* Genetics and genomics of Parkinson's disease. *Genome Med.* 2014, v. 6(6), p. 48.
45. *Linazasoro G.* Pathophysiology of motor complications in Parkinson disease: postsynaptic mechanisms are crucial. *Arch. Neurol.*, 2007, v. 64, № 1, p. 137-40.
46. *Mattson M.P.* Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell.*, 2007, v. 6, № 3, p. 337-50.
47. *Moore D.J., West A.B., Dawson V.L., Dawson T.M.* Molecular Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2005, v. 28, p. 57–87.

-
48. *Morgello S., Uson R.R., Schwartz E.J., Haber R.S.* The human blood-brain barrier glucose transporter (GLUT1) is a glucose transporter of gray matter astrocytes. *Glia*, 1995, v. 14, p. 43–54.
 49. *Mosley R.L., Benner E.J., Kadiu I. et al.* Neuroinflammation, oxidative stress, and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Clin. Neurosci. Res.*, 2006, v. 6, p. 261–281.
 50. *Noyce A., Bestwick J.P., Silveira-Moriyama L., Hawkes C.H., Giovannoni G., Lees A.J. et al.* Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, 2012, v. 72(6), p. 893–901.
 51. *Ottolini D., Cali T., Brini M.* Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease: role of mitochondrial pathology. *Res. Rep. Biochem.*, 2013a, v. 2013, p. 55–70.
 52. *Ouchi Y., Kanno T., Okada H., Yoshikawa E., Futatsubashi M., Nobezawa S., Torizuka, Sakamoto M.* Presynaptic and postsynaptic dopaminergic binding densities in the nigrostriatal and mesocortical systems in early Parkinson's disease: A double-tracer positron emission tomography study. *Ann. Neurol.*, 1999, v. 46(5), p. 723–731.
 53. *Ouchi Y., Yoshikawa E., Sekine Y., Futatsubashi M., Kanno T., Ogusu T., Torizuka T.* Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 2005, v. 57(2), p. 168–175.
 54. *Palin O., Herd C., Morrison K.E., Jagielski A.C., Wheatley K., Thomas G.N. et al.* Systematic review and meta-analysis of hydrocarbon exposure and the risk of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015, v. 21(3), p. 243–8.
 55. *Parent A., De Bellefeuille L.* The pallidointralaminar and pallidonigral projections in primate as studied by retrograde double-labeling method. *Brain Res.*, 1983, v. 278(1–2), p. 11–27.
 56. *Pasternak B., Svanstrom H., Nielsen N.M., Fugger L., Melbye M., Hviid A.* Use of calcium channel blockers and Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 2012, v. 175, p. 627–635.
 57. *Quik M., Huang L.Z., Parameswaran N., Bordia T., Campos C., Perez X.A.* Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem. Pharmacol.*, 2009, v. 78, p. 677–85.
 58. *Rangel-Barajas C., Coronel I., Florán B.* Dopamine Receptors and Neurodegeneration *Aging Dis.*, 2015, Oct., v. 6(5), p. 349–368.
 59. *Rango M., Canesi M., Ghione I., Farabola M., Righini A., Bresolin N. et al.* Parkinson's disease chronic hydrocarbon exposure and striatal neuronal damage: a 1-H MRS study. *Neurotoxicology*, 2006, v. 27, p. 164–8.
 60. *Reeve A., Meagher M., Lax N., Simcox E., Hepplewhite P., Jaros E. et al.* The impact of pathogenic mitochondrial DNA mutations on substantia nigra neurons. *J. Neurosci.*, 2013, v. 33(26), p. 10790–801.
 61. *Ritz B., Rhodes S.L., Qian L., Schernhammer E., Olsen J.H., Friis S.* L-type calcium channel blockers and Parkinson disease in Denmark. *Ann. Neurol.*, 2010, v. 67, p. 600–606.
 62. *Roach E.S.* Both postsynaptic and presynaptic dysfunction contribute to parkinson disease: any mechanism will not do. *Arch. Neurol.* 2007, v. 64, p. 143.
 63. *Rodriguez, M.C. et al.* The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1998, v. 13, № 3, p. 111–118.
 64. *Schwarzschild M.A., Schwid S.R., Marek K., Watts A., Lang A.E., Oakes D. et al.* Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2008, v. 65(6), p. 716–23.
 65. *Shen C., Guo Y., Luo W., Lin C., Ding M.* Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2013, v. 40(1), p. 73–9.
 66. *Shen L., Ji H.F.* Associations between vitamin D status, supplementation, outdoor work and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis assessment. *Nutrients*, 2015, v. 7, p. 4817–27.
 67. *Smith K.M., Dahodwala N.* Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. *Exp. Neurol.*, 2014, v. 259, p. 44–56.
 68. *Streit W.J., Mrak R.E., Griffin W., Sue T.* Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective (Review). *Journal of Neuroinflammation*, 2004, v. 1, № 14, p. 1–4.

-
69. *Surmeier D.J., Guzman J.N., Sanchez J., Schumacker P.T.* Physiological phenotype and Vulnerability in Parkinson's disease. *Cold Spring. Harb. Perspect. Med.*, 2012, v. 2. a009290.
 70. *Tolleson C.M., Fang J.Y.* Advances in the mechanisms of Parkinson's disease. *Discov. Med.*, 2013, v. 15, p. 61–66.
 71. *Trinh J., Farrer M.* Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013, v. 9, p. 445–454.
 72. *Undela K., Gudala K., Malla S., Bansal D.* Statin use and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis of observational studies. *J. Neurol.*, 2013; v. 260(1), p. 158–65.
 73. *Vitek, J.L. et al.* Intraoperative neurophysiology in DBS for dystonia. *Mov. Disord.*, 2011, v. 26, №1, p. S31-36.
 74. *Whitton P.S.* Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2007b, v. 150, № 8, p. 963-76.
 75. *Yang F., Lagerros Y.T., Bellocco R., Adami H.O., Fang F., Pedersen N.L. et al.* Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.*, 2015, v. 138(Pt. 2), p. 269–75.
 76. *Zhang D., Jiang H., Xie J.* Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis of observational studies. *Mov. Disord.*, 2014, v. 29(6), p. 819–22.
 77. *Zucca F.A., Giaveri G., Gallorini M., Albertini A., Toscani M., Pezzoli G., Lucius R., Wilms H., Sulzer D., Ito S., Wakamatsu K., Zecca L.* The neuromelanin of human substantia nigra: physiological and pathogenic aspects (Review). *Pigment Cell Res.*, 2004, v. 17, p. 610–617.