

# Лекция 7. Болезнь Паркинсона

# Определение

- **Болезнь Паркинсона** - хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы, клинически проявляющееся нарушением произвольных движений.
- Впервые описано в 1817 году Джеймсом Паркинсоном в книге "Эссе о дрожательном параличе".
- **Болезнь Паркинсона или паркинсонизм** – заболевание пожилых людей, чаще всего развивается в возрасте 70-80 лет. К сожалению, в последние десятилетия болезнь Паркинсона неуклонно «молодеет», и поэтому нередки случаи возникновения паркинсонизма на шестом десятилетии жизни и даже раньше.

# Характерные симптомы

- Для болезни Паркинсона характерны следующие симптомы :
- дрожание
- "скованность" мышц
- замедленность движений
- неустойчивое равновесие.
- Кроме того, у больных с болезнью Паркинсона утрачивается выразительность мимики. Они могут выглядеть равнодушными, безразличными, хотя на самом деле переживают ту или иную ситуацию как здоровые люди. Сходные симптомы наблюдаются также при поражениях головного мозга в случае гипертонической болезни и/или атеросклероза, после травмы (повторных травм) головного мозга и некоторых других хронических заболеваниях головного мозга.



# Другие характерные симптомы

- Вовлечение рече-двигательной мускулатуры приводит к нарушению речи - она может стать мало модулированной, неразборчивой
- Нарушение движений изменяет и почерк. Если больной не старается хорошо писать, то нередко бывает трудно прочесть написанное.
- Кроме перечисленных нарушений движения бывают и так называемые вегетативные расстройства: изменение аппетита, слюноотделения, деятельности кишечника (запоры), частое мочеиспускание
- При болезни Паркинсона у больных часто наступает депрессия. Это связано с двумя причинами: во-первых, больной бывает огорчен тем, что не может действовать так же полноценно, как прежде ни на работе, ни дома; во-вторых, при этом заболевании происходит повреждение тех отделов мозга, которые обеспечивают человеку уравновешенное настроение.
- Проявления депрессии разнообразны, но включают в себя ряд характерных симптомов: плохое настроение, необычно быстрая утомляемость, снижение внимания и сосредоточенности, тревога и раздражительность, безразличие к окружающему, снижение аппетита.

# Течение болезни Паркинсона

- Средний возраст начала болезни Паркинсона - 55 лет. В то же время у 10% больных заболевание начинается в относительно молодом возрасте, до 40 лет. Заболеваемость паркинсонизмом не зависит от половой и расовой принадлежности, социального положения и места проживания.
- Предполагают, что с увеличением среднего возраста населения в ближайшие годы распространенность болезни Паркинсона в популяции будет возрастать.
- На поздних стадиях заболевания качество жизни больных оказывается существенно сниженным. При грубых нарушениях глотания пациенты быстро теряют в весе. В случаях длительной обездвиженности смерть больных обусловлена присоединяющимися дыхательными расстройствами и пролежнями.

# Распространенность

- В России насчитывается до 350000 больных болезнью Паркинсона. В США болезнью Паркинсона страдает около 500000 человек.
- После деменции, эпилепсии и сосудистых заболеваний мозга болезнь Паркинсона является наиболее частой проблемой пожилых людей, о чем свидетельствует ее распространенность в России:
  - 1,8 : 1000 в общей популяции
  - 1,0 : 100 в популяции тех, кому за 65
  - 2,0 : 100 в популяции тех, кому за 80

# ЭТИОЛОГИЯ

- Происхождение болезни Паркинсона остается до конца не изученным, тем не менее в качестве причины заболевания рассматривается сочетание нескольких факторов:
  - *старение*
  - *наследственность*
  - *некоторые токсины и вещества.*

# Причины болезни Паркинсона

- **Старение**

Тот факт, что некоторые проявления болезни Паркинсона возникают и при нормальном старении, заставляет предполагать, что одной из причин паркинсонизма может быть **возрастное снижение активности нейронов мозга**.

- **Наследственность**

Уже в течение многих лет обсуждается возможность генетической предрасположенности к болезни Паркинсона и накоплено много информации о наличии **мутантных генов**, вовлеченных в развитие болезни

- **Токсины и другие вещества**

В 1977 году было описано несколько случаев тяжелого паркинсонизма у молодых наркоманов, принимавших синтетический героин. Этот факт свидетельствует о том, что различные химические вещества могут "запускать" патологический процесс в нейронах головного мозга и вызывать проявления паркинсонизма. Известен также марганцевый паркинсонизм, ставший в последние годы серьезной проблемой в связи с употреблением лицами преимущественно молодого возраста суррогатных наркотических соединений, содержащих марганец.



# Другие причины

- Причины болезни Паркинсона включают также:
- вирусные инфекции, приводящие к постэнцефалитному паркинсонизму;
- атеросклероз сосудов головного мозга;
- тяжелые и повторные черепно-мозговые травмы.
- Длительный прием некоторых препаратов, блокирующих освобождение или передачу **дофамина** (например нейролептиков, средств, содержащих резерпин), может также привести к появлению симптомов паркинсонизма, поэтому всегда следует уточнять, какую терапию получал больной до установления диагноза болезнь Паркинсона.

# Течение заболевания

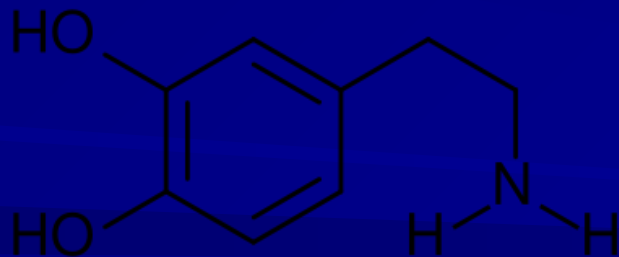
- Как правило, болезнь Паркинсона имеет медленное течение, так что на ранних стадиях заболевание может не диагностироваться в течение ряда лет
- Но в последние годы все чаще встречаются быстро текущие формы паркинсонизма

# Регуляция движения и болезнь Паркинсона

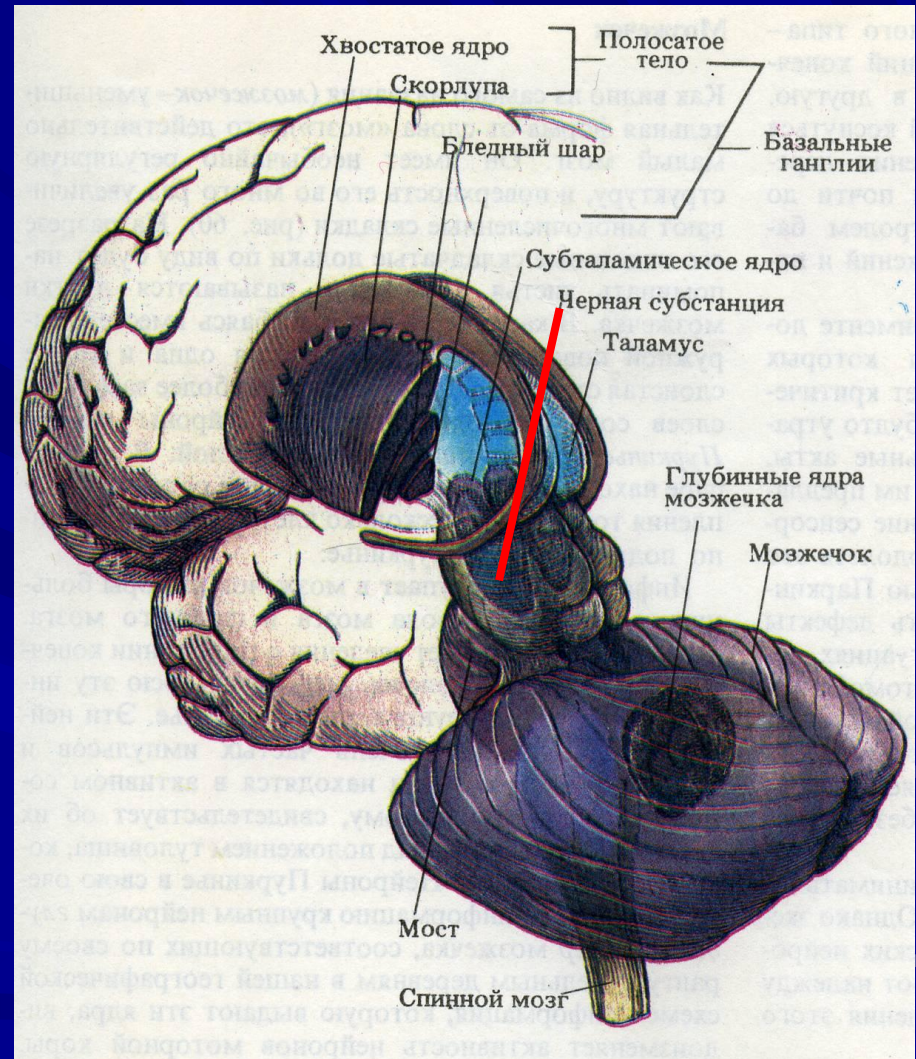
- В осознанном контроле за произвольными движениями принимает участие **кора лобных долей головного мозга**, откуда нервные импульсы передаются в конечности. Одним из наиболее важных нейротрансмиттеров в этой области является ацетилхолин.
- В акте произвольного движения участвует и так называемая **пирамидная система**, представленная эфферентными нейронами, тела которых располагаются в коре большого мозга, оканчиваются в двигательных ядрах черепных нервов.
- Однако важным для целостного процесса движения является контроль не только за произвольными, но и за непроизвольными движениями. Эту функцию выполняет **экстрапирамидная система**, обеспечивающая плавность движений и возможность прервать начатое действие. Эта система объединяет структуры - **базальные ганглии**, располагающиеся за пределами продолговатого мозга (отсюда термин "экстрапирамидная система"). Нейротрансмиттером, обеспечивающий бессознательный контроль за движениями, является дофамин. В основе болезни Паркинсона лежит **снижение активности дофаминергических нейронов черной субстанции мозга**.

# Базальные ганглии

- Базальные ганглии объединяют структуры: **хвостатое ядро**, **скорлупу** (вместе - **полосатое тело**), **бледный шар** и **черную субстанцию**. Базальные ганглии получают импульсы от лобной коры, ответственной за контроль произвольных движений, и опосредуют обратный непроизвольный контроль за движениями через премоторную кору и таламус.



дофамин



Физиологическим антагонистом дофамина в экстрапирамидной системе является ацетилхолин

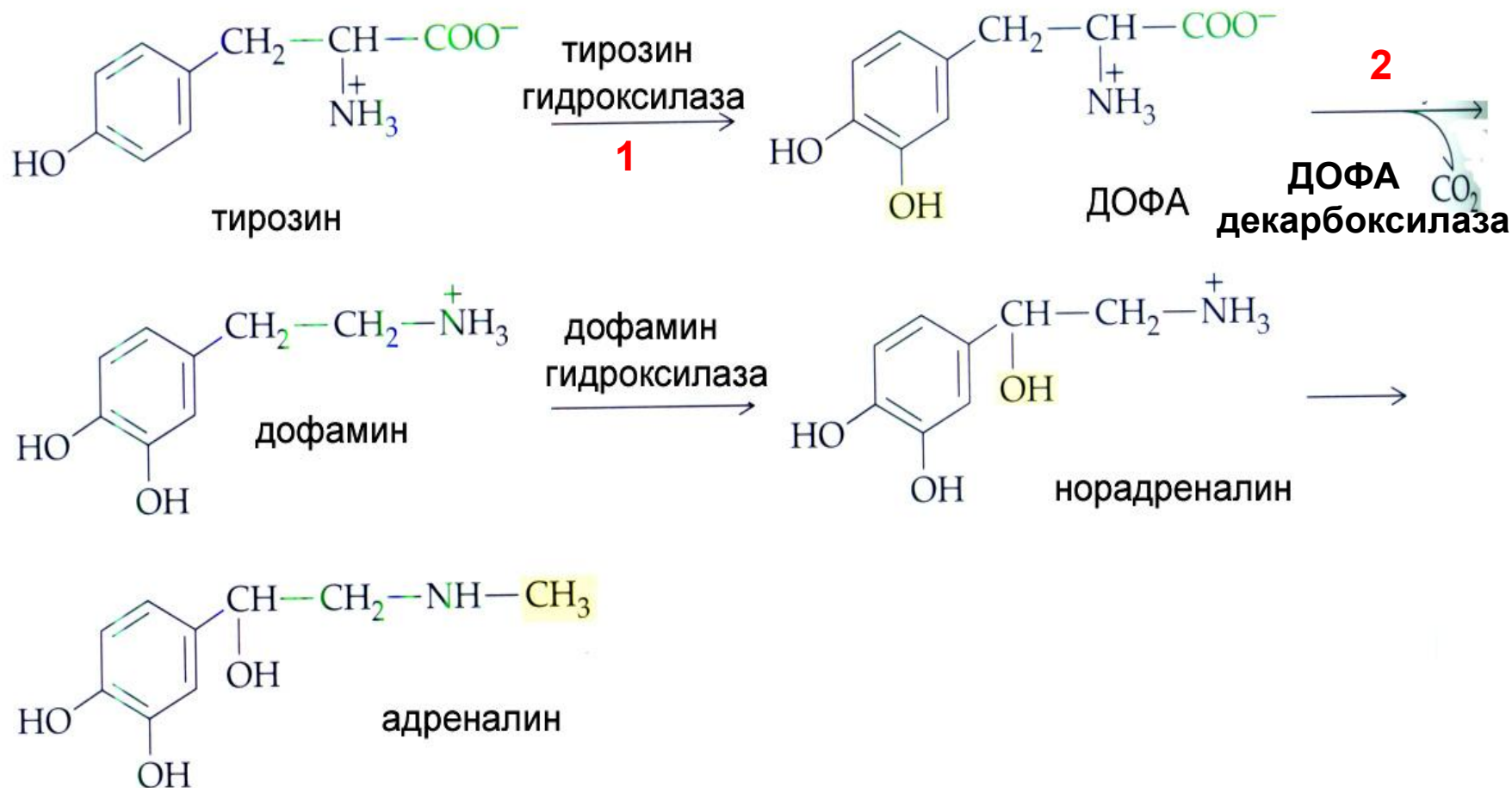
# Медиаторы, участвующие в регуляции мышечного сокращения

- Первичные симптомы болезни Паркинсона обусловлены чрезмерной сократимостью мышц
- Мышечные сокращения контролируются ацетилхолином через 5 типов холинергических рецепторов: m1, m2, m3, m4 и m5. Рецепторы **m1, m3 и m5 – стимулирующие**, **m2 и m4 – ингибирующие**. Комбинированный эффект m1, m3 и m5 является более сильным, чем эффект m2 и m4. Таким образом, ацетилхолин стимулирует сокращение.
- Дофамин влияет на сокращение, также воздействуя на 5 типов рецепторов: D1, D2, D3, D4 и D5. Рецепторы **D2, D3 и D4 – ингибирующие**, **D1 и D5 – стимулирующие**. Комбинированный ингибирующий эффект D2, D3 и D4 является более сильным, чем комбинированный стимулирующий эффект от D1 и D5. Суммарный эффект дофамина – это ингибирование мышечного сокращения.
- Болезнь Паркинсона связана с тем, что **эффект дофамина выражен меньше, чем эффект ацетилхолина**. Это вызвано дефицитом дофамина в черной субстанции.

# Цитологические данные

- Дофамин производится в дофаминергических нейронах, которых в мозге около 7 тысяч. Дофаминергические нейроны (как и многие другие) не воспроизводятся. Однако ни в одном из проведенных исследований не было достоверно показано, что болезнь Паркинсона связана с потерей именно дофаминергических нейронов, зато было продемонстрировано **существенное снижение активности дофаминергических нейронов**, что часто вызвано **снижением активности ферментов**, обеспечивающих синтез дофамина.

# Синтез дофамина и адреналина



ДОФА - диоксифенилаланин

# Синтез дофамина

- Первопричиной болезни Паркинсона является **дефицит дофамина**. Дофамин синтезируется в дофаминергических нейронах благодаря следующим реакциям:



- Первая стадия биосинтеза осуществляет **тирозингидроксилаза**, которая лимитирует скорость всего процесса.  
$$\text{L-тирозин} + \text{ТГФ} + \text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{L-ДОФА} + \text{ДГФК} + \text{H}_2\text{O} + \text{Fe}^{2+}$$
- Таким образом, для образования L-ДОФА необходимы, L-тирозин, ТГФ (тетрагидрофолевая кислота) и ионы железа.
- Активность тирозингидроксилазы при болезни Паркинсона падает до 25% от нормы, а в тяжелых случаях – до менее чем 10%.



# Синтез дофамина

- На второй стадии синтеза участвует декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (ДОФА декарбоксилаза). Полная реакция:



- Таким образом, для синтеза дофамина необходим также пиридоксальфосфат.
- Активность ДОФА-декарбоксилазы при болезни Паркинсона может составлять менее 25% от нормального уровня.

# Коферменты, необходимы для синтеза дофамина

- Для синтеза дофамина необходимо наличие трех коферментов: тетрагидрофолата, пиридоксальфосфата и НАДН, который необходим для образования ТГФ и пиридоксальфосфата из предшественников :
- **Фолиевая кислота → дигидрофолиевая кислота → тетрагидрофолиевая кислота**
- **Пиридоксин → пиридоксаль → пиридоксаль 5-фосфат** (здесь в качестве кофактора нужен цинк)

# Дефекты в синтезе дофамина

- Первичным событием, обеспечивающим деградацию клеток при болезни Паркинсона, может быть снижение синтеза L-ДОФА



- Если отсутствует ТГФ, то происходит следующее :
- $\text{L-тирозин} + \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{L-тирозин} + \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^-$  (супероксиданион)
- Супероксианион – один из наиболее деструктивных элементов в клетке. Образование ДОФА не происходит также, если отсутствует L-тирозин.
- Таким образом, недостаток компонентов, участвующих в синтезе дофамина (L-тирозин, ТГФ, пиридоксальфосфат, НАДН, ионы железа, ионы цинка), могут быть причиной снижения активности дофаминергических нейронов)

# Антиоксиданты

- Витамин С и витамин Е были использованы для предотвращения деградации активности дофаминергических рецепторов клеток при болезни Паркинсона. Разрушение супероксида осуществляется ферментом супероксиддисмутазой, кофактором которой также является цинк:  
$$2O^{-2} + 2H^{+} \rightarrow H_2O_2 + O_2$$
- Образующая перекись разрушается каталазой  
$$H_2O_2 \rightarrow H_2O + 1/2 O_2$$
- Антиоксиданты витамин С и витамин Е могут замедлить дегенерацию дофаминергических нейронов, но они не устраняют основной проблемы, в результате которой образуется супероксид-анион.

# Тельца Леви

- Помимо снижения активности ферментов синтеза дофамина при болезни Паркинсона в цитоплазме дофаминергических нейронов образуются **тельца Леви**, которые описываются как **агрегаты, содержащие остатки клеток**. Они являются симптомом, свидетельствующим о распаде клеток.
- Состоят тельца Леви из плотно агрегированных филаментов, включающих **убиквитин, альфа-синуклеин и белки нейрофиламентов**.
- Однако тельца Леви не уникальны для болезни Паркинсона, они встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, в частности, при болезни Альцгеймера.

# Мутации в белке-паркине

- Показано, что белок **паркин** является важнейшим звеном системы клеточной защиты и, в частности, **непосредственно участвует в деградации  $\alpha$ -синуклеина** — классического белкового маркера болезни Паркинсона в составе характерных интранейрональных включений (телец Леви). Впервые мутантный паркин обнаружен у жителей итальянской деревни Контурси терма, страдающих наследственной формой паркинсонизма.
- Альфа-синуклеин — небольшой, почти не структурированный мономерный белок, который приобретает выраженную конформацию только тогда, когда соединяется с липидной мембраной. Существует в виде гомотетрамера, причем тетрамерный белок, в отличие от мономерного, обладает ярко выраженной альфа-спиральной структурой.

# Паркин

- Паркин играет роль в одном из основных этапов метаболизма клетки - **протеасомной деградации белков**. Многие клеточные белки конъюгируют с мультимерами **убиквитина**, вследствие чего наступает деградация белков в **протеосомах**, то есть, убиквитин является маркером деградации выполнивших свою функцию или «поломанных» белков. Обнаружено и второе его свойство - убиквитилирование белков ряда сигнальных путей регулирует их активность и, в результате, опосредует передачу сигнала в ядро. Недавно было открыто, что функции убиквитина распространяются и на регулирование аппарата ядра: показана его роль в регулировании транскрипции генов путём модификации РНК-полимеразного комплекса
- Паркин **убиквитинилирует и G-связанный трансмембранный белок** (паркин-ассоциированный белок (паркин-ассоциированный белок), подобный рецептору эндотелина (Pael-R)). Мутационно поврежденная форма белка паркина теряет свою нормальную ферментативную функцию, что сопровождается накоплением неструктурированной, нерастворимой формы белка Pael-R в мозге больных

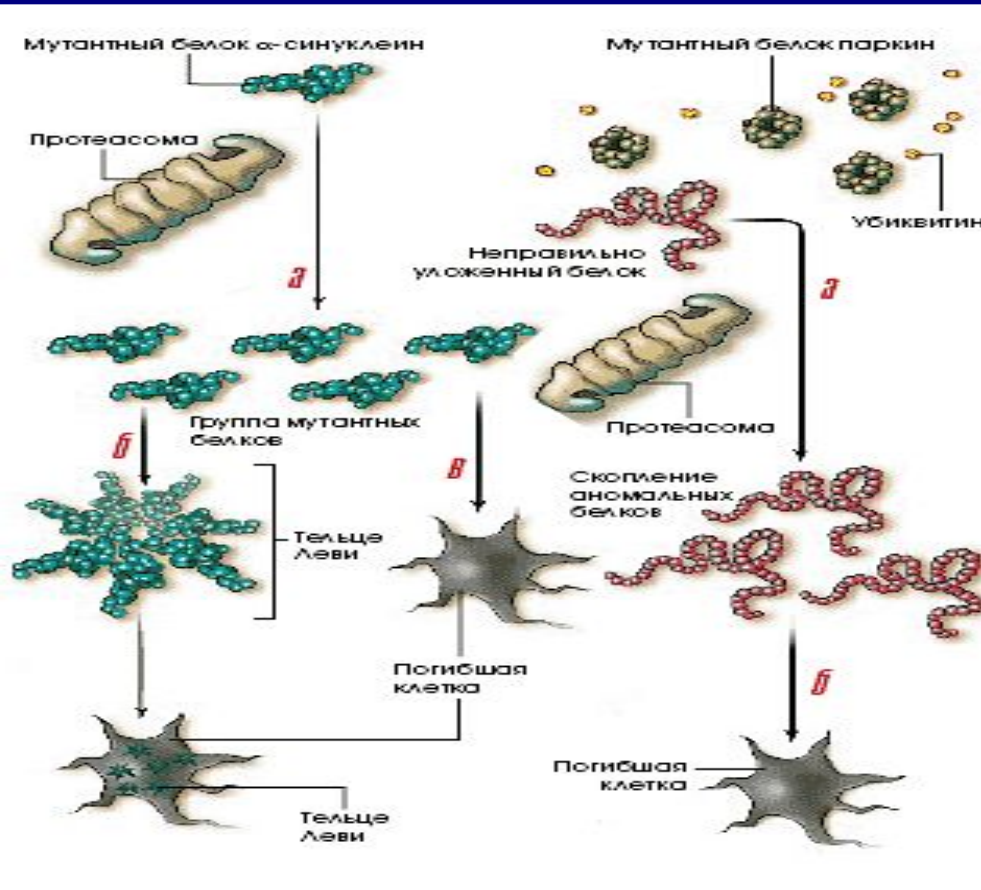
- Конъюгация белков с мультимерами убиквитина представляет собой каскадную реакцию, сопровождающуюся взаимодействием с E1-убиквитинактивирующим ферментом, E2-убиквитинконъюгирующим ферментом и E3-убиквитинлигазой. **Паркин обладает активностью E3-убиквитинлигазы** ([Shimura H., 2000](#)). Утрата ферментативной активности паркина сопровождается накоплением неубиквитинированного субстрата. В мозге здоровых людей паркин является частью стабильного белкового комплекса, включающего гликозилированную изоформу **альфа-синуклеина** ([Sp22](#)).
- У больных с аутосомно-рецессивной ювенильной формой паркинсонизма в нейронах, несущих как протяженные делеции экзонов гена PARK2, так и миссенс мутации, блокируется **ассоциация паркина с субстратом Sp22**, обуславливая **накопление гликозилированной формы альфа-синуклеина** в цитоплазме нейронов.



# Альфа-синуклеин

- **Ген альфа-синуклеина** (ген SNCA) кодирует нейрональный **пресинаптический** белок альфа-синуклеин, состоящий из 140 аминокислот. Альфа-синуклеин обнаруживается **в нервных окончаниях** и составляет около одного процента общего белка мозга.
- **В семейство синуклеиновых** белков входят **три различных синуклеина альфа, бета и гамма-синуклеины**. Бета-синуклеин экспрессируется в основном в мозге и локализуется в **пресинаптических нервных окончаниях**. Гамма-синуклеин выявляется преимущественно в периферической нервной системе. Данных о физиологических функциях синуклеинов к настоящему времени не имеется.
- Предполагается, что альфа-синуклеин в нейронах связан с мембраной везикул и **участвует в контроле их транспорта к пресинаптической терминали**. Альфа-синуклеин не имеет выраженной вторичной структуры и относится к белкам неглобулярной конформации. Подобные белки участвуют в белок-белковых взаимодействиях, вследствие чего становятся структурированными при связи с другими белками.

# Что происходит с белками при БП



Описанные процессы происходят в основном в дофаминергических нейронах

У больных с паркинсонизмом не работает протеосомная система, и неправильно упакованные белки накапливаются в клетке, т.к шапероны не успевают приводить их в норму, а протеосомы – гидролизовать. К такой аномалии приводят мутации в двух генах, кодирующих альфа-синуклеин и паркин.

Альфа-синуклеин принимает такую конформацию, при которой протеосома не может его расщепить. Аномальные белки собираются в тельца Леви. Сначала эти кластеры облегчают положение клетки, но затем ухудшают его.

Паркин не может присоединить убиквитин к неправильно упакованным белкам, и они не расщепляются протеосомами

# Связь между старением и различными заболеваниями пострепродуктивного периода, включая болезнь Паркинсона

- Старение — результат действия множества вредных генетических признаков, которые проявляются лишь по окончании репродуктивного периода, так называемые DILL-признаки (DILL — от *Deleterious In Late Life*).
- Существует несколько причин накопления DILL-признаков в течение эволюции. Во-первых, численность человеческой популяции на протяжении большей части эволюции человека была низкой (около 10 000), поэтому **случайные процессы сильно влияли на эволюцию генов** и приводили к закреплению многих вредных аллелей. Недавнее резкое увеличение численности популяции еще не отразилось на эволюции генов человека.
- Во-вторых, **мутация, проявляющаяся лишь после репродуктивного периода**, не влияет на число детей и поэтому может **распространиться в популяции случайным образом без влияния естественного отбора**.
- В-третьих, даже если бы DILL-мутации влияли на приспособленность, естественный отбор не мог элиминировать эти мутации, поскольку **средняя продолжительность жизни была низкой**. Все они не влияли на развитие популяции, пока примерно 10 000 лет назад человек не занялся земледелием, в результате чего увеличилась продолжительность жизни. Именно **тогда DILL-мутации стали проявляться**. Начиная с этого момента человек стал умирать преимущественно от внутренних причин, а не от внешних.

# Связь между старением, митохондриальными мутациями и БП

- Гены накапливали DILL-мутации неравномерно, поэтому и потенциальная вредность от этих генов в старости различна. **Митохондриальные гены**, наследуемые через цитоплазму яйцеклетки от матери, **должны содержать много DILL-мутаций**. В связи с гаплоидностью, цитоплазматическим наследованием и отсутствием рекомбинации митохондриальные гены обладают низкой численностью, поэтому на их эволюцию сильно влияют случайные факторы и слабо влияет естественный отбор. В результате **дрейфа генов** в малочисленной популяции митохондриальных генов могут **фиксироваться аллели с вредными мутациями**.
- **Митохондрии обладают повышенным темпом мутирования**, что увеличивает вероятность появления **новой соматической мутации** в течение жизни человека. Но, поскольку в каждой клетке содержатся тысячи митохондриальных геномов (около 2000), то один появившийся мутант, сосуществуя с нормальными митохондриальными геномами, может не сильно влиять на приспособленность клетки. Дальнейшая **судьба мутантного генома зависит от соотношения сил** на внутриклеточном и межклеточном уровнях

# Связь между старением и БП

- Внутри клетки **митохондриальные геномы конкурируют друг с другом**. Геномы, которые быстрее реплицируются, вытесняют медленно размножающихся конкурентов. Если у одного митохондриального генома произошла **крупная делеция, то он становится нефункциональным** (это приводит к производству меньшего количества АТФ), но **зато коротким и быстро размножающимся**. У такого генома **хорошие шансы на победу во внутриклеточной борьбе**.
- Однако клетка, в которой мутантные митохондриальные геномы достигли высокой концентрации, менее жизнеспособна и медленнее делится по сравнению с клеткой с нормальными митохондриальными геномами, и **мутантные геномы элиминируются из организма вместе несущей их клеткой**.
- Ткани, сильно зависящие от митохондриального метаболизма (**мышцы, сердце и нервная система**), **более чувствительны к накоплению мутантных геномов**.
- Помимо высокой потребности в энергии нервная ткань характеризуется крайне **медленным делением клеток**, что приводит к уменьшению уровня отбора митохондриальных геномов, вследствие чего может проявиться патогенный эффект, вызванный **мутантными митохондриальными геномами**.

# Связь между старением БП

- Исследуя мутации в митохондриальной ДНК (мтДНК) нейронов мозга, две независимые лаборатории получили интересные результаты о возможных причинах старения и болезни Паркинсона
- Объектом исследований был головной мозг умерших людей, а именно *substantia nigra*.
- Исследования митохондрий в нейронах черной субстанции показали **быстрое накопление делеций с возрастом**. Оказалось также, что некоторые нейроны имеют **сильный дефицит цитохром с оксидазы (СОХ)**. Анализ показал, что нейроны черной субстанции у людей, погибших от болезни Паркинсона, содержат **более 60% мутантной мтДНК**, и делеции находятся в области генов, кодирующих субъединицы цитохром с оксидазы.

# Связь между старением БП

- Разные нейроны содержали уникальные делеции, что говорит о соматическом происхождении этих мутаций. Нейроны, выделенные из соседней области головного мозга (гиппокамп) старых индивидуумов не показывали высокого уровня делеций. Возможно, **активность нейронов черной субстанции сопряжена с образованием активных форм кислорода, которые, являясь мутагенами, приводят к образованию делеций в мтДНК.**
- Итак, **соматические делеции в мтДНК играют важную роль в деградации нейронов при старении и болезни Паркинсона.** Поскольку делеции появляются независимо в разных нейронах черного вещества примерно в одно и то же время и затрагивают примерно одно и то же место, скорее всего **существуют определенные DILL-мутации, индуцирующие эти делеции.** Например, в мтДНК человека существует повтор из 13 пар оснований, который приводит к делециям в соматических тканях, причем индуцирует именно делеции, затрагивающие гены цитохром-с-оксидазы. Этот повтор (как и все повторы в мтДНК) можно интерпретировать как DILL-мутацию.

# Связь между старением БП

- Другая потенциальная DILL-мутация может находиться в митохондриальной ДНК-полимеразе — ферменте, обеспечивающем репликацию мтДНК. Мутантная форма данного фермента приводит к большому числу ошибок при репликации мтДНК, и линии мышей с таким ферментом страдают от **раннего старения** из-за накопления большого числа мутаций в мтДНК.
- Скорее всего, болезнь Паркинсона, как и болезнь Альцгеймера, может быть вызвана многочисленными причинами. Например, **мутация** в кодируемом в ядре **гене альфа-синуклеина** приводит к слипанию мутантных белков и образованию цитоплазматических включений, характерных для болезни Паркинсона. Сходный эффект проявляется при нарушении у мышей автофагии - процесса удаления старых белков из цитоплазмы клеток.



# Уровень холестерина и болезнь Паркинсона

- Люди, имеющие **низкий уровень холестерина ЛПНП в крови**, чаще заболевают болезнью Паркинсона.
- Анализ содержания холестерина в крови у 236 человек, 124 из которых страдали болезнью Паркинсона, показал, что **у людей, имеющих низкий уровень холестерина ЛПНП болезнь Паркинсона развивалась более чем в 3,5 раза чаще**, чем у лиц с высоким уровнем ЛПНП.
- Поскольку уровень холестерина в значительной степени обусловлен наследственностью, это может свидетельствовать об одном из факторов, посредством которого наследственность может влиять на развитие болезни Паркинсона.
- Однако почему низкий уровень холестерина способствует развитию болезни – остается неясным

# Мутации в белках, приводящие к БП

- Известным модификатором возраста начала болезни Паркинсона и ряда других нейродегенеративных заболеваний является **генетический полиморфизм аполипопротеина E (apoE)** – белка, имеющего отношение к репарации клеточных мембран и мобилизации “строительного” холестерина
- В ряде работ было установлено, что **наличие аллеля apoE4** способствует более раннему началу болезни Паркинсона.
- В наибольшей степени этот эффект проявляется при **гомозиготности по данному варианту apoE** (генотип  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ): в таких случаях возраст начала болезни составил 35–37 лет.

# Гены, дефекты в которых приводят к БП

- Показана ассоциация болезни Паркинсона с рядом полиморфизмов в **генах детоксикации ксенобиотиков, системы антиоксидантной защиты клетки, транспорта и метаболизма дофамина, липидного обмена, митохондриального цикла.**
- *Гены систем клеточной детоксикации и антиоксидантной защиты*
  - параоксоназа ( арилэстераза)1
  - убиквитин-С-концевая гидролаза L1
  - монооксигеназа с цитохромом P450 (CYP2D6)
  - N-ацетилтрансфераза 2
  - семейство ферментов глутатинтрансферазы
  - гемоксигеназа1
  - ферменты  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса
  - супероксиддисмутаза

# Гены, дефекты в которых приводят к БП

- *Гены транспорта и метаболизма дофамина*
  - моноаминоксидазы А и В
  - катехол-О-метилтрансфераза
  - тирозингидроксилаза
  - транспортеры дофамина
  - дофаминовые рецепторы D2, D3, D4 и D5
- *Митохондриальный геном*
  - тРНКГлу
  - митохондриальная ДНК (отдельные полиморфизмы)
  - комплекс I электронной дыхательной цепи
  - цитохром с оксидаза
- *Другие гены*
  - NO-синтазы (nNOS, iNOS)
  - аполипопротеин E
  - нейротрофические факторы
- Носительство неблагоприятных аллельных вариантов данных генов достоверно повышает риск заболевания, т.е. формирует генетическую предрасположенность к болезни Паркинсона

# Лечение болезни Паркинсона

- Средства с антиоксидантным эффектом (альфа-токоферол, тиоктовая кислота, десфероксамин, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) типа В;
  - агонисты дофаминовых рецепторов;
  - ингибиторы транспорта дофамина;
  - антагонисты возбуждающих аминокислот (амантадин, будипин, ремацемид, рилузол);
  - трофические факторы (глиальный нейротрофический фактор, мозговой фактор роста, фибробластный фактор роста);
  - противовоспалительные средства (ингибиторы синтетазы оксида азота, иммунофилины, талидомид).

# Возможная роль микроРНК в развитии болезни Паркинсона

- Американские ученые из Колумбийского университета Нью-Йорка и Уотсоновской биологической школы Лаборатории Колд-Спринг-Харбор провела комплексное исследование микро-РНК мозга у больных паркинсонизмом. Они выявили **224 различных микроРНК**, свойственных лишь нервным клеткам.
- Из этого набора концентрация лишь одной микроРНК, а именно **miR-133b**, **у больных паркинсонизмом оказалась значительно меньше**, чем у здоровых людей. Ученые нашли, что miR-133b специфически связывается с транскрипционным фактором Pitx3, от которого зависит созревание дофаминэргических нейронов.
- Если в клетках мышей нет этого белка, то и **нейроны черной субстанции не развиваются**, как это было показано несколькими годами раньше другой группой ученых того же Колумбийского университета.
- Согласно предположению Азы Абелиовича с коллегами, существует обратная регуляторная петля miR-133b и Pitx3: если микро-РНК много, она связывается с транскрипционным фактором Pitx3, он перестает работать, и транскрипция (то есть синтез) miR-133b останавливается. В результате концентрация miR-133b снижается; тогда высвобождается Pitx3 и активирует выработку miR-133b, и концентрация этих молекул повышается. Таким образом, регуляторная петля замыкается. Это означает, что в нормально работающей клетке концентрация обеих молекул — и **miR-133b**, и **Pitx3** — должна поддерживаться на каком-то постоянном, строго определенном уровне.

# Болезнь Гентингтона (Хантингтона)

- Болезнь Гентингтона является одним из видов нейродегенеративных заболеваний, и поражает примерно **одного из каждых ста тысяч человек**, согласно статистике по западным странам. Заболевание носит наследственный характер: если один из родителей страдает болезнью Хантингтона, то шансы новорожденного ребенка оказаться ее жертвой составляют 50 процентов.
- Болезнь Гентингтона - аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся **деменцией и двигательными нарушениями**. В зрелом возрасте, она характеризуется симптомами **гиперактивности дофаминергической системы**. Главный симптом - хорей (быстрые, отрывистые движения, обычно конечностей, напоминающие произвольные). Нередко сопровождается снижением мышечного тонуса.

# Болезнь Гентингтона(Хантингтона)

- При болезни Гентингтона и других экстрапирамидных заболеваниях хорей сочетается с атетозом - медленными и плавными червеобразными движениями, которые меньше напоминают произвольные. Иногда рассматривают как единый гиперкинез (хореоатетоз). В детском возрасте болезнь Гентингтона может проявляться паркинсонизмом. К ее проявлениям относят также прогрессирующие эмоциональные расстройства, изменения личности и деменцию. Нередко наблюдается депрессия; примерно 5% больных заканчивают жизнь самоубийством
- **Генетический дефект** - повторяющаяся последовательность нуклеотидов в 4-й хромосоме. Сходный гиперкинез может возникать при других заболеваниях, поражающих базальные ядра: отравление ртутью, ревматизм (хорей Сиденгама), инфекции (дифтерия, коклюш, краснуха, вирусные энцефалита и др.), при приеме противосудорожных средств, лития, противорвотных средств, при беременности (редко), тиреотоксикозе, билирубиновой энцефалопатии, сенильной хорее.
- Лечение. На ранней стадии используют средства, истощающие запасы дофамина или блокирующие дофаминовые рецепторы.



# Роль диеты в профилактике нейродегенеративных заболеваний

- Согласно результатам недавнего исследования, регулярное употребление рыбы, фруктов и овощей предотвращает развитие нейродегенеративных заболеваний, в частности, деменции. При этом риск снижается на 60%, отмечают специалисты.

Рацион питания, богатый рыбой, жирными кислотами ряда омега-3, фруктами и овощами, гарантирует защиту человека от развития деменции и болезни Альцгеймера, тогда как частое потребление омега-6 жирных кислот угрожает ухудшением памяти в зрелом возрасте. Об этом заявляют ученые из Национального университета медицинских исследований Франции

# Рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз

- Рассеянный склероз - хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, особенностью которого является одновременное поражение **нескольких различных отделов нервной системы**, что приводит к появлению у больных разнообразной неврологической симптоматики, часто приводящее к инвалидизации больного.
- Рассеянный склероз может прогрессировать десятилетиями, приводя постепенно к все большей инвалидности больного, а боковой амиотрофический склероз обычно заканчивается летальным исходом за несколько лет или даже месяцев

# Роль вирусов и генетической предрасположенности в развитии рассеянного склероза

- Пусковым механизмом рассеянного склероза, в основе которого лежит **необратимое разрушение миелина** (вещества, образующего защитный слой вокруг нервных волокон и проводящего нервные импульсы), является медленно текущая вирусная инфекция, вызывающая аутоиммунную агрессию, направленную на собственный организм человека, на его нервную систему. На подозрении у специалистов более десятка вирусов - кори, краснухи, простого герпеса, разные виды ретровирусов. Однако основным виновником болезни пока не выявлен.
- Согласно другой версии, рассеянный склероз — генетически обусловленное заболевание. Основанием для такого предположения стал тот факт, что загадочный недуг в **два раза чаще встречается у людей белой расы, живущих в северных широтах, чем у южан и представителей других рас**. Но единого гена, определяющего предрасположенность к рассеянному склерозу, ученые тоже не нашли.

# Возможное участие фибрина в развитии рассеянного склероза

- Белок фибрин, вовлеченный в свёртывание крови, также играет важную роль в подстрекательном ответе при развитии рассеянного склероза и ревматического артрита, сообщают учёные университета Цинциннати. Согласно их исследованию, болезнь вызвана взаимодействием клеток с фибрином через рецептор α<sub>МВ</sub>2. Врачи полагают, что фармакологическое запрещение связи белка и рецептора может эффективно предотвратить формирование артрита и рассеянного склероза.
- Ревматический артрит - болезненная и изнурительная болезнь, вовлекающая хроническое воспаление, вырождение костной ткани, потерю хряща и в конечном счете трудность самостоятельного передвижения. Хотя точная причина болезни полностью неизвестна, медики предполагают, что активация определенных компонентов в иммунной системе определяет формирование и раннюю прогрессию артрита. Накопления фибрина - отличительная особенность поврежденных суставов, и, как говорят специалисты, белок связан с процессом их воспаления.

# Последствия рассеянного склероза

- если рассеянный склероз вовремя не затормозить, печальный исход неизбежен. Заболевание развивается медленно, но неумолимо. Через 10–15 лет болезни более 50% больных уже не могут ходить, сидеть. Затем следуют слепота и полная неподвижность.