

УДК: 616.858-008.6

В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин (к.м.н.), Б.Д. Джамантаева (к.м.н.)

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Республика Казахстан

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ СИСТЕМЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПАТОГЕНЕЗЕ ПАРКИНСОНИЗМА

В настоящее время причины и патогенетические факторы развития нейродегенерации при болезни Паркинсона (БП) остаются не до конца ясными. В статье представлен обзор современных представлений об этиологии и патогенезе БП. Показана роль различных факторов в развитии данного заболевания, взаимодействие и последовательность в механизмах патогенеза гибели дофаминергических нейронов. Особое внимание уделено исследованиям в изучении наследственного фактора с данной патологией. Приведены современные представления о ведущей роли изменений конформации нейрональных белков в патогенезе БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, этиология и патогенез БП, конформационные болезни, альфа-синуклеин

Введение

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) – это заболевания, возникающие в результате прогрессирующей дегенерации и гибели нейронов, входящих в определенные структуры ЦНС, приводящие к разрыву связей между отделами ЦНС и дисбалансу в синтезе и выделении соответствующих нейромедиаторов и, как следствие, вызывающие нарушение памяти, расстройства движений и мыслительных способностей человека. После предложенной S. Prusiner прионной теории, за которую в 1997 г. он был удостоен Нобелевской премии, природа НДЗ связывается с нарушением конформации (укладки) жизненно необходимых для клеток мозга белков [1]. Современная классификация конформационных болезней (КБ) мозга определяет в качестве ведущего группообразующего признака патохимическую характеристику белкового субстрата болезни (альфа-синуклеина, тау-протеина или бета-амилоида). То есть для каждой нозологической формы предполагается выделение определенного белка, нарушение конформации и внутриклеточного процессинга которого приводит к формированию соответствующих нерастворимых белковых агрегатов, приводящих к нейродегенерации. Избыточное образование белковых молекул с нарушенной пространственной организацией (конформацией) и их агрегатов, приводящих к гибели клеток мозга, является маркером любого нейродегенеративного процесса, но не его непосредственной причиной. В настоящее время ведущими заболеваниями среди этой группы патологии являются болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП) [2].

Для понимания процессов возникновения двигательных расстройств необходимо представлять физиологию экстрапирамидной системы. Экстрапирамидная система (*systema extrapyramidale*) представляет собой анатомо-функциональную систему, которая включает базальные ганглии, часть серого вещества среднего и промежуточного мозга,

многочисленные связи этих структур с различными отделами головного и спинного мозга. Впервые термин «экстрапирамидная система» предложил в 1908г. английский невролог С. Вильсон (S. Wilson, 1878-1937). Экстрапирамидная система объединяет двигательные центры коры головного мозга, его ядра и проводящие пути, которые не проходят через пирамиды продолговатого мозга и функционально экстрапирамидная система неотделима от пирамидной системы. Экстрапирамидная система обеспечивает последовательность, продолжительность мышечных сокращений, совершенство движений, которая по сравнению с пирамидной системой, является более древним в филогенетическом отношении моторно-тоническим аппаратом. Экстрапирамидная система создает предпосылки для выполнения двигательных реакций, фон, на котором осуществляются быстрые, точные, дифференцированные движения, готовит мышцы к действию, обеспечивает соответствующее распределение тонуса между различными группами мышц. Экстрапирамидная система принимает непосредственное участие в формировании определенной позы человека, двигательных проявлений эмоций, создает индивидуальное выражение человеческих движений и поддержание равновесия тела. Она обеспечивает выполнение автоматизированных, заученных двигательных стереотипных актов, а также, безусловно-рефлекторных защитных движений.

В экстрапирамидной системе выделяют четыре уровня:

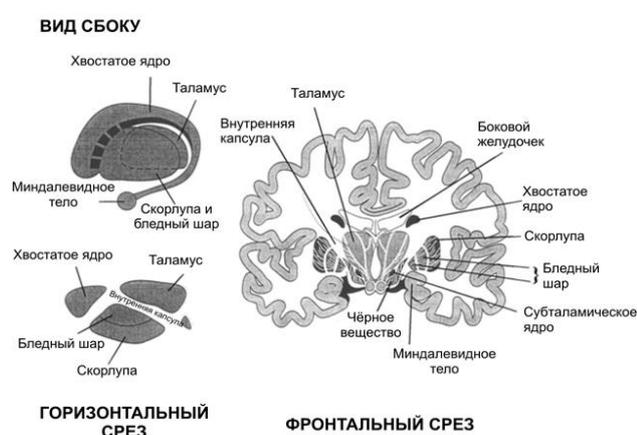
- корковые образования: премоторные зоны полушарий головного мозга;
- подкорковые (базальные) ядра: хвостатое ядро и чечевицеобразное ядро, состоящее из скорлупы, медиального и латерального бледного шара;
- основные ствольные структуры: черная субстанция, красные ядра, субталамическое ядро;
- спинальный уровень представлен нисходящими проводящими путями, заканчивающимися около клеток передних рогов спинного мозга.



Далее экстрапирамидные влияния направляются к мышцам через систему альфа- и гамма-мотонейронов.

Основные образования экстрапирамидной системы, осуществляющие двигательные акты представлены на рисунке (рис. 1):

- I. Хвостатое ядро (*nucleus caudatus*).
- II. Чечевицеобразное ядро (*nucleus lentiformis*), состоящее:
 - из скорлупы (*putamen*);
 - бледного шара (*globus pallidum*).
- III. Черная субстанция (*substantia nigra*).
- IV. Субталамическое ядро (*nucleus subthalamicus*).



В базальных ганглиях экстрапирамидной системы выделяют филогенетически новую часть – стриатум, к которой относятся хвостатое ядро и скорлупа чечевицеобразного ядра, и филогенетически старую часть – паллидум (бледный шар), откуда другое название – стриопаллидарная система. Детальное описание базальных ганглиев принадлежит академику В.М. Бехтереву.

Стриатум получает волокна из коры большого мозга, центрального ядра таламуса и черной субстанции. Эфферентные волокна из стриатума направляются к бледному шару, а также в черную субстанцию. Из бледного шара волокна идут в таламус, гипоталамус, к субталамическому ядру и в ствол головного мозга. Последние образуют чечевицеобразную петлю и частично оканчиваются в ретикулярной формации, частично идут к красному ядру, преддверным и оливным ядрам. Следующее звено экстрапирамидных путей составляют ретикулярно-спинномозговой, красная ядерно-спинномозговой, преддверно-спинномозговой и оливоспинномозговой пути, оканчивающиеся в передних столбах и промежуточном сером веществе спинного мозга. Мозжечок включается в экстрапирамидную систему посредством путей, соединяющих его с таламусом, красным ядром и оливными ядрами. Весь поток афферентной информации, поступающей в стриопаллидарный комплекс, оканчивается в стриатуме. Он получает импульсацию из большинства областей коры большого мозга, центральных

интраламнарных ядер таламуса, компактной части черной субстанции и других ядер вентральной области покрышки среднего мозга, ядер шва среднего мозга, голубого пятна.

Функциональная активность стриопаллидарной системы осуществляется благодаря наличию в ее структурах нейромедиаторов – прямых передатчиков нервного импульса. В черной субстанции содержатся нейроны, вырабатывающие дофамин. Дофамин по допаминергическому нигростриарному пути поступает в хвостатое ядро, где высвобождается в синапсах. Дофамин тормозит функцию хвостатого ядра, блокируя выработку стриарными холинергическими нейронами медиатора возбуждения ацетилхолина. Таким образом, дофамин уменьшает тормозное влияние хвостатого ядра на моторику. Дофамин поступает и в лимбические структуры, гипоталамус, лобную долю головного мозга, обеспечивая контроль настроения, поведения, начала двигательных актов. Кроме того, в хвостатом ядре вырабатывается тормозной медиатор гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), которая по гамкергическому стрионигральному пути передается в черную субстанцию и контролирует синтез дофамина. В структурах экстрапирамидной системы есть и другие нейротрансмиттеры – норадреналин, серотонин, глутаминовая кислота, нейропептиды. Функция всех медиаторных систем в норме сбалансирована, между ними существует равновесие. Однако при его нарушении возникают различные патологические клинические синдромы.

Патофизиология экстрапирамидной системы

Функционирование нигростриарного допаминергического пути зависит от активности допаминергических рецепторов. В настоящее время выделяют две их большие группы: D1- и D2-рецепторы.

Связь стриатума с бледным шаром осуществляется посредством этих двух нейрональных путей. Один из них прямой, он связывает скорлупу и хвостатое ядро с внутренним сегментом бледного шара и ретикулярной частью черной субстанции. Его функция преимущественно регулируется D1-рецепторами. Другой путь непрямой: он достигает внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции, направляясь вначале к наружному сегменту бледного шара, а затем к субталамическому ядру, и лишь после этого достигает своей первоначальной цели. Непрямой путь регулируется преимущественно D2-рецепторами.

Активация прямого пути стимулирует моторные отделы коры и облегчает формирование движений, а непрямого ослабляет возбуждающие таламокортикальные влияния и вызывает гипокинезию и ригидность. Дофамин облегчает проведение импульсов по прямому пути и оказывает ингибирующее воздействие на непрямой путь. В условиях дефицита дофамина происходит снижение функциональной активности прямого пути и повышение активности непрямого пути, что приводит к нарушению двигательных функций.

Дофаминергические системы также имеют пути, которые связывают средний мозг и кору лобных долей. Основной функцией этого пути является участие в контроле настроения и поведенческих

реакций. Дефицит дофамина приводит эмоциональным (прежде всего депрессии) и другим психическим нарушениям.

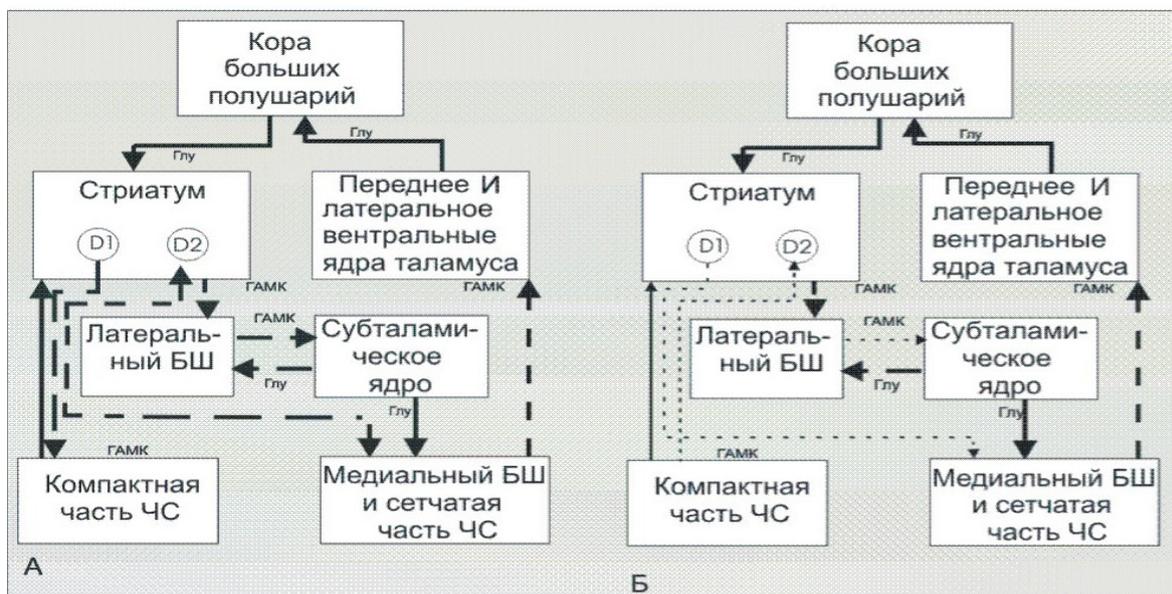


Схема основных связей и медиаторов базальных ядер [3]. (Harrison P.R. ea, 1984).

А) Стриатум получает глутаматергические волокна от моторной и других областей коры, а также дофаминергические волокна от компактной части черной субстанции. Главный эфферентный путь базальных ядер – это тормозные ГАМКергические волокна от медиального бледного шара и сетчатой части черной субстанции к переднему и латеральному вентральным ядрам таламуса. Стриатум влияет на медиальный бледный шар и сетчатую часть черной субстанции через прямой и непрямой пути.

Б) При БП гибнут дофаминергические нейроны компактной части черной субстанции. В результате в стриатуме уменьшается возбуждение нейронов с D1-рецепторами и торможение нейронов с D2-рецепторами; и то, и другое приводит к усилению тормозных влияний на ядра таламуса и снижению возбуждающих влияний таламуса на кору.

Сплошные стрелки – возбуждающие влияния; пунктирные стрелки – тормозные влияния. Ш – бледный шар; Глу – глутамат; ДА – дофамин; ЧС – черная субстанция; D1 – D1-рецепторы; D2 – D2-рецепторы.

Снижение численности дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции является патоморфологической основой акинетико-ригидного синдрома или синдрома паркинсонизма.

Такое название синдром получил от имени английского врача Джеймса Паркинсона (J. Parkinson, 1755-1824), который в 1817г. описал болезнь и назвал ее «дрожательным параличом». В 1877 году французский невролог Жан-Мартен Шарко (Jean-Martin Charcot) более подробно описал клинические проявления заболевания и предложил называть его болезнью Паркинсона.



Джеймс Паркинсон (J. Parkinson 1755-1824)

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы, вызванное прогрессирующим разрушением и гибелью нейронов черной субстанции, среднего мозга и других отделов центральной нервной системы, использующих в качестве нейромедиатора дофамин, клинически проявляющееся нарушением произвольных движений.

БП первое описанное и наиболее изученное заболевание экстрапирамидной системы и одна из самых частых форм первичных хронических нейродегенеративных заболеваний, и является вторым по частоте встречаемости после болезни Альцгеймера (БА).

По современным представлениям БП, или первичный идиопатический паркинсонизм, является как спорадическим, так и семейным нейродегенеративным мультисистемным расстройством



со значительным клиническим полиморфизмом и вариативностью течения, с этиопатогенетической и морфологической неоднородностью, с хорошим эффектом дофаминергической терапии по отношению к классическим паркинсоническим двигательным нарушениям. Несмотря на достигнутые успехи в медикаментозном и хирургическом лечении, БП остается неуклонно прогрессирующим и, в конечном счете, значительно инвалидизирующим заболеванием.

Этиология

Несмотря на большое число исследований, направленных на поиск основного фактора развития БП, этиология данного заболевания до настоящего времени неизвестна. Предполагается участие генетических факторов, влияние внешней среды и процессов старения. У 5-10% больных заболевание имеет наследственный характер и передается в семьях по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью мутантного гена. Но в абсолютном большинстве случаев БП является мультифакториальным страданием, в механизмах развития которого большое значение придается наследственной предрасположенности [4]. Риск заболеть значительно (примерно вдвое) увеличивается по сравнению со здоровыми генетически не предрасположенными людьми, если близкий родственник страдал БП. Роль наследственности проявляется не только в ускорении процессов дегенерации, но и в том, что она способствует их раннему запуску, повышая чувствительность базальных ганглиев к разнообразным внешним факторам: экологически неблагоприятной среде, токсическим веществам, инфекциям. Описаны семьи, в которых, кроме БП, встречались другие формы системных атрофий (болезнь Пика, хорей Гентингтона и др.). Установлено также, что родственники первой степени родства пробандов, страдающих БА, имеют приблизительно втрое более высокий риск заболевания БП по сравнению с общей популяцией [Marder K. et al., 1990], что свидетельствует, по мнению авторов, о возможной общей генетической этиологии (по крайней мере, части случаев) БП и БА.

Старение

Тот факт, что некоторые проявления БП возникают и при нормальном старении, заставляет предполагать, что одним из причинных факторов паркинсонизма может быть возрастное снижение количества мозговых нейронов. Возможно, что у некоторых лиц с рождения отмечается более низкое количество дофаминергических нейронов. Соответственно, можно предположить, что даже в результате нормального старения численность нейронов опустится ниже порогового значения, вызывающего развитие симптомов. В действительности каждые 10 лет жизни человек теряет около 8% нейронов. Компенсаторные возможности мозга настолько велики, что симптомы паркинсонизма появляются лишь при потере 80% нейронной

массы. Как посмертные патоморфологические исследования, так и данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показывают, что у человека с возрастом происходит естественная убыль дофаминергических нейронов и их окончаний. Этот феномен в сочетании с действием генетических и внешних факторов может объяснить повышение заболеваемости БП с возрастом.

Токсины и другие вещества

Давно известно о том, что регулярный контакт с пестицидами и гербицидами (например, при работе в сельском хозяйстве) фактор высокого риска возникновения БП. У людей, контактирующих с пестицидами БП развивается в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции.

До недавнего времени мало кто говорил о влиянии факторов окружающей среды на развитие БП. В ходе проводимых испытаний была выявлена взаимосвязь разрушения мозга и токсическое воздействие тяжелых металлов, особенно марганца. 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.

Токсические факторы окружающей среды способны провоцировать конформационные изменения молекулы альфа-синуклеина и ускорять темп формирования альфа-синуклеиновых фибрилл. В этих ситуациях особенно высока вероятность развития НДЗ [2].

Наследственность

Важнейшим этапом в понимании патогенеза БП явились колоссальные успехи, достигнутые в изучении генетических факторов развития болезни, приводящих к развитию нейродегенеративного процесса. В начале XXI века прогресс в развитии молекулярной генетики и молекулярной биологии позволил пролить свет на генетические основы этиологии БП. Была проведена идентификация ряда генов наследственных форм первичного паркинсонизма в семейных случаях.

В настоящее время идентифицировано более 15 генов наследственных форм первичного паркинсонизма.

Наиболее изученными и имеющими ведущее значение являются 6 генетических вариантов:

1. PARK1 (а-синуклеин). Белок альфа-синуклеин играет важную роль в синаптическом везикулярном транспорте и хранении нейротрансмиттеров. Мутации (наследственные или вследствие воздействия экзогенных нейротоксических факторов) в гене а-синуклеина приводят к изменению структуры белка, его накоплению в нейроне и агрегации с образованием телец Леви. В настоящее время а-синуклеин рассматривается в качестве ключевого молекулярного маркера патологии ней-

ронов и модуляции процессов нейродегенерации паркинсонического типа.

2. PARK2 (паркин). Мутации в гене паркина являются частой причиной раннего, в том числе ювенильного, паркинсонизма (до 50% семейных форм и около 15% спорадических случаев). Паркин представляет собой убиквитин-протеинлигазу типа E3, функция, которой заключается в доставке аномально конформированных белков в протеасомный комплекс для последующего расщепления.

3. PARK6 (PINK1). Форма аутосомно-рецессивного паркинсонизма обеспечивает развитие до 9% случаев раннего начала заболевания. Белок PINK1 является митохондриальной протеинкиназой и играет важную роль в митохондриальном биогенезе.

4. PARK7 (DJ-1). Редкая форма аутосомно-рецессивного паркинсонизма – 1-2% ранних случаев БП. Белок DJ-1 играет важную роль в поддержании целостности и выживаемости дофаминергических нейронов.

5. PARK8 (LRRK2). Ген связан с аутосомно-доминантной формой паркинсонизма с пенетрантностью до 40%. Ген LRRK2 имеет большое значение в развитии спорадических случаев первичного паркинсонизма: от типичной поздней БП с тельцами Леви до атипичных вариантов синуклеин- и тау-патологии. Белковым продуктом гена является дардарин, именно его патологическая активация является следствием доминантной мутации в гене LRRK2 и приводит к развитию нейродегенеративных изменений.

6. Ген GBA. Кодировывает лизосомальный фермент глюкоцереброзидазу. Мутации в указанном гене могут сопровождаться развитием различных вариантов синуклеинопатий – классической БП и деменции с тельцами Леви.

По современным представлениям, от 5 до 10% всех случаев БП имеют прямую моногенную основу. Остальные случаи представлены спорадической формой и имеют мультифокальную природу. В развитии спорадической формы БП играет решающую роль взаимодействие генетических и средовых факторов, что в конечном итоге определяет особенности клеточной детоксикации и обмена ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, процессинга ряда нейрональных белков, характера дофаминового обмена.

Другие причины БП включают: вирусные инфекции, приводящие к постэнцефалитическому паркинсонизму; атеросклероз сосудов головного мозга; тяжелые и повторные черепно-мозговые травмы.

Длительный прием некоторых препаратов, блокирующих высвобождение или передачу дофамина (например, нейролептиков, резерпин-содержащих средств), может также привести к появлению симптомов паркинсонизма, поэтому всегда следует уточнить, какую терапию получал больной до установления диагноза БП.

Несмотря на то, что влияние генетического фактора в развитии БП всё более очевидно, боль-

шинство исследователей полагает, что факторы внешней среды оказывают существенное влияние на повышение риска развития болезни. Даже в случаях явно выраженных наследственных патологий, контакт с токсинами или иными вредными факторами окружающей среды может оказать огромное влияние на проявление симптомов болезни и скорость её прогрессирования.

Патогенез

В норме аминокислотные цепи клеточных белков мозга для выполнения своих конкретных и незаменимых функций приобретают определенную пространственную конфигурацию (конформацию). Нарушение процесса сворачивания аминокислотной цепи приводит к формированию гидрофобных неактивных форм белковой молекулы, склонных к агрегации. Таким образом, морфологическим субстратом гибели нейронов является нарушение конформации определенных структурных и функциональных белков, с дальнейшим их пакетированием в агрегаты. Прежде чем начнется процесс прогрессирующего разрушения и гибели нейронов чёрной субстанции и других отделов центральной нервной системы, в них образуются эозинофильные цитоплазматические включения, называемые тельцами Леви, образование которых связано с накоплением и агрегацией белка альфа-синуклеина. Чрезмерное накопление нерастворимых агрегатов альфа-синуклеина нарушает функцию клеток и в конечном итоге приводит к их гибели. Гибель клеток предположительно происходит вследствие активации генетически запрограммированного механизма (апоптоз) [4]. (Рис. 2.)

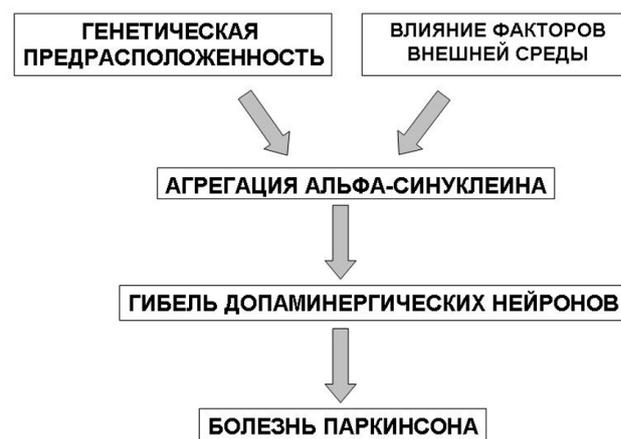


Рисунок 2 – Факторы, влияющие на агрегацию альфа-синуклеина

Помимо дофаминергических нейронов черной субстанции, при БП дегенерации подвергаются и другие группы нейронов, в том числе нейроны дорсального ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы, норадренергические нейроны голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, холинергические нейроны ядра Мейнерта, а также нейроны коры больших полушарий и некоторые вегетативные сплетения. В силу этого,



помимо дефицита дофамина, возникает дисфункция серотонинергических, норадренергических и холинергических систем. С поражением экстраингидральных структур связаны немоторные проявления болезни.

Нарушение обоняния при БП как первое проявление болезни подтверждено многими исследованиями, начиная с 1975 г. [5]. Предполагается, что альфа-синуклеин, образуясь в эпителии обонятельных луковиц под влиянием факторов внешней среды (например, вируса герпеса 1-го типа и др.), затем трансневрально распространяется на структуры мозга, имеющие связи с обонятельными луковицами. Стадийность распространения патологического процесса с постепенным вовлечением образований ствола, лимбической системы и коры подтверждается гипотезой Н. Braak (2002г.) [6].

В своей работе Н. Braak и соавт. выделили 6 стадий развития патологического процесса при БП.

Первая стадия характеризуется поражением обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра и поражением моторного ядра блуждающего нерва. Клинически может проявиться нарушением обоняния и начинающейся дисфункцией желудочно-кишечного тракта в виде запоров или ослабления моторики кишечника.

Вторая стадия характеризуется дальнейшим нарастанием дегенеративного процесса и вовлечением ядер ствола мозга, контролирующих аффективные, вегетативные функции, цикл сна и бодрствования, и обычно проявляется расстройством сна, эмоциональными расстройствами, болевыми ощущениями, запорами.

Классические моторные симптомы БП появляются только на 3-й и 4-й стадиях, когда дегенеративный процесс распространяется на черную субстанцию.

В третьей стадии происходит вовлечение черной субстанции, но еще не происходит снижения численности нейронов. Клинически происходит нарушение сна и психические расстройства: депрессия, аффективные расстройства.

Четвертая стадия проявляется снижением количества нейронов в черной субстанции, которая приводит к классическим моторным проявлениям БП. Помимо этого, вовлекаются в процесс дегенерации переднемедиальные отделы височной доли и область гиппокампа, которые связаны с префронтальной зоны коры, что ведет к ослаблению памяти, утраты личностной инициативы

В пятой и шестой стадиях продолжается процесс гибели нейронов черной субстанции. Тельца Леви появляются в лимбических структурах и коре головного мозга, что приводит к развитию когнитивных, поведенческих и психотических расстройств, нарастанию двигательных расстройств и появлению флюктуации. [4].

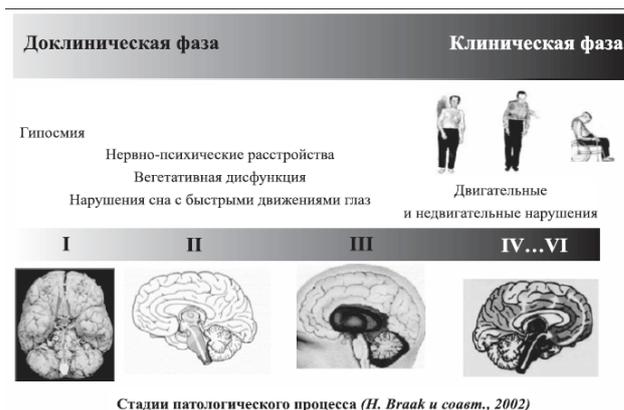


Рисунок 3 – Возникновение немоторных симптомов БП

Знаменательное современное достижение – доказательство участия процессов воспаления в развитии БП; признаки воспаления обнаружены в зоне черной субстанции, среднего мозга. При БП выявляется повышенная продукция провоспалительных цитокинов, активируется оксидативный стресс, изменяется экспрессия ряда поверхностных молекул, в частности рецепторов к цитокинам; именно такие признаки отмечаются в образцах тканей, полученных из очагов нейродегенерации при БП [7].

В 2007 г. Hawkes & Braak предложили гипотезу «двойного удара», основанную на первичном инфекционном генезе БП, предполагая проникновение вирусного нейротропного 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 блуждающего нерва с дальнейшей ретроградной трансмиссией в структуры ствола мозга. Период до поражения черной субстанции может быть достаточно длительным (до 10 лет), но он уже будет характеризоваться немоторными проявлениями БП: нарушением обоняния, сна, депрессией, запорами, нарушением цветовосприятия.

Структуры мозга, подвергшиеся нейродегенеративным изменениям, обозначены в гипотезе Н. Braak в порядке строгого временного распространения конформационно изменённого белка (при БП – альфа-синуклеина), который является, очевидно, лишь свидетелем патологического процесса, начавшегося в источниках нейрогенеза. В обонятельной луковице и гиппокампе на протяжении всей жизни происходит процесс рождения новых клеток мозга, которые мигрируют по определенным путям в другие области мозга, давая начало новым нейронам и клеткам глии. Нарушение этих процессов в результате дофаминового дефицита, возможно, и замыкает патологический круг, давая нам маркеры в виде отложения агрегатов аномально конформированных белков в структурах мозга, обусловлен-

ное, в свою очередь, наличием мутаций в генах, кодирующих синтез белка альфа-синуклеина, а также белки убиквитин-протеасомного комплекса, обеспечивающие деградацию аномально синтезированного альфа-синуклеина (PARK 1-4, PINK 1, LRRK 1-2 и др.). Исследования, проводимые с 1967 г., при участии близнецов позволили сделать заключение о том, что, несмотря на значительный вклад генетики в происхождение БП, основной причиной ее возникновения является не генетическая, а сочетанная с другими факторами (рис. 4).

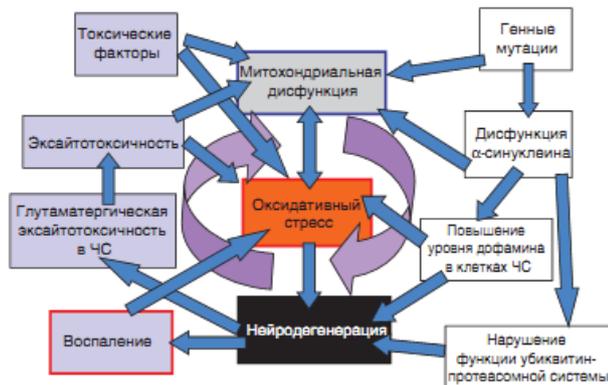


Рисунок 4 – Возможность зарождения нейродегенеративного процесса на любом из обозначенных этапов, замыкая порочный круг с исходом в прогрессирующую нейродегенерацию

Существующие гипотезы происхождения и патогенеза БП не являются универсальными для всех ее вариантов. В настоящее время получены четкие доказательства вовлечения в патологический процесс различных структур мозга при тремор-доминирующем и акинетико-ригидном вариантах болезни. Последние исследования С. Eggers et al. (2011) с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) продемонстрировали соответствие различных клинических вариантов (тремор-доминирующего и акинетико-ригидного) различному вовлечению структур мозга в патологический процесс. При тремор-доминирующем варианте наблюдалось более тяжелое нейрональное повреждение в медиальной части компактной зоны черной субстанции, которая проецируется на хвостатое ядро и вентромедиальный таламус (рис. 5а), в

то время как при акинетико-ригидном, клинически характеризующимся более быстрым прогрессированием и более выраженными когнитивными нарушениями, повреждалась вентролатеральная часть компактной зоны черной субстанции, что проявлялось нарушением захвата дофамина дорзальным путаменом (рис. 5б) [7].

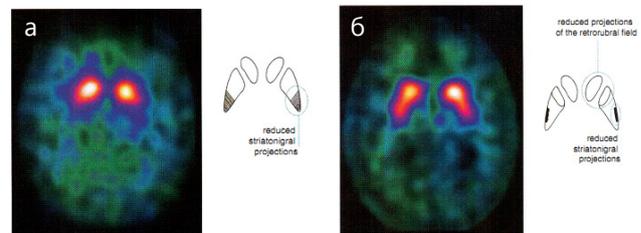


Рисунок 5 – FP-CIT захват дофамина различными структурами стриатума при акинетико-ригидном (а) и тремор-доминирующем вариантах БП (б)

Заключение

Растущий интерес к КБ как новому классу заболеваний человека подтверждается значительным увеличением в последние годы числа работ, посвященных этой проблеме [2, 8].

Результаты различных исследований являются отражением полиэтиологичности БП, когда причины зарождения и различная изначальная локализация патологического процесса определяют дальнейшую клиническую картину и прогноз заболевания, что в будущем определит и особенности лечебной тактики. [9, 10, 11]. Кроме того, о полиэтиологичности спорадических случаев БП позволяет судить 80% представленность БП в структуре всего паркинсонизма (по сравнению с его вторичными или атипичными вариантами – в сумме составляющими остальные 20%).

В настоящее время существующие консервативные методы лечения БП позволяют применять патогенетическое медикаментозное лечение, включая дофаминергические (препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO-B и КОМТ) и недофаминергические (амантадины и холинолитики) средства, которые дают возможность больным БП длительное время сохранять профессиональную и бытовую активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prusiner S.B. Shattuck lecture – neurodegenerative disease and prions / S.B. Prusiner // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1516-1526.
2. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга – М.: Янус. – 2003. – С.211.
3. Harrison P.R., Concia D., Affara N. et al. In situ localization of globin messenger RNA formation. //J.Cell.Biol., 1984, vol.63, p.402-413.
4. Левин О.С., Федорова Н.Ф., Болезнь Паркинсона. – Москва, МЕДпресс-информ, 2014г., С. 26-30 с.
5. Lerner A., Bagic A. Olfactory patogenesis of idiopathic Parkinson Disease revisited/ A. Lerner, A. Bagic //Mov Disod. – 2008. – Vol. 8. – P. 1076-1084.
6. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H.Braak, K.Tredici, U.Rub et



- al. // *Neurobiol Aging*. – 2003. – Vol. 24. – P. 197-211.
7. Слободин Т.Н. Журнал «Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия» № 7 (34) 2011г. «Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона», – С. 22–27.
 8. Зуев В.А. От прионных болезней к проблеме старения и смерти // *Вестник РАМН*. – 2001. – № 1. – С. 46-49.
 9. Рекомендации по фармакологическому лечению болезни Паркинсона. Европейская федерация неврологических обществ и Европейская секция Общества двигательных расстройств (EFNS/MDS-ES), журнал *European Journal of Neurology* (2013; 20: 5-15).
 10. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Журнал *Нервные болезни* 2004 № 4.
 11. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона // *Российский медицинский журнал*. – 2004. – Т.12, № 10.– стр.604–608.

ТҮЙІНДЕМЕ

В.К. Ахметжанов, Ч.С. Шашкин (м.ф.к.), Б.Д. Джамантаева (м.ф.к.)

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы

ПАРКИНСОН АУРУЫ. ЭКСТРАПИРАМИДАЛЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ПАТОФИЗИОЛОГИЯСЫ. ПАРКИНСОНИЗМНІҢ ДАМУ СЕБЕПТЕРІНІҢ ЖӘНЕ ПАТОГЕНЕЗІНІҢ ЗАМАНАУИ КӨРСЕТКІШТЕРІ

Қазіргі уақытта Паркинсон ауруының себептері және нейродегенерациялық патогенетикалық факторларының дамуы толығымен анық емес. Мақалада Паркинсон ауруының заманауи этиологиясы және патогенезі көрсетілген. Аурудың әр түрлі даму факторлары, өзара әсерлесуі және допаминергиялық нейрондардың өлу механизмі көрсетілген. Осы патологияның тұқым қуалаушылық

факторларын зерттеуге ерекше назар аударылған. Паркинсон ауруында нейрональды ақуыздардың конформациясының өзгерістерінің қазіргі заманғы жетекші өзгерістері ұсынылған.

Негізгі сөздер: Паркинсон ауруы, Паркинсон ауруының этиологиясы мен патогенезі, конформация аурулары, альфа-синуклеин.

SUMMARY

V.K. Akhmetzhanov, Ch.S. Shashkin (Ph.D.), B.D. Jamantaeva (Ph.D.).

JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Republic of Kazakhstan

PARKINSON'S DISEASE. PATHOPHYSIOLOGY OF EXTRAPYRAMIDAL SYSTEM. MODERN CONCEPTS OF THE CAUSES AND PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

At present, the causes and pathogenetic factors of neurodegeneration in Parkinson's disease (PD) are not entirely clear. The article presents an overview of modern ideas about the etiology and pathogenesis of PD. The role of various factors in the development of this disease, the interaction and the sequence of the mechanisms of the pathogenesis of the death

of dopaminergic neurons. Special attention is given to research in the study of genetic factors with this pathology. Presents modern views on the leading role of conformation changes of neuronal proteins in the pathogenesis of PD.

Key words: Parkinson's disease, the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease, conformational diseases, alpha-synuclein.