

Министерство образования и науки Республики Казахстан
Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби
Факультет биологии и биотехнологии
Кафедра молекулярной биологии и генетики

Болезнь Паркинсона

Составитель – доц. , к.б.н. Бияшева З.М.

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона – заболевание головного мозга, медленно прогрессирующее хроническое нейродегенеративное неврологическое заболевание, которое затрудняет двигательную активность и вызывает психические нарушения, расстройства сна, боли и другие проблемы со здоровьем.

Существуют истинный паркинсонизм, который и называется «болезнь Паркинсона» и синдром паркинсонизма, возникающий при некоторых патологиях ЦНС, к примеру, при ЧМТ.

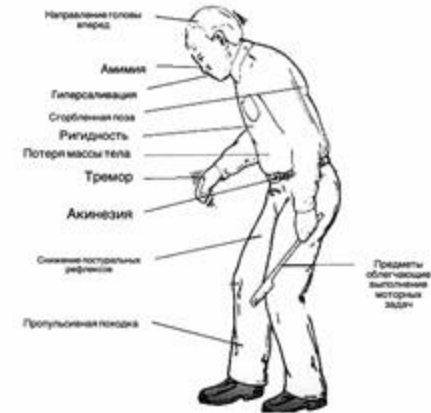
Синдром Паркинсонизма (паркинсонизм) — это патологическое состояние, проявляющееся скованностью в движениях, самопроизвольным дрожанием головы и конечностей, не проходящим мышечным гипертонусом.



История изучения

Со времени первого описания болезни Паркинсона (БП) прошло более 200 лет. В 1817 г. английский хирург и естествоиспытатель Джеймс Паркинсон в своей работе «Эссе о дрожательном параличе» описал 6 случаев данной болезни, сумев выделить ведущие ее симптомы в виде дрожания, наклона туловища вперед и семенящей походки.

- У. Говерс, С. Вильсон, В. Эрб и Ж. Шарко в 1868—1881 гг выделили болезнь Паркинсона как самостоятельное заболевание
- Э. Бриссо в конце XIX столетия предположил, что за развитие заболевания ответственны субталамическое ядро и ножки мозга
- В 1912 году Фредерик Леви обнаружил специфические клеточные включения в клетках ствола мозга, характерные для болезни Паркинсона, впоследствии названные тельцами Леви.
- В 1919 году К. Н. Третьяков определил, что основные патологические изменения при заболевании возникают в чёрной субстанции.
- Биохимические изменения, которые лежат в основе заболевания, стали изучать в 1950-х годах. А.Карлссон - исследования нейротрансмиттера дофамина, играющего важную роль в развитии заболевания (2000г)



Этиология

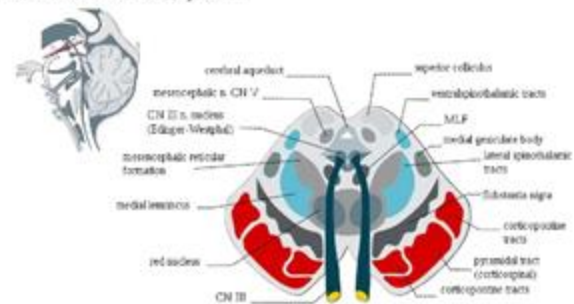
В нейронах здорового человека синтезируется дофамин — особый гормон, который отвечает за передачу нервных импульсов к зонам головного мозга для контроля движения тела. Клетки сосредоточены в определённом отделе — чёрной субстанции.

Достаточная выработка дофаминов обеспечивает плавные, чёткие движения, хорошую координацию.

Когда нейроны отмирают, выработка гормона снижается. Гибель 60–80% функциональных клеток вызывает угнетение отделов головного мозга, проявляются первые симптомы болезни Паркинсона.

составная часть экстрапирамидной системы, находящаяся в области *четверохолмия среднего мозга*.
Играет важную роль в регуляции моторной функции, тонуса мышц, осуществлении статокINETической функции участием во многих вегетативных функциях: дыхании, сердечной деятельности, тонусе кровеносных сосудов.

Отвечает за обеспечение синтеза дофамина.



Причины болезни Паркинсона

1. Наследственная предрасположенность
2. Долгое проживание в районе с плохой экологией
3. Естественное старение организма и отмирание нейронов. Более 80% случаев болезни Паркинсона развивается в пожилом возрасте без явных предпосылок. В группе риска люди старше 65 лет.
4. Лекарственная интоксикация
5. Патологии мозга. У двоих из десяти пациентов болезнь Паркинсона развивается как осложнение после инсульта, черепно-мозговой травмы и т. д. Известен также опухолевый тип патологии. Рост новообразования вызывает компрессию тканей головного мозга и постепенное отмирание нейронов. После удаления опухоли симптомы могут исчезнуть полностью или частично.
6. Воздействие вредных производственных факторов

Симптомы болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона вызывает нарушения двигательной функции, в том числе: замедленность движений; тремор; непроизвольные движения; ригидность; проблемы при ходьбе; нарушение равновесия.

Симптомы, не связанные с двигательной функцией: когнитивные нарушения; психические расстройства; деменция; расстройства сна; боль; нарушения чувствительности.

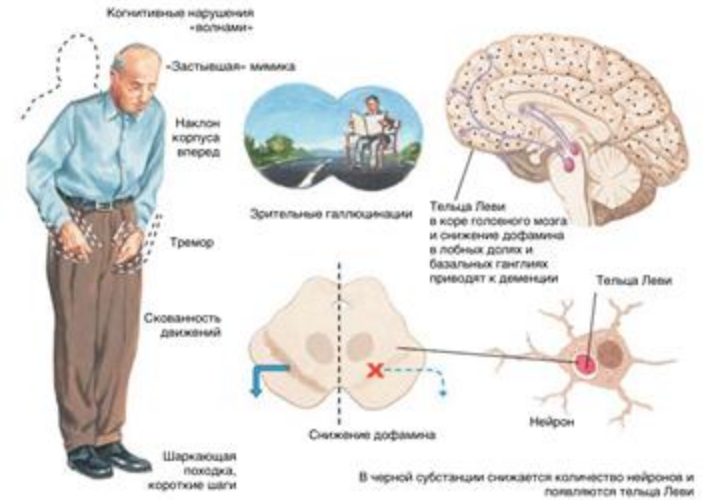


Формы болезни Паркинсона

1. Акинетико-ригидная. Преобладают симптомы, вызванные повышением мышечного тонуса, вплоть до полной обездвиженности.
2. Дрожательная. Сильно выраженный тремор конечностей и нижней челюсти.
3. Смешанная. Заболевание начинается с тремора рук, позднее появляются нарушения в движениях.

Диагностика болезни Паркинсона

1. Сбор анамнеза. Имеет значение образ жизни пациента, его наследственность, наличие сопутствующих заболеваний и провоцирующих факторов
2. Осмотр. Невролог проводит простые манипуляции, которые уже на первом приёме позволяют оценить степень нарушения.
3. ПЭТ-сканирование. Метод позволяет определить снижение уровня дофамина в головном мозге.
4. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ). По результатам обследования специалист может сказать, в каком участке головного мозга протекает патологический процесс.
5. Ультразвуковая диагностика сосудов шеи. Обследование необходимо для исключения последствий ишемических атак и инсультов.



В XXI веке БП стала вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием в мире после болезни Альцгеймера.

Частота распространения данного заболевания аналогична по всему миру и составляет в среднем 1% среди лиц старше 65 лет и 4% среди лиц старше 85 лет.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность БП в среднем по миру колеблется от 72 до 258,8 на 100 тысяч населения.

- По результатам эпидемиологических исследований по данной нозологии в Казахстане на 2014 год выявлено 62 случая на 100 тысяч населения.
- В Казахстане на сегодняшний день зарегистрировано около 23 тысяч пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и двигательными расстройствами (ДР). Каждые год количество увеличивается на 1200 выявленных случаев (2018 г.)

- Заболевание характеризуется отмиранием дофаминовых нейронов в черной субстанции, однако с прогрессированием состояния в процесс нейродегенерации постепенно вовлекаются все отделы головного мозга.
- Каждые десять лет человек теряет 8% дофаминовых клеток. И когда их остается только 20%, начинаются расстройства, характерные для болезни Паркинсона.
- Другой важной патоморфологической характеристикой болезни Паркинсона является внутри-нейрональные белковые отложения, которые называются тельцами Леви и представляют собой отложения альфа-синуклеина и других нейрональных белков.

Исторически болезнь Паркинсона рассматривалась как спорадическое заболевание, однако на сегодняшний день доказано, что до 15% случаев развиваются в связи с различными генетическими aberrациями.

Генетическая основа болезни Паркинсона

Формы БП могут иметь аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип наследования

Мутации в генах **SNCA, LRRK2, UCHL1, HTRA2** и **GIGYF2** вызывают БП с аутосомно-доминантной формой наследования.

Аутосомно-рецессивные формы заболевания развиваются при наличии мутаций в генах **PINK1, DJ-1, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7**.

Наиболее часто к развитию заболевания приводят мутации в генах SNCA, LRRK2, PRKN

Название локуса	Название гена	Название белкового продукта	Локализация	Генетические нарушения	Тип наследования	Возраст дебюта заболевания	Клинические проявления
Локусы и гены, ассоциированные с БП							
PARK1/ PARK 4	<u>SNCA</u>	α-синуклеин	4q21	Миссенс-мутации, дупликации, триплеккации	АД	Миссенс-мутации – 30-60 лет, дупликации – 30-40 лет, триплеккации – 40-50-60 лет	Миссенс-мутации – тяжелая форма БП
PARK 2	<u>PRKN</u>	паркин	6q26 (6q25.2 – q27)	Миссенс-мутации, делеции, инсерции, перестройки, дупликации	АД	10-30 лет	Гомозиготные или компаундные гетерозиготные фенотипы PARK2, сходны с идиопатической формой БП с ранним дебютом
PARK 6	<u>PINK1</u>	PINK1-индуцируемая предшлагаемая кинеза I	1p36.12	Миссенс-мутации (G309D), nonsense-мутации (W437X)	АД	20-30 лет	Часто присутствуют атипичные признаки, такие как зрачковая дистония, нарушения сна, паркинзидальные расстройства
PARK7	<u>DJ1</u>	DJ1	1p36.23	L166P, M26L, D149A, E64D	АД	20-40 лет	Атипичные проявления: дополнительные патологические признаки, такие как нарушения сна, паркинзидальные расстройства
PARK8	<u>LRRK2</u>	лекарин	12p12	40 миссенс- и nonsense-мутаций: R11441C, R 1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, I2020T	АД	30-50 лет	Сходство с идиопатической БП. Дополнительные патологии: быстрое развитие близости, патология языка, деградация черной субстанции без образования тела

PARK9	<u>ATP13A2</u>	АТФазы типа 13A2	1p36	Миссенс-мутации: G594R, T12M, G533R	АД	10-22 лет	Сходство с идиопатической БП
Дополнительные локусы и гены БП							
PARK3	Не идентифицирован		2p13		-	АД	-
PARK5	<u>UCHL-1</u>	Убиквитин-карбокси-терминальная эстераза L1	4p14		-	АД	-
PARK10	Не идентифицирован		1p32		-	-	-
PARK11	<u>GUFY2</u>	GUFY2, или мидофузин-1 с белком GYF2	2q36 – q37		-	АД	-
PARK12	Не идентифицирован		Xq21-q25		X-сцепленный	-	-
PARK13	<u>HTRA2</u>	HTRA-серповая петля 2	2p13		-	АД	-
PARK14	<u>PLGNG6</u>	Фосфолипаза A2, группа VI	22q13.1		-	АД	Первые десять лет
PARK15	<u>FBN1</u>	F-белок 7	22q12-q13		-	АД	15-17 лет
PARK17	<u>FPS1</u>	Вакуолярный белок, сортирующий генокоде 35	16q12		-	АД	40-50 лет
	<u>GAK</u>	Циклин G-ассоциированная киназа	4p16		-	-	-
PARK16	<u>RAB7L1</u>	Варродский белок Rab-7L1	1q32		-	-	-
	<u>NUCKS1</u>	Ядерная катеновая киназа и субстрат 1-циклин-зависимая			-	-	-

Наиболее часто к развитию заболевания приводят мутации в генах SNCA, LRRK2, PRKN.

Преобладают формы БП аутосомно-доминантного типа наследования

		киназа				
PARK18	<u>HLA-DRA</u>	Главный комплекс гистосовместимости класса II, DR-альфа	6p21.3	-	-	-

Таблица 1. Локусы и гены, ассоциированные с Болезнью Паркинсона

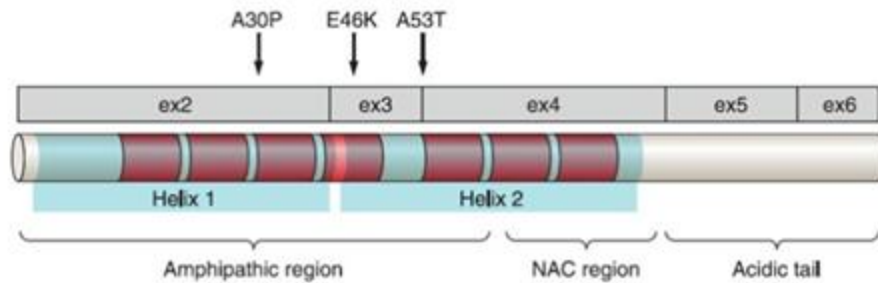
Ген SNCA (synuclein alpha) кодирует **α -синуклеин** — белок, в больших концентрациях обнаруживаемый в нейронах, который является основным компонентом телец Леви. Данный белок участвует в направленном транспорте веществ в везикулах и выделении нейромедиаторов в синапс.

Нарушение процессинга данного белка является центральным звеном молекулярного **патогенетического каскада**, ведущего к накоплению в клетке нерастворимых белковых комплексов и прогрессирующей гибели нейронов при БП.

Ген SNCA, локусы PARK1/PARK4, белок α-синуклеин
Локализация: хромосома 4q21
Мутации: точечные мутации и мультипликации (дупликации и трипликации).
Тип наследования: аутосомно-доминантный
Примеры точечных миссенс-мутаций: Мутация A53T (p.Ala53Thr, c.209G<A), A30P, E46K

Точковые мутации

 KTKEGV repeats



**Геномные
дупликации
и трипликации**



Рис.1 Первый ген болезни Паркинсона SNCA

Ген LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) кодирует белок **дардарин**. Дардарин принимает участие в процессинге белков и везикулярном транспорте, в росте и ветвлении аксонов, а также в функционировании аппарата Гольджи, лизосом и митохондрий.

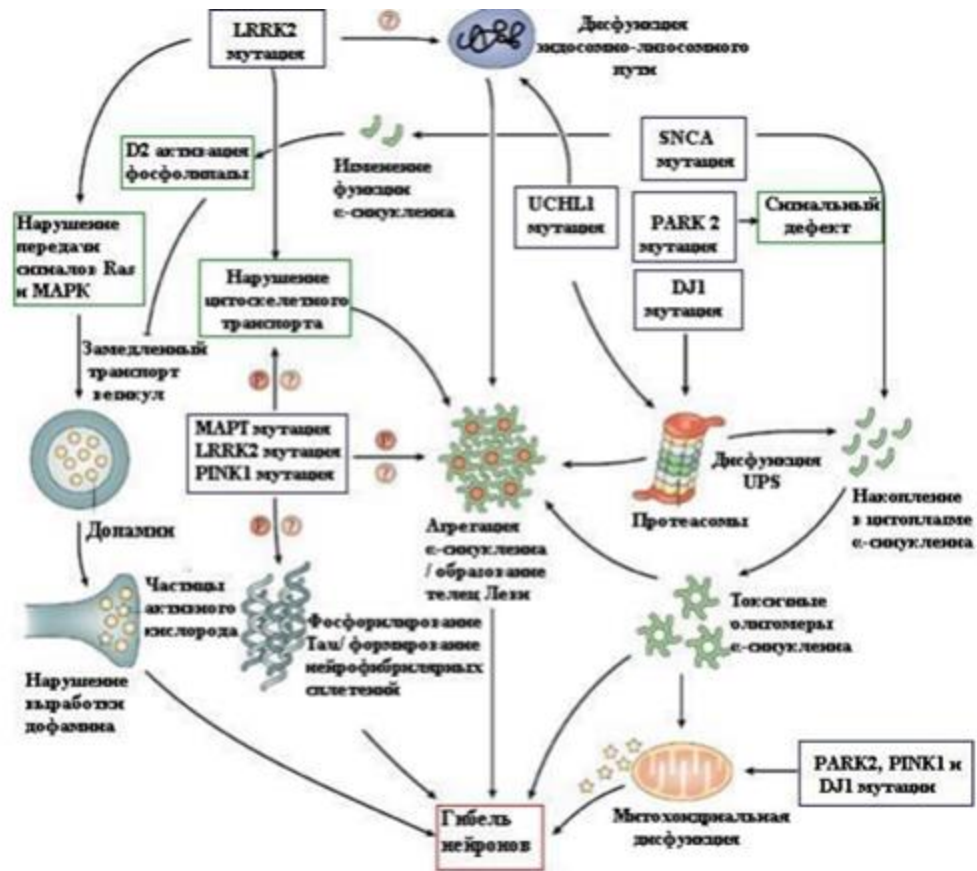
В случае мутации происходит патологическое усиление киназной активности дардарина, нарушение регуляции и митохондриальные аномалии.

Ген LRRK2, локус PARK8, белок дардарин
Локализация: хромосома 12p12
Мутации: точечные мутации
Тип наследования: аутосомно-доминантный
Примеры точечных миссенс-мутаций: мутация G2019S (замена глицина на серин в позиции 2019), R1441 (c.4321 C>G) (c.4321 C>T), Y1699C (c.5096 A>G)

Мутации гена PRKN (parkin)- ген PRKN кодирует белок **паркин**, локализованный в подкорковых ядрах головного мозга. Наибольшая концентрация паркина обнаружена в клетках черной субстанции (структура, ответственная за синтез дофамина). Паркин обладает свойствами фермента убиквитинлигазы и играет ключевую роль в уничтожении аномальных белков.

Мутации в гене паркина ведут к нарушению функций данного фермента в черной субстанции, что сопровождается накоплением аномальных белковых субстратов в клетке, индукцией апоптоза и гибелью нейронов.

Ген PRKN, локус PARK2, белок паркин
Локализация: хромосома 6q26
Мутации: точечные мутации, делеции, инсерции, перестройки, дупликации
Тип наследования: аутосомно-рецессивный
Примеры точечных миссенс-мутаций: делеции отдельных экзонов, точковые мутации гена PRKN, ведущими к сдвигу рамки считывания (del202-203AG) или нарушению сплайсинга (IVS1+1G/A)



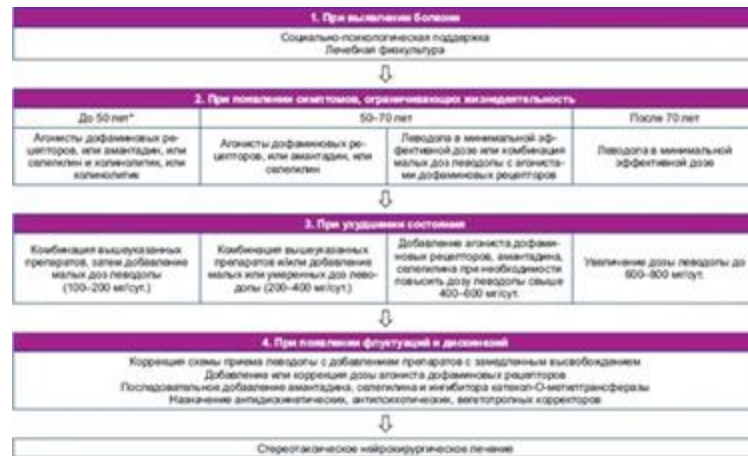
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Genetics

Рис.1 Молекулярно-генетические механизмы дегенерации нейронов при БП

Лечение болезни Паркинсона

Медикаментозное лечение направлено на восстановление баланса дофамина в центральной нервной системе. Используются следующие препараты: леводопа и ее аналоги: служат основой для выработки дофамина; агонисты дофаминовых рецепторов: стимулируют рецепторы аналогично природному нейромедиатору и снижают выраженности симптоматики; Существуют комбинированные средства, сочетающие несколько действующих веществ для максимально быстрого эффекта.

Немедикаментозное лечение: физиотерапия, ЛФК и массаж. Физиотерапия используется для активации процессов метаболизма и усиления кровотока в головном мозге. Массаж и ЛФК направлены на улучшение двигательной активности. Интенсивное разминание мускулатуры и пассивная гимнастика снижает ригидность мышц и обладает общеукрепляющим действием.



Алгоритм лечения болезни Паркинсона
Примечание: * — начало лечения средствами, содержащими леводопу, следует по возможности отсрочить.

Деятельность ВОЗ + ЦУР (цели устойчивого развития)



В мае 2022 г. Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Межсекторальный глобальный план действий по борьбе с эпилепсией и другими неврологическими расстройствами на 2022–2031 гг.

План действий: повысить политическую приоритетность проблемы и укрепить качество управления, обеспечить эффективное, своевременное и оперативное оказание услуг в области диагностики, лечения и ухода; осуществлять стратегии в области укрепления здоровья и профилактики, содействовать научным исследованиям, стимулировать инновации и укреплять информационные системы.

Люди, осуществляющие уход за больными деменцией, могут воспользоваться теоретико-практической учебной программой ВОЗ iSupport: наглядные плакаты и краткий видеоматериал для быстрого ознакомления с основной информацией об уходе за больными.

Цель 3: обеспечение
здорового образа жизни и
содействие благополучию
для всех в любом
возрасте

Список использованной литературы:

1. https://docviewer.yandex.kz/view/0/?page=3&*=%B%2FdXNgn3KP%2FVVZmd5uiwusIjq0B7InVybCI6Imh0dHBzOi8vYmlvdGVjaGxpbnsub3JnL2luZGV4LnBocC9qb3VybmlsL2FydGlibGUVzG93bmxxvYWQvMTQ5LzE0Ni81NjllLjJ0aXRzZSI6IjU2MiiLm5vaWZyYWIjP0cnVILCJ1aWQioiIiwliwidHMioiE2OTcWODQwMTQ5MDEsInl1IjoiajA3OTEyNTg3MjYxNjZOTAzMiIsInNlcnBOYXJhbXMiOiJ0bT0xNjk3MDg0MDEwJnRsZDIreiZsYW5nPXJlJm5hbWU9NTYyJnRleHQ9JUQwJUIxJUQwJUIJFJUQwJUJCJUQwJUI1JUQwJUI3JUQwJUJEJUQwJThDKyVEMCVCRiVEMCVCMCVEMSU4MCVEMCVCSVEMCVCOVEMCVCRVEMSV4MSVEMCVCRSVEMCVCRCVEMCVCMCsIRDAIQjMIRDAIQjURDAIQkQrU0NOQSZ1cmw9aHR0cHMIM0EvL2Jpb3RIY2hsaW5rLm9yZy9pbmRleC5waHAvam9lcm5hbC9hcnRyY2xIL2Rvd25sb2FkLzE0OS8xNDYvNTYyJmxyPTE2MiZtaWlIPXBkZiZsMTBuPjJlJnNpZ249MjMxMGI1MmU5NDZlOTdjOTUzZjhhZDIyODFjZTM4YjUma2V5bm89MCJ9&lang=ru
2. <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/viewFile/705/637>
3. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease#:~:text=Болезнь%20Паркинсона%20-%20заболевание%20головного%20мозга,тенденцию%20усиливаться%20с%20течением%20времени.>
4. <https://7010303.ru/zabolevaniya/bolezni-parkinsona/>
5. <https://www.mos-clinics.ru/diseases/bolezni-parkinsona/>
6. <https://mymedex.ru/news/bolezni-parkinsona-simptomy-stadii-terapiya.html>
7. <https://invitro.kz/analizes/for-doctors/esik/963/20938/>
8. [https://www.invitro.ru/moscow/library/bolezni/27534/#:~:text=Специфических%20лабораторных%20маркеров%20болезни%20Паркинсона,креатинкиназа%20\(креатинфосфокиназа%20с%20КФК\).](https://www.invitro.ru/moscow/library/bolezni/27534/#:~:text=Специфических%20лабораторных%20маркеров%20болезни%20Паркинсона,креатинкиназа%20(креатинфосфокиназа%20с%20КФК).)
9. <https://helix.ru/kb/item/42-093>
10. <https://gemotest.ru/moskva/catalog/genetika/nasledstvennye-zabolevaniya/bolezni-parkinsona/genodiagnostika-nasledstvennykh-form-bolezni-parkinsona/#:~:text=Примерно%20в%2020%25%20случаев%20болезнь,клеток%20черной%20субстанции%20головного%20мозга.>
11. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psixiatrii-im-s-s-korsakova/2018/8/1199772982018081109?lang=ru>
12. https://ru.m.wikipedia.org/wiki/Болезнь_Паркинсона
13. <https://link.springer.com/article/10.1134/S0006297923030100>
14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146514/>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8304082/>
16. https://www.genokarta.ru/disease/Bolezni_Parkinsona