

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования

"Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом реабилитации ПО

РЕФЕРАТ

Тема: Болезнь Паркинсона

Выполнила:
Врач ординатор 2года каф нервных болезней
Зенкова М.А.

Болезнь Паркинсона (паркинсонизм) — хроническое нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся прогрессирующим разрушением и гибелью дофаминовых нейронов в ЦНС. Болезнь Паркинсона

была известна и ранее под названием «дрожательный паралич», но подробно и полно её впервые описал в 1817 году Джеймс Паркинсон в своей книге «Эссе о дрожательном параличе». По имени первоописателя эта болезнь и была впоследствии названа болезнью Паркинсона.

Это синдром прогрессирующего поражения центральной нервной системы (экстрапирамидной системы), проявляющийся снижением общей двигательной активности, замедленностью движений (брадикинией) , дрожанием , повышением мышечного тонуса, тремором , ригидностью и гипокинезией, акинезией , тремор покоя и постуральной неустойчивостью в различных сочетаниях, а также нарушениями походки и нарушениями позы . Обычно связан с поражением базальных ганглиев или их связей с моторными зонами коры . Паркинсонизм у пожилых встречается часто. Исследования показали, что в возрасте 65-74 лет паркинсонизм встречается у 15% лиц, а в возрасте старше 85 лет - более чем у 50%.

Формы паркинсонизма

Гетерогенную группу болезней Паркинсона нозологически подразделяют на первичный (идиопатический, генуинный паркинсонизм, дрожательный паралич, *paralysis agitans*) и вторичный (симптоматический) паркинсонизм. К вторичному паркинсонизму относят заболевания головного мозга, при которых обнаруживается паркинсонический синдром: постэнцефалитический, атеросклеротический, лекарственный, токсический.

В последние годы в связи с развитием молекулярной генетики в медицинскую терминологию введены понятия спорадический, моногенный, семейный паркинсонизм.

Классическая триада основных симптомов болезней Паркинсона включает ригидность скелетной мускулатуры, гипокинезию и тремор "покоя" конечностей, головы и нижней челюсти. В современной неврологии в качестве четвертого характерного симптома фигурируют постуральные

нарушения.

При идиопатической форме паркинсонизма патоморфологические нарушения обусловлены появлением в цитоплазме нейронов эозинофильных включений - телец Леви, диффузно распределенных в черной субстанции (*substantia nigra*) среднего мозга, гипоталамусе, гиппокампе, подкорковых ганглиях. Регистрируется повреждение нигральных дофаминергических нейронов, ведущее к резкому снижению концентрации дофамина в полосатом теле, следствием чего является изменение функционального состояния структуры стриопаллидарного комплекса. Принято считать, что присутствие телец Леви одновременно с гибелью нейронов черной субстанции является патоморфологической характеристикой, отличающей идиопатическую форму болезни Паркинсона от других нейродегенеративных заболеваний.

К настоящему времени выдвинуто несколько гипотез для объяснения причин болезней Паркинсона (митохондриальная теория; гипотеза, связанная с накоплением железа, свободных радикалов, нейротоксинов, агрессивным действием вирусных инфекций; теория генетической предрасположенности). Вероятнее всего несколько механизмов одновременно или поэтапно могут вести к формированию риска заболевания.

Основная часть случаев болезни Паркинсона, за исключением моногенных наследственных форм, относится к категории мультифакториальных нейро-дегенеративных заболеваний и является результатом взаимодействия генетических и средовых факторов.

Этиология

Этиология паркинсонизма до настоящего времени остаётся не полностью выясненной.

Однако, по-видимому, в развитии болезни Паркинсона играет роль генетическая предрасположенность, а также воздействие различных нейротоксинов, образующихся в самих дофаминовых нейронах, в частности, МФТП (англ. МРТР) и свободных радикалов, приводящее к повреждению дофаминовых нейронов, истощению в них запасов дофамина, нарушению их трофики и в конечном итоге гибели нейронов.

Болезнь Паркинсона относят к дегенеративным заболеваниям головного мозга с наследственной предрасположенностью, основными проявлениями которого являются нарушение контроля за своими движениями, замедленность и скованность при ходьбе, дрожание рук, ног и подбородка. Болезнь Паркинсона – это одно из самых частых заболеваний среди пожилых людей. А отдельные признаки паркинсонизма всё чётче вырисовываются даже у здорового человека по мере его естественного старения. Болезнь Паркинсона возникает чаще всего в возрасте 50-65 лет и длительно неуклонно прогрессирует. Мужчины и женщины страдают с одинаковой частотой. Распространенность болезни Паркинсона среди населения в целом составляет 1-2 на 1000, а среди лиц старше 65 лет - 1:100.

Различают первичный и вторичный паркинсонизм. Первичный паркинсонизм – это собственно болезнь Паркинсона, вызванная наследственными факторами и составляющая 80% от всех проявлений паркинсонизма. Вторичный паркинсонизм (или синдром Паркинсона) проявляется не сам по себе, а на фоне различных заболеваний и патологических состояний.

Разрушение дофаминовых нейронов в области чёрной субстанции, а также нарушение метаболизма глутамата в стриатуме приводит к развитию характерных для болезни Паркинсона двигательных нарушений. Разрушение

дофаминовых нейронов в области «дофаминового пути удовольствия» (dopamine pleasure pathway) в лимбической системе, в частности в ventral tegmental area (en:VTA), приводит к постепенному снижению мотивации, энергии больных, к снижению способности испытывать положительные эмоции (ангедония) и в конечном счёте к развитию хронической депрессии. Разрушение дофаминовых нейронов лобных долей коры приводит к развитию интеллектуальных нарушений: снижению памяти, уменьшению интеллектуальной продуктивности, обучаемости и в конечном счёте к картине органического слабоумия (деменции).

В поздних стадиях болезни Паркинсона нередко присоединяется органический психоз с галлюцинаторно-параноидными проявлениями или хронический делирий (дезориентация во времени и месте, спутанность, галлюцинации, бред). Болезнь Паркинсона развивается в результате гибели клеток компактной части черной субстанции и голубоватого места. Кроме того, погибают нейроны бледного шара и скорлупы. В нейронах базальных ядер, ствола мозга, спинного мозга и симпатических ганглиев обнаруживают эозинофильные включения (тельца Леви). Они отсутствуют при других заболеваниях, сопровождающихся паркинсонизмом.

Медиальный бледный шар и сетчатая часть черной субстанции оказывают тормозящее действие на ядра таламуса, от которых идет возбуждающая импульсация к моторной коре; стриатум (хвостатое ядро и скорлупа) модулирует это тормозящее действие. Это осуществляется с помощью прямого моносинаптического тормозного пути от стриатума к медиальному бледному шару и сетчатой части черной субстанции, а также непрямого пути тормозного пути, идущего от стриатума к данным структурам через латеральный бледный шар и субталамическое ядро; этот не прямой путь в конечном счете растормаживает медиальный бледный шар и сетчатую часть черной субстанции. Таким образом, активация прямого пути ведет к возбуждению моторной коры, а непрямого - наоборот. Отростки дофаминергических нейронов компактной части черной

субстанции направляются к стриатуму, оказывая возбуждающее влияние на прямой путь (через D1-рецепторы) и тормозящее - на непрямой (через D2-рецепторы). При болезни Паркинсона дофаминергические нейроны черной субстанции погибают. В результате снижается активность прямого пути и повышается - непрямого. Следовательно, уменьшаются возбуждающие влияния таламуса на моторную кору.

При болезни Паркинсона уменьшается содержание и других медиаторов, в частности норадреналина. Клинические проявления этих изменений неизвестны. Предполагают, что их следствием бывает депрессия.

Болезнь обычно начинается с малых признаков двигательных нарушений: с мелкого тремора, напоминающего катание пилюль, гипертонуса мышц, брадикинезии (замедленные, затруднённые движения) и гипокинезии (уменьшение двигательной активности), появления гнусавости и смазанности речи, скованности и неловкости в движениях, изменения походки (шаркающая, мелкие шажки), изменения почерка (мелкий дрожащий почерк).

Генетические и биохимические аспекты болезни Паркинсона

У многих больных, умерших от паркинсонизма, при вскрытии в черной субстанции обнаруживаются белковые скопления (они называются тельцами Леви по фамилии немецкого патологоанатома, открывшего их в 1912 г.). Аналогичные образования характерны также для болезни Альцгеймера и хореи Гентингтона. Являются ли эти кластеры причиной деструктивных изменений или, напротив, выполняют защитные функции, удерживая аномальные, токсичные для нейрона белки от распространения по всей клетке, - не совсем ясно. В любом случае большинство ученых сходятся на том, что выяснение причины кластеризации белков поможет раскрыть тайну болезни Паркинсона.

Центральное место во всей этой истории занимают два

внутриклеточных процесса: пространственная упаковка белков и их элиминация. Белки синтезируются в клетке в виде полимерной цепочки из аминокислот, соединяющихся друг с другом в соответствии с инструкциями, записанными в генах. По завершении синтеза белковая молекула сворачивается в компактную трехмерную глобулу при участии особых молекул - шаперонов. Эти же молекулы вновь упаковывают белки, утратившие должную конфигурацию. Если по тем или иным причинам шаперонная система выходит из строя, то неправильным образом уложенные белки становятся мишенью для так называемой убиквитин-протеасомной системы. Сначала к белковой молекуле с аномальной конформацией присоединяется небольшой белок убиквитин (процесс называется убиквитинилированием). Вслед за первой убиквитиновой "бусиной" присоединяется вторая - и так до тех пор, пока на конце обреченной на гибель белковой молекулы не образуется цепочка (своеобразная "черная метка"). Она служит сигналом для протеасомы ("мусорщика" нервной клетки) к расщеплению аномального белка на составляющие его аминокислоты. В 2004 г. за исследование этой системы были удостоены Нобелевской премии по химии Авраам Гершко (Avram Hershko) и Аарон Цихановер (Aaron Ciechanover) из Института "Технион" в Израиле, а также американский биохимик Ирвин Роуз (Irwin Rose) из Калифорнийского университета.

За последние несколько лет стало более или менее ясно, что болезнь Паркинсона развивается в результате нарушений в работе шаперонной и убиквитин-протеасомной систем. По-видимому, дело обстоит следующим образом. Какое-то повреждение в нейронах черной субстанции запускает целый каскад реакций, приводящих к появлению большого количества неправильно упакованных белков. Они образуют кластеры, что вначале даже дает некоторые преимущества клетке, поскольку аномальные белки держатся вместе, а не распространяются по ней, вызывая повреждения. Затем в дело вступают шапероны, приводящие белки в норму, а те из них, которые

исправить не удастся, расщепляются убиквитин-протеасомной системой. Когда аномальных белков становится слишком много, клеточная "очистительная машина" перестает справляться с работой, шаперонов не хватает, токсичные белки накапливаются, и в конце концов нейроны погибают. Эта гипотеза хороша тем, что, по мнению ученых, объясняет природу обеих форм болезни Паркинсона. Предполагается, что 95% больных страдают вторичным паркинсонизмом, возникающим в результате сложных взаимодействий между генетическими и средовыми факторами. Если человек с предрасположенностью к паркинсонизму попадает в неблагоприятные условия (например, длительное время находится в контакте с пестицидами), то нейроны черной субстанции страдают у него в большей степени, чем нейроны людей, не имеющих предрасположенности, и в них накапливается больше белков с аномальной конформацией. У 5% остальных больных паркинсонизмом в основе патологии лежат чисто генетические факторы (первичный паркинсонизм). Результаты исследований, проведенных за последние восемь лет, указывают на наличие связи между мутациями в геноме больных и образованием белков с аномальной конформацией или сбоем в работе защитных механизмов клетки. Это наиболее впечатляющее достижение в изучении природы болезни Паркинсона за многие годы.

В 1997 г. Михаэль Полимеропулос (Mihael H. Polymeropoulos) из Национальных институтов здоровья идентифицировал мутацию в гене, кодирующем белок под названием альфа-синуклеин, у членов итальянских и греческих семей, страдавших наследственной формой паркинсонизма.

Мутация наследовалась по аутосомно-доминантному типу, т.е. для возникновения болезни было достаточно одной мутантной копии гена (полученной от отца или матери). Мутация в гене альфа-синуклеина встречается крайне редко: доля несущих ее больных составляет лишь 1% от числа всех страдающих паркинсонизмом. Но сам факт обнаружения связи между наличием мутантного белка и болезнью Паркинсона вызвал большой интерес в научных кругах. Отчасти это было связано с тем, что в том же году

выяснилось, что альфа-синуклеин (не важно, мутантный или нормальный) относится к категории белков, способных к образованию кластеров. Отсюда напрашивается вывод: разобравшись, каким образом мутация приводит к паркинсонизму, можно раскрыть тайну образования телец Леви в дофаминпродуцирующих клетках черной субстанции при болезни Паркинсона.

В 1998 г. японские ученые Есикуни Мицуно (Yoshikuni Mizuno) из Университета Джунтендо и Нобуёси Шимицу (Nobuyoshi Shimizu) из Университета Кейо идентифицировали еще один ген - он кодирует белок паркин, мутация в котором приводит к наследственному паркинсонизму, но другого типа. Такая мутация обычно встречается у людей, заболевших в возрасте до 40 лет, и чем моложе пациент, тем выше вероятность, что в основе заболевания лежит мутация в гене паркина. Те, кто получают мутантные копии гена и от отца, и от матери, обязательно заболевают, но к группе риска относятся и люди, несущие лишь одну копию мутантного гена. Мутации в гене паркина встречаются чаще, чем в гене альфа-синуклеина, однако точные цифры неизвестны.

В молекуле паркина имеются несколько доменов, характерных и для многих других белков. Особый интерес представляют так называемые RING-домены; содержащие их белки участвуют в расщеплении других белков. Имеющиеся на сегодня данные позволяют предположить, что гибель нейронов при данной форме паркинсонизма происходит, в частности, вследствие нарушения убиквитинилирования - составного компонента системы удаления аномальных белков. В норме паркин присоединяет убиквитин к неправильно упакованным белкам, без этого белок не получает "черную метку" и не разрушается. Недавно обнаружили, что белок под названием BAG5, присутствующий в тельцах Леви, может связываться с паркином и блокировать его работу, результатом чего служит гибель дофаминергических нейронов.

Интересно, что у некоторых больных, несущих мутацию в гене

паркина, в нейронах черной субстанции отсутствуют тельца Леви. Это означает, что, пока происходит убиквитинилирование, белковые агрегаты не образуются. А отсюда, в свою очередь, следует, что, когда аномальные белки не держатся вместе, а распределяются по всей клетке, возникает хаос. Поскольку у людей с мутацией в гене паркина паркинсонизм развивается в молодом возрасте, можно предположить, что у них отсутствует защитный механизм, обеспечивающий кластеризацию токсичных белков.

В последнее время появились сообщения об идентификации целого ряда других генов, имеющих отношение к паркинсонизму. Так, в 2002 г. Винченцо Бонифати (Vincenzo Bonifati) из Медицинского центра Эразма в Роттердаме обнаружил мутацию в гене DJ-1 у членов нескольких голландских и итальянских семей. Как и мутация в гене паркина, она отвечает за возникновение аутосомно-рецессивной формы болезни Паркинсона. Выявлена также мутация в гене UCHL1 у больных, страдающих наследственной формой паркинсонизма. А недавно в журнале Science опубликована статья о мутации в гене PINK-1, следствием которой может стать нарушение метаболических процессов и гибель нейронов черной субстанции. Сообщается об идентификации еще одного гена подобного типа, LRRK2, или дардарина (что на языке басков, у которых этот ген обнаружен, означает "тремор"). К сожалению, вся цепочка событий от возникновения мутации до развития заболевания учеными пока не воссоздана.

Литература

1. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия», 1990 г.
2. Цыганенко, Жуков, Мясоедов, Завгородный - Клиническая биохимия, 2001
3. Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н. и др. «Биохимия», 2009 г.
4. Ленинджер А. «Основы биохимии», 1985 г.
5. Николаев А.Я. «Биологическая химия», 1989. г.
6. Мюррей Р. И др. «Биохимия человека», 1993 г.