



ЗАБОЛЕВАНИЕ ПАРКИНСОНА, БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ, И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Журакулова Муслимахон Сирожиддиновна

Ташкентский государственный медицинский университет

Аннотация. Заболевание Паркинсона – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основой которого является гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции и дефицит дофамина в нигростриарной системе. В развитии патологии важную роль играют накопление аномального а-синуклеина, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушение кальциевого гомеостаза и нейровоспаление. В статье кратко рассмотрены биохимические механизмы повреждения нейронов при болезни Паркинсона и обобщены основные фармакологические подходы к терапии: заместительная дофаминергическая терапия леводопой, применение агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов МАО-В и КОМТ, а также препаратов, влияющих на глутаматергическую передачу. Показана связь современных методов лечения с ключевыми звеньями патогенеза, что подчёркивает значение биохимического подхода для разработки новых нейропротективных стратегий.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; дофамин; а-синуклеин; митохондриальная дисфункция; леводопа; дофаминергическая терапия.

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний, уступающее по



частоте только болезни Альцгеймера. Поражение преимущественно дофаминергических нейронов *pars compacta substantiae nigrae* и формирование моторных симптомов (риgidность, брадикинезия, трепор покоя, постуральная нестабильность) сопровождаются широким спектром немоторных проявлений – когнитивными нарушениями, депрессией, нарушениями сна, вегетативной дисфункцией.

С точки зрения биохимии, БП представляет собой модель заболевания, где нарушения на уровне белков, митохондрий и систем клеточной защиты (антиоксидантной, аутофагии, протеасомы) напрямую приводят к гибели нейронов и дефициту медиатора. Понимание этих механизмов позволило разработать современные фармакологические подходы, однако до сих пор не существует терапии, способной радикально остановить или обратить нейродегенеративный процесс.

Биохимические механизмы развития болезни Паркинсона

1. Дофаминергическая система и нигростриарный путь

Дофамин синтезируется в дофаминергических нейронах из тирозина с участием тирозингидроксилазы и ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы. Основной моторный путь – нигростриарный, соединяющий *substantia nigra pars compacta* и полосатое тело. При БП происходит прогрессирующая гибель этих нейронов, что приводит к резкому снижению концентрации дофамина в стриатуме и дисбалансу прямого и непрямого путей базальных ганглиев.

2. α -Синуклеин и формирование телец Леви



Ключевым молекулярным маркёром БП являются тельца Леви – внутриклеточные включения, содержащие агрегированный α -синуклеин. Мисфолдинг и накопление α -синуклеина нарушают работу синапсов, митохондрий и лизосом, повышают чувствительность нейронов к стрессу и запускают каскады апоптоза.

Агрегаты α -синуклеина вмешиваются в митохондриальные функции, нарушают транспорт электронов, усиливают образование активных форм кислорода и повреждение митохондриальной ДНК, что дополнительно ускоряет нейродегенерацию.

3. Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс

Митохондриальная дисфункция считается одним из центральных звеньев патогенеза БП: снижается активность комплексов дыхательной цепи (особенно комплекса I), нарушается мембранный потенциал, ухудшается синтез АТФ. Это сопровождается накоплением активных форм кислорода, окислительным повреждением липидов, белков и нуклеиновых кислот, что особенно опасно для нейронов с высокой метаболической активностью.

4. Нарушения кальциевого гомеостаза и нейровоспаление

Дофаминергические нейроны чёрной субстанции характеризуются зависимостью от кальциевых каналов L-типа. Хроническая перегрузка Ca^{2+} повышает энергетические затраты и усиливает митохондриальный стресс. Параллельно активируются микроглия и астроциты, которые при хроническом воспалении выделяют провоспалительные цитокины и дополнительные свободные радикалы, усиливая повреждение нейронов.



Фармакотерапия БП преимущественно симптоматическая и направлена на компенсацию дефицита дофамина либо модуляцию связанных нейромедиаторных систем.

1. Леводопа и ингибиторы периферического декарбоксилирования

Леводопа (L-DOPA) – золотой стандарт лечения БП. Является предшественником дофамина, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и в ЦНС превращается в дофамин. Для снижения периферического метаболизма леводопу назначают в комбинации с ингибиторами ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы (карбидопа, бенсеразид), что повышает её доступность для мозга и уменьшает побочные эффекты (ортостатическая гипотензия, тошнота).

Со временем на фоне леводопы могут развиваться моторные флуктуации («on/off»-феномен) и дискинезии, что требует оптимизации схемы терапии.

2. Агонисты дофаминовых рецепторов

Агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол, ропинирол, ротиготин, апоморфин) прямо стимулируют D-рецепторы в стриатуме и могут использоваться как в ранних стадиях, так и в комбинации с леводопой для уменьшения её дозы и сглаживания флуктуаций. Они менее связаны с колебаниями уровня препарата в плазме, но чаще вызывают побочные эффекты, такие как сонливость, отёки, импульсивные расстройства.

3. Ингибиторы МАО-В и КОМТ

Ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В) – селегилин, разагилин, сафинамид – блокируют фермент, разрушающий дофамин, за счёт чего



увеличивают его уровень в синапсах. Они могут использоваться как в виде монотерапии на ранних стадиях, так и как добавка к леводопе для продления «он»-периода.

Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) – энтарапон, опикарон, толрапон – препятствуют периферическому метаболизму леводопы, увеличивая её концентрацию и длительность действия. Применяются только в комбинации с леводопой и ингибитором декарбоксилазы для уменьшения «off»-периодов.

4. Амантадин и влияние на глутаматергическую передачу

Амантадин обладает дофаминергическими и NMDA-антагонистическими свойствами. Он может уменьшать выраженность лекарственных дискинезий и оказывать умеренный антипаркинсонический эффект, особенно на поздних стадиях заболевания.

5. Другие и перспективные подходы

Антихолинергические средства (тригексифенидил и др.) используются ограниченно, преимущественно при выраженному трепоре у молодых пациентов, из-за риска когнитивных и периферических побочных эффектов. Рассматриваются экспериментальные подходы, направленные на модуляцию а-синуклеина, митохондриальной функции и нейровоспаления, а также генная терапия и нейротрофические факторы, однако они пока остаются на стадии исследований.

Заключение

Болезнь Паркинсона – пример патологии, где тесно переплетаются молекулярные, клеточные и системные биохимические нарушения.



Мисфолдинг α -синуклеина, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, нарушения кальциевого гомеостаза и хроническое нейровоспаление формируют основу прогрессирующей гибели дофаминергических нейронов. Современная фармакотерапия в основном направлена на компенсацию дефицита дофамина и модуляцию его метаболизма, что значительно улучшает качество жизни пациентов, но не останавливает нейродегенеративный процесс.

Дальнейшее развитие лечения болезни Паркинсона связано с поиском нейропротективных стратегий, способных воздействовать на ключевые биохимические механизмы заболевания, включая α -синуклеин-зависимые процессы, митохондриальную функцию и воспалительные пути. Комбинация глубокого биохимического понимания патогенеза и клинических исследований может привести к созданию патогенетически ориентированной терапии, задерживающей прогрессирование заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (ПРИМЕР)

1. Halli-Tierney A.D., Luker J., Carroll D. Parkinson Disease. Am Fam Physician. 2020;102(11):679–691.
2. Zahoor I., Shafi A., Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson’s Disease. In: Parkinson’s Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. NCBI Bookshelf, 2018.
3. Calabresi P. Alpha-synuclein in Parkinson’s disease and other synucleinopathies. Cell Death Dis. 2023.



Issue - 12(2025) / ISSN 2992-913X

Available at www.uznauka.uz

4. Gao X.Y. et al. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.*