

УДК 616.858.001-08(477)

ДОСЯГНЕННЯ У ВИВЧЕННІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА В УКРАЇНІ

М.Ю. Хольба¹, І.О. Погоріла², В.М. Грінкевич³

^{1,2,3}Національний Медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україні

Хвороба Паркінсона становить 70-80 % випадків синдрому паркінсонізму. Вона є найбільш частим нейродегенеративним захворюванням після хвороби Альцгеймера. Захворювання зустрічається повсюди. У світі налічується понад 4 млн хворих [10]. Частота захворювання на 100 тисяч населення коливається від 60 до 140 осіб. Питома вага людей хворих на ХП у людей старше 60 років становить 1 % [6], а у віковій групі старше 85 років від 2,6 % до 4 %. Частіше на хворобу Паркінсона хворіють люди похилого віку, але інколи люди хворіють в 20 років при ювенільній формі захворювання. Суттєвих расових відмінностей в структурі захворюваності не виявлено [7].

Згідно з офіційною статистикою МОЗ України на 01.01.2012 року в Україні зареєстровано 23076 хворих на хворобу Паркінсона, що становить 61,4 на 100 тис. населення. Близько 2450 людей захворюють на цю хворобу кожного року.

294 хворих було зареєстровано у Чернівецькій області, що становить 40,9 на 100 тис. населення. 1619 хворих у Вінницькій області, що становить 121,6 на 100 тис. населення. У Львівській – 1920 хворих, що становить 94,3 на 100 тис. населення. За різними даними захворюваність на хворобу Паркінсона у світі складає від 100 до 200 хворих на 100 тис. населення, що говорить про наближеність цих цифр до світових [10, 9].

Метою роботи є визначення причин хвороби і методів її лікування.

Досягнуто певного прогресу в розумінні молекулярних і біохімічних механізмів хвороби Паркінсона сучасною медициною, але істинна етіологія захворювання залишається невідомою. Вважається, що велике значення мають генетична схильність і фактори зовнішнього середовища. Взаємодія цих факторів ініціюють процеси дегенерації в нейронах стовбура головного мозку. На клітинному рівні цей процес виглядає як недостатність дихальних функцій мітохондрій, що проявляється як окисний стрес — основна причина апоптозу нейронів. Однак у патогенезі хвороби Паркінсона беруть участь й інші чинники, функції яких залишаються не розкритими досі.

Ін'єкція речовини 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропірідин (МФТП) викликає швидкий розвиток паркінсонізму за рахунок проходження МФТП через гематоенцефалічний бар'єр. Під дією MAO-B (Моноаміноксидаза-B) МФТП окислюється до 1-метил-4-фенілпірідіна (МФП +). МФП + проникає в мітохондрії та інгібує НАДН-убіхінон-оксидоредуктазу (комплекс I дихального ланцюга). МФТП хімічно подібний до деяких пестицидів (паракват, ротенон) і гербіцидів це дозволило припустити, що МФТП-подібні токсини в навколишньому середовищі сприяють розвитку хвороби Паркінсона [1, 2].

Існує окислювальна гіпотеза, яка припускає, що на розвиток та прогресування хвороби Паркінсона впливають [вільні радикали](#), які утворюються при окислювальному метаболізмі дофаміну. Вміст речовин, які можуть служити донором електронів, в чорній речовині збільшується, що сприяє утворенню вільних радикалів. Окислення дофаміну під дією MAO супроводжується утворенням [пероксиду водню](#), який може нейтралізуватися глутатіоном. Якщо глутатіон не зв'язує перекись водню, то відбувається накопичення гідроксильних радикалів, які вступають в реакцію з [ліпідами](#), викликаючи перекисне окислення ліпідів клітинних мембран і загибель клітин.

Ідентифіковано більше 15 генів, які викликають паркінсонізм. Найбільш вивченими генами, які мають провідне значення, є 6 генетичних варіантів:

1. PARK1 (SNCA (synuclein alpha)). Білок α -синуклеїн відіграє важливу роль в синаптичному везикулярному транспорті та зберіганні нейротрансмітерів. Мутації в гені α -синуклеїну (SNCA), що знаходиться в хромосомі 4q22.1, призводять до зміни в структурі білка, його накопичення в нейроні і агрегації з утворенням тілець Леві. Зараз α -синуклеїн розглядається в якості молекулярного маркера патології нейронів і модуляції процесів нейродегенерації паркінсонічного типу [3, 13].

2. PARK2 (PRKN). Повна назва гену: parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase. Мутації в гені PRKN, що знаходиться в хромосомі 6q26, є частою причиною раннього, в тому числі ювенільного, паркінсонізму (до 50% сімейних форм і близько 15% спорадичних випадків). Паркін є убіквітин-протеїнлігазою типу E3, що бере участь в убіквітинізації білків для їх розщеплення в протеасомному комплексі [3,13].

3. PARK6 (PINK1 (PTEN induced putative kinase 1)). Локалізація гена: хромосома 1p36.12. Білок гена PINK1 кодує серинзалежну або треонінзалежну протеїнкіназу і граєважливу роль в мітохондріальному біогенезі [12, 3, 13].

4. PARK7 (DJ-1). Локалізація гена: хромосома 1p36.23. Білок DJ-1 інгібує агрегацію α -синуклеїн, бо діє як молекулярний шаперон, який активується в окислювальному цитоплазматичному середовищі [11].

5. PARK8 (LRRK2 Leucine-rich repeat kinase 2). Ген, що знаходиться в хромосомі 12q12, пов'язаний з аутосомно-домінантною формою пенетрантність якого складає 40%. Відомо, що експресія мутантного гена LRRK2 призводить до апоптичної смерті клітини. Білковим продуктом гена LRRK2 є дардарін, його активація є наслідком домінантною мутації в гені LRRK2, що і призводить до розвитку нейродегенеративних змін [3, 13].

6. Ген GBA (glucosylceramidase beta). Локалізація гена: хромосома 1q22. GBA кодує лізосомальний фермент глюкоцереброзידази. Мутації в зазначеному гені можуть супроводжуватися розвитком класичної ХП, хвороби Гоша і деменцій з тільцями Леві [3,13].

При лікуванні хвороби Паркінсона застосовують синтетичний лівообертаючий діоксифенілаланін (скорочено L-дофа) [5], який значно активніший правообертаючого. Леводопа добре всмоктується при прийомі всередину. Більша частина препарату потрапляє в печінку і перетворюється на дофамін, який не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Для зменшення декарбоксілювання препарат рекомендують застосовувати з інгібіторами ДОФА-декарбоксілази (бенсеразід, карбідоба) [5].

В Україні для лікування хвороби Паркінсона застосовують препарати леводопи, але у зв'язку з наявністю побічних дій після 5-10 років від початку лікування, не розпочинають лікування з препаратів леводопи, а використовують інгібітори моноамінооксидази при легкому перебігу захворювання [10].

Висновок. Отже, хвороба Паркінсона – одна з головних проблем людства, яка потребує вирішення. Перші симптоми захворювання з'являються в 55-60 років. Істинні причини захворювання достовірно невідомі, але існує багато факторів, які спричинюють це захворювання. До таких факторів належать: присутність МФТП в навколишньому середовищі, вільні радикали, гени PARK1 (SNCA), PARK2 (PRKN), PARK6 (PINK1), PARK7 (DJ-1), PARK8 (LRRK2), ген GBA. Лікування симптоматичне з використанням дофамінергічних препаратів, інгібіторів моноамінооксидази і L-дофа з інгібіторами ДОФА-декарбоксілази (бенсеразід, карбідоба).

Література

1. Meredith G.E., Animal models of Parkinson's disease progression. Sonsalla P., Chesselet M.P. ActaNeuropathol. 2008; 115: 385-398.
2. Saiki S., Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. Sato S., Hattori N. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2012; 83: 430-436.
3. Davie CA (2008). "A review of Parkinson's disease". Br. Med. Bull. 86 (1): 109–27.
4. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology.

1967. 17 (5): 427–42.

5. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions, ed. (2006). "Symptomatic pharmacological therapy in Parkinson's disease. London: RoyalCollegeof Physicians. pp. 59–100.

6. Samii A., Parkinson's disease. Nutt J. G., Ransom B. // Lancet. — 2004. — Т. 363. — С. 1783—1793.

7. Яхно Н. Н., Болезни нервной системы. Штульман Д. Р. — М.: Медицина, 2001. — Т. 2. — С. 76-95.

8. http://www.ninds.nih.gov/disorders/parkinsons_disease/parkinsons_disease.htm

9. <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports.html>

10. <http://www.bsmu.edu.ua/uk/news/digest/1139-hvoroba-parkinsona-likuvanja>

11. <http://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0020362>

12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/65018>

13. <http://www.genenames.org>