

РОЛЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ ЛЕВОДОПОИНДУЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

**Саидвалиев Фаррух Саидакрамович, Профессор в Ташкентской
медицинской академии.**

**Пулатова Дилёра Рустамовна докторант в Ташкентская медицинская
академия.**

**"The Role of Serotonergic Mechanisms in the Development of Levodopa-
Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease"**

**Farrukh Saidakramovich Saidvaliev, Professor at Tashkent Medical
Academy.**

Dilyora Rustamovna Pulatova, PhD student at Tashkent Medical Academy.

Аннотация

Цель:

Изучить количественное содержание серотонина и дофамина в плазме крови больных с болезнью Паркинсона и провести клинико-лабораторное сопоставление их концентраций с моторными, тревожно-депрессивными, вегетативными и когнитивными симптомами заболевания.

Методы:

Проведено когортное исследование, включавшее 120 пациентов с болезнью Паркинсона, разделённых на группы по длительности заболевания и наличию леводопоиндуцированных дискинезий. Определение концентраций серотонина и дофамина в плазме крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Клиническая оценка проводилась с использованием шкалы UPDRS, HADS, MoCA и других специализированных инструментов.

Результаты:

Пациенты с длительным течением болезни демонстрировали значительное снижение уровня серотонина, что коррелировало с выраженностью ЛД, тревожно-депрессивных, вегетативных и когнитивных нарушений ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

Выводы:

Серотонинергическая дисфункция играет ключевую роль в патогенезе леводопоиндуцированных дискинезий при болезни Паркинсона. Полученные данные открывают перспективы для разработки новых терапевтических подходов, направленных на модуляцию серотонинергической системы для снижения выраженности немоторных симптомов.

Ключевые слова:

Болезнь Паркинсона, серотонин, дофамин, леводопа, лекарственные дискинезии, когнитивные нарушения, тревожно-депрессивные расстройства

Abstract**Objective:**

To investigate the quantitative levels of serotonin and dopamine in the blood plasma of patients with Parkinson's disease and to assess the clinical-laboratory correlation of their concentrations with motor, anxiety-depressive, autonomic, and cognitive symptoms.

Methods:

A cohort study was conducted involving 120 patients with Parkinson's disease, divided into groups based on disease duration and the presence of levodopa-induced dyskinesias (LID). Plasma serotonin and dopamine levels were measured using high-performance liquid chromatography (HPLC). Clinical assessment was performed using the UPDRS, HADS, MoCA, and other validated tools.

Results:

Patients with a longer disease duration demonstrated a significant reduction in plasma serotonin levels, which correlated with the severity of LID, anxiety-depressive symptoms, autonomic dysfunction, and cognitive impairment ($r = 0.41$, $p < 0.05$).

Conclusion:

Serotonergic dysfunction plays a crucial role in the pathogenesis of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. These findings highlight the potential for developing novel therapeutic strategies aimed at modulating the serotonergic system to alleviate non-motor symptoms.

Keywords:

Parkinson's disease, serotonin, dopamine, levodopa, drug-induced dyskinesias, cognitive impairment, anxiety-depressive disorders

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей утратой дофаминергических нейронов в черной субстанции мозга. Леводопа остаётся золотым стандартом терапии, однако её длительное применение приводит к развитию лекарственных дискинезий (ЛД), что существенно ухудшает качество жизни пациентов.

В последние годы исследования всё больше указывают на то, что не только дефицит дофамина, но и нарушение серотонинергической системы может играть существенную роль в патогенезе ЛД. Серотонин участвует в регуляции моторных и немоторных функций, влияя на эмоциональное состояние, когнитивные процессы и вегетативные реакции. Цель данного исследования – провести комплексный анализ изменений уровней серотонина и дофамина у пациентов с БП, а также сопоставить их концентрации с клиническими показателями заболевания.

Многочисленные исследования демонстрируют, что дисфункция серотонинергической системы может усугублять моторные нарушения, особенно в контексте леводопа-терапии. Ранние исследования указывают на корреляцию между снижением уровня серотонина и усилением ЛД, а также ухудшением когнитивных функций. Однако механизмы влияния серотонина на развитие ЛД остаются до конца не изученными, что определяет актуальность настоящего исследования. Ранние исследования показали, что, типичные двигательные симптомы появляются, когда не менее 50% дофаминергических нейронов и 70% дофаминергических терминалей полосатого тела утрачены [3]. Кроме того, широко распространенная патология с тельцами Леви наблюдается как в периферической нервной системе, так и в центральной нервной системе (ЦНС) [4]. Механизмы ответственные за нейродегенерацию дофамина, наблюдаемую при БП, все еще остаются обсуждаются, но некоторые данные свидетельствуют о том, что они могут быть мультифакториальны как по этиологии, так и по патогенезу.

В этиологии БП может быть задействовано сочетание экологических, генетических и иммунологических факторов, таких как токсины, генетическая предрасположенность и процесс старения [5]. Более того,

агрегаты α -синуклеина (основной белковый компонент телец Леви), митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, эксайтотоксичность и нейровоспаление играют важную роль в дегенерации дофаминергических нейронов [6]. Эти процессы, начавшись, прогрессируют и персистируют, вызывая дегенерацию дофаминергических нейронов и оказывают негативное влияние на эффективность современной терапии БП. Более того, потеря нейронов также наблюдалась в других областях мозга, кроме базальных ганглий, вызывая изменения в нейротрансмиттерах, таких как серотонин, норадреналин, ацетилхолин, глутамат и аденозин, которые способствуют симптоматике БП [7].

На сегодняшний день заместительная дофаминовая терапия с использованием предшественника дофамина L-3,4-дигидроксифенилаланина (леводопы) в сочетании с ингибитором периферической декарбоксилазы остается наиболее эффективным и доступным лечением для противодействия двигательным симптомам БП, улучшая выживаемость пациентов и их качество жизни [8]. Однако через несколько лет у многих пациентов с БП, получавших хроническую терапию леводопой, проявляются двигательные колебания, что согласуется с прогрессирующим снижением эффективности препарата в предотвращении двигательных симптомов паркинсонизма, известным как «wearing off» и феномен «включения-выключения» [9].

Тем не менее, наихудшим инвалидизирующим моторным колебанием, вызванным леводопой, является дискинезии [10], которая состоит из непроизвольных хореических движений и дистонии, поражающая около 40% пациентов, хронически получающих леводопу [11]. Терапевтическое лечение дискинезии очень сложно. Фактически, моторные колебания можно улучшить за счет снижения дозировки леводопы, но такой подход ухудшает контроль моторных симптомов БП. Следовательно, крайне важно разработать новые и эффективные фармакологические методы лечения для предотвращения и лечения дискинезии и двигательных осложнений, связанных с дофамин заместительной терапией при БП.

Серотонинергическая система и ее изменения при болезни Паркинсона

Серотонин синтезируется преимущественно в ядрах шва ствола мозга и регулирует широкий спектр физиологических функций, включая настроение, сон, аппетит и двигательную активность. При БП наблюдается снижение активности серотонинергических нейронов, что проявляется

уменьшением уровня 5-НТ в различных структурах мозга, особенно в стриатуме, гиппокампе и префронтальной коре.[12].

Основные изменения серотонинергической системы при БП включают:

- Снижение уровня серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA)
- Дисфункцию серотониновых рецепторов (5-НТ1А, 5-НТ2А)
- Изменение активности серотонинового транспортера (SERT)

Эти изменения могут способствовать развитию ряда немоторных симптомов БП, таких как депрессия, тревожность, нарушение сна и когнитивный дефицит [13].

Роль серотонина в развитии леводопоиндуцированных дискинезий

Леводопа остается основным методом лечения БП, однако ее длительное применение часто приводит к развитию леводопоиндуцированных дискинезий (ЛД). Считается, что серотонинергические нейроны могут играть роль в регуляции высвобождения дофамина и его неправильной модуляции, что способствует возникновению ЛД [14].

Исследования показали, что избыточный выброс дофамина серотонинергическими нейронами, не обладающими ауторегуляторным механизмом, ведет к нерегулярной стимуляции дофаминовых рецепторов, что провоцирует развитие гиперкинезов. В этом контексте антагонисты серотониновых рецепторов, такие как 5-НТ1А-агонисты (буспирон, саризотан), могут снижать выраженность дискинезий.[15].

Серотонин и немоторные симптомы болезни Паркинсона

Немоторные проявления БП включают депрессию, тревожные расстройства, нарушения сна, когнитивные расстройства и вегетативные

нарушения. Серотонинергическая дисфункция играет ключевую роль в их патогенезе.

1. Депрессия и тревожность

Депрессивные расстройства встречаются у 40–50% пациентов с БП, а тревожность – у 30–40%. Нарушение серотонинергической передачи, наряду с дофаминергическим дефицитом, является основным механизмом развития этих симптомов. Использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), таких как эсциталопрам и сертралин, помогает в лечении депрессии при БП. Тревожность у пациентов с БП может проявляться в виде генерализованного тревожного расстройства, панических атак и социальной тревожности. Часто тревога усиливается в моменты «выключения» действия леводопы, что приводит к выраженному ухудшению состояния. Диагностика депрессии и тревожности у пациентов с БП затруднена из-за пересечения симптомов с проявлениями самого заболевания, такими как усталость, снижение когнитивных функций и вегетативные нарушения. Для оценки состояния используются шкалы депрессии и тревожности, однако стандартные методы не всегда полностью отражают специфику психоэмоциональных нарушений при БП. Лечение этих состояний требует комплексного подхода. Применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как эсциталопрам и сертралин, а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН). Некоторые ингибиторы моноаминоксидазы-B (МАО-B), например разагилин, могут оказывать дополнительное антидепрессивное действие. Однако выбор терапии должен учитывать возможное влияние препаратов на когнитивные функции и двигательную симптоматику.

Помимо медикаментозной терапии, важную роль играют немедикаментозные методы, включая когнитивно-поведенческую терапию, физическую активность и нейромодуляционные техники, такие как транскраниальная магнитная стимуляция. Физическая активность, помимо положительного влияния на моторику, способствует улучшению настроения за счет повышения нейропластичности. Таким образом, депрессия и тревожность при болезни Паркинсона являются важными клиническими проявлениями, требующими своевременной диагностики и коррекции. Их патогенез обусловлен сложным взаимодействием нейромедиаторных систем, а лечение должно включать как фармакологические, так и немедикаментозные методы для повышения качества жизни пациентов.

2. Когнитивные нарушения

Снижение уровня серотонина в префронтальной коре и гиппокампе коррелирует с когнитивной дисфункцией у пациентов с БП. Установлено, что снижение экспрессии 5-HT_{2A}-рецепторов ассоциировано с деменцией.

3. Нарушение сна

Серотонин участвует в регуляции сна, и его дефицит может способствовать развитию бессонницы, нарушению фазы быстрого сна и дневной сонливости у пациентов с БП. Чрезмерная дневная сонливость (ЧДС) является распространенной проблемой при БП, и его распространенность колеблется от 33% до 76%. Существуют разногласия, связана ли сонливость при БП с самим заболеванием или медикаментозным лечением, но, скорее всего, она связана и с тем, и с другим. Другие факторы, способствующие ЧДС при БП включают фрагментацию сна, депрессию, деменцию, психоз, и дофаминергическое лечение. Трудности с ночным сном могут быть результатом проблем с засыпанием (бессонница начала сна) или удержания сна (бессонница поддержания сна). На способность пациента с БП засыпать могут влиять многие факторы, включая менее чем оптимальный контроль над двигательными симптомами, вызывающими тремор, ригидность, дистонию или боль. Кроме того, пациенты с ЧДС могут часто дремлют днем и, следовательно, не устают ночью. Акатизия и синдром беспокойных ног (СБН) также могут присутствовать, заставляя пациентов акатизия и синдром беспокойных ног (СБН), заставляющие пациентов ворочаться всю ночь или заставляющие их засыпать в откинутых креслах. Пероральный селегилин это ингибитор МАО-В, который имеет метаболит амфетамина. Пациенты, которые принимают это лекарство в конце дня, могут испытывать повышенную бодрость и бессонница. Существует несколько причин, по которым пациенты с БП могут испытывать трудности с поддержанием сна ноктурия, трудности с переворачиванием в постели, судороги в ногах, яркие сны или кошмары, а также боль. Депрессия может возникать у 50% пациентов с БП и обычно связана с ранним утренним пробуждением. Деменция является еще одной распространенным признаком БП, распространенность которого оценивается в 41%. При наличии деменции может наступить закат, а возникающие при этом спутанность сознания и дезориентация препятствуют спокойному сну. Деменция также является фактором риска

развития психоза. Препараты, используемые для лечения БП, могут влиять на сон, и самые большие нарушителями являются агонисты дофамина, хотя леводопа также может вызывать седацию. Крупные исследования среди пациентов с БП de novo показали, что сонливость возникает примерно у 30% пациентов, получающих лечение агонистами дофамина. Эти пациенты часто сообщают, что чувствуют сонливость в течение короткого периода времени после приема дозы, в отличие от хронической сонливости. Также имеются сообщения о том, что агонисты дофамина вызывают приступы сна, определяемые как внезапная, непреодолимая, непреодолимая сонливость без осознания засыпания. Сокращение потребления жидкости в вечернее время и опорожнение мочевого пузыря перед сном являются полезными стратегиями борьбы с ноктурией. Если ноктурия является результатом гиперактивности мочевого пузыря, можно использовать антихолинергические препараты, такие как оксибутинин или тольтеридон. Если пациенты продолжают испытывать дневную сонливость, несмотря на эти меры, может помочь снижение дозы дофаминергических препаратов. Однако часто это невозможно, так как у пациентов может наблюдаться непереносимое снижение двигательной функции.

Материалы и методы

Настоящее когортное исследование проводилось в период с января 2024 года по январь 2025 года в Ташкентской медицинской академии. Были включены 120 пациентов, диагностированных с болезнью Паркинсона. Пациенты были разделены на две группы:

- Группа А: ранний период заболевания (до 5 лет);
- Группа Б: длительное течение заболевания (более 5 лет).

Критерии включения:

- Подтвержденный диагноз БП;
- Возраст от 45 до 80 лет;
- Согласие на участие в исследовании.

	N (%)
Женщины	50 (41.7%)
Мужчины	70 (58.3%)

Критерии исключения:

- Наличие других неврологических или психиатрических заболеваний;

- Прием препаратов, влияющих на уровень серотонина (например, антидепрессанты) за 3 месяца до исследования;
- Нарушения системного характера (например, тяжелая почечная недостаточность).

Лабораторные исследования

Уровни серотонина и дофамина в плазме крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуоресцентным детектированием. Процедура предварительной подготовки образцов включала центрифугирование и стабилизацию плазмы.

Клиническая оценка

Клиническая оценка проводилась с использованием следующих инструментов:

- UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale): для оценки моторных нарушений;
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale): для оценки тревожно-депрессивных симптомов;
- MoCA (Montreal Cognitive Assessment): для оценки когнитивных функций.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Параметр	Группа А (n=60)	Группа Б (n=60),	р-значение
Возраст (лет), среднее $\pm$ SD	62,4 $\pm$ 7,8	64,1 $\pm$ 8,2	0,28
Продолжительность заболевания, лет, среднее $\pm$ SD	3,8 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 2,1	<0,001

Таблица 2. Распределение пациентов по полу

Пол	Количество (%)

Мужчины	70 (58.3%)
Женщины	50 (41.7%)

Таблица 3. Средняя доза леводопы в исследуемых группах

Группа	Средняя доза леводопы (мг)
Без дискинезий	550 ± 120
С дискинезиями	780 ± 150

Таблица 4. Наличие леводопоиндуцированных дискинезий

Наличие дискинезий	Количество пациентов (%)
Есть дискинезии	65 (54.2%)
Нет дискинезий	55 (45.8%)

Примечание: Значения приведены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. р-значение рассчитано с использованием t-теста для независимых выборок.

Статистический анализ

Данные анализировались с использованием статистического пакета SPSS (версия 25.0). Корреляционный анализ между уровнями нейромедиаторов и клиническими показателями проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Анализ показал, что у пациентов с длительным течением заболевания (Группа Б) уровень серотонина был статистически значительно ниже, чем у пациентов ранней стадии (Группа А) ($p < 0,001$). Уровень дофамина не выявил статистически значимых различий между группами ($p = 0,15$).

Корреляция с клиническими симптомами

Была обнаружена умеренная положительная корреляция между уровнем серотонина и когнитивными показателями ($r = 0,41$, $p < 0,05$), а также отрицательная корреляция с выраженностью ЛД и тревожно-депрессивных симптомов.

Таблица 5. Основные результаты исследования

Показатель	Группа А (n=60),	Группа Б (n=60),	Корреляция с серотонином	р-значение
Средний уровень серотонина (нг/мл)	85,2 $\pm$ 12,6	62,7 $\pm$ 10,3	—	<0,001
Средний уровень дофамина (нг/мл)	90,5 $\pm$ 13,1	88,0 $\pm$ 14,2	—	0,15

Таблица 6. Результаты по шкале HADS

Группа	HADS-Тревога (баллы)	HADS-Депрессия (баллы)
Без дискинезий	7.2 ± 2.1	6.8 ± 2.3
С дискинезиями	9.5 ± 2.4	8.2 ± 2.6

Таблица 7. Результаты по шкале MoCA

Группа	MoCA (баллы)
Без дискинезий	25.4 ± 2.8
С дискинезиями	23.1 ± 3.2

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что снижение уровня серотонина связано с ухудшением как моторных, так и немоторных симптомов при болезни Паркинсона. Наблюдаемая корреляция между уровнем серотонина и когнитивными функциями подтверждает данные ранее проведённых исследований, где серотонинергическая дисфункция связывалась с когнитивными нарушениями.

Механизмы, лежащие в основе влияния серотонина на развитие ЛД, могут включать нарушение регуляции выброса дофамина и перекрёстное влияние серотонинергических и дофаминергических систем. Важным аспектом является то, что уровни дофамина не показали статистически значимых различий между группами, что указывает на специфическую роль серотонина в патогенезе ЛД. Кроме того, результаты исследования подтверждают необходимость разработки терапевтических подходов, направленных на коррекцию серотонинергической дисфункции. Возможные стратегии включают применение агонистов рецепторов серотонина или комбинированную терапию с леводопой для снижения выраженности ЛД и улучшения общего клинического состояния пациентов. Ограничениями исследования являются относительно небольшая выборка и отсутствие долгосрочного наблюдения за изменениями уровня нейромедиаторов после коррекции терапии. В дальнейшем рекомендуется проведение многоцентровых исследований

для подтверждения полученных данных и разработки новых методов лечения.

Заключение

Данное когортное исследование выявило, что пациенты с длительным течением болезни Паркинсона имеют значительно сниженный уровень серотонина, что коррелирует с ухудшением моторных и немоторных симптомов, особенно когнитивных нарушений и тревожно-депрессивного синдрома. Результаты подчёркивают важность дальнейших исследований в области серотонинергической регуляции при БП и разработки целевых терапевтических вмешательств.

Список литературы

1. Poewe W., Seppi K., et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017.
2. Politis M. et al. Serotonin neuron loss and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord. 2012.
3. Carta M. et al. Role of serotonin system in L-DOPA-induced dyskinesia. Brain. 2007.
4. Pavese N. et al. In vivo imaging of brain serotonin function in PD. Arch Neurol. 2011.
5. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine stimulation. Neurology. 2006. 6–15.
6. Wolters E., Baumann C. Parkinson Disease and other Movement Disorders. University Press, 2014. P. 255-70.
7. D.Aarsland, Marsh L., A.Schrag . Neuropsychiatric symptoms in Parkinsons Disease. //Mov.Dis.-2009- Vol.24(15).-P.2175-86.
8. Dooneief G., Mirabello E., Bell K., et.al. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinsons disease. //Arch.Neurol.-1992.- Vol.49(3).-P.305-307.
9. Lemke M.R. Depressive symptoms in Parkinsons disease. //Eur.J.of Neurol.-2008.-Vol.15(Suppl.1).-P.21-25.
- 10.Matsiu H., Nishinaka K., Oda M., et.al. Depression in Parkinsons disease:diffusion tensor imaging study. //J.Neurol.-2007.-Vol.254.- P.1170-1173.
- 11.Chaudhuri K.R., Schapira A. H.V. Non-motor symptoms of Parkinsons disease: dopaminergic pathophysiology and treatment.//Lancet Neurol.- 2009.-Vol.8.-P.464-474.
- 12.R.Mayeux, Y.Stern, I.Cote , J.B. Williams. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinsons Disease. //Neurol.-1984.- Vol.34(5).-P.642-646.

- 13.M.Guttman, M.Torti, J.Warsh et.al. Are brain serotonin transporter levels decreased in depressed patients with Parkinsons Disease? //J.Neurol.Sci-2006.-Vol.248-P.299.
- 14.Weintraub D., Morales K.H., Moberg P.J., et.al. Antidepressant studies in Parkinsons disease: a review and meta-analysis. // Mov.Dis.-2005.-Vol.20.-P.1161-1169.
- 15.Mann J. J. , Kapur S. A dopaminergic hypothesis of major depression. // Clin. Neuropharmacol. -1996. -Vol. 18(suppl. 1). -P. 57-65.