

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**Саидвалиев Ф.С., Пулатова Д.Р.**

**Роль серотонинэргических механизмов в формировании  
леводопоиндуцированных моторных и немоторных проявлений при болезни  
Паркинсона. Оптимизация терапевтических эффектов**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ТАШКЕНТ – 2025**

Саидвалиев Ф.С., Пулатова Д.Р. // «Роль серотонинэргических механизмов в формировании леводопоиндуцированных моторных и немоторных проявлений при болезни Паркинсона. Оптимизация терапевтических эффектов»» методическое пособие // «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» OOO, Ташкент – 2025 г., – 17 стр.

### **Составители:**

**Саидвалиев Ф.С.** – д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской психологии Ташкентской медицинской академии, доктор медицинских наук.

**Пулатова Д.Р.** – базовый докторант кафедры неврологии и медицинской психологии Ташкентской медицинской академии.

### **Рецензенты:**

**Муратов Ф.Х.** – д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской психологии Ташкентский государственный университет

**Мирджураев Э. М.** – Заведующий кафедры ЦРПКМР д.м.н., профессор,

В методическом руководстве представлены современные данные о роли серотонинэргических механизмов в формировании леводопа-индуцированных моторных и немоторных расстройств при болезни Паркинсона. Рассматриваются патогенетические особенности взаимодействия серотонина и дофамина, их влияние на развитие лекарственных дискинезий, когнитивных, тревожно-депрессивных и вегетативных симптомов. Подробно описаны методы клинико-неврологического и нейропсихологического обследования, а также лабораторные подходы к оценке концентрации биогенных аминов в крови. Методическое руководство предназначено для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, докторантов и практикующих врачей-неврологов.

© Саидвалиев Ф.С., Пулатова Д.Р.

© «МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО И ТИПОГРАФИЯ» OOO, 2025

## Список сокращений

**БП** — болезнь Паркинсона

**ЛИД** — леводопа-индуцированные дискинезии

**ЦНС** — центральная нервная система

**S/D** — соотношение серотонин/дофамин

**5-НТ** — серотонин (5-гидрокситриптамин)

**UPDRS** — Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона)

**NMSS** — Non-Motor Symptoms Scale (Шкала немоторных симптомов)

**HADS** — Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)

**PDQ-39** — Parkinson's Disease Questionnaire-39 (Анкета качества жизни при болезни Паркинсона)

**MMSE** — Mini-Mental State Examination (тест мини-ментального состояния)

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по распространённости нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, затрагивающее преимущественно пожилое население. В её основе лежит прогрессирующая гибель дофаминэргических нейронов в чёрной субстанции среднего мозга с последующим снижением дофамина в стриатуме, что обуславливает развитие характерных моторных симптомов: брадикинезии, ригидности, тремора покоя и постуральной нестабильности [1].

В последние годы внимание исследователей всё чаще привлекают немоторные проявления БП, включая депрессию, тревожность, нарушения сна и когнитивные расстройства, которые нередко предшествуют манифестации моторных симптомов и оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов [2].

Золотым стандартом лечения моторных нарушений при БП остаётся применение леводопы. [3]. Несмотря на высокую клиническую эффективность, длительное применение леводопы ассоциировано с развитием осложнений, включая моторные флюктуации и леводопоиндуцированные дискинезии (ЛИД), ограничивающие возможности терапии [4]. В последние десятилетия появились данные о том, что эти побочные эффекты связаны не только с самим препаратом, но и с его метаболизмом вне дофаминэргических нейронов. В частности, серотонинэргические нейроны, не обладая соответствующими регуляторными механизмами, могут захватывать леводопу, превращать её в дофамин и высвобождать его в хаотичной манере, способствуя возникновению ЛИД [5].

Серотонинергическая система, таким образом, играет двойственную роль в патогенезе БП: с одной стороны, она участвует в формировании леводопоиндуцированных моторных осложнений, с другой — снижение её активности лежит в основе многих немоторных симптомов заболевания [6]. Это обуславливает научный и клинический интерес к изучению функционального состояния серотонинергической системы у больных БП, а также её взаимодействия с дофаминовой системой в контексте проводимой терапии [7].

**Актуальность настоящего исследования** определяется необходимостью более глубокого понимания роли серотонинергических механизмов в развитии как моторных, так и немоторных проявлений БП, индуцируемых терапией леводопой. Это знание может способствовать созданию персонализированных терапевтических стратегий и оптимизации ведения пациентов.

**Цель исследования:** изучить роль серотонинергических механизмов в формировании леводопоиндуцированных моторных и немоторных проявлений у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Задачи исследования:** оценить уровни серотонина и дофамина в плазме крови у пациентов с БП. Сравнить медиаторные показатели у пациентов с наличием и отсутствием леводопоиндуцированных дискинезий. Определить связь уровней серотонина с выраженностью немоторных симптомов (депрессия, тревожность). Исследовать соотношение серотонин/дофамин как потенциальный биомаркер клинических проявлений.

**Научная новизна:** впервые в рамках отечественного исследования установлена взаимосвязь между плазменным уровнем серотонина и выраженностью как моторных осложнений терапии леводопой, так и немоторных симптомов БП. Обосновано значение соотношения серотонин/дофамин как интегрального показателя, отражающего баланс медиаторных систем при болезни Паркинсона.

**Теоретическая и практическая значимость:** Результаты исследования углубляют представления о патогенетических механизмах моторных и немоторных осложнений при БП. Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования побочных эффектов терапии, а также для разработки новых подходов к персонализированному лечению пациентов с болезнью Паркинсона.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование было включено 138 пациентов с клинически подтверждённым диагнозом болезни Паркинсона, наблюдавшихся на базе неврологического отделения Ташкентской медицинской академии в 2024–2025 годах. Диагноз устанавливали согласно критериям UK Brain Bank. Возраст пациентов составлял от 40 до 80 лет, а длительность заболевания — от одного до пятнадцати лет. Все участники получали стабильную терапию леводопой не менее одного месяца и дали письменное информированное согласие на участие. Не включали пациентов с атипичными или вторичными паркинсонизмами, тяжёлой деменцией (MMSE ниже 20 баллов), психотическими расстройствами, приёмом антидепрессантов или антипсихотиков, а также выраженной соматической патологией, способной повлиять на обмен биогенных аминов.

Для анализа роли серотонинергической активности все участники были разделены на две группы. В основную группу вошли 58 пациентов (42 процента) с наличием леводопоиндуцированных дискинезий, подтверждённых клинически и по части IV шкалы UPDRS (10 баллов и более). Для этих пациентов были характерны более длительный стаж болезни и наличие моторных флуктуаций. В контрольную группу включили 80 пациентов (58 процентов), получавших леводопу, но не имевших признаков дискинезий и моторных осложнений; по части IV шкалы UPDRS они набирали не более пяти баллов. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, дозировке леводопы и стадии болезни по шкале Hoehn и Yahr, что исключало влияние этих факторов на результаты. Средний возраст составлял около 66 лет, длительность болезни — шесть лет, различия между группами были статистически незначимыми.

Клиническая и нейропсихологическая оценка включала использование стандартных шкал: UPDRS для оценки моторных симптомов и осложнений терапии, NMSS для анализа немоторных проявлений, HADS для определения уровня тревожности и депрессии, а также MMSE для оценки когнитивных функций. Все обследования проводились утром, до приёма очередной дозы леводопы, чтобы исключить влияние лекарственных колебаний.

Лабораторные исследования выполнялись после забора венозной крови натощак в период с восьми до половины десятого утра. Кровь центрифугировали при 3000 оборотов в минуту в течение десяти минут, отделённую плазму замораживали при минус 80 градусах Цельсия до анализа.

Уровни серотонина и дофамина в плазме определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием сертифицированных наборов Elabscience (США) в соответствии с инструкцией производителя. Оптическую плотность измеряли при длине волны 450 нанометров на микропланшетном ридере Thermo Scientific Multiskan SkyHigh, концентрации выражали в нанограммах на миллилитр, а каждую пробу анализировали в двух повторностях для повышения точности.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие и обработку персональных данных.

Таким образом, исследование было построено по чёткой схеме с выделением основной группы пациентов с леводопоиндуцированными дискинезиями и контрольной группы без таковых, что позволило объективно сравнить уровни серотонина, дофамина и их соотношение, а также оценить их связь с моторными и немоторными проявлениями болезни Паркинсона.

Для оценки выраженности моторных и немоторных проявлений использовались следующие шкалы:

#### **UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), части III и IV.**

*Часть III (моторная):* 0 баллов соответствует отсутствию моторных нарушений, тогда как максимальные значения указывают на выраженный паркинсонический синдром (тремор, ригидность, брадикинезия, постуральная нестабильность).

*Часть IV (осложнения терапии):* низкие баллы отражают отсутствие осложнений, тогда как более высокие значения (10 и выше) свидетельствуют о выраженных лекарственно-индуцированных дискинезиях и флуктуациях.

**NMSS (Non-Motor Symptoms Scale).** Баллы суммируются по различным доменам (сон, настроение, когнитивные функции, ЖКТ и др.).

- 0–9 баллов указывают на минимальные проявления немоторных симптомов;
- 10–30 — умеренные;
- >30 — тяжёлые нарушения, значительно влияющие на качество жизни.

**HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).** Каждое подшкальное направление (тревожность и депрессия) оценивается отдельно:

- 0–7 баллов — норма;
- 8–10 — субклинически выраженные признаки;
- $\geq 11$  — клинически значимые тревожность или депрессия.

**MMSE (Mini-Mental State Examination).** Максимальный балл — 30.

- Значения 27–30 считаются нормальными;
- 24–26 — лёгкое когнитивное снижение;
- 20–23 — умеренные нарушения;
- менее 20 — выраженная деменция.

Для сравнения количественных показателей между двумя группами использовался t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 138 пациентов с болезнью Паркинсона, из них 75 мужчин (54,3%) и 63 женщины (45,7%). Средний возраст составил  $66,4 \pm 7,8$  лет. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 1. Продолжительность заболевания варьировала от 1 до 15 лет (в среднем  $6,2 \pm 3,1$  года). По стадии Hoehn and Yahr: 42 пациента (30,4%) находились на стадии 1–2, остальные 96 (69,6%) — на стадии 3–4. Леводопамининдуцированные дискинезии (ЛИД) наблюдались у 58 пациентов (42%), немоторные симптомы (депрессия, тревожность) — у 71 пациента (51,4%).

*Таблица 1.*

Пол и возраст	БП
	N (%)
Мужчины	75(54,3%)
Женщины	63(45,7%).
Средний возраст	$66,4 \pm 7,8$

### Распределение пациентов по стадиям Hoehn и Yahr

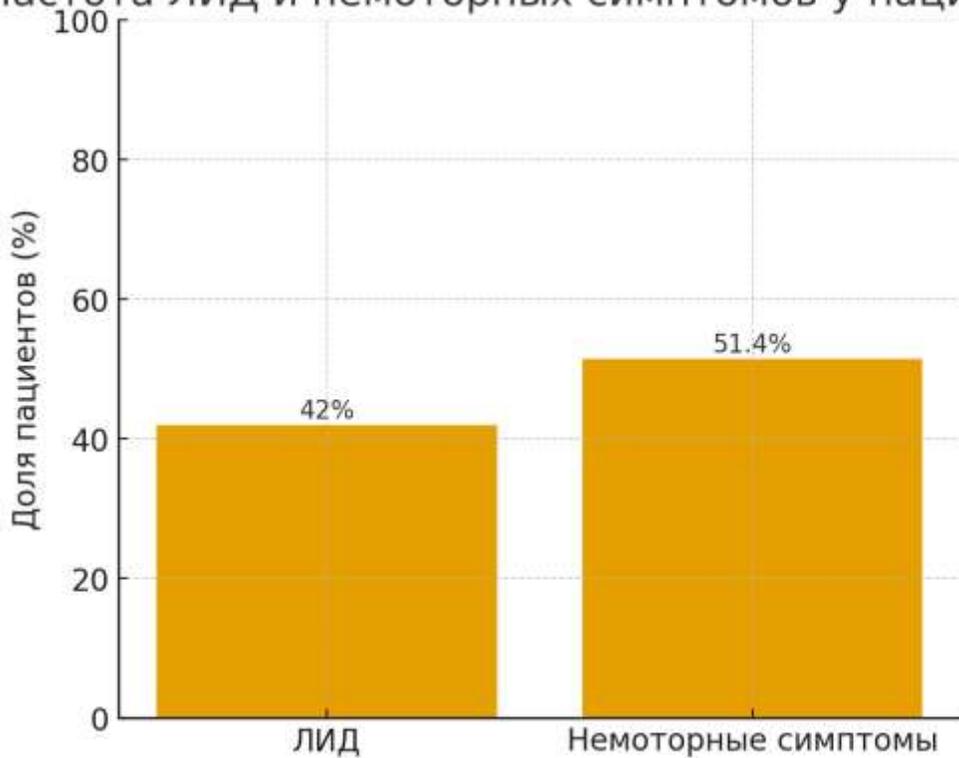
Стади и	Кол-во пациентов	Клинические признаки	%
1	15	Участие только одной стороны – минимальные или отсутствующие функциональные нарушения	10,9%
2	27	Двустороннее вовлечение без нарушения равновесия	19,5%
3	55	Двустороннее поражение с лёгкой–умеренной дисфункцией, нарушение поструральных рефлексов, физически независим	39,9%
4	41	Тяжёлая инвалидность, но возможность ходьбы и стояния без помощи	29,7%
<b>Итого</b>	138		100%

3.3. *Связь медиаторных уровней с моторными проявлениями.* Была установлена умеренная положительная корреляция между уровнем серотонина и выраженностью дискинезий по шкале UPDRS-IV ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ). Уровень дофамина не коррелировал с выраженностью дискинезий ( $p > 0,05$ ). У пациентов с поздними стадиями заболевания наблюдался более высокий уровень серотонина ( $134,5 \pm 33,7$  нг/мл), чем у пациентов с ранними стадиями ( $118,2 \pm 27,3$  нг/мл;  $p = 0,03$ ).

**Сравнительная таблица показателей у пациентов с болезнью Паркинсона**

Показатель	Пациенты с ЛИД (n = 58)	Пациенты без ЛИД (n = 80)	р-значение (ЛИД)	Пациенты с депрессией/тревожностью (n = 71)	Пациенты без депрессии/тревожности (n = 67)	р-значение (НМП)
Уровень серотонина (нг/мл)	143,2 ± 30,1	117,9 ± 29,4	< 0,01	116,7 ± 28,5	137,8 ± 31,1	< 0,01
Уровень дофамина (нг/мл)	94,1±26,8	90,9±29,1	0,28	91,5±27,2	93,3±28,5	> 0,05
Корреляция серотонин – дискинезии (UPDRS-IV)	r = 0,42	—	< 0,01	—	—	—
Корреляция серотонин – HADS	—	—	—	r = -0,39	—	< 0,01

Частота ЛИД и немоторных симптомов у пациентов



*3.4. Связь медиаторных уровней с немоторными проявлениями* Уровень серотонина был достоверно ниже у пациентов с депрессией и тревогожностью (HADS > 8) по сравнению с пациентами без этих симптомов ( $116,7 \pm 28,5$  нг/мл против  $137,8 \pm 31,1$  нг/мл;  $p < 0,01$ ). При этом уровень дофамина значимо не различался между группами ( $p > 0,05$ ). Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между уровнем серотонина и баллами по шкале HADS ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,01$ ).

*3.5. Соотношение серотонин/дофамин как предиктор клинических проявлений* Выявлено, что соотношение серотонин/дофамин (S/D) является более чувствительным показателем, чем каждый медиатор по отдельности. У пациентов с ЛИД среднее соотношение S/D составляло  $1,59 \pm 0,44$ , против  $1,22 \pm 0,36$  у пациентов без дискинезий ( $p < 0,01$ ). Аналогично, у пациентов без депрессии/тревожности соотношение S/D было выше ( $1,49 \pm 0,41$ ) по сравнению с пациентами с немоторными симптомами ( $1,27 \pm 0,38$ ;  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты подтверждают роль серотонинергической системы в патогенезе как моторных, так и немоторных проявлений болезни Паркинсона. Повышение уровня серотонина у пациентов с ЛИД соответствует данным литературы о способности серотонинергических нейронов превращать леводопу в дофамин и способствовать нерегулируемому выбросу дофамина,

провоцируя дискинезии. Снижение уровня серотонина у пациентов с депрессией и тревожностью также согласуется с представлениями о дефиците серотонинергической активности как патогенетическом механизме немоторных симптомов при БП. Выявленное соотношение S/D может рассматриваться как потенциальный биомаркер риска развития побочных эффектов леводопы и психоэмоциональных расстройств, что открывает перспективы для более персонализированного подхода к терапии.

### **ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Для расчёта социально-экономической эффективности разработанной методики оценки серотонинергической активности и прогнозирования леводопоиндуцированных дискинезий применён двухэтапный алгоритм.

На первом этапе оценивалось снижение расходов, связанных с уменьшением количества обращений к врачу и снижением потребности в повторных коррекциях терапии. Экономический эффект уменьшения количества визитов рассчитывался по формуле:

1-й этап. Расчёт уменьшения прямых медицинских затрат

$$IA = M \times (Ax - Ay) = 70\,000 \text{ сум} \times (12 - 6) = 420\,000 \text{ сум}$$

где:

$M$  — средняя стоимость одной консультации врача;

$A_x$  — среднее количество обращений при стандартном ведении пациента;

$A_y$  — количество обращений при использовании предложенной методики прогнозирования ЛИД.

2-й этап. Общий экономический эффект предлагаемой методики

Суммарный экономический эффект оценивался по формуле:

$$I_U = I_D + I_B = D \times (t_x - t_y) + B \times (t_x - t_y) \quad I_U = 1982227 \times (30 - 14) + 80500 \times (30 - 14)$$

где:

$I_U$  — интегральный экономический эффект;

$I_D$  — экономия, связанная со снижением тяжести и продолжительности эпизодов, требующих коррекции терапии;

$I_B$  — экономия, связанная с уменьшением необходимости дополнительного медикаментозного вмешательства;

$D$  — средняя стоимость одного дня лечения / наблюдения;

$t_x, t_y$  — длительность периодов декомпенсации при стандартном и предлагаемом ведении;

$B$  — средние дополнительные расходы на коррекцию терапии.

#### *Годовая экономическая эффективность*

Годовая экономическая эффективность применения методики определялась по формуле:

$$I_{\text{год}} = I_U - SH_{\text{ум}} = 33003632 - 7800000 = 25203632 \text{ сум}$$

Внедрение методики определения уровней серотонина, дофамина и расчёта индекса S/D позволяет снизить количество обращений к врачу и уменьшает необходимость частых коррекций терапии, что обеспечивает экономическую целесообразность её применения.

## ВЫВОДЫ

Проведённое исследование убедительно продемонстрировало, что уровень серотонина в плазме крови статистически значимо повышается у пациентов с леводопоиндуцированными дискинезиями, что подчёркивает ключевую роль серотонинергической системы в механизмах формирования данных моторных осложнений. Одновременно выявлено, что при наличии выраженных немоторных нарушений, включая депрессию и тревожность, плазменная концентрация серотонина, напротив, снижается, что подтверждает патогенетическую связь дефицита серотонинергической активности с аффективными расстройствами при болезни Паркинсона. Показательно, что уровень дофамина в плазме крови не продемонстрировал достоверных ассоциаций ни с моторными, ни с немоторными симптомами, что указывает на ограниченную информативность периферических дофаминовых показателей для клинической оценки течения заболевания. В то же время соотношение серотонин/дофамин (S/D) оказалось более чувствительным и интегральным показателем, полно отражающим особенности клинической картины и потенциально служащим биомаркером выраженности симптомов и риска развития осложнений терапии. Совокупность полученных данных подтверждает, что серотонинергическая система играет определяющую роль в формировании как моторных, так и немоторных эффектов длительной терапии леводопой, что делает её перспективной мишенью для дальнейшей фармакологической коррекции и разработки персонализированных терапевтических подходов.

## **Практические рекомендации**

Определение уровней серотонина, дофамина и расчёт S/D-индекса рекомендуется использовать для раннего выявления риска леводопоиндуцированных дискинезий и немоторных симптомов. Включение биохимической оценки серотонинергической активности в алгоритм наблюдения пациентов позволяет персонализировать терапию и уменьшить частоту побочных эффектов леводопы. Методика способствует улучшению качества жизни больных и оптимизации лечебного процесса.

## Список использованной литературы

1. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896–912.
2. Aarsland D., Creese B., Politis M. et al. Cognitive decline in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(4):217–231.
3. Olanow C.W., Stocchi F. Levodopa: Pharmacology and therapeutic use. *Mov Disord*. 2018;33(7):859–866.
4. Poewe W., Seppi K., et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17013.
5. Carta M., Carlsson T., Kirik D. Dopamine released from serotonergic terminals causes dyskinesias in parkinsonian rats. *Brain*. 2007;130(7):1819–1833.
6. Politis M., Loane C. Serotonergic dysfunction in PD and L-dopa-induced dyskinesias. *Brain*. 2014;137(12):3224–3234.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Treatment of Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248–1266.
8. Huot P., Fox S.H., Brotchie J.M. The serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2011;95(2):163–212.
9. Rylander D., Parent M., et al. Serotonin cell loss and L-dopa-induced dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(1):136–141.
10. Eskow K.L., Gupta V., Alam S., et al. The role of serotonin in L-dopa-induced dyskinesia. *Neuropharmacology*. 2009;56(4):573–583.

11. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):235–245.
12. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(3):308–312.
13. Müller T., Foley P. Clinical Pharmacology of Monoamines in Parkinson's Disease. *J Neural Transm.* 2018;125(9):1261–1274.
14. Politis M., Niccolini F. Serotonin in Parkinson's: From pathophysiology to imaging. *Neuropharmacology.* 2015; 95:74–83.