

О болезни Паркинсона и ее математических моделях

М. А. Шнепс-Шнеппе

Аннотация— В настоящей статье рассмотрены гипотезы возникновения болезни Паркинсона (БП). Исторически первой является гипотеза дофамина и отличительной особенностью патологии БП является истощение дофаминергических клеток, а препарат L-ДОФА является единственным средством, облегчающим течение болезни. Другие гипотезы (инсулинорезистентности, иммунотерапии, серотонина) менее изучены и требуют более глубокого проникновения в работу мозга. Гипотеза инсулинорезистентности получила глубокое изучение средствами теории биохимических систем (математическая модель содержит 339 уравнений), к сожалению, без практических выводов. Еще в более зачаточном состоянии находится изучение роли иммунной системы (гипотеза иммунотерапии) в неврологических заболеваниях.

Препарат L-ДОФА очень эффективен в первые годы применения. Однако со временем у пациентов начинает наблюдаться появление дискинезий, наиболее неприятного побочного эффекта препарата L-ДОФА. Эксперименты указывают на серотонин как многообещающую антидискинетическую терапию для пациентов с БП, получающих лечение L-ДОФА. Но когда удастся в этом разобраться, имея в виду, что уже выделено пятнадцать рецепторов серотонина? Новейшая гипотеза – нарушение жирового обмена, на наш взгляд, наиболее близко отражает суть болезни Паркинсона, но гипотеза находится в начальном состоянии исследований. Жировая ткань, по существу, является эндокринным органом, синтезирующим большое количество биологически активных веществ – адипоцитокинов, влияющих на инсулинорезистентность (ИР), метаболизм глюкозы и липидов, на процессы воспаления. Их исследование затрудняет то обстоятельство, что одни представители семейства адипоцитокинов снижают ИР, а другие – повышают. В итоге отметим, что этиология нейродегенерации болезни Паркинсона до сих пор остается неясной.

Ключевые слова— болезнь Паркинсона, математическая модель, дофамин, L-DOPA, серотонин, иммунотерапия, инсулинорезистентность, микробиома

I. ВВЕДЕНИЕ

Мне уж приближается 90, маячит болезнь Паркинсона. Вот и решил разобраться. Болезнь Паркинсона (БП) – наиболее распространенное двигательное расстройство, которым страдает более 1% населения старше 60 лет.

М.А. Шнепс-Шнеппе – независимый исследователь, Вентспилс, Латвия (e-mail: manfreds.snepps@gmail.com).

Своим названием болезнь Паркинсона обязана французскому неврологу Жану Шарко (1825-1893). Он предложил назвать её в честь британского врача и автора «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона (1755-1824). В 1912 году немецкий врач Фридрих Леви (1885-1950) обнаружил специфические клеточные включения в клетках ствола мозга, характерные для болезни Паркинсона, впоследствии названные тельцами Леви (рис. 1).

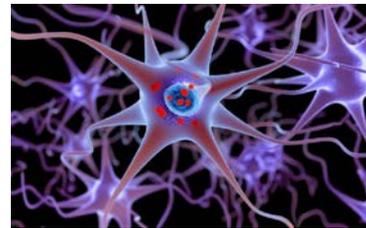


Рис. 1. Болезнь Паркинсона: нейроны содержат небольшие красные сферы в тельцах Леви – отложения белка (альфа-синуклеина), которые накапливаются в клетках головного мозга и приводят к смерти нейронов

Нормальный процесс старения связан со снижением уровня дофамина. С возрастом количество и плотность дофаминовых рецепторов уменьшается, а концентрация дофамина в мозге снижается (рис. 2).

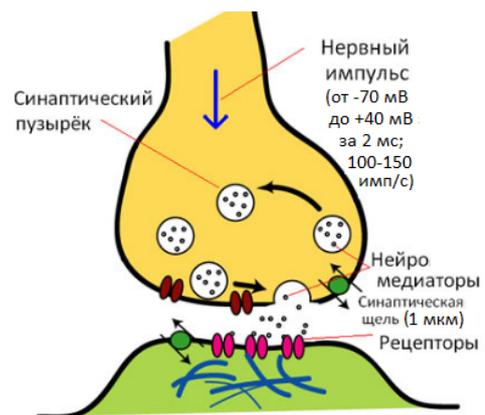


Рис. 2. Как работают нейромедиаторы (Neurotransmitters)

Посредством нейромедиаторов (их насчитывается несколько десятков) осуществляется передача электрохимического импульса от нервной клетки через синаптическую щель между нейронами. Каждый нейрон образует не менее 15 000 соединений с другими нейронами. Отметим удивительный факт, связанный с работой мозга. Мозг тратит 20% энергии всего нашего организма, а из этого большого объема энергии нейроны тратят 60-80% на передачу импульсов (Action potential) между нейронами.

Паркинсонизм характеризуется несколькими симптомами (рис. 3): тремором, ригидностью мышц, неспособностью сохранять равновесие, затруднением ходьбы, падениями и брадикинезией (замедлением темпа движений, затруднением начать движение, затруднением поворотов).

Отличительной особенностью патологии БП является истощение дофаминергических клеток [1], но этиология нейродегенерации БП остается неясной. Это сложное многофакторное заболевание, возникающее в результате старения, генетической предрасположенности и воздействия токсинов окружающей среды.



Рис. 3. Признаки болезни Паркинсона

Google Scholar выдает более 2 млн ссылок на запрос «Parkinson's disease». Математическому моделированию БП также посвящено множество работ – 67200, из них 4450 работ относятся к 2024 г. В качестве примера рассмотрим статью [1], где подробно рассмотрены 32 математические модели БП (рис. 4).

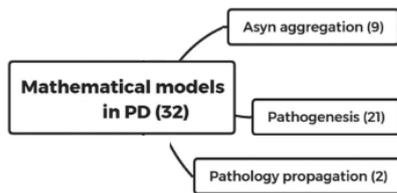


Рис. 4. Модели болезни Паркинсона подразделяются на (i) модели агрегации Asyn, (ii) модели патогенеза и (iii) модели распространения патологии [1]

Рисунок 5 (из [1]) представляет современное понимание сложной сети взаимодействий, связанной с патогенезом БП.

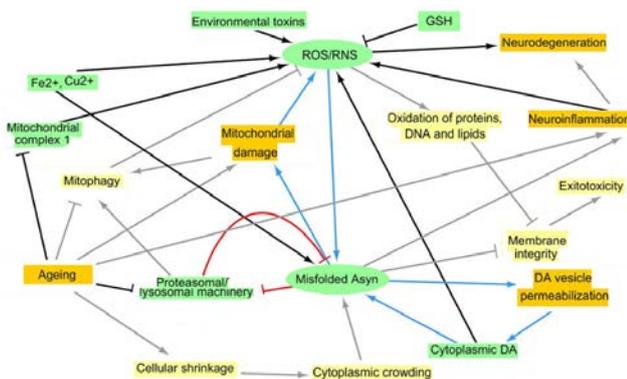


Рис. 5. Сеть взаимодействия различных явлений, участвующих в патогенезе БП [1]

На рис. 5 молекулярные агенты показаны зеленым, клеточные процессы – желтым. Положительные и

отрицательные взаимодействия обозначены острыми и тупыми стрелками соответственно. Действия двойной отрицательной обратной связи обозначены красными стрелками, а действия двойной положительной обратной связи обозначены синими стрелками. В основном изучается «Misfolded Asyn» (сворачивание и агрегация молекул α -синуклеина) и обмен азота (RNS) и кислорода (ROS). Другие обозначения: DA, дофамин; GSH, глутатион (антиоксидант, помогающий бороться со свободными радикалами).

В настоящей статье рассмотрены гипотезы возникновения болезни Паркинсона (БП). Исторически первой является гипотеза дофамина и отличительной особенностью патологии БП является истощение дофаминергических клеток, а препарат L-ДОФА является единственным средством, облегчающим течение болезни. Другие гипотезы (инсулинорезистентности, иммунотерапии, серотонина) менее изучены и требуют более глубокого проникновения в работу мозга. Гипотеза инсулинорезистентности получила глубокое изучение средствами теории биохимических систем (математическая модель содержит 339 уравнений), к сожалению, без практических выводов. Еще в более зачаточном состоянии находится изучение роли иммунной системы в неврологических заболеваниях.

Препарат L-ДОФА очень эффективен в первые годы применения. Однако со временем у пациентов начинает наблюдаться появление дискинезий, наиболее неприятного побочного эффекта препарата L-ДОФА. Экспериментальные данные указывают на серотонин как многообещающую антидискинетическую терапию для пациентов с БП, получающих лечение L-ДОФА. Новейшая гипотеза – нарушение работы кишечника, на наш взгляд, наиболее близко отражает суть болезни Паркинсона, но гипотеза находится в начальном состоянии исследований.

II. ГИПОТЕЗА ДОПАМИНА – ОСНОВНАЯ МОДЕЛЬ БП

Шведский ученый Арвид Карлссон впервые показал в 1950-х годах, что введение вещества L-DOPA животным с симптомами паркинсонизма вызывает снижение интенсивности этих симптомов (за что он через 50 лет получил Нобелевскую премию – в 2000 году). Первое же исследование, сообщающее об улучшении состояния пациентов с болезнью Паркинсона в результате лечения леводопой (L-DOPA), было опубликовано в 1968 году. Нобелевская премия по химии 2001 года также была связана с L-DOPA: ее получил Уильям С. Ноулз за работу, на основе которой синтезирован препарат L-DOPA.

В настоящее время болезнь Паркинсона признана неизлечимой, все существующие методы лечения направлены только на облегчение её симптомов (симптоматическое лечение). Основным препаратом, устраняющим двигательные нарушения, является L-ДОФА (англ. L-DOPA).

В [2] изучено превращение α -синуклеина из растворимого мономера в нерастворимые агрегаты посредством токсичных олигомерных промежуточных

продуктов, что лежит в основе нейродегенерации, связанной с БП.

Дофамин является важнейшим нейромедиатором, который участвует во многих физиологических функциях, и его роль при БП широко изучена. Однако динамика дофамина *in situ* не до конца понятна. В [3] обсуждается лечение болезни Паркинсона. Рассматриваются два различных аспекта: динамика биосинтеза и деградации дофамина в пресинапсе, а также передача и интерпретация сигнала в постсинапсе.

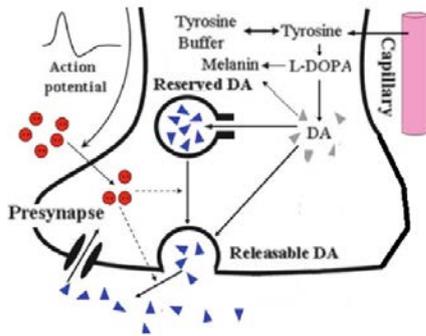


Рис. 6. Упрощенная схема метаболизма дофамина в пресинапсе [3]

Дофамин синтезируется из предшественника L-ДОФА, вырабатываемого из тирозина, поступающего через капилляры головного мозга (рис. 6). Синие треугольники показывают дофамин, а красные кружки представляют катионы кальция.

III. ГИПОТЕЗА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (ИР)

Долгое время считалось, что инсулин вырабатывается исключительно поджелудочной железой. Присутствие инсулина в мозге первоначально объяснялось его транспортом через гематоэнцефалический барьер. Теперь известно, что этот гормон также синтезируется в нескольких областях мозга, включая гипоталамус, гиппокамп, кору головного мозга и мозжечка. Хотя было описано множество ролей инсулина в ЦНС, первоначально было неизвестно, какую из них можно отнести к инсулину мозгового происхождения, а какую к инсулину поджелудочной железы, или же их действия в мозге перекрываются.

Инсулинорезистентность (ИР) – состояние, при котором клетки теряют чувствительность к инсулину и не пропускают внутрь глюкозу. В результате органы и ткани не получают необходимой энергии, а уровень сахара в крови возрастает. Известно, что инсулин играет важную роль в формировании нейронных сетей, поддержании структуры синапсов, выживании нейронов, развитии дендритного дерева – процессов, обеспечивающих обучение и память.

Важность нормального потребления энергии мозгом объясняет интерес исследователей к этой проблеме. ИР при болезни Паркинсона сродни диабету, поэтому напомним о диабете и инсулине.

Инсулин и глюкагон. Диабет – хроническое заболевание, основным признаком которого является повышенное содержание сахара (глюкозы) в крови.



Рис. 7. Сахарный диабет 2 типа

Различают два типа диабета. Диабет 1 типа (нет инсулина) возникает, когда поджелудочная железа не может вырабатывать достаточное количество инсулина. Недостающий инсулин необходимо вводить инъекционно. Встречается примерно в 10-15% всех случаев сахарного диабета. Диабет 2 типа (инсулин с перебоями) является наиболее распространенной формой диабета. При сахарном диабете 2 типа нарушается выработка инсулина в поджелудочной железе, и инсулин воспринимается недостаточно эффективно (рис. 7).

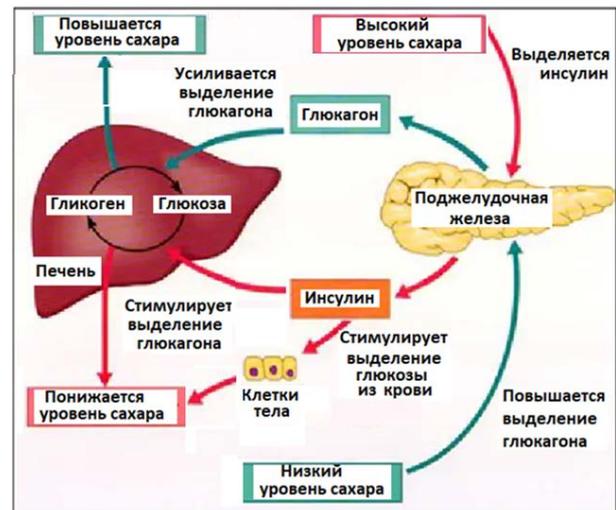


Рис. 8. Взаимодействие инсулина и глюкагона

В поджелудочной железе, кроме бета-клеток, в которых вырабатывается инсулин, существуют еще альфа-клетки, в которых вырабатывается глюкагон – это антагонист инсулина, то есть он повышает сахар в крови. Таким образом, они поддерживают постоянный уровень сахара в крови (рис. 8).

Инсулин – шесть Нобелевских премий. Инсулин – уникальное творение человеческого разума. Более сто лет назад, в мае 1921 года, произошло великое событие – был открыт инсулин. Он – единственная вещь во всей истории цивилизации, за изобретение которой было присвоено шесть Нобелевских премий.

Первая. В 1923 году канадские ученые Фредерик Бантинг и шотландский врач Джон Маклеод получили Нобелевскую премию за открытие инсулина.

Вторая. В 1958 году британский молекулярный биолог Фредерик Сенгер получает Нобелевскую премию за определение точной последовательности аминокислот, образующих молекулу инсулина.

Третья. Спустя некоторое время (1964) очередная «инсулиновая» Нобелевская премия достается британской даме – английскому химику Дороти Мэри Кроуфут-Ходжкинс (1910-1994). Она сумела описать пространственное строение молекулы инсулина.

Четвертая. Фредерик Сенгер сумел установить последовательность нуклеотидов в ДНК. За эти исследования в 1980 году Сенгеру (совместно с Уолтером Гилбертом и Полом Бергом) была присуждена Нобелевская премия. На сегодня – Сенгер единственный дважды нобелевский лауреат по химии.

Пятая. Профессор Рокфеллеровского университета (Нью-Йорк) Роберт Мерриффилд, занимаясь химией белков, высказал оригинальную идею синтеза инсулина. В 1985 году Мерриффилд «за развитие методологии твердофазного химического синтеза» был удостоен Нобелевской премии.

Шестая. В 1981 году канадский биохимик Майкл Смит в датской фармацевтической компанией «Ново» разработал технологию производства человеческого инсулина в дрожжевой культуре. В 1993 году М.Смит (совместно с К. Муллисом) получил Нобелевскую премию. Сегодня инсулин, полученный методом генной инженерии, практически вытеснил инсулин животных.

Стоит с горечью отметить, что все перечисленные головокружительные достижения касаются всего лишь повышения продолжительности и качества жизни при диабете. Сама же болезнь как была неизлечимой, так по сей день и остается таковой. Столь же неуспешны объяснения болезни Паркинсона в связи с инсулинорезистентностью.

Общий патологический процесс ИР при БП. С инсулинорезистентностью БП связаны различные неврологические особенности: гибель нейронов, агрегация амилоида, нейровоспаление, аутофагия и митохондриальная дисфункция, связаны с ИР и различными стадиями. Имунная система также вовлечена в развитие БП, но ее связь с ИР остается в стадии исследования [4].

Общий патологический процесс ИР при БП включает пять этапов:

- (1) агрегаты α -синуклеина и когнитивные потери (повреждения телец Леви),
- (2) гибель дофаминергических нейронов,
- (3) нейровоспалительная реакция и иммунный ответ,
- (4) митохондриальная дисфункция,
- (5) аутофагия (естественный процесс регенерации на клеточном уровне).

Модели теории биохимических систем. Опубликованные модели БП исследовали различные патобиологические механизмы, включая агрегацию Аsyn, обратные связи Аsyn с системами деградации белков и биоэнергетику дофаминергических нейронов. Преимущественно эти модели можно разделить на две основные категории: (1) метаболизм дофамина и (2) электрофизиологические свойства нейрональных сетей. В этих моделях используется аппарат теории биохимических систем (biochemical systems theory, BST), первоначально введенный в 1969 году [5] и получивший

впоследствии необычно широкое распространение после небольшой обзорной статьи, подытоживающей исследования группы английского профессора Роберта Тёрнера [6], опубликованной в 1985 г. (к 7 июня 2024 года эта статья имела 37686 цитирований).

Заметим, что скорость высвобождения везикул (передача дофамина) была определена как ключевой параметр модификации двигательного ответа. BST-модель изучает важные параметры, участвующие в нарушении гомеостаза и метаболизма дофамина, такие как скорость синтеза тирозина, а также агрегацию Аsyn, лизосомальную деградацию и метаболизм дофамина. Модели прогнозируют гибель клеток из-за снижения передачи сигналов инсулина и везикулярного дофамина.

Наиболее ярким примером использования теории биохимических систем и изучения болезни Паркинсона и инсулинорезистентности, на наш взгляд, является работа [7], в которой модель болезни Паркинсона описывает система из 339 уравнений (!), имеющая 167 независимых параметров и 343 зависимых переменных. Приведем всего одну сложную схему (из шести) – схему передачи сигналов инсулина (рис. 9). Они могут служить прототипом дальнейших исследований.

Передача сигналов инсулина начинается со связывания инсулина с инсулиновым рецептором на клеточной мембране. К сожалению, передача сигналов инсулина подавляется хроническим воспалением, присутствующим при БП. Воспаление возникает в результате продукции цитокинов в астроцитах и микроглии, в частности цитокинов IL-1b, IL-6, TNF α и MCSF (стимулирующий макрофагов фактор).

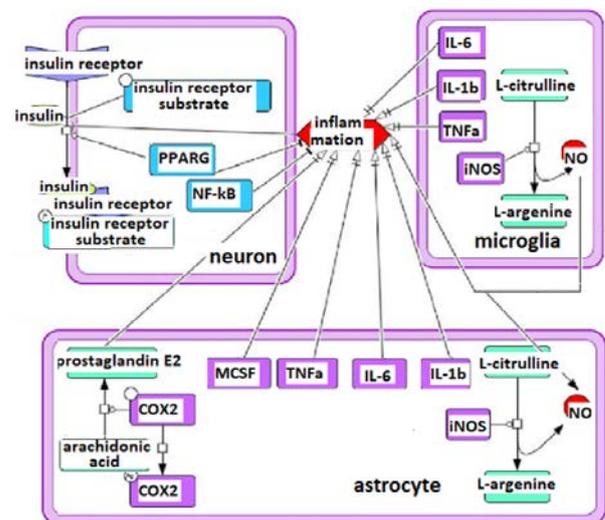


Рис. 9. Механизмы воспаления и факторы, влияющие на передачу сигналов инсулина [7]

Обозначения на рис. 9: TNF α (tumor necrosis factor- α) – фактор некроза опухоли- α ; MCSF (macrophage colony-stimulating factor) – фактор, стимулирующий макрофагов; COX2 (cyclooxygenase 2); NO (nitric oxide) – оксид азота; H₂O₂ (hydrogen peroxide) – перекись водорода; O₂⁻ (superoxide radical) – супероксидный радикал; NF-kB (nuclear factor-kB) – ядерный фактор-kB; VMAT (vesicular monoamine transporter proteins) – везикулярные белки-переносчики

моноаминов; iNOS (nitric oxide synthase) – синтаза оксида азота.

Смоделированное здесь состояние БП усугубляется потерей передачи сигналов инсулина, обычно вызываемой избытком жиров и сахаров в рационе и являющейся основным фактором развития диабета 2 типа. Модель также предполагает, что при БП передача сигналов инсулина в дофаминергические нейроны сильно нарушена. Следует напомнить, что симптомы БП возникают только после того, как заболевания уже давно началось, и лечение опаздывает. Можно предположить, что инсулинорезистентность возникает намного раньше первых симптомов БП. Но как их определить, точнее, как их угадать? Связано ли это с микробиомой, о чем речь впереди?

IV. ГИПОТЕЗА ИММУНОТЕРАПИИ

Иммунная система защищает организм от чужеродных антигенов. Микроглия – это врожденные иммунные клетки в центральной нервной системе (ЦНС), которые постоянно проверяют среду мозга, давая немедленный ответ против вирусов. Активация микроглии приводит к высвобождению противовоспалительных цитокинов для защиты и предупреждения соседних клеток. Более того, они действуют быстро, поглощая и утилизируя неправильно свернутый α -син, чтобы предотвратить нейродегенерацию. Однако активированная микроглия на фоне тяжелого воспаления может не регулироваться, что приводит к повреждению здоровых нейронов.

Адаптивные иммунные клетки более сложны, чем врожденные иммунные клетки. Адаптивный иммунитет обеспечивает более важную защиту иммунной системы, поскольку развивает память об антигенах, если они возникнут в будущем. Он медленнее, чем клетки врожденного иммунитета, и для противостояния антигену требуется от одной до двух недель. Эффекторный ответ происходит в две фазы: первая фаза – распознавание антигена, подготовка клеток и активация антигенспецифическими Т- и В-клетками, вторая фаза – эффекторный ответ путем активации Т-клеток и их выхода из лимфатической системы в очаг заболевания, альтернативно, путем высвобождения антител из В-клеток в кровотоки.

Для исследования влияния иммунотерапии на замедление прогрессирования БП в работе [8] приведена математическая модель, которая использует дифференциальные уравнения с запаздыванием. Модель описывает динамику врожденных и адаптивных иммунных реакций между здоровыми и инфицированными нейронами, а также влияние на альфа-синуклеин. Модель имеет пять переменных:

- плотность здоровых нейронов, $N(t)$;
- плотность инфицированных нейронов мозга, $I(t)$;
- плотность внеклеточного α -син, $\alpha S(t)$;
- плотность активированной микроглии, $M(t)$;
- плотность активированных Т-клеток $T(t)$.

Терапевтический подход к БП заключается в устранении избытка альфа-сина из внеклеточного

пространства и повышении толерантности иммунной системы к альфа-сину. Пациентам с БП можно проводить два типа иммунотерапии: активную и пассивную иммунизацию. Активный вариант предполагает иммунизацию коротким антигенным пептидом, имитирующим α -син. Пассивное действие заключается в доставке анти- α -син-антител в мозг.

Предполагается, что иммунотерапевтическое воздействие происходит после некоторой задержки, поэтому модель сформулирована в виде системы пяти нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием [8]. Динамика модели изображена на рис. 10.

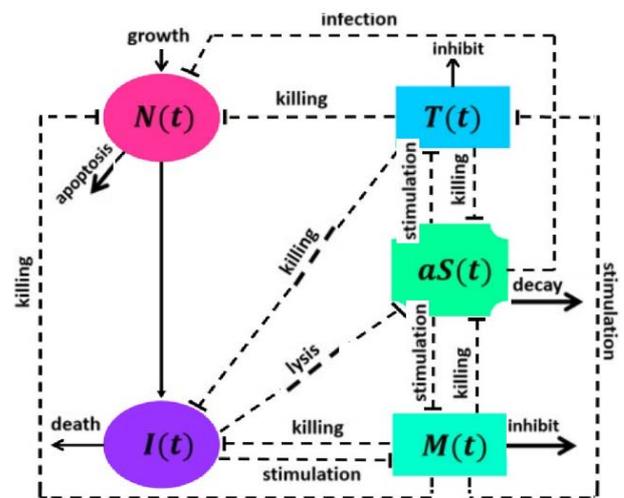


Рис. 10. Математическая модель иммунотерапии PD [8]

V. ГИПОТЕЗА СЕРОТОНИНА

В отличие от наших обширных знаний о системе дофамина, гораздо меньше известно об участии серотонина (5-НТ) в нейродегенеративных заболеваниях [9]. Результаты работы [10] предполагают, что дегенерация серотонинергических ядер шва может играть более важную роль в патофизиологии тремора покоя, связанного с болезнью Паркинсона, чем дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции (рис. 11 и 12). Это, в свою очередь, полагает, что нарушения обмена серотонина могут предшествовать проявлению БП.

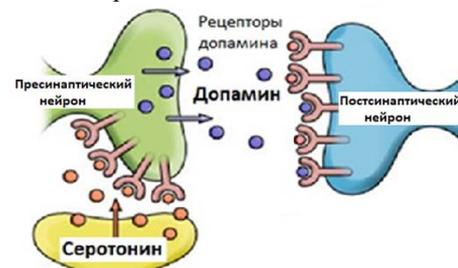


Рис. 11. Влияние серотонина на активность ДА-нейронов

Физиология серотонина. С 1950-х годов, когда серотонин (5-НТ) был обнаружен в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих, огромное количество экспериментальных данных выявило ключевую роль этого биогенного амина в ошеломляющем разнообразии поведенческих и

физиологических процессов [11]. Это неудивительно, учитывая почти повсеместное распространение 5-HT в окончаниях аксонов по всей ЦНС, хотя, как полагают многие исследователи, 5-HT синтезируется небольшой группой нейронов в ядрах шва ствола головного мозга (в ретикулярной формации). Взаимодействие нейронов головного мозга, содержащих серотонин (5-HT) и дофамин (ДА) – тема исследований, вызвавшая интерес многих ученых, работающих в области нейробиологии. Нейрохимические данные показывают, что 5-HT может оказывать комплексное влияние на активность ДА-нейронов среднего мозга, опосредованное различными подтипами его рецепторов.

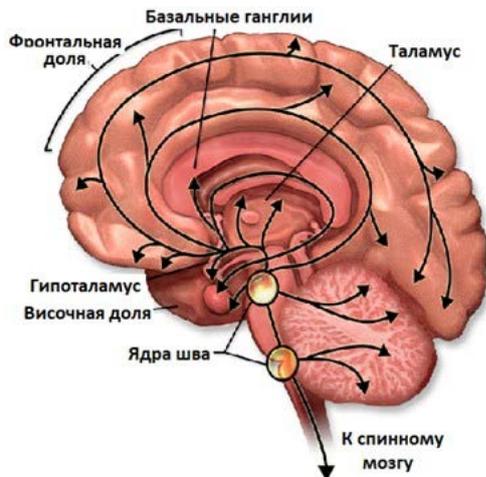


Рис. 12. Распространение серотонина в головном мозге (образуется в ядрах ретикулярной формации – ядра шва)

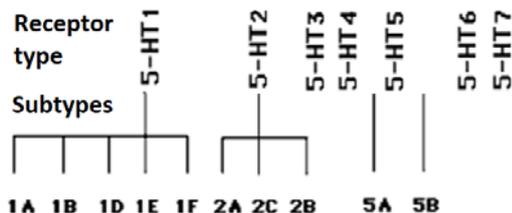


Рис. 13. Рецепторы серотонина: рецепторы 5-HT разделены на семь классов (от 5-HT1 до 5-HT7) и далее на подклассы, всего выделено пятнадцать 5-HT рецепторов

В работе [12] подробно изучена моторная активность (Motor output) мозга, показаны нисходящие двигательные пути и указана роль различных форм серотонина (рис.13). Во время покоя преимущественно задействован не прямой двигательный путь (GPe-STN-GPi-таламус), а прямой двигательный путь (GPi-таламус) неактивен. В периоды активности в первую очередь задействован прямой путь двигательной активности. Показано распределение подтипов рецепторов 5-HT (рис. 14). Желтая стрелка указывает на подавлению пути, связанную с PD; тонкие линии – пути с пониженной активностью; линии средней ширины – физиологически нормальные пути; более толстые линии – это сверхактивные пути, участвующие в PD. Предполагаемые места действия известных подтипов рецептора 5-HT, связанных с PD и дискинезиями, индуцированными L-ДОФА, далеки от ясности. Обозначения на рис. 14: SNc (substantia nigra pars compacta) – черная субстанция компактная; SNr

(substantia nigra pars reticulata) – черная субстанция сетчатой части; GPi (internal segment of the globus pallidus) – внутренний сегмент бледного шара; GPe (external segment of the globus pallidus) – наружный сегмент бледного шара; DRN (dorsal raphe nucleus) – ядро дорсального шва; STN (subthalamic nucleus) – субталамическое ядро; (+) обозначает путь возбуждения; и (-) обозначает ингибирующий путь.

Леводопа стала первым препаратом, введенным в клиническую практику для лечения PD. Препарат L-ДОФА очень эффективен в первые годы применения. Однако со временем у пациентов начинает наблюдаться появление дискинезий, наиболее неприятного побочного эффекта препарата L-ДОФА. Потеря поступления дофамина в полосатое тело (striatum) вызывает такие двигательные симптомы, как брадикинезия, поструральная нестабильность, тремор покоя и ригидность. Все больше данных указывает на то, что дофамин, высвобождаемый в качестве ложного нейромедиатора из серотониновых терминалей полосатого тела, является основным пресинаптическим детерминантом дискинезии, индуцированной L-ДОФА. Экспериментальные данные указывают на серотонин как многообещающую антидискинетическую терапию для пациентов с БП, получающих лечение L-ДОФА [13].

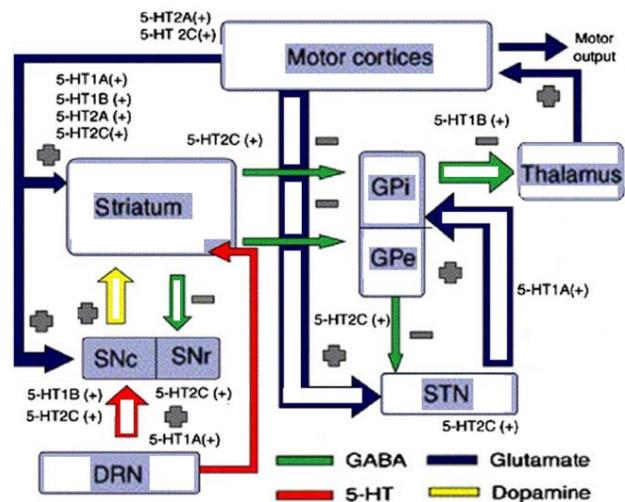


Рис. 14. Двигательная схема базальных ганглиев при болезни Паркинсона [12]

Математическая модель гипотезы серотонина. Феномен тремора может включать ядро дорсального шва (dorsal raphe nucleus, DRN). Высвобождение и концентрация дофамина может модулировать через серотонин. Недавно было показано, что помимо дисфункции дофамина при БП происходит прогрессирующая потеря терминалей серотонина, что происходит медленно, но начинается раньше, чем дофаминергическая. Исходя из этой точки, в [14] предложена вычислительная модель для изучения нейронных механизмов, лежащих в основе возможного типа БП-тремора, с учетом серотонинергической системы.

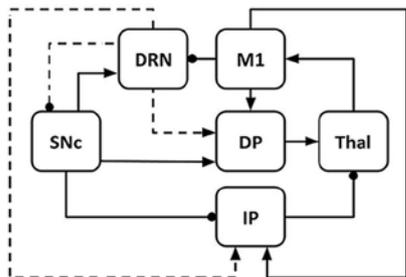


Рис. 15. Архитектура модели влияния серотонина [14]

Архитектура модели влияния серотонина (рис. 15) включает первичную моторную кору (primary motor cortex M1), таламус (thalamus, Thal), ядро дорсального шва (dorsal raphe nucleus, DRN), компактную часть черной субстанции (substantia nigra pars compacta, SNc); прямой путь базальных ганглиев (DP); непрямой путь базальных ганглиев (basal ganglia indirect pathway, IP). Связи между компонентами могут быть возбуждающими (стрелки) или тормозными (линии, заканчивающиеся точкой). Пунктирные линии обозначают эффекты серотонинергических проекций от DRN к SNc, DP и IP. Посредством этих связей серотонин модулирует высвобождение дофамина в системе. Система дифференциальных уравнений моделирует описанную деятельность компонентов модели и их динамические взаимодействия.

VI. ПИЩЕВАРЕНИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Мембранное пищеварение – открытие мирового уровня. Самый известный опыт академика А. М. Уголева (1926-1991) – процесс так называемого самопереваривания или аутолиза свежей лягушки в желудочном соке живого организма. В результате исследования было установлено, что сырое мясо лягушки полностью переваривается гораздо быстрее, чем вареное или жареное.

Соответственно общепринятой науке о пищеварении желудочный сок является основным фактором расщепления пищи в желудке за счет содержащейся в нем соляной кислоты. Но опыт, проведенный А.М. Уголевым доказал иное. Он поместил в два сосуда с желудочным соком хищника, который содержит в 10 раз больше соляной кислоты, чем желудочный сок человека, две лягушки: одну вареную, другую сырую. Сырая лягушка растворилась в нем вся (вместе с костями) без остатка. Вареная лишь деформировалась. Если бы расщепление пищи происходило только за счет кислоты желудочного сока, то растворение было бы одинаковым. Но на расщепление тканей лягушки повлияло лишь их состояние – сырое и вареное. Что говорит о том, что в сыром виде пища содержит что-то существенное, что отсутствует в еде, приготовленной традиционными методами термической обработки. Этот опыт удивительный, меняющий всю мировую науку о пищеварении.

Еще одно замечание по поводу мяса, – что ставит ученых в тупик. Незаменимые аминокислоты, которые по версии официальной медицинской науки организм человека не способен вырабатывать и может получать

только с белковой пищей, в частности, с мясом, названы незаменимыми очень лукаво. Эти аминокислоты предназначены для построения клеток организма. Но тогда возникает вопрос: как же они могут быть незаменимыми, т.е. получаемыми в полном наборе только из мяса, если огромные травоядные животные, такие как слон или жираф набирают рост и вес, питаются исключительно растительной пищей?!

А.М. Уголев сделал эпохальное научное открытие, а именно: он открыл мембранное пищеварение – универсальный механизм расщепления питательных веществ на усвояемые элементы. Он предложил трехступенчатую схему пищеварительной системы (полостное пищеварение – мембранное пищеварение – всасывание). Работа А. М. Уголева «Пристеночное (контактное) мембранное пищеварение» была признана как научное открытие и внесена в Государственный реестр открытий СССР под № 15 с приоритетом от декабря 1958 г. После работ И.П. Павлова (Нобелевская премия 1904 г.) и работ И.И. Мечникова (Нобелевская премия 1908 г.) величайшим вкладом в изучение проблем пищеварения считается открытие А. М. Уголева.

А.М. Уголев описал три вида пищеварения [15].

Первое: внутриклеточное (заключается в том, что клетка захватывает питательные вещества извне, переваривает их, и затем они всасываются цитоплазмой, таким образом, организм получает энергию);

Второе: внеклеточное (такой тип пищеварения характерен для всех живых существ; у человека – его также называют полостным – это пережевывание пищи во рту и растворение крупных кусков еды с помощью слюны, и следующий этап – переваривание пищи в желудке с помощью соляной кислоты);

Третье: мембранное пищеварение (такой вид включает в себе и внутриклеточное, и внеклеточное пищеварение, реализуется с помощью расщепления пищи ферментами в тонкой кишке).

Оказывается, что микрофлора человека состоит из более чем 500 различных видов бактерий. Сами бактерии производят продукты своей жизнедеятельности, которые оказываются так необходимы нашему организму: это витамины, минералы, незаменимые аминокислоты и гормоны. А.М. Уголев доказал, что желудочно-кишечный тракт вырабатывает почти весь спектр гормонов, необходимых для регуляции организма. Отсюда следует, что гормональный фон, напрямую влияющий на наше общее состояние, эмоциональный настрой и работоспособность, зависит от принимаемой нами пищи.

Суть открытого академиком А.М. Уголевым аутолиза состоит в том, что процесс переваривания пищи на 50 % определяется ферментами, содержащимися в самом продукте, который может быть растительным или животным. Желудочный сок лишь «включает» механизм самопереваривания пищи.

Микрофлора кишечника. А.М. Уголев назвал желудочно-кишечный тракт человека с его микрофлорой крупнейшим эндокринным органом,

синтезирующим гормоны. Гормоны являются своего рода передатчиками управляющих команд от одного органа к другому. В организме человека содержится огромное количество различных гормонов, которые участвуют и регулируют все процессы жизнедеятельности, начиная с роста клеток и заканчивая выделением желудочного сока. Эти биологически активные вещества участвуют во всех жизненных процессах (рис. 16).



Рис. 16. Как устроены стенки кишечника. Общая площадь ЖКТ составляет 400 м² (невообразимо много!)

Официальной наукой насчитывается восемь эндокринных желез: гипофиз, эпифиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, тимус, поджелудочная железа, надпочечники и половые железы (рис. 17).



Рис. 17. Общепризнанная эндокринная система

Микрофлору прямой кишки в состав органов эндокринной системы не включают, хотя, по сути, это тоже орган эндокринной системы – пусть и своеобразный. Гормоны вырабатываются многими эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, в том числе отчасти кишечной микрофлорой, превосходя по количеству и разнообразию всю эндокринную систему организма – в желудочно-кишечном тракте вырабатывается около 30 гормонов и гормоноподобных веществ. В том числе: гормоны, характерные для гипофиза и гипоталамуса; энкефалины и эндорфины; до 50% допамина, до 95% серотонина, дефицит которого провоцирует мигрени, депрессию и т.д.

Синтез гормонов в кишечном тракте во многом определяется принимаемой нами пищей, непосредственным взаимодействием пищевых компонентов со стенками кишечника, а не состоянием организма. И гормональный фон организма можно регулировать, изменяя характер потребляемой пищи. Если мы предпочитаем мясные блюда, то в нашем организме будут преобладать гнилостные бактерии, а соответственно и ядовитые остатки их жизненных процессов. Отсюда начинаются многие заболевания

желудочно-кишечного тракта. Также антибиотики, применяемые в процессе лечения, могут вызвать частичную или полную гибель микрофлоры. В дальнейшем ее восстановление занимает много времени, и микрофлора не всегда полностью восстанавливается. В свете новейших данных, полученных с помощью молекулярно-генетических методов, установлено, что организм человека служит средой обитания более чем 5000 известных видов бактериальной микрофлоры, и лишь около 100 из них относятся к патогенным [16].

Согласно классической (и поныне живущей) теории сбалансированного питания процесс пищеварения сводится к «извлечению» полезных веществ (нутриентов) и отделению их от «балласта», в связи с чем возникли представления о мономерной пище, устраняя из пищи балласт как бесполезную составляющую. Теория адекватного питания Уголева в корне отвергает теорию сбалансированного питания, так как здесь при переваривании пищи образуются потоки вторичных питательных веществ, токсинов и гормонов. Кроме того, пища стимулирует выработку кишечных гормонов (рис. 18).

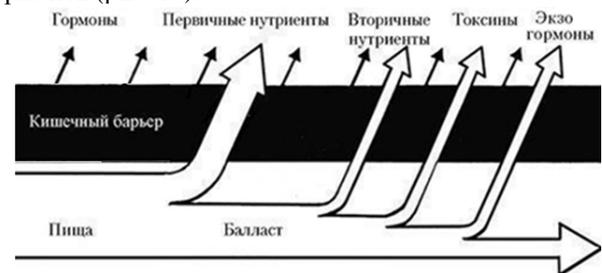


Рис. 18. Потоки веществ из ЖКТ во внутреннюю среду организма (по теории Уголева).

Формула сбалансированного питания А.А. Покровского (1916-1976) – это таблица, где в определённых пропорциях указана суточная потребность человека в следующих пищевых веществах: вода, белки, незаменимые аминокислоты, заменимые аминокислоты, углеводы, органические кислоты, жиры, незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты, холестерин, фосфолипиды, минеральные вещества, витамины и витаминоподобные соединения. (Бытует утверждение, что нормы сбалансированного питания заимствованы из рациона немецкого солдата 1850х годов.)

Микробная популяция в кишечнике удваивается каждые 20 минут. В зависимости от качества пищи мы культивируем либо полезную, либо вредную микрофлору. Полезная флора питается только растительными волокнами и, быстро размножаясь, начинает подавлять патогенную. И наоборот, патогенный возбудитель питается белковой пищей и подавляет нашу естественную микрофлору по мере ее размножения. Здесь действует принцип «кто кого».

Господствующая теория сбалансированного питания и вытекающая из неё идея рафинированных продуктов и безбалластной пищи имеет чрезвычайно важный (и удручающий) для всей цивилизации вывод – это порождает «болезни цивилизации»: атеросклероз,

диабет, остеохондроз, остеоартроз, заболевания ЖКТ и др.

Очевидно, что новая теория адекватного питания, открывая большие возможности, одновременно накладывает определенные ограничения, требующие гармонизации производственных технологий с природными технологиями живых систем. Но это противоречит финансовым интересам индустрии продуктов питания и фармации (в частности, отрасли антибиотиков). Заметим, что главный труд жизни Александра Уголева «Адекватное питание и теория трофологии» [17], посвященный особенностям пищеварения и правильного питания, вышел в свет лишь в последний год его жизни, в 1991 году.

Новый взгляд на работу кишечника в корне меняет представления о нервных болезнях.

VII. ЖИРОВОЙ ОБМЕН – НОВЕЙШАЯ ГИПОТЕЗА БП

Кишечник – наш второй мозг. В 1998 году Майкл Гершон (Michael D. Gershon; р. 1938), врач Пресвитерианской больницы Нью-Йорка, опубликовал книгу “The Second Brain” (Второй мозг), которая произвела революцию в медицинском мире. Надо признать, не сразу, поскольку заявление было слишком радикальным. Прошло 15 лет с тех пор, как нейрофизиологи начали изучать связь нервных заболеваний и «жизни» кишечника. На наших глазах стала зарождаться нейрогастроэнтерология как наука.

Доктор Майкл Гершон посвятил свою карьеру изучению кишечного тракта человека: желудка, пищевода, тонкой и толстой кишки [18]. Его тридцать лет исследований привели к выдающемуся открытию: нервные клетки, расположенные в кишечнике, действуют как мозг (рис. 19). Два наших мозга – голова и кишечник – работают вместе, и 90% информации поступает из кишечника в мозг и только 10% – в обратном направлении. Если оба мозга не взаимодействуют, то в кишечнике царит хаос, а в голове несчастье – все, от «бабочек» до спазмов, от поноса до запора. Работа Гершона создала (скорее – пока только пробудила) радикально новое понимание широкого спектра желудочно-кишечных проблем, включая не только гастроэнтерит, синдром раздраженного желудка и раздраженного кишечника, а также многие нервные заболевания. Концепция «второго мозга» – гигантский скачок в медицинских знаниях. Чтобы во всем этом разобраться, потребуется немало усилий.

«Отец» современной психиатрии французский психиатр Филипп Пинель (Phollipe Pinel; 1745-1828) еще в 1807 году (то есть более 200 лет назад) говорил: «Основное пристанище безумия – желудок и кишечник.» Однако пищеварительная система пациента была последним, на что до сих пор обращала внимание современная психиатрия.

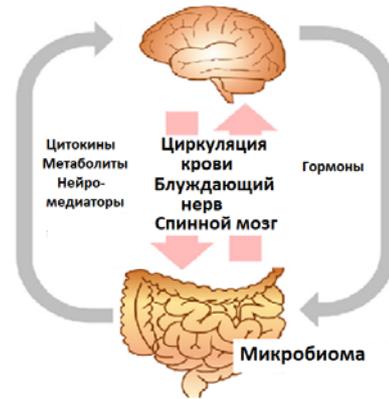


Рис. 19. Связь между кишечником и мозгом

Не исключено, что «второй мозг» является прямым потомком примитивной нервной системы, которую природа дала трубчатым червям, жившим на заре эволюции. «Второй мозг» расположен в слоях ткани, выстилающих внутренние стенки пищевода, желудка, толстого и тонкого кишечника, и представляет собой сеть нейронов, обменивающихся сигналами друг с другом и со многими клетками вокруг. В то же время эта сеть нейронов очень похожа на «настоящий» мозг, только имеет гораздо меньше нейронов и не образует полушарий. Основным путем, соединяющим головной мозг с пищеварительным нервным центром, является блуждающий нерв. От него отходят несколько тысяч тонких волокон по всей нервной системе пищеварительного тракта.

Желудочный мозг устроен примерно так же, как и головной мозг. Его можно представить в виде чулка, одетого на пищевод, желудок и кишечник. Например, у людей, страдающих болезнью Альцгеймера или Паркинсона, в желудке и кишечнике обнаруживаются такие же поражения тканей, как и в головном мозге. По мнению ученых, 90% информации об ощущениях поступает снизу вверх, а не наоборот, и только десятая часть всех команд исходит от головного мозга.

Энтеральная нервная система (ЭНС) является одним из трех основных отделов вегетативной нервной системы, вторыми являются симпатическая и парасимпатическая нервная система, и состоит из сетчатой системы нейронов, которые регулирует функцию ЖКТ. Основные составляющие части энтеральной нервной системы — сети нервных узлов, густо соединенных между собой и расположенных в определенном слое оболочки полого органа, называемые *сплетениями*. Кишечник имеет четыре основных слоя ткани: слизистую оболочку, подслизистую оболочку, мышечную оболочку и серозную оболочку. В моторной активности тонкой и толстой кишки наиболее важную роль играют межмышечное (*plexus myentericus*) и подслизистое (*plexus submucosus*) сплетения, расположенные, соответственно, между циркулярным и продольным слоями мышц и в подслизистой основе стенки кишки. К основным сплетениям энтеральной нервной системы относится подсерозное сплетение (*plexus subserosus*), располагающееся между серозной и мышечной оболочками (рис. 20).

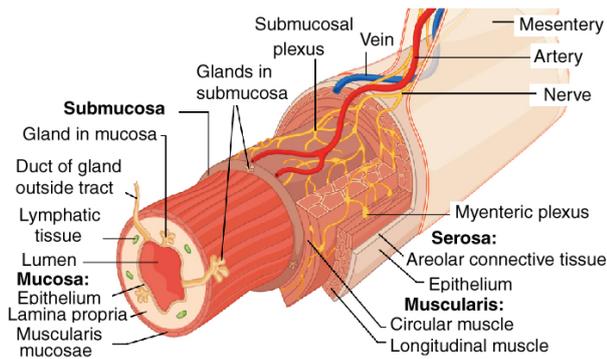


Рис. 20. Общее строение стенки кишечника [18].

Болезнь Паркинсона – связь с пищеварением. Все больше данных свидетельствует о связи между расстройствами желудочно-кишечного тракта и болезнью Паркинсона. Предполагается, что ось кишечник-мозг играет важную роль в патогенезе БП, хотя точный патофизиологический механизм до сих пор не выяснен. В [19] обсуждаются общие факторы, участвующие как в БП, так и в желудочно-кишечных расстройствах, включая гены, измененную микробиоту кишечника, диету, токсины окружающей среды и измененный иммунитет слизистой оболочки. Необходимы крупномасштабные клинические исследования для определения точной взаимосвязи между диетическими факторами, микробиомом и генетическими факторами при БП. Выявление ранних диагностических маркеров, а также изменения диеты и регуляции микробиома кишечника с помощью специфических терапевтических средств потенциально могут изменить протоколы лечения болезни Паркинсона.

Считается, что основная патология болезни Паркинсона развивается в течение десятилетия или дольше, прежде чем проявятся клинические двигательные симптомы [20]. Переход от здорового кишечника к дисбактериозу связан с нейродегенеративными заболеваниями. Бактериальные компоненты могут проникать через стенку кишечника и активировать резидентные иммунные клетки кишечника, которые генерируют хемокины и цитокины, вызывающие воспаление. Считается также, что патологический белок α -synuclein возникает в кишечнике и распространяется в ствол мозга через блуждающий нерв, что приводит к потере дофаминергических нейронов, что и вызывает болезнь Паркинсона (рис. 21).

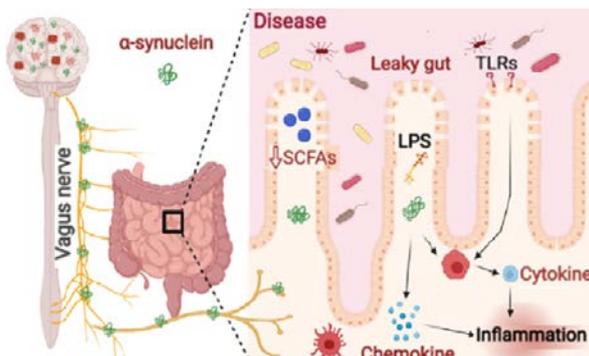


Рис. 21. Микробиома и ось ЖКТ-мозг при болезни [20]

Пояснения к рис. 21. «Дырявый кишечник» (leaky gut) – название повышенной кишечной проницаемости. Это общепризнанное состояние, при котором промежутки между клетками слизистой оболочки кишечника увеличиваются. Слизистая оболочка здорового кишечника полупроницаема, она пропускает воду и питательные вещества из того, что вы едите и пьете. Короткоцепочечные жирные кислоты (Short-chain fatty acids, SCFAs) в основном производятся в результате ферментации пищевых волокон в кишечном микробиоме. Липополисахариды (LPS) представляют собой бактериальные токсины, которые могут вызвать проблемы со здоровьем, если попадут в кровоток. Обычно липополисахариды безопасно находятся в кишечнике, но могут попасть в кровь, если у вас инфекция, «дырявый кишечник» или вы едите слишком много жирной пищи. Toll-подобные рецепторы (TLR) находятся в различных слоях эпителия кишечника, распознают бактерии и участвуют в установлении гомеостаза в кишечнике.



Рис. 22. Медицинская объяснение болезни Паркинсона [21]: уменьшение короткоцепочечных жирных кислот (продукт деградации пищевых волокон под действием кишечной микробиоты) и рост липополисахаридов (это бактериальные токсины, которые могут попасть в кровь, если у вас есть инфекция или «дырявый кишечник»)

До истощения дофаминергической системы головного мозга и даже до появления симптомов БП доклинические и клинические данные показывают нарушение регуляции кишечника, характеризующееся уменьшением количества бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), но увеличением количества липополисахаридных бактерий, что приводит к аномальному накоплению альфа-синуклеина в кишечнике, который затем агрегируется в мозге и вызывает дофаминергическую дегенерацию, что является признаком патологии БП (рис. 22).

Об инсулинорезистентности. Многие гормоны могут вызывать резистентность к инсулину, включая кортизол, гормон роста [22]. Кортизол противодействует инсулину и может привести к усилению глюконеогенеза в печени, снижению периферической утилизации глюкозы и повышению резистентности к инсулину. Это происходит за счет уменьшения переносчиков глюкозы в клеточную мембрану [23, 24].

Было высказано предположение, что в слизистой оболочке начальной части тонкой кишки вырабатывается какое-то вещество, которое сигнализирует клеткам организма о том, что они становятся резистентными к инсулину. Если производящая ткань удаляется, сигнал прекращается, и клетки тела возвращаются к нормальной чувствительности к инсулину. Однако-же никакого

такого вещества пока не обнаружено, и существование такого вещества остается спекулятивным.

О нарушении питания мозга. Сколько энергии тратит мозг? Мозг – очень «прожорливый» орган. Даже в покое он тратит около 20% всей энергии, которую мы расходует, и при усиленной работе мозга энергопотребление мозга увеличивается всего на 1% – до 21%, малозаметная разница. Это значит, что мозг постоянно трудится. Энергия тратится в основном на ионный насос, чтобы поддерживать нейроны в состоянии боевой готовности. Эти насосы покрывают мембраны нейронов и постоянно откачивают из клетки натрий, а калий закачивают внутрь нее. На этой разнице электрических потенциалов и работает нейрон.

Биосинтез – еще одна статья расходов глюкозы, главного источника энергии для мозга. Мозгу необходимо восстанавливаться и перестраиваться, и для этого ему нужна не только энергия, но и «строительные материалы». В мозге взрослого человека около 12-15% глюкозы идет на то, чтобы получить новые аминокислоты, жирные кислоты и нуклеотиды.

В статье [25] представлена сложная математическая модель динамического метаболизма глюкозы с учетом инсулинотерапии и терапии лептином (рис. 23). В модели трое переменных: d – количество углеводов (основного источника энергии для организма), u_{in} – скорость поступления инсулина, u_{lep} – скорость поступления лептина. Вычисляются взаимосвязи между ними.

Лептин – это белковый гормон, вырабатываемый преимущественно жировыми клетками организма, а в небольших количествах также тканью головного мозга. Его основная роль, вероятно, регулировать долгосрочный энергетический баланс. Уровень лептина влияет на аппетит, насыщение и мотивированное поведение, направленное на поддержание энергетических резервов (поиск пищи).

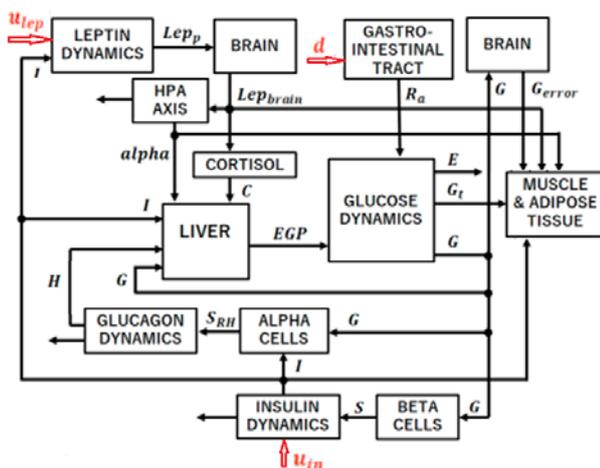


Рис. 23. Блок-схема динамической модели метаболизма глюкозы [25].

Все больше экспериментальных данных указывает на связь между ухудшением иммунометаболизма и прогрессированием БП с нарушением регуляции центральных и периферических нейровоспалительных сетей, опосредованным циркулирующими

адипоцитокинами, в частности лептином. Лучшее понимание гомеостатической и нейропротекторной роли адипоцитокинов при БП может проложить путь к разработке терапии, модифицирующей заболевание, или научно обоснованных рекомендаций по питанию [26].

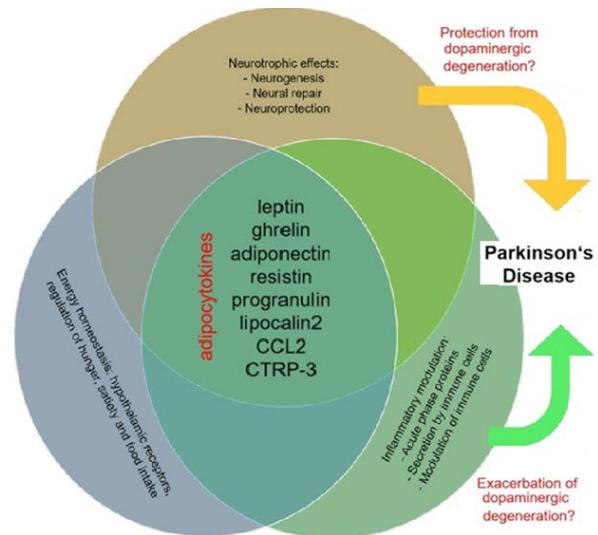


Рис. 24. Эффекты адипоцитокинов при болезни Паркинсона [26]. Как в этом разнообразии разобраться?

Согласно новейшим представлениям [26], лептин может преодолевать гематоэнцефалический барьер и стимулировать рецепторы в гипоталамусе, таламусе и в других областях мозга, помимо симпатической нервной системы. Даже считается, что жировая ткань является эндокринным органом, синтезирующим большое количество биологически активных веществ – адипоцитокинов, влияющих на инсулинорезистентность, метаболизм глюкозы и липидов, процессы воспаления (рис. 24). Представители адипоцитокинов (адипонектин, оментин, лептин, резистин, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6) разделены на две группы: адипоцитокины, снижающие ИР, и адипоцитокины, повышающие ИР [27].

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье рассмотрены гипотезы возникновения болезни Паркинсона (БП). Исторически первой является гипотеза допамина и отличительной особенностью патологии БП является истощение дофаминергических клеток, и препарат L-ДОФА является единственным средством, облегчающим течение болезни.

Другие гипотезы (инсулинорезистентности, иммунотерапии, серотонина) менее изучены и требуют более глубокого проникновения в работу мозга. Гипотеза инсулинорезистентности получила глубокое изучение средствами теории биохимических систем (математическая модель содержит 339 уравнений), к сожалению, без практических выводов (как и изучение диабета 2 типа). Следует напомнить, что симптомы БП возникают только после того, как заболевания уже давно началось, и лечение опаздывает. Можно предположить, что инсулинорезистентность возникает намного раньше

первых симптомов БП. Но как их определить, точнее, угадать? Еще в более зачаточном состоянии находится изучение роли иммунной системы (гипотеза иммунотерапии) в неврологических заболеваниях.

Препарат L-ДОФА очень эффективен в первые годы применения. Однако со временем у пациентов начинает наблюдаться появление дискинезий, наиболее неприятного побочного эффекта этого препарата. Все больше данных указывает на то, что дофамин, высвобождаемый в качестве ложного нейромедиатора из серотониновых терминалей полосатого тела, является основным причиной дискинезии, индуцированной L-ДОФА, откуда следует, что нарушения обмена серотонина могут предшествовать проявлению БП. Экспериментальные данные указывают на серотонин как многообещающую антидискинетическую терапию для пациентов с БП, получающих лечение L-ДОФА. Но когда удастся в этом разобраться, имея в виду, что уже выделено пятнадцать рецепторов серотонина?

Новейшая гипотеза – нарушение жирового обмена, на наш взгляд, наиболее близко отражает суть болезни Паркинсона, но проблема находится в начальном состоянии исследований. Жировая ткань, по существу, является эндокринным органом, синтезирующим большое количество биологически активных веществ – адипоцитокинов, влияющих на инсулинорезистентность (ИР), метаболизм глюкозы и липидов, на процессы воспаления. Их исследование затрудняет то обстоятельство, что одни представители семейства адипоцитокинов снижают ИР, а другие – повышают.

В итоге отметим, что этиология нейродегенерации до сих пор остается неясной. Но, несомненно, болезнь Паркинсона теснейшим образом обусловлена питанием. Таким образом, на наших глазах возникает новая наука – нейрогастроэнтерология, которая приведет к необходимости сотрудничества психиатров с гастроэнтерологами и, особенно, со специалистами в области диетологии.

Это невообразимо широкое, привлекательное поле деятельности и для математиков. Математикам, программистам, кто интересуется применениями в биологии и медицине, можно рекомендовать качественное чтение [28]. Надеюсь, кое-что можно почерпнуть из [29].

БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] Bakshi, S., Chelliah, V., Chen, C. and van der Graaf, P.H. (2019) Mathematical biology models of Parkinson's disease. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 8(2), pp.77-86.
- [2] Bharathi, P., Nagabhushan, P. and Rao, K.J. (2008) A mathematical approach to understanding the kinetics of α -synuclein aggregation: Relevance to Parkinson's disease. *Computers in Biology and Medicine*, 38(10), pp.1084-1093.
- [3] Qi, Z., Miller, G.W. and Voit, E.O. (2012) Mathematical models of dopamine metabolism in Parkinson's disease. *Systems biology of Parkinson's disease*, P. Wellstead and M. Cloutier (eds.), pp.151-171.
- [4] Viviana A. Ruiz-Pozo, et al. (2023) The Molecular Mechanisms of the Relationship between Insulin Resistance and Parkinson's Disease Pathogenesis. *Nutrients*, 15(16): 3585.
- [5] Savageau M.A. (1969) Biochemical systems analysis. I. Some mathematical properties of the rate law for the component enzymatic reactions. *J. Theor. Biol.* 25. pp. 365-369.
- [6] Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7): 412-419.
- [7] Braatz E.M., Coleman R.A. (2015) A mathematical model of insulin resistance in Parkinson's disease. *Computational Biology and Chemistry*, Vol 56, Pages 84-97.
- [8] Al-Tuwairqi S.M. and Badrah A.A. (2023) Modeling the dynamics of innate and adaptive immune response to Parkinson's disease with immunotherapy. *AIMS Mathematics*, 8(1), pp.1800-1832.
- [9] Pinna A., Parekh P., Morelli M. (2023) Serotonin 5-HT1A receptors and their interactions with adenosine A2A receptors in Parkinson's disease and dyskinesia. *Neuropharmacology*, Vol 226, 109411.
- [10] Pasquini J., et al. (2018) Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain*, 141: 811–21.
- [11] DiGiovanni, G., Esposito, E., DiMatteo, V. (2010). Role of serotonin in central dopamine dysfunction. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(3), 179-194.
- [12] DiMatteo, et al. (2008) Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders. *Progress in Brain Research*. G. DiGiovanni, V. Di Matteo & E. Esposito (Eds.), Vol. 172, pp 423-463.
- [13] Carta M., et al. (2008) Serotonin–dopamine interaction in the induction and maintenance of L-DOPA-induced dyskinesias. DiGiovanni G., et al. Serotonin–dopamine interaction: electrophysiological evidence. *Progress in brain research*, 172: 465-478.
- [14] Caligiore D., et al. (2021) Increasing Serotonin to Reduce Parkinsonian Tremor. *Front. Syst. Neurosci.* 15, p.682990.
- [15] Уголев А. М. *Пищеварение и его приспособительная эволюция*. М., 1961
- [16] Парфенов А.И., Чернин В.В., Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. (2014) Симбионтное пищеварение в свете теории А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере. *РМЖ*; 15: 1088.
- [17] Уголев А. М. *Теория адекватного питания и трофология*. Санкт-Петербург: Наука, 1991.
- [18] Gershon, M.D. (1981) The enteric nervous system. *Annual review of neuroscience*, 4(1), pp.227-272.
- [19] Yin-Xia Chao, et al. (2020) Gut–Brain Axis: Potential Factors Involved in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 27; 11: 625446.
- [20] Bloomingdale, P., et al. (2022). Hallmarks of neurodegenerative disease: A systems pharmacology perspective. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 11(11), 1399-1429.
- [21] Toledo, A.R.L., Monroy, G.R., Salazar, F.E., Lee, J.Y., Jain, S., Yadav, H. and Borlongan, C.V. (2022) Gut-brain axis as a pathological and therapeutic target for neurodegenerative disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), p.1184.
- [22] Ruiz-Pozo V.A., et al. (2023) The Molecular Mechanisms of the Relationship between Insulin Resistance and Parkinson's Disease Pathogenesis. *Nutrients*. 15(16):3585. doi: 10.3390/nu15163585.
- [23] Alfonsetti, M., Castelli, V., d'Angelo, M. (2022). Are we what we eat? Impact of diet on the gut-brain axis in Parkinson's disease. *Nutrients*, 14(2), 380.
- [24] Yemula, N., Dietrich, C., Dostal, V., & Hornberger, M. (2021). Parkinson's disease and the gut: symptoms, nutrition, and microbiota. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(4), 1491-1505.
- [25] Ofuji, Hanae, et al. (2023) A Mathematical Modeling and Treatment Analysis of Dynamic Glucose Metabolism with Brain-based Regulatory Mechanism. *IFAC-PapersOnLine*. 56.2 3630-3635.
- [26] Regensburger, M., Chaudhry, S.R., Yasin, H., Zhao, Y., Stadlbauer, A., Buchfelder, M. and Kinfe, T. (2023) Emerging roles of leptin in Parkinson's disease: chronic inflammation, neuroprotection, and more? *Brain, Behavior, and Immunity*, 107, pp.53-61.
- [27] Маркова, Т. Н., Мищенко, К., Петина, В. (2022) Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии*. Том 68, № 1.
- [28] Lerner, A.; Neidhöfer, S.; Matthias, T. (2017) The Gut Microbiome Feelings of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms*, 5, 66.

- [29] Sneps-Snepe, M. (2024) Mathematical Models of Cancer are More Reminiscent of Glasperlenspiel. *International Journal of Open Information Technologies*, 12.6.

АВТОР

Манфред Александрович Шнепс-Шнеппе (род. 24 мая 1935, Резекне, Латвия) – доктор технических наук, профессор, заслуженный (emeritus) ученый Латвийской АН (с 2021). Окончил Латвийский университет по специальности математика в 1959 году. 1962-1965 аспирантура Московского государственного университета (кафедра теории вероятностей и математической статистики). В 1965 году защитил кандидатскую диссертацию по математическим методам в медицине, в 1969 году – докторскую диссертацию по расчетам телефонных станций, в 1982 году присвоено звание профессора. Работал в ВНИИ медицинского приборостроения (1965-1978), ЦНИИ связи (1978-1984), в НИИ ВЭФ (1984-1989), профессором в Латвийском университете (1989-1992), заведующим кафедрой электросвязи РТУ (1992-1995). Девять аспирантов защитили диссертации по медицинской технике, 12 аспирантов – в области связи.

On Parkinson's disease and its mathematical models

M. A. Sneps-Sneppe

Abstract– The article examines hypotheses for the occurrence of Parkinson's disease (PD). Historically, the dopamine hypothesis was the first and distinctive feature of the pathology of PD is the depletion of dopaminergic cells, and the drug L-DOPA is the only remedy that alleviates the course of the disease. Other hypotheses (insulin resistance, immunotherapy, serotonin) are less studied and require deeper insight into the brain. Insulin resistance has received the fundamental study using the theory of biochemical systems (the mathematical model contains 339 equations), unfortunately, without practical conclusions. The immunotherapy hypothesis in neurological diseases is even more in its infancy. L-DOPA is very effective in the first years of use. However, over time, patients begin to experience dyskinesias, the most troublesome side effect of L-DOPA. Experimental evidence points to serotonin as a promising anti-dyskinetic therapy for PD patients treated with L-DOPA. But when will it be possible to figure this out, bearing in mind that fifteen serotonin receptors have already been identified? In our opinion, the newest hypothesis – a disorder of fat metabolism most closely reflects the essence of Parkinson's disease, but the hypothesis is in the initial state of research. Adipose tissue is an endocrine organ that synthesizes many biologically active substances – adipocytokines, which affect insulin resistance (IR), glucose and lipid metabolism, and inflammation. Their study is complicated because some members of the adipocytokine family reduce IR, while others increase it. In conclusion, we note that the etiology of neurodegeneration in Parkinson's disease remains unclear.

Keywords– Parkinson's disease, mathematical model, dopamine, L-DOPA, serotonin, insulin resistance, immunotherapy, microbiome

References

- [1] Bakshi, S., Chelliah, V., Chen, C. and van der Graaf, P.H. (2019) Mathematical biology models of Parkinson's disease. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 8(2), pp.77-86.
- [2] Bharathi, P., Nagabhushan, P. and Rao, K.J. (2008) A mathematical approach to understanding the kinetics of α -synuclein aggregation: Relevance to Parkinson's disease. *Computers in Biology and Medicine*, 38(10), pp.1084-1093.
- [3] Qi, Z., Miller, G.W. and Voit, E.O. (2012) Mathematical models of dopamine metabolism in Parkinson's disease. *Systems biology of Parkinson's disease*, P. Wellstead and M. Cloutier (eds.), pp.151-171.
- [4] Viviana A. Ruiz-Pozo, et al. (2023) The Molecular Mechanisms of the Relationship between Insulin Resistance and Parkinson's Disease Pathogenesis. *Nutrients*. 15(16): 3585.
- [5] Savageau M.A. (1969) Biochemical systems analysis. I. Some mathematical properties of the rate law for the component enzymatic reactions. *J. Theor. Biol.* 25. pp. 365-369.
- [6] Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28(7): 412-419.
- [7] Braatz E.M., Coleman R.A. (2015) A mathematical model of insulin resistance in Parkinson's disease. *Computational Biology and Chemistry*, Vol 56, Pages 84-97.
- [8] Al-Tuwairqi S.M. and Badrah A.A. (2023) Modeling the dynamics of innate and adaptive immune response to Parkinson's disease with immunotherapy. *AIMS Mathematics*, 8(1), pp.1800-1832.
- [9] Pinna A., Parekh P., Morelli M. (2023) Serotonin 5-HT1A receptors and their interactions with adenosine A2A receptors in Parkinson's disease and dyskinesia. *Neuropharmacology*, Vol 226, 109411.
- [10] Pasquini J., et al. (2018) Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain*, 141: 811–21.
- [11] DiGiovanni, G., Esposito, E., DiMatteo, V. (2010). Role of serotonin in central dopamine dysfunction. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(3), 179-194.
- [12] DiMatteo, et al. (2008) Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders. *Progress in Brain Research*. G. DiGiovanni, V. Di Matteo & E. Esposito (Eds.), Vol. 172, pp 423-463.
- [13] Carta M., et al. (2008) Serotonin–dopamine interaction in the induction and maintenance of L-DOPA-induced dyskinesias. DiGiovanni G., et al. Serotonin–dopamine interaction: electrophysiological evidence. *Progress in brain research*, 172: 465-478.
- [14] Caligiore D., et al. (2021) Increasing Serotonin to Reduce Parkinsonian Tremor. *Front. Syst. Neurosci.* 15, p.682990.
- [15] Ugolev A. M. Pishhevarenie i ego prisposobitel'naja jevoljucija. M., 1961
- [16] Parfenov A.I., Chernin V.V., Bondarenko V.M., Rybal'chenko O.V. (2014) Simbiontnoe pishhevarenie v svete teorii A.M. Ugoleva o pishhevaritel'no-transportnom konvejjere. *RMZh*; 15: 1088.
- [17] Ugolev A. M. Teorija adekvatnogo pitaniya i trofologija. Sankt-Peterburg: Nauka, 1991.
- [18] Gershon, M.D. (1981) The enteric nervous system. *Annual review of neuroscience*, 4(1), pp.227-272.
- [19] Yin-Xia Chao, et al. (2020) Gut–Brain Axis: Potential Factors Involved in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 27; 11: 625446.
- [20] Bloomingdale, P., et al. (2022). Hallmarks of neurodegenerative disease: A systems pharmacology perspective. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 11(11), 1399-1429.
- [21] Toledo, A.R.L., Monroy, G.R., Salazar, F.E., Lee, J.Y., Jain, S., Yadav, H. and Borlongan, C.V. (2022) Gut-brain axis as a pathological and therapeutic target for neurodegenerative disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), p.1184.
- [22] Ruiz-Pozo V.A., et al. (2023) The Molecular Mechanisms of the Relationship between Insulin Resistance and Parkinson's Disease Pathogenesis. *Nutrients*. 15(16):3585. doi: 10.3390/nu15163585.
- [23] Alfonsetti, M., Castelli, V., d'Angelo, M. (2022). Are we what we eat? Impact of diet on the gut-brain axis in Parkinson's disease. *Nutrients*, 14(2), 380.
- [24] Yemula, N., Dietrich, C., Dostal, V., & Hornberger, M. (2021). Parkinson's disease and the gut: symptoms, nutrition, and microbiota. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(4), 1491-1505.
- [25] Ofuji, Hanae, et al. (2023) A Mathematical Modeling and Treatment Analysis of Dynamic Glucose Metabolism with Brain-based Regulatory Mechanism. *IFAC-PapersOnLine*. 56.2 3630-3635.
- [26] Regensburger, M., Chaudhry, S.R., Yasin, H., Zhao, Y., Stadlbauer, A., Buchfelder, M. and Kinfe, T. (2023) Emerging roles of leptin in Parkinson's disease: chronic inflammation, neuroprotection, and more? *Brain, Behavior, and Immunity*, 107, pp.53-61.
- [27] Markova, T. N., Mishhenko, K., Petina, V. (2022) Adipocitokiny: sovremennyj vzgljad na definiciju, klassifikaciju i rol' v organizme. *Problemy jendokrinologii*. Tom 68, # 1.
- [28] Lerner, A.; Neidhöfer, S.; Matthias, T. (2017) The Gut Microbiome Feels of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms*, 5, 66.