



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI  
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

**2 - TOM, 1 - SON. 2026**

**14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740**

**УДК 616.858-071-036.22:575.113**



**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

**Боймаматова Парвина Фуркатжонова**

<https://orcid.org/0009-0008-3973-5078>

**E-mail: [pbojmamatova@gmail.com](mailto:pbojmamatova@gmail.com)**

**Ассистент кафедры патологической физиологии Самаркандского государственного  
медицинского университета, Самарканд, Узбекистан**

**Аннотация:** Работа посвящена системному анализу генетических и молекулярных механизмов, определяющих прогрессирование болезни Паркинсона — хронического нейродегенеративного состояния, характеризующегося специфической гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции и накоплением патологических агрегатов  $\alpha$ -синуклеина. В статье представлен обобщающий обзор актуальных данных о влиянии моногенных мутаций и полигенных модификаторов на клиническую разнообразность и темпы течения болезни. Особое внимание уделено функциям ключевых генов — SNCA, LRRK2, PINK1, PARK2, DJ-1 и GBA1, участвующих в регуляции протеостаза, поддержании митохондриального равновесия, аутофагии и лизосомальной деятельности. Выделена практическая значимость молекулярно-генетических параметров: их использование для прогнозирования клинического течения, разделения пациентов на патогенетические подгруппы и разработки индивидуализированных терапевтических стратегий. Обзор подчёркивает перспективу выявления ключевых молекулярных мишеней, необходимых для создания патогенетически обоснованных подходов, способных модифицировать течение заболевания и замедлить нейродегенерацию.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, генетические факторы,  $\alpha$ -синуклеин, митохондриальная дисфункция, аутофагия, нейровоспаление.

**GENETIC AND MOLECULAR MECHANISMS OF PARKINSON'S DISEASE  
PROGRESSION (LITERATURE REVIEW)**

**Boymamatova Parvina**

**E-mail: [pbojmamatova@gmail.com](mailto:pbojmamatova@gmail.com)**

<https://orcid.org/0009-0008-3973-5078>

**Assistant of the department of pathological physiology Samarkand State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan**



# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

**Abstract.** This paper presents a systematic analysis of the genetic and molecular mechanisms underlying the progression of Parkinson's disease, a chronic neurodegenerative condition characterized by the specific loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and the accumulation of pathological  $\alpha$ -synuclein aggregates. The article provides a comprehensive review of current data on the impact of monogenic mutations and polygenic modifiers on the clinical diversity and progression of the disease. Particular attention is paid to the functions of key genes—SNCA, LRRK2, PINK1, PARK2, DJ-1, and GBA1—involved in the regulation of proteostasis, maintenance of mitochondrial balance, autophagy, and lysosomal activity. The practical significance of molecular genetic parameters is highlighted: their use in predicting the clinical course, dividing patients into pathogenetic subgroups, and developing individualized therapeutic strategies. The review highlights the prospect of identifying key molecular targets necessary for the development of pathogenetically based approaches capable of modifying the course of the disease and slowing neurodegeneration.

**Key words:** Parkinson's disease, genetic factors,  $\alpha$ -synuclein, mitochondrial dysfunction, autophagy, neuroinflammation.

## PARKINSON KASALLIGINING GENETIK VA MOLEKULYAR MEXANIZMLARI (ADABIYOTLAT SHARHI)

Boymamatova Parvina Furqatjonovna

E-mail: [pbojmamatova@gmail.com](mailto:pbojmamatova@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0008-3973-5078>

Samarqand Davlat tibbiyot universiteti patologik fiziologiya kafedrasi assistenti, Samarqand, Uzbekistan

**Annotatsiya.** Ushbu maqolada Parkinson kasalligining rivojlanishining genetik va molekulyar mexanizmlarining tizimli tahlili keltirilgan, bu surunkali neyrodegenerativ holat bo'lib, substantia nigrada dopaminergik neyronlarning o'ziga xos yo'qolishi va patologik  $\alpha$ -sinuklein agregatlarining to'planishi bilan tavsiflanadi. Maqolada monogen mutatsiyalar va poligen modifikatorlarning kasallikning klinik xilma-xilligi va rivojlanishiga ta'siri bo'yicha mavjud ma'lumotlarning keng qamrovli sharhi keltirilgan. Proteostazni tartibga solish, mitoxondrial muvozanatni saqlash, autofagiya va lizosomal faollikda ishtirok etadigan asosiy genlar - SNCA, LRRK2, PINK1, PARK2, DJ-1 va GBA1 funktsiyalariga alohida e'tibor qaratilgan. Molekulyar genetik parametrlarning amaliy ahamiyati ta'kidlangan: ularning klinik kechishni bashorat qilishda, bemorlarni patogenetik kichik guruhlarga ajratishda va individual terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda qo'llanilishi. Sharhda kasallikning kechishini o'zgartirishga va neyrodegeneratsiyani sekinlashtirishga qodir patogenetik asoslangan yondashuvlarni ishlab chiqish uchun zarur bo'lgan asosiy molekulyar maqsadlarni aniqlash istiqbollari ta'kidlangan.

**Kalit so'zlar:** Parkinson kasalligi, genetik omillar,  $\alpha$ -sinuklein, mitoxondrial disfunktsiya, autofagiya, neyroayalliglanish.

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее распространённых прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний и представляет собой одну из ключевых медико-социальных проблем современной неврологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, БП занимает второе место по распространённости среди нейродегенеративных расстройств после болезни Альцгеймера, демонстрируя устойчивую тенденцию к росту заболеваемости в условиях глобального старения населения. Существенное увеличение продолжительности жизни в большинстве стран мира обуславливает неуклонный рост числа пациентов с данной патологией, что сопровождается



# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

значительными экономическими затратами и выраженным снижением качества жизни больных и их семей.

Современные представления о патогенезе болезни Паркинсона выходят за рамки исключительно дофаминергической дисфункции и рассматривают заболевание как результат сложного взаимодействия генетических, молекулярно-клеточных и нейровоспалительных механизмов. Идентификация мутаций в генах SNCA, LRRK2, PARK2, PINK1, DJ-1 и ряде других позволила существенно расширить понимание наследственных и спорадических форм БП, подчеркнув ключевую роль нарушений протеостаза, митохондриальной дисфункции, оксидативного стресса и дефектов аутофагии в развитии нейродегенерации. Однако вклад каждого из указанных механизмов в прогрессирование заболевания остаётся предметом активных дискуссий и научных исследований.

Несмотря на значительный прогресс в изучении молекулярно-генетических основ болезни Паркинсона, сохраняется ряд нерешённых проблем, связанных с гетерогенностью клинических проявлений, вариабельностью темпов прогрессирования и ограниченной эффективностью патогенетически обоснованных методов терапии. Отсутствие универсальных молекулярных маркеров ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания существенно затрудняет своевременное вмешательство и разработку персонализированных лечебных стратегий. В этой связи особую актуальность приобретает комплексное изучение генетических и молекулярных механизмов, лежащих в основе прогрессирования БП, с целью выявления ключевых патогенетических звеньев и потенциальных терапевтических мишеней.

Таким образом, углублённый анализ генетических и молекулярных аспектов болезни Паркинсона является актуальной и научно значимой задачей современной нейробиологии и клинической неврологии, способствующей формированию новых подходов к ранней диагностике, прогнозированию и разработке эффективных нейропротективных стратегий.

## **Генетические детерминанты прогрессирования болезни Паркинсона**

Хотя моногенные формы БП встречаются редко, они играют ключевую роль в раскрытии патогенетических путей заболевания. Ген SNCA, ответственный за синтез  $\alpha$ -синуклеина, был первым выявленным геном, связанным с развитием БП. Увеличение количества копий этого гена — дупликации и триплеты — приводит к дозозависимому возрастанию уровней  $\alpha$ -синуклеина, что коррелирует с ускоренным течением болезни, подчеркивая важность дисбаланса протеостаза.

Ген LRRK2 — один из самых частых генных маркеров аутосомно-доминантной формы БП. Его мутации активируют киназную активность белка, что нарушает транспортные процессы внутри клетки, снижает синаптическую пластичность и дестабилизирует митохондрии.

Гены PARK2 (parkin), PINK1 и DJ-1 участвуют в контроле митофагии — процессе удаления повреждённых митохондрий. Мутации в них приводят к их накоплению, повышению оксидативного стресса и снижению энергообеспечения нейронов, что ускоряет их гибель.

GWAS-исследования выявили множество локусов, влияющих не только на склонность к развитию БП, но и на темпы её прогрессирования. Особенно заметен эффект мутаций в гене GBA1, кодирующем фермент глюкоцереброзидазу. Наличие таких мутаций связано с более ранним появлением симптомов, быстрым ухудшением двигательных функций и преждевременным возникновением когнитивных расстройств.

Другие гены-модификаторы, включая TMEM175, ATP13A2 и VPS35, регулируют лизосомальную деятельность и внутриклеточные транспортные пути. Суммарное воздействие вариантов этих генов формирует индивидуальные профили течения заболевания, что подтверждает сложную полигенную природу БП.

## **Молекулярная основа прогрессирования болезни Паркинсона**



# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Прогрессирование БП обусловлено комплексом переплетающихся молекулярных нарушений: нарушением протеостаза, дисфункцией митохондрий, сбоям лизосомально-аутофагической системы, хроническим нейровоспалением и потерей синаптической эффективности. Современные данные указывают, что именно взаимодействие этих патологий определяет темпы нейродегенерации и клинические проявления.

Ключевым событием в патогенезе является неконтролируемая агрегация  $\alpha$ -синуклеина — белка, участвующего в регуляции везикулярного транспорта и передачи нейромедиаторов. Генетические изменения (SNCA), посттрансляционные модификации и окислительный стресс провоцируют изменение структуры белка, способствуя формированию токсичных олигомеров и фибриллярных агрегатов. Эти растворимые олигомеры высокотоксичны: они нарушают ионный баланс, угнетают функцию митохондрий, запускают каскады апоптоза и приводят к гибели нейронов.

Дисфункция митохондрий служит ранним и критическим звеном в патогенезе болезни Паркинсона. Снижение активности комплекса I дыхательной цепи приводит к дефициту АТФ и накоплению свободных радикалов, что нарушает энергетический метаболизм клетки. Мутации в генах PINK1 и PARK2 нарушают контроль над митофагией — процессом очистки повреждённых митохондрий, что ведёт к их накоплению и усилению окислительного стресса, особенно в дофаминергических нейронах.

Лизосомально-аутофагическая система отвечает за утилизацию агрегированных белков и деградацию поражённых органелл. При БП наблюдаются нарушения как макроаутофагии, так и хаперон-зависимой аутофагии. Дефицит активности глюкоцереброзидазы вследствие мутаций в гене GBA1 препятствует нормальному распаду  $\alpha$ -синуклеина, что ассоциируется с ускоренным прогрессированием симптомов и преждевременным развитием когнитивных нарушений.

Хроническое нейровоспаление играет существенную роль в ускорении нейродегенерации. Активированная микроглия высвобождает провоспалительные медиаторы — IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  — усиливающие повреждение нейронов. Патологические формы  $\alpha$ -синуклеина могут напрямую стимулировать микроглию, поддерживая автономный воспалительный цикл.

Несмотря на гетерогенность генетических и молекулярных нарушений, все патологические пути сходятся в нескольких ключевых механизмах: сбоях протеостаза, митохондриальной дисфункции, лизосомальной недостаточности и хроническом воспалении. Эти общие звенья образуют единую патогенетическую цепь, лежащую в основе нейродегенерации, и представляют собой перспективные цели для разработки нейропротекторных стратегий.

## **Конвергентные патогенетические пути**

Не смотря на наличие множественных генетических и молекулярных нарушений, основные патогенетические механизмы БП сходятся в ряде ключевых конвергентных звеньев: нарушении белкового гомеостаза, митохондриальной дисфункции, активации микроглии и синаптической дисрегуляции. Объединяющая роль этих процессов объясняет клиническую разнородность течения заболевания и создаёт предпосылки для разработки универсальных терапевтических решений, нацеленных на защиту нейронов.

## **Клиническая значимость**

Глубокое понимание генетических и молекулярных основ прогрессирования болезни Паркинсона становится краеугольным камнем современной неврологии и трансляционной медицины. Определение специфических мутаций и молекулярных нарушений позволяет отказаться от чисто симптоматического подхода в пользу патогенетически обоснованной диагностики и лечения.



# TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Первоочередная задача — прогнозирование течения болезни на основе генетических маркеров. Наличие мутаций в GBA1, SNCA или LRRK2 часто ассоциируется с более ранним началом, стремительным усугублением моторных нарушений и ранним развитием когнитивной дисфункции. Это даёт возможность заранее выявлять группы пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода и усиливать динамическое наблюдение.

Ключевой клинический шаг — стратификация больных по доминирующим патогенетическим типам: митохондриальному, лизосомному, воспалительному или протеостатическому. Такой подход открывает путь к персонализированной терапии, позволяя выбирать целенаправленные методики лечения, включая раннюю реализацию нейропротективных мер.

Генетические и молекулярные данные способствуют созданию биомаркеров прогрессирования — диагностических инструментов для оценки течения болезни и эффективности терапии. К таким показателям относятся уровень активности аутофагии, состояние митохондрий, концентрация  $\alpha$ -синуклеина и провоспалительных цитокинов — всё это может использоваться в повседневной практике и клинических испытаниях.

Закрепление конвергентных патогенетических механизмов формирует базу для создания терапий, модифицирующих течение болезни — направляющих не только на симптоматическое облегчение, но и на задержку нейродегенерации. Интеграция молекулярно-генетических данных в клиническую практику становится обязательным условием перехода к персонализированному, прогнозируемому и динамичному ведению пациентов с болезнью Паркинсона.

**Заключение:** Прогрессирование болезни Паркинсона обусловлено интеграцией генетических и молекулярных нарушений, которые объединяются в единую патогенетическую цепочку, ведущую к нейродегенерации. Центральную позицию здесь занимают сбои в поддержании протеостаза с образованием агрегатов  $\alpha$ -синуклеина, дисфункция митохондрий и лизосомально-аутофагической системы, хроническая активация нейровоспалительных процессов и потеря синаптической стабильности. Генетические мутации в SNCA, GBA1, PINK1, PARK2 и LRRK2 действуют не изолированно, а через общие сигнальные пути, определяя степень уязвимости нейронов, скорость течения болезни и клиническую картину.

Особый интерес представляет формирование замкнутого контура, где нарушение митофагии ведёт к накоплению повреждённых митохондрий, что, в свою очередь, способствует агрегации белков и активации микроглии. Этот «порочный круг» усиливает повреждение дофаминергических нейронов, способствуя распространению патологии за пределы nigrostriарной системы.

Клиническая ценность понимания этих механизмов состоит в возможности использовать молекулярно-генетические маркеры для прогнозирования течения заболевания, выделения групп риска и организации персонализированной терапии. Интеграция данных о патогенетических типах — митохондриальном, лизосомальном, воспалительном, протеостатическом — позволяет строить многоцелевые нейропротективные стратегии. Глубокое изучение этих процессов становится фундаментом для перехода от симптоматического лечения к терапии, направленной на замедление прогрессирования болезни, что определяет новый этап в управлении пациентами с болезнью Паркинсона.

## Список литературы:

1. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *European Journal of Neurology*. 2020;27(1):27–42.
2. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson’s disease. *The Lancet*. 2015;386(9996):896–912.
3. Klein C., Westenberger A. Genetics of Parkinson’s disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(1):a008888.



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI  
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

**2 - TOM, 1 - SON. 2026**

**14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740**

4. Panicker N., Ge P., Dawson V.L., Dawson T.M. The cell biology of Parkinson’s disease. *Journal of Cell Biology*. 2021;220(4):e202012095.
5. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17013.
6. Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(7):435–450.
7. Singleton A.B., Farrer M.J., Bonifati V. The genetics of Parkinson’s disease: progress and therapeutic implications. *Movement Disorders*. 2013;28(1):14–23.

