

Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Абдыкадыров М.Ш., Юсупова Т.Ф.

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

Болезнь Паркинсона (БП) по-разному влияет на мужчин и женщин, обуславливая уникальные вызовы и подходы в ее лечении. У мужчин риск развития БП в два раза выше, чем у женщин, но у женщин наблюдаются более быстрое прогрессирование заболевания и более высокий уровень смертности. Кроме того, моторные и немоторные симптомы, реакция на лечение и факторы риска различаются у мужчин и женщин. Эти различия поддерживают гипотезу о том, что патогенез заболевания может включать различные механизмы у пациентов разного пола или одни и те же механизмы, проявляющиеся по-разному. В настоящем обзоре обобщены современные знания о гендерных различиях в клинических проявлениях БП, факторах риска, ответе на лечение и патофизиологических механизмах заболевания. Понимание того, как патология по-разному влияет на мужчин и женщин, может способствовать разработке индивидуализированных вмешательств и инновационных программ, отвечающих различным потребностям пациентов обоих полов, улучшая тем самым качество ухода за ними.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; тельца Леви; глубокая стимуляция мозга (DBS); эстроген; альфа-синуклеин.

Для цитирования: Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Абдыкадыров М.Ш., Юсупова Т.Ф. Возрастные и гендерные аспекты болезни Паркинсона. *Клиническая медицина*. 2025;103(1):13–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-1-13-22>

Для корреспонденции: Абдыкадыров Мухаммадюсуф Шкуратович — e-mail: aratingo@mail.ru

Furkat A. Yusupov, Ismatilla T. Ydyrysov, Mukhammadyusuf Sh. Abdykadyrov, Tursunoy F. Yusupova
AGE AND GENDER ASPECTS OF PARKINSON'S DISEASE

Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Parkinson's disease (PD) affects men and women differently, creating unique challenges and approaches in its treatment. Men are twice as likely to develop PD as women, but women experience higher mortality rates and faster disease progression. Moreover, motor and non-motor symptoms, response to treatment, and risk factors differ between men and women. These differences support the hypothesis that the disease's pathogenesis may involve different mechanisms in male and female patients, or the same mechanisms manifesting differently. This review summarizes current knowledge on gender differences in the clinical manifestations of PD, risk factors, treatment response, and the disease's pathophysiological mechanisms. Understanding how the pathology differently affects men and women can aid in the development of individualized interventions and innovative programs to meet the varied needs of patients of both sexes, thereby improving the quality of care.

Keywords: Parkinson's disease; Lewy bodies; deep brain stimulation (DBS); estrogen; alpha-synuclein.

For citation: Yusupov F.A., Ydyrysov I.T. Abdykadyrov M.Sh., Yusupova T.F. Age and gender aspects of parkinson's disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(1):13–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-1-13-22>

For correspondence: Mukhammadyusuf Sh. Abdykadyrov — e-mail: aratingo@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship

Received 28.10.2024
Accepted 19.11.2024

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, поражающим примерно 3% населения в возрасте до 65 лет и до 5% людей старше 85 лет [1]. Основная патологическая характеристика БП заключается в прогрессирующей утрате дофаминергических нейронов среднего мозга в черной субстанции и наличии цитоплазматических включений альфа-синуклеина, известных как тельца Леви, в оставшихся нейронах [1, 2]. Дегенерация нигростриарного дофаминового пути приводит к первичным моторным симптомам БП, включая брадикинезию, ригидность, тремор покоя и нарушения походки. К наиболее распространенным немоторным симптомам, связанным с этим расстройством, относятся вегетативные дисфункции, когнитивные нарушения, психиатрические симптомы (такие как тревога, депрессия и апатия), а также нарушения сна, включая высокую распространенность бессонницы и расстройства поведения в фазе

быстрого сна [3]. Подавляющее большинство случаев БП имеют спорадический характер, и только 10% пациентов являются носителями генетических мутаций, вызывающих это заболевание.

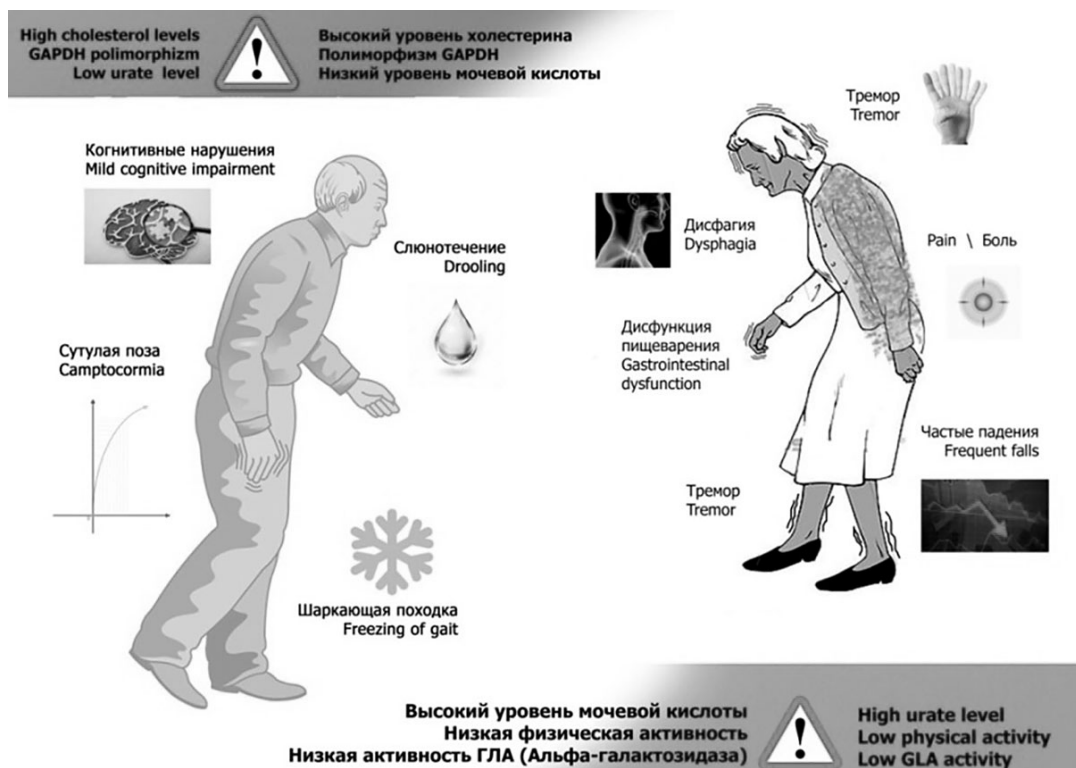
Наряду с факторами старения, генетики, окружающей среды и иммунного статуса, на протяжении последнего десятилетия активно обсуждается роль биологического пола как важного элемента в развитии БП. Существуют значительные гендерные различия в эпидемиологических и клинических проявлениях заболевания. БП диагностируется у мужчин в два раза чаще, чем у женщин [4, 5], однако женщины демонстрируют более быстрое прогрессирование болезни и более высокие показатели смертности [6]. Кроме того, у женщин наблюдаются характерные симптомы, а также различия в ответе на фармакологическую терапию и процедуры глубокой стимуляции мозга. Отличия по сравнению с мужчинами также отмечаются в личной оценке качества жизни [7].

Несмотря на то, что женщины с БП составляют значительную часть пациентов, страдающих этим заболеванием, их специфические потребности часто остаются частично неучтенными. Ретроспективное обсервационное исследование, анализировавшее данные программы Medicare — государственной программы медицинского страхования для пожилых людей и инвалидов в США — показало, что женщины реже обращаются за специализированной неврологической помощью по сравнению с мужчинами [8]. Соответственно, апостериорный анализ мультипрофессионального подхода к лечению БП-МКЛ («Мультимодальное комплексное лечение болезни Паркинсона»), проведенного в Германии в 2010–2016 гг., который включал фармакологические и нефармакологические методы, такие как физиотерапия, трудотерапия и логопедия, продемонстрировал, что в рамках этой программы лечилось больше мужчин, чем женщин [9]. Недавнее исследование, охватившее 7209 пациентов в 21 центре в США, Канаде, Нидерландах и Израиле, показало, что женщины реже получают неформальную поддержку со стороны опекунов (супругов, семьи или друзей), чем мужчины. В результате женщины чаще пользуются платными услугами по уходу, чем мужчины. Эти различия могут быть связаны с более высокой средней продолжительностью жизни женщин и их естественной склонностью быть опекунами, а не получателями ухода, даже когда их супруг или опекун все еще присутствует в их жизни [6]. В то же время исследования, учитывающие женский пол как важнейшую переменную, недостаточно представлены в области изучения БП. В связи с этим в 2015 г. Национальные институты здравоохра-

нения (НИЗ) выпустили уведомление, призывающее ученых учитывать гендерные различия при разработке, анализе и отчетности по исследованиям на позвоночных животных и человеке. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также подчеркнула важность адекватной демографической, включая гендерную, характеристики, анализа и оценки популяции пациентов. В отдельном руководстве Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтической продукции для применения человеком женщины упомянуты как особая популяция, что является приоритетом для европейской и мировой медицины [10].

Согласно недавнему метаанализу, частота заболевания БП возрастает с возрастом у обоих полов, но у мужчин наблюдается более резкий прирост в возрасте 60–69 и 70–79 лет [11,12]. Также выявлены половые различия в факторах, влияющих на прогноз при БП. Недавнее исследование, использующее методы относительной выживаемости, показало, что диагноз БП с деменцией оказывает более значительное влияние на продолжительность жизни у женщин, чем у мужчин [13]. Низкий индекс массы тела (< 18,5) тесно связан с сокращением продолжительности жизни, но это снижение значимо только у мужчин [14]. Помимо различий в распространенности и прогнозе БП, исследования также указывают на гендерные различия в клинических фенотипах заболевания (см. рисунок).

Диагностика болезни БП в первую очередь основывается на наличии двигательных симптомов. Характеризация возможных гендерных различий в проявлении двигательных симптомов может играть решающую роль



*Гендерные различия в симптомах болезни Паркинсона
Gender differences in Parkinson's disease symptoms*

в улучшении диагностической точности и разработке терапевтических стратегий. За последние десятилетия влияние биологического пола на выраженность и тяжесть моторных симптомов БП широко обсуждалось в научной литературе. У женщин двигательные симптомы проявляются позже и имеют специфические особенности, такие как снижение ригидности, тремор как наиболее частые первые симптомы, более высокая склонность к развитию постуральной нестабильности и повышенный риск двигательных осложнений, связанных с применением леводопы [15–17]. У мужчин, наоборот, двигательные симптомы характеризуются более поздним развитием замирания походки — наиболее инвалидизирующего двигательного осложнения БП [18]. Женский пол, в свою очередь, упоминается среди предикторов прогрессирования до падения [19]. Еще одним специфическим двигательным нарушением при БП является камптокормия — аномальное сильное сгибание туловища вперед при стоянии или ходьбе, которое ослабевает или исчезает в положении лежа на спине. Сообщается, что пациенты с болезнью БП мужского пола имеют более высокий риск развития этого симптома по мере прогрессирования заболевания [20].

Немоторные симптомы также заслуживают внимания. Р. Martinez-Martin и соавт. провели обширное исследование, включавшее 951 пациента с БП, с целью оценить распространенность и тяжесть немоторных симптомов в зависимости от биологического пола. Они выявили, что такие симптомы, как усталость, депрессия, синдром беспокойных ног, запоры, боль, потеря вкуса или обоняния, изменения веса и чрезмерное потоотделение, чаще и более выражены у женщин [21]. Связь между женским полом и болевыми ощущениями была недавно подтверждена крупным клиническим исследованием, показавшим, что наряду с аффективными и вегетативными симптомами, двигательными осложнениями и более молодым возрастом женский пол является предиктором общей тяжести боли [22]. Среди прочих факторов исследование будет оценивать влияние биологического пола на качество и распределение различных болевых синдромов, связанных с БП.

Вегетативные нарушения, включая желудочно-кишечные дисфункции, играют ключевую роль, оказывая значительное влияние на качество жизни пациентов. Основываясь на данных, указывающих на связь воспаления кишечника с кишечными симптомами и возможное участие воспаления в патогенезе заболевания, М.С. Houser и соавт. провели всесторонний анализ иммунных и ангиогенетических факторов в стуле пациентов с БП и здоровых людей. Они обнаружили, что у пациентов с БП женского пола наблюдается увеличение уровней различных медиаторов иммунитета и ангиогенеза, в то время как у пациентов мужского пола такие изменения не отличались от контрольной группы [23]. Кроме того, у женщин с БП наблюдается более высокая предрасположенность к развитию критической дисфагии [24], тогда как у мужчин с БП чаще встречается выраженное слюнотечение [25]. Эти различия подчеркивают важность учета биоло-

гического пола при разработке диагностических и терапевтических подходов к лечению БП.

Когнитивные различия не менее значимы. Различные исследования показали, что у пациентов мужского пола с БП когнитивные способности в целом ниже, а мужской пол является основным прогностическим фактором для легких когнитивных нарушений и их более быстрого прогрессирования до тяжелой стадии заболевания [26]. В свою очередь, у пациенток с БП наблюдаются лучшие результаты в тестах на модальности символов и цифр, тестах на беглость речи и общую когнитивную способность, измеренную по Монреальской шкале когнитивной оценки. Однако у женщин хуже развиты зрительно-пространственные функции [27]. Значительные гендерные различия отмечаются в лобных исполнительных функциях, таких как внимание и рабочая память: у пациентов мужского пола с БП дефицит в этих областях больше, чем у женщин без деменции.

Женский пол ассоциируется с более тяжелыми, стойкими и эпизодическими проявлениями тревоги и глубокой депрессии при БП [28]. В то же время расстройства контроля импульсов, такие как патологическое пристрастие к азартным играм и гиперсексуальность, чаще встречаются у мужчин с БП [29]. Однако мужчины демонстрируют более выраженную сексуальную дисфункцию и ухудшение своих сексуальных отношений по сравнению с женщинами [30]. Биологический пол также оказывает различное влияние на обработку эмоций при БП. Мужчины демонстрируют худшую способность распознавать эмоции, такие как гнев, что сопровождается сниженным нейронным ответом [31].

Расстройство поведения во время быстрого сна является одним из наиболее сильных продромальных симптомов нейродегенеративных синуклеинопатий и традиционно ассоциируется с мужским полом [32]. Однако недавнее крупное популяционное исследование пересмотрело эту клиническую характеристику, не обнаружив различий в распространенности между мужчинами и женщинами [33]. Было отмечено, что у женщин расстройства поведения сна проявляется менее агрессивно и травматично, чем у мужчин, что приводит к меньшему числу обращений за медицинской помощью. Авторы исследования предполагают, что этот фактор мог внести предвзятость в результаты предыдущих исследований.

Пол также оказывает влияние на то, как клинические симптомы БП отражаются на качестве жизни пациентов, их способности выполнять повседневные дела, участвовать в социальной жизни и получать медицинскую помощь. Качество жизни, связанное со здоровьем, является многомерной шкалой, используемой для оценки влияния заболевания и его лечения на жизнь пациентов. Недавнее исследование, рассматривающее взаимосвязь между тремя областями (физическое функционирование, когнитивные функции, социально-эмоциональные аспекты) и социально-демографическими переменными, не выявило значительного гендерного эффекта [34]. Тем не менее женский пол оказался негативным предиктором для физического функционирования и социально-эмо-

ционального, тогда как мужской пол в основном влиял на когнитивную область. В противоположность этому, проспективное исследование когорты пациентов с идиопатической БП в Германии показало, что женщины сообщали о большем количестве проблем во всех аспектах, кроме самопомощи [35]. В то же время лонгитюдное исследование, анализирующее влияние начала БП на удовлетворенность жизнью, продемонстрировало заметное снижение удовлетворенности жизнью у мужчин во второй половине жизни, в отличие от женщин [36]. Это подчеркивает важность изучения предикторов заболеваний и факторов риска.

Этиология БП остается недостаточно изученной. Несмотря на наличие семейных случаев, БП в значительной степени является идиопатическим и многофакторным заболеванием, обусловленным взаимодействием генетических и экологических факторов. Генетические исследования выявили растущее число полиморфизмов, связанных с риском БП, однако влияние факторов окружающей среды на риск развития заболевания остается малоизученным.

S. Heindel и соавт. недавно обратили внимание на половые различия в продромальных симптомах БП. Они установили, что женщины и мужчины демонстрируют разные продромальные маркеры заболевания, такие как подпороговый паркинсонизм, запоры, потеря обоняния, депрессия, вероятное расстройство поведения во время быстрого сна, отказ от курения, неупотребление кофеина и нигральная гиперэхогенность. Эти различия должны учитываться для повышения диагностической точности продромальной стадии БП [37].

Касаясь генетических факторов риска, следует отметить, что урат, эндогенный метаболит пурина с антиоксидантными и нейропротекторными свойствами, считается генетически и экологически детерминированным модифицируемым фактором и потенциальным биомаркером БП, поскольку высокие уровни урата связаны с пониженным риском и замедленным прогрессированием идиопатической БП [38]. Однако влияние уровней урата на риск БП в зависимости от биологического пола остается спорным. Более высокие уровни урата ассоциировались со сниженной распространенностью и более медленным прогрессированием БП у мужчин, тогда как у женщин наблюдалась противоположная тенденция [39]. Недавнее крупное популяционное исследование в Норвегии показало, что лечение препаратами, снижающими уровень урата, коррелирует с более низким риском БП, особенно у мужчин, хотя статистически значимых различий по полу обнаружено не было. Интересно, что у женщин старше 70 лет наблюдался защитный эффект, когда уровни урата были сопоставимы с уровнями у мужчин [40]. Нейропротекторный эффект урата у мужчин, особенно с точки зрения когнитивных функций, вероятно, связан с его способностью влиять на нейронные сети состояния покоя. Эти сети представляют собой группы нейронов, которые активно взаимодействуют между собой даже в отсутствии внешних стимулов, отражают спонтанную нейронную активность. Влияние урата на эти сети пре-

доставляет косвенную информацию о функциональном состоянии мозга и может способствовать улучшению когнитивных процессов [41]. Последнее исследование также изучило уровни урата в плазме крови у носителей мутаций в гене *LRRK2*, наиболее распространенной генетической причине БП [42]. Исследование показало, что у пациентов с мутацией *LRRK2*, у которых не развилась БП, уровни урата были выше, чем у пациентов с БП, вызванной мутацией *LRRK2*. Более того, значительная разница в уровнях урата была обнаружена у женщин с мутациями *LRRK2* по сравнению с контрольной группой [42]. Эта ассоциация может объяснить сопоставимую пенетрантность мутаций *LRRK2* у обоих полов, в отличие от более низкого риска идиопатической БП у женщин. Кроме того, генетические варианты *LRRK2*, такие как *G2019S*, проявляют фенотипические различия, зависящие от пола. Метаанализ показал, что носителями варианта *G2019S* чаще являются женщины, и у мужчин-носителей реже встречаются когнитивные нарушения и депрессия по сравнению с женщинами.

Мутации в гене *GBA1*, кодирующем лизосомальный фермент глюкоцереброзидазу (GCase), также связаны с развитием БП. Лизосомы участвуют в деградации альфа-синуклеина, и их дисфункция может привести к его накоплению, способствуя развитию БП [44]. R.N. Alcalay и соавт. обнаружили связь между сниженной активностью галактозидазы альфа (GLA), лизосомального фермента, кодируемого геном на X-хромосоме, и БП, при этом эта ассоциация была значима только у женщин [45]. Наконец, ген *GAPDH*, кодирующий высококонсервативный белок, участвующий в различных клеточных процессах (например, гликолизе, митохондриальном повреждении, аутофагии) также может играть роль в БП. Z. Ping и соавт. показали, что полиморфизм *GAPDH* сильно коррелирует со спорадической БП и увеличивает риск заболевания у мужчин старшего возраста [46].

Говоря о факторах риска, нельзя не упомянуть экологические факторы. Одним из наиболее значимых экологических факторов, связанных с повышенным риском БП, является хронический стресс [47]. Неблагоприятные психосоциальные условия труда, описываемые моделью «спрос на работу–контроль», являются важным источником стресса для общественного здравоохранения. Эта модель включает два компонента: «компонент спроса», измеряющий цейтнот и психологические/когнитивные требования, и «компонент контроля», включающий полномочия принятия решений и навыки, дискреционные возможности. Недавнее исследование, рассматривающее связь между профессиональным стрессом в рамках этой модели и риском развития БП, показало, что высокие требования к работе увеличивают риск БП у мужчин, особенно с высоким уровнем образования, тогда как высокий уровень контроля за работой повышает риск БП у женщин с низким уровнем образования [48]. Профессиональное воздействие экологических факторов с нейротоксическим потенциалом также привлекло значительное внимание в области исследований БП. Повышенный риск БП традиционно отмечается в определенных про-

фессиональных группах, таких как фермеры, работники деревообрабатывающей промышленности, маляры, металлурги и медицинские работники, которые подвергаются воздействию пестицидов, растворителей и металлов [49]. Недавнее общенациональное исследование во Франции, основанное на всестороннем анализе отраслей промышленности, показало значительную связь между заболеваемостью БП и конкретными секторами, такими как сельское хозяйство, металлургия и текстильная промышленность. Однако различия в распределении профессий и характере воздействия между мужчинами и женщинами затрудняют оценку гендерного влияния этих факторов риска [50].

В недавнем крупномасштабном популяционном когортном исследовании, проведенном на людях, не принимавших статины, изучалась связь между уровнем холестерина и риском БП. Было установлено, что уровень общего холестерина выше 180 мг/дл и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности выше 110 мг/дл связаны со снижением риска развития БП у мужчин среднего возраста и пожилых женщин [51]. Объединенный анализ по возрастным группам также показал значительное снижение риска БП у мужчин, но не у женщин. Учитывая отсутствие искажающего влияния статинов, это исследование может помочь в выяснении сложных взаимосвязей между холестерином и БП. Исследование не предоставило механистической информации, но авторы предположили, что половые гормоны могут влиять на метаболизм липопротеинов и фенотип аполипопротеина Е.

Физическая активность также является важным фактором образа жизни, который может повлиять на начало, тяжесть и прогрессирование БП. Высокий уровень физических упражнений в среднем возрасте связан с более низким риском БП, лучшим прогнозом заболевания и более низкими показателями серьезных осложнений [52]. Крупное международное многоцентровое когортное исследование пациентов с ранней стадией БП показало, что более высокие показатели самооценки активности связаны с более молодым возрастом и мужским полом. Пожилые пациенты, особенно женщины, могут быть особенно уязвимы к гиподинамии и ее осложнениям [53].

Когда речь идет о биологическом поле и терапии БП, важно рассматривать фармакологическую терапию двигательных симптомов. В отсутствие терапии, модифицирующей течение заболевания, лечение БП в настоящее время направлено на контроль двигательных симптомов с помощью леводопы. Однако длительное ее применение связано с развитием двигательных осложнений, таких как леводопа-индуцированная дискинезия, явления стирания и состояния включения-выключения. Считается, что дискинезия связана с устойчивым уровнем леводопы в плазме крови [54]. У женщин, как правило, наблюдается большая биодоступность леводопы, что дополнительно поддерживается более низким уровнем ее клиренса [55].

Биодоступность дофамина в центральной нервной системе зависит от активности двух катаболических ферментов: катехол-О-метилтрансферазы (COMT)

и моноаминоксидазы-В (MAO-B), гены которых расположены на хромосоме 22 и X-хромосоме соответственно [56]. В исследовании, изучавшем взаимосвязь между функциональными SNP MAO-B или COMT и леводопой, было показано, что у мужчин с БП, несущих аллель MAO-B G, риск развития двигательных осложнений при высоких дозах леводопы увеличивался в 2,84 раза, тогда как у женщин таких результатов не наблюдалось [57]. Основным генетическим вариантом гена *DRD2*, кодирующего дофаминовый рецептор D2 — Taq1A — ассоциирован с более высокой частотой двигательных флуктуаций и дискинезий в ответ на лечение БП [58]. Ген *SLC6A3*, кодирующий транспортер дофамина, и наиболее изученный полиморфизм этого локуса (SNP rs28363170) были связаны с повышенной восприимчивостью к БП в различных популяциях, хотя результаты исследований не всегда совпадают [59]. Недавнее исследование бразильской когорты пациентов с БП описало связь между SNP rs1800497, rs28363170 и восприимчивостью к дискинезии, вызванной леводопой, причем значительный защитный эффект наблюдался в зависимости от возраста и мужского пола [60]. Это открытие подчеркивает важность генетических факторов в лечении БП.

Переходя к фармакологической терапии немоторных симптомов, стоит отметить, что антипсихотики являются важным классом препаратов для лечения пациентов с БП и деменцией с тельцами Леви в случаях, когда галлюцинации и психоз могут привести к инвалидности. Однако использование этих препаратов связано с повышенной смертностью и заболеваемостью в данной популяции, особенно у пожилых пациентов с БП. Два независимых исследования канадских когорт пациентов с БП, получающих антипсихотические препараты, показали, что пожилой возраст и мужской пол были значительно связаны с увеличением частоты назначения антипсихотиков во время наблюдения [61]. В другом исследовании сообщалось, что пациенты мужского пола с БП чаще получают антипсихотики при отсутствии четкого диагноза психоза по сравнению с женщинами. Это может быть связано с тем, что мужчины более склонны к агрессии и труднее поддаются уходу, когда заболевание осложняется психозом [62].

Переходя к хирургическим вмешательствам, стоит отметить, что в последнее время глубокая стимуляция субталамического ядра (STN DBS) предложена как перспективный метод для лечения аномалий осанки туловища и шеи, часто встречающихся у пациентов с поздними стадиями БП. Мужской пол был идентифицирован как предиктор улучшений, вызванных STN DBS, в случае верхней камптокормии, с тенденцией к значительным улучшениям также в нижней камптокормии и общем поструральном углу [63]. Интересно отметить, что, несмотря на более выраженные моторные улучшения у мужчин, качество жизни в большей степени улучшилось у женщин [64].

Рассматривая лечение БП, важно упомянуть роль стероидов, таких как эстрогены. Эпидемиологические данные о половых различиях при БП позволяют предполо-

жить, что женские гонадные гормоны могут положительно влиять на дофаминергическую систему, в частности, циркулирующий эстрадиол, который может действовать как нейропротекторное средство. Несколько обсервационных исследований изучали взаимосвязь между воздействием эстрогенов и риском развития БП. Было установлено, что женщины с более высоким кумулятивным воздействием эстрогенов в течение жизни имеют значительно меньший риск развития БП [65]. Также доказано, что эстрогены улучшают симптомы БП и дискинезии, вызванной леводопой [66]. В одном исследовании сообщалось о положительном влиянии 17 β -эстрадиола на мужчину с БП, испытывающего тяжелые двигательные колебания и дискинезии [67]. Но существуют ограничения применения эстрогенов: из-за их воздействия на репродуктивные органы, которое может повышать риск развития рака у обоих полов [68], и феминизирующего эффекта у мужчин, эстрогены не могут быть рекомендованы для лечения БП. Однако перспективным направлением могут быть селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СМРЭ). Эти препараты проявляют антагонистическую активность по отношению к эстрогенам в ткани молочной железы, имитируя эффекты эстрогена в других тканях, таких как кости и матка. СМРЭ используются для лечения и профилактики остеопороза, а также снижения риска развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе [69]. Хотя влияние СМРЭ на пациентов с БП не было подробно изучено, есть данные, что они могут благоприятно воздействовать на мозг пожилых людей, снижая риск легких когнитивных нарушений и улучшая вербальную память у женщин [70], а также улучшая внимание, память и исполнительные функции у мужчин без феминизирующего эффекта [71].

Говоря о гормональном влиянии, стоит упомянуть метаболизм прогестерона. Существуют данные, что при БП нарушается метаболизм прогестерона, поскольку у пациентов с БП была обнаружена сниженная концентрация фермента 5 α -редуктазы, ответственного за превращение прогестерона в его метаболиты [72]. Ингибиторы 5 α -редуктазы привлекли внимание благодаря своей роли в дофаминергической нейротрансмиссии и потенциальным терапевтическим эффектам при расстройствах, связанных с дофаминергической гиперактивностью [73]. На животных моделях было показано, что эти препараты снижают развитие и выраженность дискинезии, вызванной леводопой, у самцов и самок крыс [74], что делает этот класс препаратов перспективным кандидатом для снижения побочных эффектов, связанных с дофаминергическими средствами.

Переходя к дофаминергической нейродегенерации, стоит отметить, что дофаминергические нейроны в черной субстанции особенно уязвимы к стрессу по сравнению с другими типами нейронов. Эта уязвимость обусловлена рядом факторов, такими как высокая окислительная нагрузка при метаболизме дофамина, эксайтотоксичность, высокое содержание железа и низкая митохондриальная масса. Половые различия в этих факторах могут объяснять различную склонность дофаминерги-

ческих нейронов к дегенерации. Исследования экспрессии генов в дофаминовых нейронах человека у контрольной группы и пациентов с БП выявили специфичную для пола геномную сигнатуру. У женщин активируются гены, участвующие в передаче сигнала и созревании нейронов, тогда как у мужчин активированные гены кодируют белки, участвующие в патогенезе БП, такие как альфа-синуклеин и PINK1 [75]. Наряду с дифференциальной экспрессией генов, стереологический анализ распределения дофаминовых рецепторов 1 (D1) и 2 (D2) показал различия в их экспрессии между полами. Самки имели более высокое соотношение D1:D2 по сравнению с самцами во всех проанализированных областях, за исключением островковой коры, что позволяет предположить, что доминирование D1 может сделать человека устойчивым к одним расстройствам (например, зависимости), но уязвимым к другим (например, тревожности) [76]. Дофаминергические клетки у женщин в целом демонстрируют меньшую уязвимость к дегенеративным факторам по сравнению с мужскими нейронами. Так, у самок крыс, получавших резерпин, не наблюдалось снижения иммунореактивности тирозингидроксилазы в черной субстанции и дорсальном стриатуме по сравнению с самцами [77]. Недостаток гомолога Ras, обогащенного стриатумом (Rhes) у мышей с нокаутом (от англ. Knockout) (KO) вызывал снижение экспрессии тирозингидроксилазы только у самцов, тогда как самки KO демонстрировали устойчивость к дегенерации нейронов DA, проявляя снижение только с возрастом [78]. Интересно, что потеря нейронов у мужчин в черной субстанции сопровождается значительным снижением общего содержания ганглиозидов, особенно нейрональных и синаптических ганглиозидов GD1a и GT1b, тогда как у женщин с БП не было обнаружено значительных аномалий [79]. Эстрадиол, действуя как гомеостатический модулятор липидных рафтов, помогает сохранять липидный баланс в микродоменах нейрональных мембран [80]. Специфическое влияние эстрадиола на метаболизм дофамина в значительной степени объясняет снижение уязвимости, наблюдаемое в женском мозге. Эстрадиол увеличивает синтез, высвобождение, обратный захват и оборот дофамина. Этот гормон также потенцирует стимулированное амфетамином высвобождение дофамина в дорсолатеральном полосатом теле у овариэктомированных крыс за счет взаимодействия с рецепторами эстрадиола и mGlu5 [81]. Тем не менее S.M. Conway и соавт. продемонстрировали, что выработка и высвобождение дофамина у самок крыс могут быть независимыми от эстрогенов и обеспечивать защиту от негативного влияния каппа-опиоидных рецепторов на вознаграждение за стимуляцию мозга [82].

Переходя к следующей теме, стоит отметить, что ключевую роль в патогенезе БП играет нейровоспаление. Современные данные свидетельствуют о том, что нормальная функция микроглиальных и астроцитарных клеток может быть нарушена в процессе старения, что способствует возникновению и прогрессированию БП [83]. Поскольку эстрогены обладают противовоспалитель-

ными свойствами, их длительное воздействие может частично объяснять половые различия в риске и проявлениях заболевания. Транскриптомный анализ микроглии, выделенной из мозга взрослых здоровых мышей, показал, что микроглия дифференцируется по полу и ее чувствительность и реакция на гормональные и экологические стимулы зависят от неонатального воздействия эстрогенов, формирующего половой фенотип, сохраняющийся у взрослых животных [84]. В частности, воздействие эстрогенов на мужскую микроглию изменяет ее иммунную способность, повышая реактивность на воспалительные стимулы. Соответственно, исследования показали, что механизмы, управляющие развитием и иммунной реактивностью микроглии, различаются у мужчин и женщин. Мужская микроглия демонстрирует более зрелый транскриптом по сравнению с женской [85].

Эти различия сохраняются в мозге взрослых людей, что подтверждается различиями в количестве и морфологии микроглии в различных анатомических областях (гиппокамп, кора и миндалевидное тело) между мужчинами и женщинами [86]. Подобная гетерогенность может приводить к развитию различных воспалительных реакций микроглии в зависимости от пола. Исследования на животных моделях БП показали, что нейропротекторный и симптоматический эффект эстрогенов связан с их способностью ослаблять активацию микроглии и модулировать ее поляризацию в сторону цитопротекторного фенотипа [87].

Подобно микроглии, астроциты также демонстрируют половые различия при физиологических и патологических состояниях. Недавние исследования также показали, что корковые астроциты самцов мышей менее устойчивы, чем у самок, к кислородно-глюкозному голоданию [88]. Астроциты участвуют в защитных действиях эстрогенов [89]. Недавние исследования указывают на роль этих клеток в опосредовании влияния половых гормонов на когнитивные функции. Роль эстрогенов в пластичности гиппокампа и их влияние на память подтверждают положительную связь между эстрогенами и когнитивными способностями. Исследования показали, что эстрогены могут защищать от ухудшения памяти за счет регулирования нейрогенного воспаления посредством ингибирования активности NF-κB [90]. Снижение уровня эстрадиола и экспрессии его рецепторов в гиппокампе стареющих самок крыс способствует дефициту пространственной памяти в тесте водного лабиринта Морриса [91]. Однако в недавних исследованиях рекомендуется тщательно рассматривать влияние эстрогенов на когнитивные способности, так как они могут как улучшать, так и ухудшать обучение в зависимости от системы памяти [92].

Заключение

Растущее количество экспериментальных и клинических данных подтверждает идею о том, что болезнь Паркинсона проявляется по-разному у мужчин и женщин. Не только симптомы и прогрессирование болезни различаются между полами, но также и механизмы па-

тогенеза, участвующие в развитии заболевания. Однако мы все еще далеки от полного понимания причин этих различий. Исследования в этой области недостаточно представлены как с клинической, так и с научной точки зрения, особенно в отношении женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А., Нурматов Т.А. Биомаркеры ранней диагностики болезни Паркинсона. *Бюллетень науки и практики*. 2024;10(7):309–323. [Yusupov F.A., Yuldashev A.A., Nurmatov T.A. Biomarkers of Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *Bulletin of science and practice*. 2024;10(7):309–323. (In Russian)]. DOI: 10.33619/2414-2948/104/33
2. Helle J. (2014). Evidence for gender differences in cognition, emotion and quality of life in Parkinson's disease? *Aging and Disease*. 2013;5(1):63–75. DOI: 10.14336/ad.2014.050063
3. Picillo M., Erro R., Amboni M., Longo K., Vitale C., Moccia M. et al. Gender differences in non-motor symptoms in early Parkinson's disease: A 2-years follow-up study on previously untreated patients. *Parkinsonism and amp; Related Disorders*, 2014;20(8):850–854. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.04.023
4. Baldereschi M., Di Carlo A., Rocca W.A., Vanni P., Maggi S., Perissinotto E., Grigoletto F., Amaducci L., & Inzitari, D. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study. *Neurology*, 2000;55(9):1358–1363. DOI: 10.1212/wnl.55.9.1358
5. Solla P., Cannas A., Iba F.C., Loi F., Corona M., Orofino G., Marrosu M.G., & Marrosu F. (). Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;323(1–2):33–39. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.026
6. Dahodwala N., Shah K., He Y., Wu S. S., Schmidt P., Cubillos F., & Willis A.W. (2018). Sex disparities in access to caregiving in Parkinson disease. *Neurology*, 2017;90(1):e48–e54. DOI: 10.1212/wnl.0000000000004764
7. Georgiev D., Hamberg K., Hariz M., Forsgren L., Hariz G.-M. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017;136(6):570–584. Portico. DOI: 10.1111/ane.12796
8. Willis A.W., Schootman M., Evanoff B.A., Perlmutter J.S., Racette B.A. Neurologist care in Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77(9):851–857. DOI: 10.1212/wnl.0b013e31822c9123
9. Richter D., Bartig D., Muhlack S., Hartelt E., Scherbaum R., Katsanos A.H. et al. Dynamics of Parkinson's disease multimodal complex treatment in germany from 2010–2016: patient characteristics, access to treatment, and formation of regional centers. *Cells*. 2019;8(2):151. DOI: 10.3390/cells8020151
10. Wirtz V.J. Priority medicines for Europe and the World: setting a public-health-based medicines development agenda. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2015;8(S1). DOI: 10.1186/2052-3211-8-s1-k4
11. Hirsch L., Jette N., Frolkis A., Steeves T., Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292–300. Portico. DOI: 10.1159/000445751
12. Savica R., Grossardt B.R., Rocca W.A., Bower J.H. Parkinson disease with and without Dementia: A prevalence study and future projections. *Movement Disorders*. 2018;33(4):537–543. Portico. DOI: 10.1002/mds.27277
13. Larsson V., Torisson G., Londo E. Relative survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *PLOS ONE*. 2018;13(8):e0202044. DOI: 10.1371/journal.pone.0202044
14. Park K., Oeda T., Kohsaka M., Tomita S., Umemura A., & Sawada H. (). Low body mass index and life prognosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2018;55:81–85. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.011
15. Baba Y., Putzke J.D., Whaley N.R., Wszolek Z.K., & Uitti R.J. (). Gender and the Parkinson's disease phenotype. *Journal of Neurology*. 2005;252(10):1201–1205. DOI: 10.1007/s00415-005-0835-7
16. Haaxma C.A., Bloem B.R., Borm G.F., Oyen W.J.G., Leenders K.L. et al. Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neu-*

- rology, *Neurosurgery and Psychiatry*. 2007;78(8):819–824. DOI: 10.1136/jnnp.2006.103788
17. Colombo D., Abbruzzese G., Antonini A., Barone P., Bellia G., Francini F. et al. The “Gender Factor” in wearing-off among patients with Parkinson’s disease: a post hoc analysis of DEEP Study. *The Scientific World Journal*. 2015;1. DOI: 10.1155/2015/787451
 18. Kim R., Lee, J., Kim Y., Kim A., Jang M., Kim H.-J. et al. (). Presynaptic striatal dopaminergic depletion predicts the later development of freezing of gait in de novo Parkinson’s disease: An analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2018;51:49–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.047
 19. Parashos S.A., Bloem B.R., Browner N.M., Giladi N., Gurevich T., Hausdorff J.M. et al. What predicts falls in Parkinson disease? *Neurology Clinical Practice*. 2018;8(3):214–222. DOI: 10.1212/cpj.0000000000000461
 20. Ou R., Liu H., Hou Y., Song W., Cao B., Wei Q. et al. Predictors of camptocormia in patients with Parkinson’s disease: A prospective study from southwest China. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018;52:69–75. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.03.020
 21. Martinez-Martin P., Pecurariu C. F., Odin P., Hilten J.J., Antonini A., Rojo-Abuin J.M. et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson’s disease. *Journal of Neurology*. 2012;259(8):1639–1647. DOI: 10.1007/s00415-011-6392-3
 22. Silverdale M.A., Kobylecki C., Kass-Iliyya L., Martinez-Martin P., Lawton M., Cotterill S. et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018;56:27–32. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.06.001
 23. Houser M.C., Chang J., Factor S.A., Molho E.S., Zabetian C.P., Hill-Burns E.M. et al. Stool immune profiles evince gastrointestinal inflammation in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 2018;33(5):793–804. Portico. DOI: 10.1002/mds.27326
 24. Nienstedt J. C., Bihler M., Niessen A., Plaetke R., Pötter-Nerger M., Gerloff C., Buhmann C., Pflug C. Predictive clinical factors for penetration and aspiration in Parkinson’s disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;31(3). DOI: 10.1111/nmo.13524
 25. Mao C.J., Xiong Y.T., Wang F., Yang Y.P., Yuan, W., Zhu C. et al. Motor subtypes and other risk factors associated with drooling in Parkinson’s disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;137(5):509–514. DOI: 10.1111/ane.12893
 26. Cholerton B., Johnson C.O., Fish B., Quinn J.F., Chung K.A., Peterson-Hiller A.L. et al. Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson’s disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018;50:29–36. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.007
 27. Lin S.-J., Baumeister, T.R., Garg S., McKeown M.J. Cognitive Profiles and Hub Vulnerability in Parkinson’s Disease. *Frontiers in Neurology*. 2018;9. DOI: 10.3389/fneur.2018.00482
 28. Broen M.P.G., Leentjens A.F.G., Hinkle J.T., Moonen A.J.H., Kuijf M.L., Fischer N.M. et al. Clinical markers of anxiety subtypes in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2018;31(2):55–62. DOI: 10.1177/0891988718757369
 29. Bhattacharjee S. Impulse control disorders in Parkinson’s disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurology India*. 2018;66(4):967. DOI: 10.4103/0028-3886.237019
 30. Buhmann C., Dogac S., Vettorazzi E., Hidding U., Gerloff C., & Jürgens T.P. The impact of Parkinson disease on patients’ sexuality and relationship. *Journal of Neural Transmission*. 2016;124(8):983–996. DOI: 10.1007/s00702-016-1649-8
 31. Heller J., Mirzazade S., Romanzetti S., Habel U., Derntl B., Freitag N.M. et al. Impact of gender and genetics on emotion processing in Parkinson’s disease — A multimodal study. *NeuroImage: Clinical*. 2018;18:305–314. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.01.034
 32. Zhou J., Zhang J., Li Y., Du L., Li Z., Lei F. et al. Gender differences in REM sleep behavior disorder: a clinical and polysomnographic study in China. *Sleep Medicine*. 2015;16(3):414–418. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.10.020
 33. Haba-Rubio J., Frauscher B., Marques-Vidal P., Toriel J., Tobback N., Andries D. et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep*. 2017;41(2). DOI: 10.1093/sleep/zsx197
 34. Ophrey A., Eggers C., Dano R., Timmermann L., Kalbe E. Health-related quality of life subdomains in patients with Parkinson’s disease: the role of gender. *Parkinson’s Disease*. 2018:1–9. DOI: 10.1155/2018/6532320
 35. Balzer-Geldsetzer M., Klotsche J., Dodel R., Riedel O. Quality of life in a German cohort of Parkinson’s patients assessed with three different measures. *Journal of Neurology*. 2018;265(11):2713–2722. DOI: 10.1007/s00415-018-9047-9
 36. Buczak-Stec E.W., König H.-H., Hajek A. Impact of Incident Parkinson’s Disease on Satisfaction With Life. *Frontiers in Neurology*. 2018;9. DOI: 10.3389/fneur.2018.00589
 37. Heinzel S., Kasten M., Behnke S., Vollstedt E., Klein C., Hagenah J. et al. Age- and sex-related heterogeneity in prodromal Parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 2018;33(6):1025–1027. Portico. DOI: 10.1002/mds.27349
 38. Savica R., Rocca W.A., Ahlskog J.E. When does Parkinson disease start? *Archives of Neurology*. 2010;67(7). DOI: 10.1001/archneurol.2010.135
 39. O’Reilly E.J., Gao X., Weisskopf M.G., Chen H., Schwarzschild M.A., Spiegelman D., Ascherio A. Plasma urate and Parkinson’s disease in women. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172(6):666–670. DOI: 10.1093/aje/kwq195
 40. Cortese M., Riise T., Engeland A., Ascherio A., Bjørnevik K. Urate and the risk of Parkinson’s disease in men and women. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2018;52:76–82. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.03.026
 41. Lee Y., Park Y.-H., Lee J.J., Sohn Y.H., Lee J.-M., Lee P.H. Gender-specific effect of uric acid on resting-state functional networks in de novo Parkinson’s disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2018;52:49–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.03.023
 42. Baksh R., Macklin E.A., Logan R., Zorlu M.M., Xia N., Crotty G.F. et al. Higher urate in LRRK2 mutation carriers resistant to Parkinson disease. *Annals of Neurology*. 2019;85(4):593–599. Portico. DOI: 10.1002/ana.25436
 43. Migdalska-Richards A., Schapira, A.V. The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease. *Journal of Neurochemistry*. 2016;139(S1):77–90. Portico. DOI: 10.1111/jnc.13385
 44. Liu L., Xiong N., Zhang P., Chen C., Huang J., Zhang G. et al. Genetic variants in GAPDH confer susceptibility to sporadic Parkinson’s disease in a Chinese Han population. *PLOS ONE*. 2015;10(8):e0135425. DOI: 10.1371/journal.pone.0135425
 45. Alcalay R.N., Wolf P., Levy O.A., Kang U.J., Waters C. et al. Alpha galactosidase A activity in Parkinson’s disease. *Neurobiology of Disease*. 2018;112: 85–90. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.01.012
 46. Ping Z., Xiaomu W., Xufang, X., Wenfeng C., Liang S., Tao W. GAPDH rs1136666 SNP indicates a high risk of Parkinson’s disease. *Neuroscience Letters*. 2018;685:55–62. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.06.011
 47. Hemmerle A.M., Herman J.P., Seroogy K.B. Stress, depression and Parkinson’s disease. *Experimental Neurology*. 2012;233(1):79–86. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.09.035
 48. Sieurin J., Andel R., Tillander A., Valdes E.G., Pedersen N.L., Wirtfeldt K. Occupational stress and risk for Parkinson’s disease: A nationwide cohort study. *Movement Disorders*. 2018;33(9):1456–1464. DOI: 10.1002/mds.27439
 49. Teschke K., Marion S.A., Tsui J.K.C., Shen H., Rughbjerg K., Harris M.A. Parkinson’s Disease and Occupation: Differences in Associations by Case Identification Method Suggest Referral Bias. *American Journal of Industrial Medicine*. 2013;57(2):163–171. DOI: 10.1002/ajim.22272
 50. Vlaar T., Kab S., Schwaab Y., Fréry N., Elbaz A., Moisan F. Association of Parkinson’s disease with industry sectors: a French nationwide incidence study. *European Journal of Epidemiology*. 2018;33(11):1101–1111. DOI: 10.1007/s10654-018-0399-3
 51. Rozani V., Gurevich T., Giladi N., El-Ad B., Tsamir J., Hemo B., Peretz C. Higher serum cholesterol and decreased Parkinson’s disease risk: A statin-free cohort study. *Movement Disorders*. 2018;33(8):1298–1305. DOI: 10.1002/mds.27413
 52. Rafferty M.R., Schmidt P.N., Luo S. T., Li K., Marras C., Davis T.L. et al. Regular Exercise, Quality of Life, and Mobility in Parkinson’s Disease: A Longitudinal Analysis of National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative Data. *Journal of Parkinson’s Disease*. 2017;7(1):193–202. DOI: 10.3233/jpd-160912
 53. Mantri S., Fullard M.E., Duda J.E., Morley J.F. Physical Activity in Early Parkinson Disease. *Journal of Parkinson’s Disease*. 2018;8(1):107–111. DOI: 10.3233/jpd-171218
 54. Fabbrini G., Brotchie J.M., Grandas F., Nomoto M., Goetz C.G. Levodopa-induced dyskinesias. *Movement Disorders*. 2007;22(10):1379–1389. DOI: 10.1002/mds.21475
 55. Martinelli P., Contín M., Scaglione C., Riva R., Albani F., Baruzzi A. Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? *Neurological Sciences*. 2003;24(3):192–193. DOI: 10.1007/s10072-003-0125-z
 56. Goudreau J.L., Maraganore D.M., Farrer M.J., Lesnick T.G., Singleton A.B., Bower J.H. et al. Case-Control study of dopamine

- transporter-1, monoamine oxidase-B, and catechol-O-methyl transferase polymorphisms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2002;17(6):1305–1311. DOI: 10.1002/mds.10268
57. Sampaio T.F., dos Santos E.U.D., de Lima G.D.C., dos Anjos R.S.G., da Silva R.C., Asano A.G.C. et al. MAO-Band COMT genetic variations associated with levodopa treatment response in patients with Parkinson's disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;58(7):920–926. DOI: 10.1002/jcph.1096
58. Wang J., Liu Z.-L., Chen B. Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology*. 2001;56(12):1757–1759. DOI: 10.1212/wnl.56.12.1757
59. Kaiser R., Hofer A., Grapengiesser A., Gasser T., Kupsch A., Roots I., Brockmüller J. l-Dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology*. 2003;60(11):1750–1755. DOI: 10.1212/01.wnl.0000068009.32067.a1
60. dos Santos E.U.D., Sampaio T.F., Tenório dos Santos A.D., Bezerra Leite F.C., da Silva R.C., Crovella S. et al. The influence of SLC6A3 and DRD2 polymorphisms on levodopa-therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018;71(2):206–212. DOI: 10.1111/jphp.13031
61. Marras C., Austin P.C., Bronskill S.E., Diong C., Rochon P.A. Antipsychotic Drug Dispensing in Older Adults With Parkinsonism. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2018;26(12):1244–1257. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.08.003
62. Drummond N., McCleary L., Garcia L., McGilton K., Molnar F., Dalziel W. et al. Assessing determinants of perceived quality in transitions for people with dementia: a prospective observational study. *Canadian Geriatrics*. 2019;22(1):13–22. DOI: 10.5770/cgj.22.332
63. Roediger J., Artusi C.A., Romagnolo A., Boyne P., Zibetti M., Lopiano L. et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on posture in Parkinson's disease: A blind computerized analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2019;62:122–127. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.003
64. Hariz G.-M., Limousin P., Zrinzo L., Tripoliti E., Aviles-Olmos I., Jahanshahi M., Hamberg K., Foltynic T. Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;128(4):281–285. DOI: 10.1111/ane.12127
65. Gatto N.M., Deapen D., Stoyanoff, S., Pinder R., Narayan S., Bordon Y., Ritz B. Lifetime exposure to estrogens and Parkinson's disease in California teachers. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20(11):1149–1156. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.003
66. Nicoletti A., Arabia G., Pugliese P., Nicoletti G., Torchia G., Condiño F. et al. Hormonal replacement therapy in women with Parkinson disease and levodopa-induced dyskinesia. *Clinical Neuropharmacology*. 2007;30(5):276–280. DOI: 10.1097/wnf.0b013e318050c9f9
67. Adams C., Kumar R. The effect of estrogen in a man with Parkinson's disease and a review of its therapeutic potential. *International Journal of Neuroscience*. 2013;123(10):741–742. DOI: 10.3109/00207454.2013.797903
68. Lobo R.A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;13(4):220–231. DOI: 10.1038/nrendo.2016.164
69. Arnott J., Martinkovich S., Planey S.L., Shah D. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:1437. DOI: 10.2147/cia.s66690
70. Jacobsen D.E., Melis R.J.F., Verhaar H.J.J., Olde Rikkert M.G.M. Raloxifene and Tibolone in Elderly Women: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(2):189.e1-189.e7. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.05.005
71. Goekoop R., Barkhof F., Duschek E.J.J., Netelenbos C., Knol D.L., Scheltens P., Rombouts S.A. Raloxifene treatment enhances brain activation during recognition of familiar items: a pharmacological fMRI Study in Healthy Elderly Males. *Neuropsychopharmacology*. 2005;31(7):1508–1518. DOI: 10.1038/sj.npp.1300956
72. Luchetti S., Bossers K., Frajese G.V., Swaab D.F. Neurosteroid Biosynthetic Pathway Changes in Substantia Nigra and Caudate Nucleus in Parkinson's Disease. *Brain Pathology*. 2010;20(5):945–951. Portico. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2010.00396.x
73. Paba S., Frau R., C. Godar S., Devoto P., Marrosu F., Bortolato M. Steroid 5 α -reductase as a novel therapeutic target for schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(2):151–167. DOI: 10.2174/138161211795049589
74. Frau R., Savoia P., Fanni S., Fiorentini C., Fidalgo C., Tronci E. et al. The 5-alpha reductase inhibitor finasteride reduces dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2017;291, 1–7. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.01.012
75. Simunovic F., Yi M., Wang Y., Stephens R., Sonntag K.C. Evidence for gender-specific transcriptional profiles of nigral dopamine neurons in Parkinson disease. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8856. DOI: 10.1371/journal.pone.0008856
76. Cullity E.R., Madsen H.B., Perry C.J., Kim J.H. Postnatal developmental trajectory of dopamine receptor 1 and 2 expression in cortical and striatal brain regions. *Journal of Comparative Neurology*. 2018;527(6):1039–1055. DOI: 10.1002/cne.24574
77. Bispo J.M.M., Melo J.E.C., Gois A.M., Leal P.C., Lins, L.C.R.F., Souza M.F. et al. Sex differences in the progressive model of parkinsonism induced by reserpine in rats. *Behavioural Brain Research*. 2019;363, 23–29. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.01.041
78. Costa G., Porceddu P.F., Serra M., Casu M.A., Schiano V., Napolitano F. et al. Lack of Rhes Increases MDMA-induced neuroinflammation and dopamine neuron degeneration: role of gender and age. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(7):1556. DOI: 10.3390/ijms20071556
79. Seyfried T.N., Choi H., Chevalier A., Hogan D., Akgoc Z., Schneider J.S. Sex-related abnormalities in substantia nigra lipids in Parkinson's disease. *ASN Neuro*. 2018;10(1):1759091418781888. DOI: 10.1177/1759091418781889
80. Marin R., Diaz M. Estrogen interactions with lipid rafts related to neuroprotection. Impact of brain ageing and menopause. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:128. DOI: 10.3389/fnins.2018.00128
81. Song Z., Yang H., Peckham E.M., Becker J.B. Estradiol-induced potentiation of dopamine release in dorsal striatum following amphetamine administration requires estradiol receptors and mGlu5. *Eneuro*. 2019;6(1):ENEURO.0446-18.2019. DOI: 10.1523/eneuro.0446-18.2019
82. Conway S.M., Puttick D., Russell S., Potter D., Roitman M.F., Chartoff E.H. Females are less sensitive than males to the motivational- and dopamine-suppressing effects of kappa opioid receptor activation. *Neuropharmacology*. 2019;146:231–241. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.002
83. Palmer A.L., Ousman, S. S. Astrocytes and aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:337. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00337
84. Villa A., Gelosa P., Castiglioni L., Cimino M., Rizzi N., Pepe G. et al. Sex-specific features of microglia from adult mice. *Cell Reports*. 2018;23(12):3501–3511. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.048
85. Hanamsagar, R., Alter M.D., Block C.S., Sullivan H., Bolton J.L., Bilbo S.D. Generation of a microglial developmental index in mice and in humans reveals a sex difference in maturation and immune reactivity. *Glia*. 2017;65(9):1504–1520. Portico. DOI: 10.1002/glia.23176
86. Lenz K.M., Nugent B.M., Haliyur R., McCarthy M.M. Microglia Are Essential to Masculinization of Brain and Behavior. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(7):2761–2772. DOI: 10.1523/jneurosci.1268-12.2013
87. Guan J., Yang B., Fan Y., Zhang J. GPER Agonist G1 Attenuates Neuroinflammation and Dopaminergic Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Neuroimmunomodulation*. 2017;24(1):60–66. DOI: 10.1159/000478908
88. Santos-Galindo M., Acaz-Fonseca E., Bellini M.J., Garcia-Segura L.M. Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide. *Biology of Sex Differences*. 2011;2(7). DOI: 10.1186/2042-6410-2-7
89. Jaber S.M., Bordt E.A., Bhatt N.M., Lewis D.M., Gerecht S., Fiskum G., Polster B.M. Sex differences in the mitochondrial bioenergetics of astrocytes but not microglia at a physiologically relevant brain oxygen tension. *Neurochemistry International*. 2018;117, 82–90. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.09.003
90. Martin-Jiménez C., Gaitán-Vaca D.M., Areiza N., Echeverría V., Ashraf G.M., González J. et al. Astrocytes mediate protective actions of estrogenic compounds after traumatic brain injury. *Neuroendocrinology*. 2018;108(2):142–160. DOI: 10.1159/000495078
91. Yun J., Yeo I.J., Hwang C.J., Choi D.-Y., Im H.-S., Kim J.Y. et al. Estrogen deficiency exacerbates A β -induced memory impairment through enhancement of neuroinflammation, amyloidogenesis and NF- κ B activation in ovariectomized mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018;73:282–293. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.05.013
92. Chamniansawat S., Sawatdiyaphanon C. Age-Related Memory Impairment Associated With Decreased Endogenous Estradiol in the Hippocampus of Female Rats. *International Journal of Toxicology*. 2018;37(3):207–215. DOI: 10.1177/1091581818761653

Информация об авторах

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д-р мед. наук, профессор медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Ыдырысов Исмаи́лла Токтосунович — д-р мед. наук, профессор медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0009-0008-6178-8678>

Абдыкадыров Мухаммадюсуф Шкуратович — аспирант медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0001-5549-3832>

Юсупова Турсуной Фуркатовна — Ошский государственный университет, медицинский факультет, <https://orcid.org/0000-0002-8502-2203>

Information about authors

Furkat A.Yusupov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Faculty of Medicine of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Ismatilla T.Ydyrysov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Faculty of Medicine of Osh State University, <https://orcid.org/0009-0008-6178-8678>

Muhammadyusuf Sh. Abdykadyrov — postgraduate student of the medical faculty of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0001-5549-3832>

Tursunoy F. Yusupova — Osh State University, Faculty of Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-8502-2203>