

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-45>

ՉՏԴ՝ 616.858: 613.8

# ՊԱՐԿԻՆՍՈՆԻ ՀԻՎԱՆՈՒԹՅԱՄԲ ԲՈՒԺԱՌՈՒՆԵՐԻ ՇԱՐԺՈՂԱԿԱՆ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԽՈՐԱՑՈՒՄԸ՝ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ՆԻԿՈՏԻՆԻ (ԾԽԱԽՈՏԻ) ԸՆԴՈՒՆՄԱՆ ԴԱԴԱՐԵՑՄԱՄԲ

Առաքելյան Ն.Լ., Կեսոյան Ա.Ա., Ալոյան Դ.Ա., Մանվելյան Յ.Ս.\*  
ԵՊԲՀ, Նյարդաբանության ամբիոն

Ստացված է՝ 22.05.2023, գրախոսված է՝ 15.06.2023, ընդունված է՝ 23.10.2023:

**Բանալի բառեր՝** *Նիկոտինի ընդունման դադարեցում, Պարկինսոնի հիվանդություն, ծխախոտ, դոպամիներգիկ համակարգ, նիկոտինային ընկալիչներ:*

## Ներածություն

Պարկինսոնի հիվանդությունը (ՊՀ) տարիքով պայմանավորված նեյրոդեգեներատիվ խանգարում է, որի տարածվածությունը 55 տարեկանից մեծ անձանց շրջանում կազմում է 1–2%, Պարկինսոնի հիվանդությունը երկրորդ ամենատարածված նեյրոդեգեներատիվ խանգարումն է, որի տարածվածությունն ավելանում է [3]: Գլոբալ առումով ՊՀ-ն 1990-ին ազդել է 2,5 միլիոն մարդու վրա, 2016-ին ընդգրկել է մինչև 6,1 միլիոն մարդ, և կանխատեսվում է, որ մինչև 2030թ. այն կկազմի մոտավորապես 9 միլիոն մարդ: ՊՀ-ի աճին նպաստում են նաև հիվանդացության, մահացության և առողջապահական մեծ ծախսերը:

ՊՀ-ն բնութագրվում է ուղեղաբնում սև նյութի դոպամիներգիկ նեյրոնների պրոգրեսիվոր դեգեներացիայով, որը հանգեցնում է դողի, ռիգիդության, բրադիկինեզիայի և հնարավոր հարաճող թուլամտության ու դեմենցիայի [58]:

Ներկայումս ՊՀ-ի ախտաձագումը ենթադրում է ներբջջային սպիտակուցների թերի մարսում (մարսման խանգարում), միտոքոնդրիալ դիսֆունկցիա, օքսիդատիվ սթրես և բորբոքում [10, 11, 12, 97]: Հիվանդությունը չի բուժվում. կա միայն ախտանշանային օգնություն կամ ախտանշանային (սիմպտոմատիկ) բուժում:

Հատկապես հիվանդության սկզբնական փուլերում դոպամինի փոխարինման թերապիաներն ապահովում են շարժիչ ախտանիշների արդյունավետ վերահսկում

L-dopa-ով: Այնուամենայնիվ, L-dopa-ի անընդհատ կիրառումը համարժեք չի կառավարում ոչ շարժիչ պակասուրդները (դեֆիցիտները) և լրացուցիչ առաջացնում է շարժիչ և հոգեբուժական մի շարք կողմնակի բարդություններ, որոնք սահմանափակում են դրա արդյունավետությունը [16, 31, 44]:

Այս թերություններն ամրապնդում են բուժման այլընտրանքային ռազմավարությունների բացահայտման կարևորությունը, որոնք հետաձգում կամ կասեցնում են հիվանդության առաջընթացը: Որոշ հետազոտություններում նշվում է նիկոտինի և ՊՀ-ի ռիսկի միջև կապի մասին, սակայն աղբյուրները սահմանափակվում են ծխախոտի օգտագործման և բժշկական կիրառության ուսումնասիրությամբ: Մինչդեռ ՊՀ-ի պատճառաբանությունը մնում է քիչ ուսումնասիրված, բազմաթիվ ուսումնասիրություններ ցույց են տվել շրջակա միջավայրի գործոնների առանցքային դերը դրա ախտաձագման մեջ: Որպես ՊՀ-ի հիմնական պաշտպանական գործոններից մեկը՝ առաջարկվում է ծխախոտ ծխելը: ՊՀ-ի զարգացման ռիսկի նվազեցման ծխելու ազդեցությունը նկատվել է նույնիսկ նախկին ծխողների շրջանում: Մետա-անալիզով պարզվել է, որ ՊՀ-ի վտանգը ներկայիս ծխողների շրջանում 58%-ով քիչ է, իսկ նախկին ծխողների դեպքում՝ 24%-ով քիչ, քան երբևէ չծխողների դեպքում [88]:

Մենք թարմացրել ենք համաճարակաբանական, սեփական նախակլինիկական և կլինիկական, ինչպես նաև այլ աղբյուրներից նիկոտինի վերաբերյալ ուսումնասիրությունների տվյալները: Ուսումնասիրել ենք նաև ծխախոտ ծխելու դեպքում նիկոտինի՝ ՊՀ-ում պոտենցիալ պաշտպանիչ դերը բացահայտելու համար:

Ծխախոտի և ՊՀ-ի վերաբերյալ նախորդ համաճարակաբանական ուսումնասիրություններում հետևողականորեն ցույց է տրվել, որ ծխախոտ ծխելը [27, 28, 39, 74] և անծուխ ծխախոտ օգտագործելը [2, 60] զուգորդվում են ՊՀ-ի առաջացման փոքր ռիսկի հետ: Շրջակա միջավայրում ոչ ակտիվ ծխողների շրջանում ծխախոտի ծուխը ևս նպաստում է ՊՀ-ի առաջացման ռիսկի նվազմանը [59, 80]: Պոպուլյացիոն

## \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Յ.Ս. Մանվելյան  
ԵՊԲՀ, Նյարդաբանության ամբիոն  
Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթյունի 2  
Էլ. փոստ՝ manvelian@yahoo.com  
Հեռ.՝ (+374) 10 53 05 62

ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ծխելը նվազեցնում է ՊՅ-ի զարգացման ռիսկը մոտ 40-50%-ով [28, 74, 88]: Պարկինսոնի հիվանդության տարիքային հարաբերական վտանգները չծխողների համեմատ 0,8, 0,6, 0,5 և 0,4՝ 1-9, 10-24, 25-44 և 45+ տասնամյակներում են, որն ապացուցվել է հեռանկարային խմբային ծավալուն հետազոտությամբ [29]: Կա նաև ժամանակային կապ ծխախոտ ծխելու և ՊՅ-ի ռիսկի միջև [29, 85]: Երկար տարիներ ծխող, մեծ տարիքում ծխելուց հրաժարված և ծխելը քիչ տարիներ առաջ դադարեցրած անձինք ունեն ՊՅ-ի փոքր ռիսկ: Հետազոտողները հեռանկարային կերպով հայտնաբերել են, որ Պարկինսոնի հիվանդության ռիսկը ակնհայտորեն ավելի փոքր է, երբ հիվանդը ծխելը սկսել է ախտանիշների ի հայտ գալուց 15-24 տարի առաջ, բայց ոչ, եթե 25 և ավելի տարի է ծխել ( $n=143,325$ ) [85]: Երեք համաճարակաբանական հետազոտություններում ուսումնասիրվել է անծուխ ծխախոտի կիրառման (ծամելը և սնուսի օգտագործումը) առնչությունը ՊՅ-ի զարգացմանը [2, 60]:

ՊՅ-ով 196 հիվանդների դեպք-ստուգիչ հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ծխախոտի օգտագործումը, այդ թվում՝ ծամելը կամ հոտոտելը հակադարձ կապ ունեն ՊՅ ռիսկի հետ [2]: 9 տարի շարունակվող մի շարք կոհորտային հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ այն տղամարդիկ, որոնք օգտագործել են անծուխ ծխախոտ, ունեցել են ՊՅ-ից մահացության զգալի փոքր ռիսկ (տարիք-ստուգիչ ռիսկ  $RR = 0,22$ , 95% վստահության միջակայք  $(CI)$ ,  $0,07-0,67$ ) [60]: Մեկ այլ 307 ՊՅ դեպքերով կատարված պրոսպեկտիվ հետազոտությամբ տղամարդկանց շրջանում նույնպես ցույց է տրվել հակադարձ կապ սնուսի օգտագործման և ՊՅ-ի միջև [42]: Վաշինգտոն նահանգի 154 ՊՅ-ի դեպք-հսկիչ հետազոտությամբ պարզ է դարձել, որ ծխախոտի ծուխը շրջակա միջավայրում 64%-ով նվազեցնում է Պարկինսոնի հիվանդության զարգացման ռիսկը [80]: Պասիվ ծխող մարդկանց դեպքում միակ ազդեցությունը ծխախոտի ծուխն է, ռիսկը հակադարձ կապ է ունեցել բացահայտված տարիների հետ [80]: Մեկ այլ կոհորտային հետազոտությամբ դիտարկվել է է ծնողների ծխելը՝ որպես ծխի ազդեցության աղբյուր, և նույնպես ցույց է տրվել չափաբաժին-կախյալ հակադարձ կապը ՊՅ-ի դեպքերի հետ [59]: Զանի որ ծխելը միշտ ներկայացվում է որպես առողջությանը վնասող պատճառ, ուստի ծխելու և ՊՅ-ի միջև հակադարձ կապը ոչ տրամաբանական էր: Որոշ հետազոտողներ նշում են, որ այս կապը ծխախոտի իրական կենսաբանական

պաշտպանողական արդյունքն է: Այնուամենայնիվ, այլ հետազոտողներ ենթադրում են, որ այս հակադարձ կապը կարող է կողմնակալության հետևանք լինել: Օրինակ՝ ծխելու և ՊՅ-ի առաջացման փոքր ռիսկը կարող է բացատրվել դեռևս անհայտ երրորդ գործոնով, որը մեծացնում է ՊՅ-ի ռիսկը և առաջացնում հակակրանք ծխելու նկատմամբ [75]: Վերջերս կատարված հետազոտությունը ցույց տվեց, որ ՊՅ-ով հիվանդներն ավելի հեշտ են հրաժարվում ծխելուց, քան հսկիչ խումբը [75]: Այս ուսումնասիրությունը ենթադրում է, որ ծխելուց հեշտ հրաժարվելը ՊՅ շարժողական խանգարման վաղ դրսևորումն է, որը պայմանավորված է նիկոտինային ընկալիչների կորստով: Այս դեպքում ծխելուց հրաժարվելը պարզապես նախակլինիկական նշան է, այլ ոչ թե ռիսկի գործոն [54]: Այնուամենայնիվ, Ֆրանսիայում կատարված դեպք-ստուգիչ հետազոտությամբ՝ 247 դեպք և 676 հսկիչ-դեպք, ընդ որում հետազոտվողները սկսել են ծխել ՊՅ-ն ի հայտ գալուց 18 տարի առաջ, առկա էր նույն հակադարձ կապը [21]: Բացի դրանից, հետազոտության թերություններից մեկը դեպք-տարածվածություն կողմնակալությունն է: Այս տեսակի կողմնակալությունը կարող է պայմանավորված լինել ծխելու հետ կապված մահացության ավելի բարձր ցուցանիշով, քան հսկիչ խմբի դեպքում, որը ՊՅ հիվանդների շրջանում հանգեցնում է ծխողների ավելի ցածր մասնաբաժնի, քան հսկիչ խմբում: Այնուամենայնիվ, հեռանկարային կահորտային հետազոտության արդյունքները համապատասխանում են դեպք-հսկիչ հետազոտության տվյալներին, որը նվազեցնում է այս տեսակի կողմնակալությունը: Բացի դրանից, 288 ՊՅ դեպքերով Health Professional Follow-up պրոսպեկտիվ հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ ծխելը պայմանավորված չէ ՊՅ հիվանդների մահվան հարաբերական մեծ ռիսկով [14]:

Ըստ այլընտրանքային այն վարկածի, թե ծխախոտի ծխի նկատմամբ հանդուրժողականության վրա ազդող գենետիկական պոլիմորֆիզմները կարող են նաև մեծացնել ՊՅ-ի ռիսկը, կարելի է հաշվի առնել այս հակադարձ կապը: Երկվորյակների հետազոտումը ոսկե ստանդարտ է նման վարկածը ստուգելու համար: Ծխելու և ՊՅ-ի միջև առկա հակադարձ կապը նկատվել է մոնոգիգոտ երկվորյակների դեպքում, որը նշանակում է, որ գենետիկական գործոնները դժվար թե խախտեն այս կապը [4, 22, 84]:

**Ծխելը և պրոդրոմալ ՊՅ-ն:** Հետաքրքիր է պարզաբանել ծխելու և ՊՅ-ի պրոդրոմալ որոշ դրսևորումների (քնի REM փուլի վարքագծային խանգարում, հոտառության խանգարում, փորկապություն, երիտիլ

ֆունկցիայի խանգարում) միջև կապը: Աչքերի արագ շարժման (ԱԱՇ, REM) քնի վարքագծային խանգարումը (ԶՎԽ, RBD) պարասոմնիա է, որը բնորոշվում է ԱԱՇ-ի (REM) ընթացքում երազով սահմանված վարքագծով ու մկանների ատոնիայի կորստով, որը հաստատում է պոլիսոմնոգրաֆի միջոցով [20, 33]:

Հիմք ընդունելով հեռանկարային կոհորտային հետազոտությունը՝ ԶՎԽ-ով (RBD) հիվանդների մեծ մասի դեպքում (>75%) զարգանում են նեյրոդեգեներատիվ սինուկլեինոպաթիաներ [32, 63, 64, 77, 92]:

Այնուամենայնիվ, հիվանդանոցային ուսումնասիրությունների վրա հիմնված դեպք-սկզբից հետազոտությամբ բացահայտված է, որ ԶՎԽ-ով հիվանդներն ավելի հաճախ էին ծխում (ճշգրտված OR=1,43, p=0,028), չնայած չծխողների կարգավիճակը մշտապես պայմանավորված է ՊՅ-ի ռիսկով [65]: Բացի դրանից, համայնքի վրա հիմնված երկու լայնածավալ ուսումնասիրություններում ցույց է տրվել, որ ծխելը հավանական ԶՎԽ-ի համար եական ռիսկի գործոնն է [45, 93]: Ինչ վերաբերում է ծխելու և հոտառության ֆունկցիայի միջև կապին, նախորդ ուսումնասիրություններում ոչ միանշանակ արդյունքներ են գրանցվել: որոշ ուսումնասիրողներ [56, 89], բայց ոչ բոլորը [8, 30, 37, 41, 81], հայտնել են, որ ծխողների շրջանում հոտառության ֆունկցիայի խանգարման հավանականությունն ավելի մեծ է: Անհասկանալի է՝ դա հոտառության վրա ծխելու իրական կենսաբանական ազդեցությամբ է պայմանավորված, թե՛ հակառակը: հոտառության դիսֆունկցիա ունեցող անձինք կարող են թողնել ծխելը:

Փորկապության հետ կապված ՊՅ-ի առաջացման ավելի մեծ ռիսկ է նկատվել որոշ հետազոտություններում [1, 23, 40, 62, 76, 78]: 516 խաչաձև հետազոտությամբ ցույց է տրվել ծխելու և ստամոքս-աղիքային համակարգի մի քանի ֆունկցիոնալ ախտանիշների, այդ թվում՝ ֆունկցիոնալ փորկապության միջև կապը [43]: Հետազոտողները նկատել են, որ ծխելը հետաձգում է ստամոքսի դատարկումը պինդ սննդից, այլ ոչ թե հեղուկից, և նիկոտինը պատասխանատու չէ այս ազդեցության համար [51], մինչդեռ սովորական ծխողների շրջանում ծխախոտ շատ ծխելը հետաձգում էր բերան-կույր աղիք անցումը, որը, ամենայն հավանականությամբ, պայմանավորված էր նիկոտինով [79]:

Չծխողների շրջանում տրանսդերմալ նիկոտին կիրառելուց հետո նկատվել է հաստ աղիքի ընդհանուր անցման ժամանակի չափաբաժին-կախյալ զգալի նվազում, որը հիմնականում պայմանավորված է սիզմայածև և ուղիղ աղիքներով արագացված տարանցմամբ [73]: Բացի դրանից, աղիքների տա-

րանցման ժամանակը տղամարդկանց դեպքում զգալիորեն ավելի կարճ էր, քան կանանց դեպքում, իսկ ծխող տղամարդիկ երկարաձգում էին աղիքների տարանցումը չծխող տղամարդկանց համեմատ, մինչդեռ կանանց դեպքում տարբերությունն չէր նկատվում [49]: Այնուամենայնիվ, Բանգլադեշում կատարված մեկ այլ խաչաձև հետազոտությամբ 148 դեպքերում ծխելը չի զուգակցվել ֆունկցիոնալ փորկապության հետ [61]: Ինչ վերաբերում է ՊՅ պրոդրոմալ շրջանի մեկ այլ ռիսկի գործոնին՝ երեկտիլ դիսֆունկցիային, ապա բազմաթիվ խաչաձև և կոհորտային հետազոտություններում հաստատվում է այն կարծիքը, որ ծխախոտ ծխելը երեկտիլ դիսֆունկցիայի ռիսկի գործոնն է [24, 78]: Բացի դրանից, դրական չափաբաժին-պատասխան հարաբերությունները նաև ենթադրում են, որ ծխելու ավելացված քանակն ու տևողությունը պայմանավորված են երեկտիլ դիսֆունկցիայի ավելի մեծ ռիսկով [5]:

**Նիկոտինը և ՊՅ-ի մեխանիզմը:** Ծխախոտի ծխելու և ՊՅ-ի միջև հակադարձ կապի վերաբերյալ եզրակացությունները, ինչպես նաև այն դիտարկումները, որ անծուխ ծխախոտ օգտագործողներն ունեն ՊՅ-ի առաջացման ավելի փոքր ռիսկ [13], հաստատում են այն կարծիքը, որ ծխախոտի որոշ բաղադրիչներ, հնարավոր է, նիկոտինը, կարող են խոստումնային նյութ լինել՝ ՊՅ-ի ռիսկի նվազեցման կամ ՊՅ-ի զարգացումը դանդաղեցնելու համար [44, 70]: Նիկոտինի վերաբերյալ վերոնշյալ կարծիքը հիմնված է զուլավոր մարմնում նիկոտինային խոլիներգիկ և դոպամիներգիկ նեյրոտրանսմիտերային համակարգերի միջև սերտ կապի առկայության վրա [96]: Նիկոտինը և նրա ընկալիչները առանցքային դեր ունեն դոպամիներգիկ համակարգի միջոցով միջնորդված զուլավոր մարմնի գործունեության և վարքագծի կարգավորման մեջ [66]՝ նիկոտինային ացետիլխոլինային ընկալիչների (nAChRs) ակտիվացման միջոցով դոպամիներգիկ վերջավորությունների վրա և դոպամինի ձերբազատման մոդուլացման միջոցով [25, 71, 72]:

Նիկոտինը և դրա ազոնիստները կարող են նաև նվազեցնել լուրդոպա-ինդոլկցված դիսկինեզիաները (LIDs), որը և գնահատվել են կրծողների ու կապիկների դեպքում: Պարկինսոնով հիվանդ կապիկների դեպքում նիկոտինի ընդունումը 50-60%-ով նվազեցրել է LIDs-երը՝ առանց տոլերանտության զարգացման [67, 68, 94, 95]:

Հեմիպարկինսոնիզմով հիվանդ մկների դեպքում, որոնց կատարվել էր լուրդոպայի ներարկում, նիկոտինը ևս նվազեցրել է դիսկինեզիաներն ավելի քան 50%-ով [6, 7]:

Այս արդյունքները հանգեցնում են այն եզրակացության, որ նիկոտինը կարող է արգելակել լևոդոպայի տեղափոխումը L-ամինաթթվային տրանսպորտային համակարգի միջոցով: Ըստ այլ վարկածի՝ ուղեղի՝ նիկոտինով ինդուկցված ցիտոքրոմ P450-ի ավելացումը կարող է դեր ունենալ ՊՅ-ի դեմ նեյրոպրոտեկցիայի մեխանիզմում [50]: Համաձայն այս վարկածի՝ նիկոտին-ինդուկցված կամ գենոտիպով պայմանավորված CYP ֆերմենտների բարձր մակարդակն ուղեղում կարող է մեծացնել նեյրոտոքսիների ապակտիվացումը՝ այսպիսով կասեցնելով ՊՅ-ի զարգացումը և առաջխաղացումը [50]: Ի հավելումն այս ամենի՝ ըստ նոր վարկածի՝ ծխախոտի գլանակները կարող են փոխել միկրոբիոտայի կազմն աղետամոքսային ուղիում մեղմացնելով աղիքային բորբոքումը:

**Դիետիկ կամ սննդային նիկոտինը և ՊՅ-ն:** Ինչպես ցույց է տրվել նեյրոպրոտեկցիայից հետազոտությամբ, նիկոտինային ռեցեպտորների զգալի մասը կապվում է, երբ ենթարկվում է նիկոտինի համեմատաբար ցածր քանակի ազդեցությանը [9]: Այս տեսակետը հետազայում ամրապնդվեց այն դիտարկմամբ, որ ծխել-ՊՅ հարաբերակցության միջև երկարաժամկետ ծխելն առավել կարևոր է, քան ծխելու ինտենսիվությունը [13, 36]:

Գլանակներից բացի, նիկոտինը լայնորեն տարածված է բուսական աշխարհում (ֆլորայում), և առկա է մորմազգիների կենսաբանական ընտանիքին պատկանող բանջարեղենի որոշ տեսակներում՝ կարտոֆիլում, լոլիկում և պղպեղում: Ուշագրավ է, որ այս բանջարեղենից նիկոտինի ընդունման քանակն ընդհանուր առմամբ շատ ավելի քիչ է ծխախոտից ստացվածի համեմատ: 241 ՊՅ-ով հիվանդների շրջանում վերջին դեպք-ստուգիչ հետազոտության մեջ նշվել է, որ ուստի մորմազգիների յուրաքանչյուր հավելյալ ընդունումը երբեք չծխողների շրջանում փոխկապակցված չէ ՊՅ-ի 31%-ից ավելի փոքր ռիսկի հետ [57]:

**Կլինիկական փորձարկումներ:** Ուշադրության է արժանի, որ ի տարբերություն կոֆեինի, ուրատների և ֆլավոնոիդների, որոնք կարծես թե իջեցնում են ՊՅ-ի ռիսկը միայն տղամարդկանց շրջանում, բայց ոչ կանանց, ծխելու և ՊՅ-ի ռիսկի միջև խիստ հակադարձ հարաբերակցություն հավասարապես դիտարկվել է և՛ տղամարդկանց, և՛ կանանց շրջանում: Այս հարաբերակցությունը հանգեցնում է այն ենթադրության, որ նիկոտինը և ծխախոտի այլ բա-

ղադրիչներ կարող են լինել գերազանց թերապևտիկ ազեոններ: Նիկոտինային բուժման վերաբերյալ կլինիկական փորձարկումներում և հետազոտություններում գրանցվել են տարբեր արդյունքներ [69, 70, 86]:

Ի լրումն դեպքերի վերաբերյալ գեկուցումներում նկատվող որոշ առավելությունների՝ բաց հետազոտությունները տալիս են առավելապես դրական արդյունքներ [34, 35, 47, 52, 55, 87, 91], ութ հետազոտությունից բացառությամբ միայն մեկի՝ արդյունք ցույց չտված հետազոտության [38]:

Կրկնակի կույր պլացեբո-հսկիչ հետազոտություններում հինգից երեքում չի արձանագրվել արդյունք [15, 82, 90], մինչդեռ մեկում ցույց են տրվել վատթարացող արդյունքներ [18], իսկ մեկն արձանագրել է դրական տվյալներ [19]:

**Ծխելու հետ կապված գենը և ՊՅ-ն:** Բացառությամբ նիկոտինի նեյրոպրոտեկտիվ լինելու հանգամանքի, բնածին հակակրանքը նիկոտին պարունակող արտադրանքի հանդեպ կարող է լինել պոտենցիալ բացատրություն գենետիկական առումով: Մինչ օրս անցկացվել են մի քանի գենետիկական հետազոտություններ՝ ծխելու և ՊՅ-ի գենետիկական ռիսկի գործոնների միջև պոտենցիալ փոխազդեցությունը ուսումնասիրելու նպատակով: Օրինակ՝ 677 հիվանդների մասնակցությամբ հետազոտությունում արձանագրվել է զգալի փոխազդեցություն նիկոտինային խոլիներգիկ ընկալիչների գենի կլաստերի CHRNA5 (rs588765), ծխելու և ՊՅ-ն ի հայտ գալու միջև [26]:

Ավելի վաղ կատարված հետազոտության մեջ, որում ներառվել էին 466 միազավակ և 286 բազմազավակ ընտանիքներ, դիտարկվել է ՊՅ-ի ռիսկով պայմանավորված զգալի փոխազդեցություն ծխելու և ինդուկտիվ ազոտային օքսիդի սինթեզի (iNOS) գենի (NOS2A) երկու SNP-ների (rs2255929 և rs1060826) միջև [27]: Այս դիտարկվող փոխազդեցության հնարավոր մեկնաբանությունն այն է, որ ծխախոտի ծխի խտանյութերը կարող են թուլացնել iNOS-ի բորբոքային ինդուկցիան և նվազեցնել դրա ցիտոտոքսիկ ազդեցությունը [27]: Չնայած ավելի վաղ գրանցված արդյունքներն անհամապատասխան էին, այնուամենայնիվ վերջին ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ a-synuclein գենի (SNCA) խթանող շրջանում դիմուկլեոտիդ կրկնող պոլիմորֆիզմը (REP1) պայմանավորված է ընդհանուր առմամբ ուշ ի հայտ եկող ՊՅ-ի ռիսկով [46]: Օրինակ՝ 932 ՊՅ-ով դեպք-ստուգիչ հետազոտության մեջ ցույց է տրվել ՊՅ-ի ռիսկի վերաբերյալ SNCA REP1-ի և ծխելու միջև փո-

խազդեցությունը [48]: Մեկ այլ վերջին՝ ՊՅ-ով 229 դեպք ներառող դեպք-ստուգիչ հետազոտության մեջ նշվում է, որ ծխելը զգալիորեն փոխում է SNCA պոլիմորֆիզմների (rs356220 և rs356219) և ՊՅ ռիսկի միջև կապը [53]: Բացի դրանից, շատ այլ գենետիկական պոլիմորֆիզմներ ներգրավված են ծխախոտ-ՊՅ հարաբերակցության մեջ, ինչպիսիք են SLC2A13, GSTM1, NAT2, GSTP1 և այլն [17, 18, 23]:

### Եզրակացություններ

Չնայած համաճարակաբանական և հիմնարար հետազոտությունների լայնածավալ ապացույցներին, ըստ որոնց՝ նիկոտինը կարող է ՊՅ-ի կանխարգելման և մեղմացման պոտենցիալով արդյունավետ ազենտ լինել, կլինիկական տվյալները մեծապես տարբերվում են: Այդ վիճելի արդյունքների անհամապատասխանությունները կարող են մասամբ բացատրվել ՊՅ-ով մասնակիցների կլինիկական փուլերի և հետազոտությունների, մեթոդաբանությունների

տարբերություններով, ինչպես նաև կարող են պայմանավորված լինել գենետիկ միջավայրի հիմքում առկա փոխազդեցություններով: Բացի դրանից, թույլ տանելիությունը և բարձր լքման գործակիցը նման կլինիկական փորձարկումներում մտահոգիչ են [83]: Քանի որ փոքր քանակությամբ նիկոտինը կարող է հազեցնել ուղեղի նիկոտինային ընկալիչների զգալի մասը, ուստի նիկոտինը այլ աղբյուրներից, օրինակ՝ սննդից, կարող է խոստումնալից բուժական նյութ լինել ՊՅ-ից պաշտպանվելու համար:

Այսպիսով, մենք հաստատում ենք ՊՅ-ով հիվանդների շրջանում նիկոտինի ֆիզիոլոգիական և կիրառական դերը, նրա հավելման կարևորությունը դիետիկ և այլընտրանքային աղբյուրներից՝ շարժունակությունը պահպանելու և բարդությունների մակարդակը նվազեցնելու համար, չնայած մշտական շատ ծխողները կարող են տառապել սրտանոթային և ուռուցքաբանական հիվանդություններից:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:456-62.;
- Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology*. 2000;55:1350-8.;
- Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:577-88.
- Bharucha NE, Stokes L, Schoenberg BS, et al. A case-control study of twin pairs discordant for Parkinson's disease: a search for environmental risk factors. *Neurology*. 1986;36:284-8.
- Biebel MG, Burnett AL, Sadeghi-Nejad H. Male sexual function and smoking. *Sex Med Rev*. 2016;4:366-75.
- Bordia T, Campos C, Huang L, Quik M. Continuous and intermittent nicotine treatment reduces L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA)-induced dyskinesias in a rat model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327:239-47.;
- Bordia T, Campos C, McIntosh JM, Quik M. Nicotinic receptor-mediated reduction in L-DOPA-induced dyskinesias may occur via desensitization
- Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope*. 2004;114:733-7
- Brody AL, Mandelkern MA, London ED, et al. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:907-15.
- Bueler H. Mitochondrial dynamics, cell death and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Apoptosis*. 2010;15:1336-53.;
- Camilleri A, Vassallo N. The centrality of mitochondria in the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20:591-602
- Celardo I, Martins LM, Gandhi S. Unravelling mitochondrial pathways to Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2014;171:1943-57.
- Chen H, Huang X, Guo X, et al. Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74:878-84.;
- Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Ascherio A. Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohort of male health professionals. *Mov Disord*. 2006;21:1002-7
- Clemens P, Baron JA, Coffey D, Reeves A. The short-term effect of nicotine chewing gum in patients with Parkinson's disease. *Psychopharmacology*. 1995;117:253-6.;
- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014;311:1670-83.
- De Palma G, Dick FD, Calzetti S, et al. A case-control study of Parkinson's disease and tobacco use: gene-tobacco interactions. *Mov Disord*. 2010;25:912-9.
- Ebersbach G, Stock M, Muller J, Wenning G, Wissel J, Poewe W. Worsening of motor performance in patients with Parkinson's disease following transdermal nicotine administration. *Mov Disord*. 1999;14:1011-3.
- Fagerstrom KO, Pomerleau O, Giordani B, Stelson F. Nicotine may relieve symptoms of Parkinson's disease. *Psychopharmacology*. 1994;116:117-9.
- Frenette E. REM sleep behavior disorder. *Med ClinNorth Am*. 2010;94:593-614.;
- Galanaud JP, Elbaz A, Clavel J, et al. Cigarette smoking and Parkinson's disease: a case-control study in a population characterized by a high prevalence of pesticide exposure. *Mov Disord*. 2005;20:181-9.
- Gao J, Nalls MA, Shi M, et al. An exploratory analysis on gene-environment interactions for Parkinson disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2528.e2521-6.;
- Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2011;174:546-51
- Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2007;166:1446-50.
- Grady SR, Salminen O, Laverty DC, et al. The subtypes of nicotinic acetylcholine receptors on dopaminergic terminals of mouse striatum. *Biochem Pharmacol*. 2007;74:1235-46.;
- Greenbaum L, Rigbi A, Lipshtat N, et al. Association of nicotine dependence susceptibility gene, CHRNA5, with Parkinson's disease age at onset: gene and smoking status interaction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:72-6.
- Hancock DB, Martin ER, Fujiwara K, et al. NOS2A and the modulating effect of cigarette smoking in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;60:366-73.
- Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A metaanalysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;52:276-84.;
- Hernan MA, Zhang SM, Rueda-deCastro AM, Colditz GA, Speizer FE, Ascherio A. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol*. 2001;50:780-6.
- Huang Z, Huang S, Cong H, et al. Smell and taste dysfunction is associated with higher serum total cholesterol concentrations in Chinese adults. *J Nutr*. 2017;147:1-6.
- Huot P, Johnston TH, Koprach JB, Fox SH, Brotchie JM. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacol Rev*. 2013;65:171-222.
- Iranzo A, Fernandez-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014;9:e89741.;
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5:572-7
- Ishikawa A, Miyatake T. Effects of smoking in patients with early-onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1993;117:28-32.;
- Kelton MC, Kahn HJ, Conrath CL, Newhouse PA. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 2000;43:274-82.
- Kenborg L, Lassen CF, Ritz B, et al. Lifestyle, family history, and risk of idiopathic Parkinson disease: a large Danish case-control study. *Am J Epidemiol*. 2015;181:808-16.
- Le Floch JP, Le Lievre G, Labroue M, Paul M, Peynegre R, Perlemuter L. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:934-7
- Lemay S, Chouinard S, Blanchet P, et al. Lack of efficacy of a nicotine transdermal treatment on motor and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:31-9.
- Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61:510-6.
- Lin CH, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Wu RM. Risk of Parkinson's disease following severe constipation: a nationwide population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1371-5.;
- Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6:e013246.;
- Liu Z, Roosaar A, Axell T, Ye W. Tobacco use, oral health, and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2017;185:538-45.
- Lundstrom O, Manjer J, Ohlsson B. Smoking is associated with several functional gastrointestinal symptoms. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:914-22.
- Ma Ch, Liu Y, Neumann S, and Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review 2017: 6:18. *Translational Neurodegeneration, a review* 2017: 6:18, doi: 10.1186/s40035-017-0090-8
- Ma JF, Qiao Y, Gao X, et al. A community-based study of risk factors for probable rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2017;30:71-6.
- Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, et al. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA*. 2006;296:661-70.
- Marshall J, Schnieden H. Effect of adrenaline, noradrenaline, atropine, and nicotine on some types of human tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29:214-8.;
- McCulloch CC, Kay DM, Factor SA, et al. Exploring gene-environment interactions in Parkinson's disease. *Hum Genet*. 2008;123:257-65.
- Meier R, Beglinger C, Dederding JP, et al. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil*.

- 1995;7:235-8.
50. Miksys S, Tyndale RF. Nicotine induces brain CYP enzymes: relevance to Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006;177-80.
  51. Miller G, Palmer KR, Smith B, Ferrington C, Merrick MV. Smoking delays gastric emptying of solids. *Gut.* 1989;30:50-3.
  52. Mitsuoka T, Kaseda Y, Yamashita H, et al. Effects of nicotine chewing gum on UPDRS score and P300 in early-onset parkinsonism. *Hiroshima J Med Sci.* 2002;51:33-9;
  53. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. SNCA polymorphisms, smoking, and sporadic Parkinson's disease in Japanese. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:557-61.
  54. Moccia M, Erro R, Picillo M, et al. Quitting smoking: an early non-motor feature of Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:216-20.
  55. Moll H. The treatment of post-encephalitic Parkinsonism by nicotine. *Br Med J.* 1926;1:1079-81;
  56. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA.* 2002;288:2307-12.;
  57. Nielsen SS, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H. Nicotine from edible Solanaceae and risk of Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2013;74:472-7.
  58. Olanow CW, Tattton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:123-44.
  59. O'Reilly ÉJ, Chen H, Gardener H, Gao X, Schwarzschild MA, Ascherio A. Smoking and Parkinson's disease: using parental smoking as a proxy to explore causality. *Am J Epidemiol.* 2009;169:678-82.
  60. O'Reilly EJ, McCullough ML, Chao A, et al. Smokeless tobacco use and the risk of Parkinson's disease mortality. *Mov Disord.* 2005;20:1383-4.
  61. Perveen I, Rahman MM, Saha M, Parvin R, Chowdhury M. Functional constipation - prevalence and life style factors in a district of Bangladesh. *Mymensingh Med J.* 2015;24:295-304
  62. Plouvier AO, Hameleers RJ, van den Heuvel EA, et al. Prodromal symptoms and early detection of Parkinson's disease in general practice: a nested case-control study. *Fam Pract* 2014;31:373-8
  63. Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, Genier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology.* 2015;84:1104-13;
  64. Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol.* 2015;77:830-9.
  65. Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, et al. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology.* 2012;79:428-34.
  66. Quik M, Huang LZ, Parameswaran N, Bordia T, Campos C, Perez XA. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol.* 2009;78:677-85.
  67. Quik M, Mallela A, Chin M, McIntosh JM, Perez XA, Bordia T. Nicotinemediated improvement in L-dopa-induced dyskinesias in MPTP-lesioned monkeys is dependent on dopamine nerve terminal function. *Neurobiol Dis.* 2013;50:30-41;
  68. Quik M, Mallela A, Ly J, Zhang D. Nicotine reduces established levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:1398-406;
  69. Quik M, O'Leary K, Tanner CM. Nicotine and Parkinson's disease: implications for therapy. *Mov Disord.* 2008;23:1641-52;
  70. Quik M, Perez XA, Bordia T. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:947-57.
  71. Quik M, Wonnacott S. alpha6beta2\* and alpha4beta2\* nicotinic acetylcholine receptors as drug targets for Parkinson's disease. *Pharmacol Rev.* 2011;63:938-66.
  72. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2004;27:561-8.
  73. Rausch T, Beglinger C, Alam N, Gyr K, Meier R. Effect of transdermal application of nicotine on colonic transit in healthy nonsmoking volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 1998;10:263-70.
  74. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64:990-7.
  75. Ritz B, Lee PC, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology.* 2014;83:1396-402
  76. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2009;73:1752-8;
  77. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013;14:744-8;
  78. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2015;14:57-64;
  79. Scott AM, Kellow JE, Eckersley GM, Nolan JM, Jones MP. Cigarette smoking and nicotine delay postprandial mouth-cecum transit time. *Dig Dis Sci.* 1992;37:1544-7,
  80. Searles NS, Gallagher LG, Lundin JI, et al. Environmental tobacco smoke and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:293-6.
  81. Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, et al. Prevalence and correlates of olfactory dysfunction in old age: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017. glx054. doi:10.1093/gerona/glx054;
  82. Shoulson I. Randomized placebo-controlled study of the nicotinic agonist in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;66:408-10;
  83. Siegmund B, Leitner E, Pfannhauser W. Determination of the nicotine content of various edible nightshades (Solanaceae) and their products and estimation of the associated dietary nicotine intake. *J Agric Food Chem.* 1999;47:3113-20.
  84. Tanner CM, Goldman SM, Aston DA, et al. Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology.* 2002;58:581-8;
  85. Thacker EL, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, et al. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68:764-8.
  86. Thiriez C, Villafane G, Grapin F, Fenelon G, Remy P, Cesaro P. Can nicotine be used medicinally in Parkinson's disease? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4:429-36.
  87. Trinh K, Andrews L, Krause J, et al. Decaffeinated coffee and nicotine-free tobacco provide neuroprotection in Drosophila models of Parkinson's disease through an NRF2-dependent mechanism. *J Neurosci.* 2010;30:5525-32;
  88. Veljkovic E. et al., Nicotine and Other Tobacco Compounds in Neurodegenerative and Psychiatric Diseases. Overview of Epidemiological Data on Smoking and Preclinical and Clinical Data on Nicotine, Elsevier, 2018, ISBN 978-0-12-812922-7
  89. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol.* 2008;255:1121-6.
  90. Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, Hagenah JM, Vieregge P. Transdermal nicotine in PD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2001;57:1032-5;
  91. Villafane G, Cesaro P, Rialland A, et al. Chronic high dose transdermal nicotine in Parkinson's disease: an open trial. *Eur J Neurol.* 2007;14:1313-6;
  92. Wing YK, Li SX, Mok V, et al. Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:470-2
  93. Wong JC, Li J, Pavlova M, et al. Risk factors for probable REM sleep behavior disorder: a community-based study. *Neurology.* 2016;86:1306-12;
  94. Zhang D, Bordia T, McGregor M, McIntosh JM, Decker MW, Quik M. ABT-089 and ABT-894 reduce levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:508-17;
  95. Zhang D, McGregor M, Decker MW, Quik M. The alpha7 nicotinic receptor agonist ABT-107 decreases L-Dopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351:25-32
  96. Zhou FM, Wilson CJ, Dani JA. Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *J Neurobiol.* 2002;53:590-605.
  97. Zuo L, Motherwell MS. The impact of reactive oxygen species and genetic mitochondrial mutations in Parkinson's disease. *Gene.* 2013;532:18-23;

## РЕЗЮМЕ

## УХУДШЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА НА ФОНЕ НИКОТИНОВОЙ/ТАБАЧНОЙ АБСТИНЕНЦИИ

Արակեյան Ն.Լ., Կեսոյան Ա.Ա., Ալոյան Դ.Ա., Մանվելյան Օ.Մ.  
ԵԳՄՄ, կաֆեդրա նեւրոլոգիա

**Ключевые слова:** отказ от никотина, болезнь Паркинсона, табак, дофаминергическая система, никотиновые рецепторы.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о связи между курением сигарет и низким риском возникновения болезни Паркинсона. Другие данные свидетельствуют о быстром ухудшении болезни и об обострении болезни после прекращения курения. Для профилактики риска болезни Паркинсона в качестве основного компонента сигаретного дыма полагается никотин как алкалоид, который имеет фундаментальную роль в регуляции деятельности полосатого тела, опосредованного дофаминергической системой.

Исследования на животных тоже показали, что никотин может регулировать действие дофамина и снизить дискинезию, индуцированную леводопой. Однако предыдущие клинические испытания дают противоречивые результаты отно-

сительно лечения никотином.

Представлены эпидемиологические, доклинические, клинические обновленные данные и исследования о никотине, поступающем в организм с продуктами питания.

Предложение о прекращении курения безусловно снижает риск возникновения рака и сердечно-сосудистых заболеваний, и должно быть бесспорно принято, однако в случае болезни Паркинсона больным должна быть предоставлена заместительная никотиновая добавка.

Так как небольшое количество никотина может привести к стимуляции значительной части никотиновых рецепторов мозга, то определенный рацион питания и никотин из других источников (менее вредных передовых устройств курения) могут стать многообещающими терапевтическими факторами для поддержки моторной функции и защиты от болезни Паркинсона.

## SUMMARY

## WORSENING OF MOVEMENT DISORDERS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE DUE TO NICOTINE/TOBACCO WITHDRAWAL

Արակեյան Ն.Լ., Կեսոյան Ա.Ա., Ալոյան Դ.Ա., Մանվելյան Օ.Մ.  
ԿՏՄՄ, Կաֆեդրա նեւրոլոգիա

**Keywords:** Nicotine cessation, Parkinson disease, tobacco, dopaminergic system, nicotinic receptors.

Evidence from epidemiological studies suggests an association between cigarette smoking and a low risk of Parkinson's disease. Other data indicate a rapid worsening of the disease and an exacerbation of the disease after smoking cessation. To prevent the risk of Parkinson's disease as the main component of cigarette smoke, nicotine is proposed as an alkaloid that has a fundamental role in the regulation of the behavior and activity of the striatum mediated by the dopaminergic system.

Animal studies have also shown that nicotine can regulate dopamine transmission and reduce levodopa-induced dyskinesia. However, previous clinical trials have shown conflicting re-

sults regarding nicotine treatment. Epidemiological, preclinical, clinical updates and studies on dietary nicotine are presented.

The suggestion to quit smoking for health reasons, as it reduces the risk of cancer and cardiovascular disease, should be accepted as an essential health procedure, however, in the case of Parkinson's disease, a nicotine replacement supplement should be provided. Since small amounts of nicotine can lead to stimulation of a large portion of the brain's nicotinic receptors, nicotine from other sources, such as less harmful advanced smoking devices, as well as diet, may be promising therapeutic agents to support motor function and protect against Parkinson's disease.