

УДК 616-092

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© 2023 г. Г. В. Идова¹, *, Е. Л. Альперина¹, С. Я. Жанаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины”, Новосибирск, Россия

*e-mail: galina-idova@mail.ru

Поступила в редакцию 26.12.2022 г.

После доработки 25.02.2023 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, проявляющееся гибелью дофаминовых нейронов, агрегацией α -синуклеина и выраженными моторными нарушениями. В обзоре рассматриваются современные данные о ключевой роли нейровоспаления и иммунной дисфункции в нейродегенерации и развитии заболевания. Приведены клинические и экспериментальные доказательства активации микроглии, участия в этом процессе Толл-подобных рецепторов, широкого спектра хемокинов и про- и противовоспалительных цитокинов в динамике течения заболевания. Особое внимание уделено роли врожденного и адаптивного иммунного ответа в механизмах системного воспаления в мозге и на периферии. Продемонстрировано включение в процесс нейровоспаления и нейродегенерации инфильтрирующих мозг иммунных клеток и их субпопуляций, изменение состава и фенотипа периферических иммунных клеток и их функциональных характеристик. Анализ подмножеств иммунных клеток и их соотношения позволяет выявить тонкие, специфические для БП, изменения в клеточных популяциях, которые могут быть использованы в качестве надежных биомаркеров для диагностики, прогнозирования течения заболевания и разработки новых подходов к противовоспалительной и таргетной терапии БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофамин, α -синуклеин, нейровоспаление, микроглия, Толл-подобные рецепторы, хемокины, про- и противовоспалительные цитокины, моноциты, субпопуляции Т- и В-клеток

DOI: 10.31857/S0044467723040056, EDN: WCJJOE

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) занимает второе место среди наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, поражающих миллионы пациентов (Dauer, Przedborski, 2003; Kalia, Lang, 2015; Balestrino, Schapira, 2020). Наиболее часто БП встречается у людей пожилого возраста и, как правило, носит спорадический характер (70–90% от общего числа заболевших). Частота более редкой, семейной формы БП, вызываемой мутациями генов, кодирующих такие белки, как альфа-синуклеин (α -syn), PARK2, DJ1, LRRK2, PINK1 и ND5, составляет примерно 10–15% пациентов с БП (Blauwendraat et al., 2020; Tansey et al., 2022).

БП характеризуется прогрессирующей дегенерацией дофаминергических (DA) нейронов в компактной части черной субстанции (SNpc) и, как следствие, потерей окончаний их аксонов в нигростриатной системе мозга (Kalia, Lang, 2015; Абдурасулова и др., 2019; Balestrino, Schapira, 2020). Независимо от формы БП, гибель DA-нейронов сопровождается образованием интранейрональных цитоплазматических включений агрегированного α -syn (тельца и нейриты Леви), наличие которых рассматривается как основной патоморфологический признак не только БП, но и других синуклеопатий (Sulzer, Edwards, 2019).

Возникающая в результате истощения DA дисфункция базальных ганглиев приводит к проявлению двигательных симптомов, таких

как брадикинезия, ригидность, тремор покоя, нестабильность позы. Патологические изменения, в частности накопление и агрегация α -син, распространяются на другие отделы мозга (голубое пятно, гиппокамп, кортикальные структуры) и могут вызывать эмоциональные и когнитивные нарушения, которые часто предшествуют появлению классических признаков (Braak et al., 2003; Ugrumov, 2020; Harms et al., 2021; Hirsch, Standaert, 2021; Williams et al., 2021; Lai et al., 2022; Tian et al., 2022). Хотя известно, что развитие БП обусловлено воздействием различных факторов (старение, пол, генетическая предрасположенность, влияние окружающей среды) (рис. 1), точная этиология заболевания остается неясной, а эффективные методы лечения отсутствуют и носят симптоматический характер.

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что важную роль в патофизиологии БП играют воспаление и дисрегуляция иммунной системы, чему посвящено значительное число статей (McGeer et al., 1988; Nagatsu et al., 2000; Gao et al., 2011; Grozdanov et al., 2014; Kustrimovic et al., 2018; Idova et al., 2021) и обзоров (Ugrumov, 2020; Harms et al., 2021; Hirsch, Standaert, 2021; Williams et al., 2021; Lai et al., 2022; Tian et al., 2022).

Множество доказательств, подтверждающих вклад хронического воспалительного процесса в механизмы развития БП, было получено в исследованиях головного мозга, спинномозговой жидкости (СМЖ), сыворотки и плазмы крови пациентов, а также в различных экспериментальных моделях (McGeer et al., 1988; Nagatsu et al., 2000; Gao et al., 2011; Gerhard, 2016; Tan et al., 2020; Harms et al., 2021; Hirsch, Standaert, 2021; Tansey et al., 2022; Tian et al., 2022).

Эпидемиологические исследования показали наличие общих генетических вариантов, характерных для БП и некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как диабет 1 типа, ревматизм, болезнь Крона, язвенный колит (Hirsch, Standaert, 2021; Lai et al., 2022; Tansey et al., 2022). Наряду с этим, длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов или кортикостероидов может отсрочить или предотвратить начало БП (Chen et al., 2003). Генетический анализ выявил более 90 локусов генов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), кодируемых главным комплексом гистосовместимости класса II (МНС-II). Эти гены участвуют в

презентации антигена во время иммунного ответа, главным образом при спорадической БП (Tan et al., 2020; Hirsch, Standaert, 2021; Lai et al., 2022).

Согласно сложившимся за последние годы представлениям, иммунные нарушения при БП возникают на ранней стадии заболевания и динамически изменяются по мере его прогрессирования, способствуя дегенерации нейронов и проявлению новых клинических симптомов (Harms et al., 2021; Hirsch, Standaert, 2021; Идова и др., 2022; Lai et al., 2022; Tian et al., 2022). При этом признаки системного воспаления с участием факторов врожденного и адаптивного иммунитета обнаруживаются как в мозге, так и в периферической иммунной системе (McGeer et al., 1988; Nagatsu et al., 2000; Brochard et al., 2009; Gerhard, 2016; Terada et al., 2016; Boyko et al., 2017; Chen et al., 2018; Hickman et al., 2018; Harms et al., 2021; Hirsch, Standaert, 2021; Lai et al., 2022; Tian et al., 2022).

ВКЛАД НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗ БП

Нейровоспаление рассматривается как ключевой механизм развития БП, хотя является ли оно пусковым механизмом патологического процесса, или вносит вклад в его прогрессирование, остается до настоящего времени предметом дискуссий (McGeer et al., 1988; Nagatsu et al., 2000; Brochard et al., 2009; Gerhard, 2016; Terada et al., 2016; Boyko et al., 2017; Hickman et al., 2018; Harms et al., 2021; Hirsch, Standaert, 2021; Tian et al., 2022).

Связь воспаления с нейродегенерацией при БП показана в ранних исследованиях посмертных образцов мозга, обнаруживших наличие реактивного микроглиоза и свободного нейромеланина в областях скопления поврежденных нейронов, содержащих тельца Леви, инфильтрации CD4 и CD8 Т-лимфоцитов в базальных ганглиях, отложения на нейромеланин-положительных нейронах иммуноглобулина G (IgG), а также увеличение содержания провоспалительных цитокинов/хемокинов в паренхиме головного мозга (McGeer et al., 1988; Nagatsu et al., 2000; Orr et al., 2005; Brochard et al., 2009; Reale et al., 2009; Dzamko et al., 2017; Bhatia et al., 2021; Harms et al., 2021; Hirsch, Standaert, 2021; Williams et al., 2021).

Микроглия составляет примерно 5–12% клеток центральной нервной системы (ЦНС), которые образуют собственную им-

Этиология и патогенез болезни Паркинсона

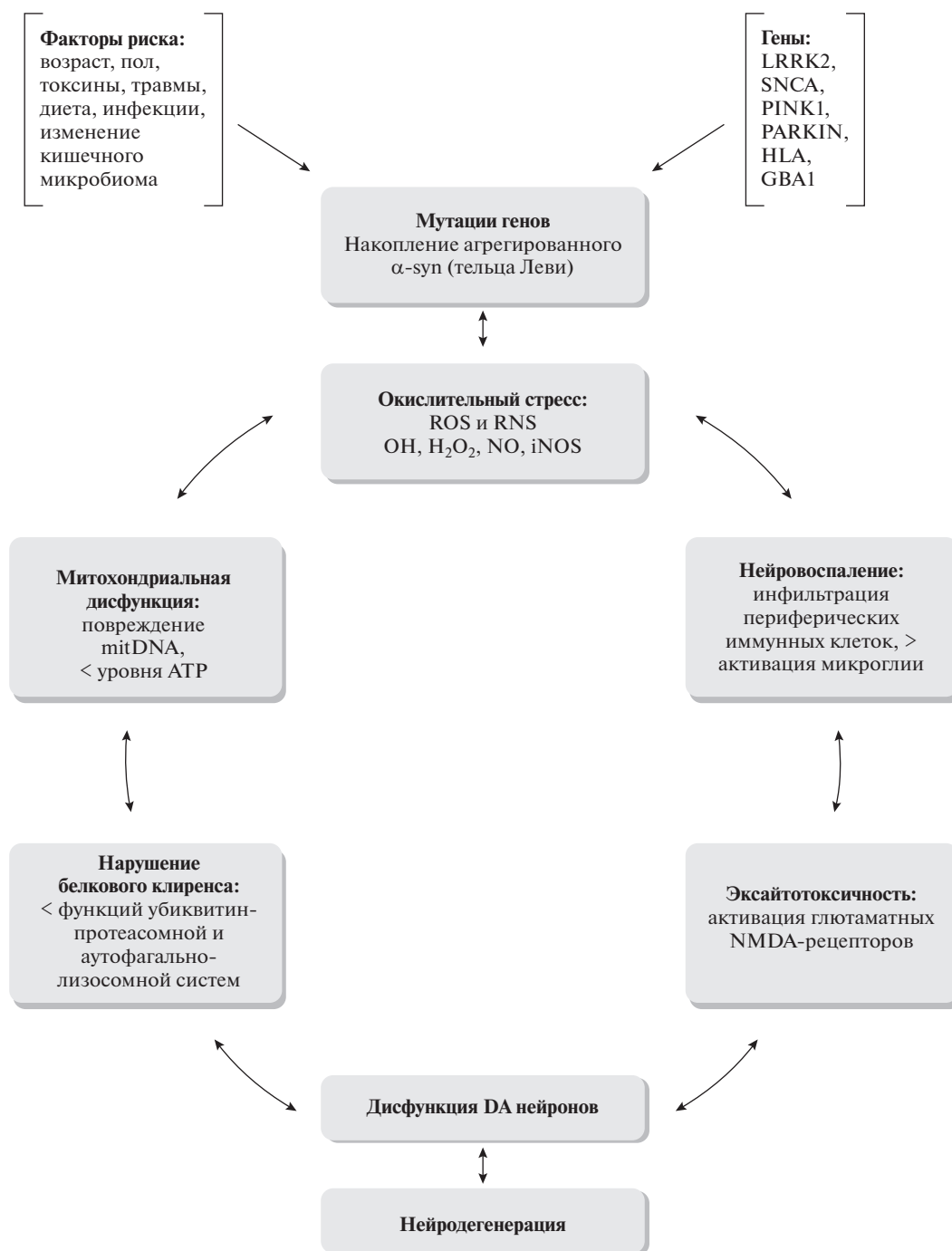


Рис. 1. Этиология болезни Паркинсона (БП) связана с комплексным воздействием внешних и генетических факторов. Патогенетические механизмы БП включают агрегацию альфа-синуклеина (α -syn), дисфункцию митохондрий с повреждением ДНК (mitDNA) и синтеза аденозинтрифосфата (ATP), накопление активных форм кислорода (ROS) и азота (RNS), нарушение убиквитин-протеасомной и аутофагия-лизосомной систем, нейровоспаление, эксайтотоксичность.

Fig. 1. Schematic representation of the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease (PD). The PD etiology is linked to the complex environmental and genetic factors. Pathogenetic mechanisms of PD involve alpha-synuclein (α -syn) aggregation, mitochondrial dysfunction with damage of DNA and adenosine triphosphate (ATP) synthesis, accumulation of reactive oxygen (ROS) and nitrogen (RNS) species, impairment of the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome systems, neuroinflammation, excitotoxicity.

мунную систему мозга, обеспечивающую функцию иммунной защиты в мозговых структурах (Hickman et al., 2018; Kam et al., 2020; Harms et al., 2021). В физиологических условиях микроглиальные клетки совместно с периваскулярными макрофагами осуществляют контроль над воспалением в ткани мозга, но на фоне первичной нейродегенерации, аксональной дегенерации и/или периферических воспалительных процессов чрезмерная активация микроглии может спровоцировать хроническое воспаление, приводящее к ускорению повреждения нейронов (Hickman et al., 2018; Harms et al., 2021). Изначально нейропротекторная микроглия становится токсичной для DA-нейронов в результате накопления активных форм кислорода (ROS), связанных с нейровоспалительными ферментами, таких как циклооксигеназа (COX) и индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), и широко используемых в качестве маркеров воспаления цитокинов (Nagatsu et al., 2000; Fellner et al., 2013; Hirsch, Standaert, 2021).

Активированная микроглия существует в основном в двух поляризованных состояниях, известных как фенотип M1 или M2. Фенотип M1 характеризуется повышенным количеством молекул МНС-I и МНС-II и связан с высвобождением провоспалительных хемокинов и цитокинов, оказывающих токсическое действие на нейроны (Theodore et al., 2008; Chen et al., 2018; Kam et al., 2020; Tan et al., 2020; Harms et al., 2021; Lai et al., 2022). Более того, клетки микроглии M1 влияют на гомеостаз гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), вызывая инфильтрацию периферических иммунных клеток, усугубляющих патологический процесс (Iba et al., 2020; Cardinale A et al., 2021; Lai et al., 2022).

Фенотип M2, напротив, сопровождается продукцией противовоспалительных цитокинов и других эндогенных медиаторов (резолвины, протектины, марезины), действие которых направлено на подавление воспалительного ответа (Kam et al., 2020; Cardinale et al., 2021; Lai et al., 2022). Эти изменения могут происходить и при других нейродегенеративных заболеваниях, хотя в большинстве случаев микроглия демонстрирует смешанный фенотип с признаками, характерными как для повреждающего воспаления, так и для его разрешения (Harms et al., 2021; Tan et al., 2021) (рис. 2).

Важная роль в этих процессах отводится эндогенному α -syn, который является пато-

логическим маркером БП и широко экспрессируется в ядрах и синапсах нейронов (Burre, 2015; Wang et al., 2016; Sulzer, Edwards, 2019; Cardinale et al., 2021; La Vitola et al., 2021).

Физиологическая функция α -syn еще не до конца понятна, хотя известно, что он участвует в таких процессах, как высвобождение и рециркуляция синаптических пузырьков (Burre, 2015; Sulzer, Edwards, 2019; Harms et al., 2021), действует как молекулярный шаперон для образования белкового комплекса SNARE (Burre, 2015), вовлечен в связывание транспортеров DA и серотонина (Burre, 2015) и регуляцию некоторых форм синаптической пластичности (Sulzer, Edwards, 2019).

Существуют доказательства участия α -syn в нормальной/гомеостатической активации микроглии, которая обладает самой высокой скоростью деградации агрегатов α -syn в паренхиме мозга (Stefanis et al., 2019; Cardinale et al., 2021). С другой стороны, активация микроглии может сопровождаться высвобождением токсичных факторов, таких, например, как каспаза-1 и кальпаины, и приводить к усилению патологической агрегации нативного α -syn и его распространению в структурах мозга (Kim et al., 2013; Wang et al., 2019; Cardinale et al., 2021). Показано, что у мышей с нокаутом кодирующего α -syn гена (*SNCA*) микроглия имеет провоспалительный профиль и сниженную фагоцитарную активность, а введение синтетического α -syn PFF приводит к усилению высвобождения провоспалительных факторов из микроглии и инфильтрации периферических иммунных клеток в ЦНС (Kim et al., 2013; Cardinale et al., 2021). Накопление токсического α -syn оказывает влияние на синапсы, вызывая отсутствие долгосрочной экспрессии синаптической пластичности с последующим увеличением фосфорилирования глутаматных рецепторов и снижением соотношения субъединиц рецепторов GluN2A/GluN2B, что способствует дегенерации нейронов (Cardinale et al., 2021).

В настоящее время особое внимание уделяется изучению роли α -syn в инициировании или поддержании нейровоспалительных реакций через рецепторы клеток врожденного иммунитета — Толл-подобные рецепторы (TLR), которые присутствуют на нейронах, астроцитах и микроглии, а также на периферических иммунных клетках (Fellner et al., 2013; Dzamko et al., 2017; Heidari et al., 2022). У пациентов с БП обнаружено повышение экс-

прессии TLR2 и микроглиального маркера — ионизированной кальций-связывающей адапторной молекулы 1 (IBA1)⁺ по сравнению с контролем (Dzamko et al., 2017). Показано, что, мультибелковые комплексы — инфламмосомы (NLRP1, NLRP3 и NLRP4), что приводит к дальнейшему неврологическому повреждению (Yan et al., 2015; Пирожков и др., 2018; Kam et al., 2020; Tan et al., 2020; Cardinale et al., 2021; Harms et al., 2021; Williams et al., 2021; Lai et al., 2022) (рис. 2).

DA негативно регулирует активацию NLRP3 в клетках первичной микроглии астроцитах (Yan et al., 2015). Мыши, нокаутные по гену *NLRP3*, не проявляют признаков паркинсонизма при введении 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP), превращающегося в нейротоксин MTP⁺, способный приводить к гибели DA-нейронов (Yan et al., 2015). Показано, что мыши, дефицитные по гену DA D1-рецептора, подвержены MPTP-индуцированному нейровоспалению, которое сопровождается активацией инфламмосомы NLRP3, в большей степени, чем контрольные животные (Yan et al., 2015; Пирожков и др., 2018). Связывание α -syn с TLR на микроглии индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов, способных вызывать мисфолдинг и агрегацию эндогенного α -syn (Gruden et al., 2012; Kim et al., 2013; King, Thomas, 2017). Агрегированный α -syn, в свою очередь, усиливает инфильтрацию периферических иммунных клеток (мононуклеарные фагоциты, Т-клетки), активно продуцирующих провоспалительные цитокины, что поддерживает нейровоспаление в хроническом состоянии, приводящее к ускорению клеточного апоптоза и дегенерации DA-нейронов (Brochard et al., 2009; Liu et al., 2017; Sulzer, Edwards et al., 2017; Iba et al., 2020; Lai et al., 2022) (рис. 2).

Морфологические данные были подтверждены современными методами нейровизуализации, основанными на оценке связывания тканью мозга высокочувствительных радиофармпрепаратов, в первую очередь, белка-транслокатора (TSPO), периферического бензодиазепинового рецептора, широко экспрессируемого активированными миелиоидными клетками и астроцитами, применяемого для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Использование для визуализации ПЭТ различных лиганд, таких как 11C-PK11195, 11C-DPA713, 18F-FERPA и 18F-DPA714, позволило обнаружить признаки микроглиальной активации не только

в SNpc, но и в других областях мозга (мост, базальные ганглии, скорлупа, затылочная, височная, теменная и лобная кора) (Gerhard, 2016; Terada et al., 2016; Белова с соавт., 2020; Kouli et al., 2020; Harms et al., 2021; Lavissee et al., 2021; Williams et al., 2021; Lai et al., 2022; Tian et al., 2022).

При этом признаки нейровоспаления обнаруживались у пациентов с БП независимо от сроков возникновения заболевания (Gerhard, 2016), что предполагает высокую активность микроглии на ранних стадиях заболевания до гибели DA-нейронов в SNpc, параллельно с нарастающей дисфункцией нейронов и потерей DA-окончаний. Подобное состояние делает микроглию готовой к более жесткому ответу на последующие стимулы (включая гибель нейронов), что может усилить вызванный воспалением окислительный стресс в уязвимых областях мозга (Gerhard, 2016).

Помимо патологии α -syn, существует вероятность вклада других механизмов, объясняющих характер моторных и немоторных симптомов у пациентов с БП, поскольку, по некоторым данным, накопление телец Леви необязательно коррелирует с тяжестью симптомов (Bengoa-Vergniory et al., 2017; Harms et al., 2021). Кроме того, описаны случаи высокой нагрузки телец Леви у здоровых людей, не проявляющих характерные для БП симптомы (Bengoa-Vergniory et al., 2017). Посмертные гистологические исследования мозга показали, что активация микроглии при БП сопровождается повышенной экспрессией специфических белков, таких как HLA-DR⁺ (компонент МНС-II), рассматриваемого в качестве раннего патологического признака заболевания (McGeer et al., 1988; Orr et al., 2005; Dzamko et al., 2017; Harms et al., 2021). Другим маркером провоспалительного фенотипа микроглии при БП является активация фагоцитарного рецептора CD68 (известного также как макросиалин и широко используемого в экспериментальных моделях БП). Хотя существует высокая вероятность, что некоторые из этих клеток могут быть макрофагами периферического происхождения (Orr et al., 2005; Doorn et al., 2014; Dzamko et al., 2017; Harms et al., 2021).

Результаты ПЭТ показали, что у пациентов с ранней стадией БП повышается активация астроцитов в коре и стволе головного мозга, участвующих в различных физиологических функциях, таких как поддержание

Взаимосвязь центральных и периферических иммуновоспалительных процессов в патогенезе болезни Паркинсона

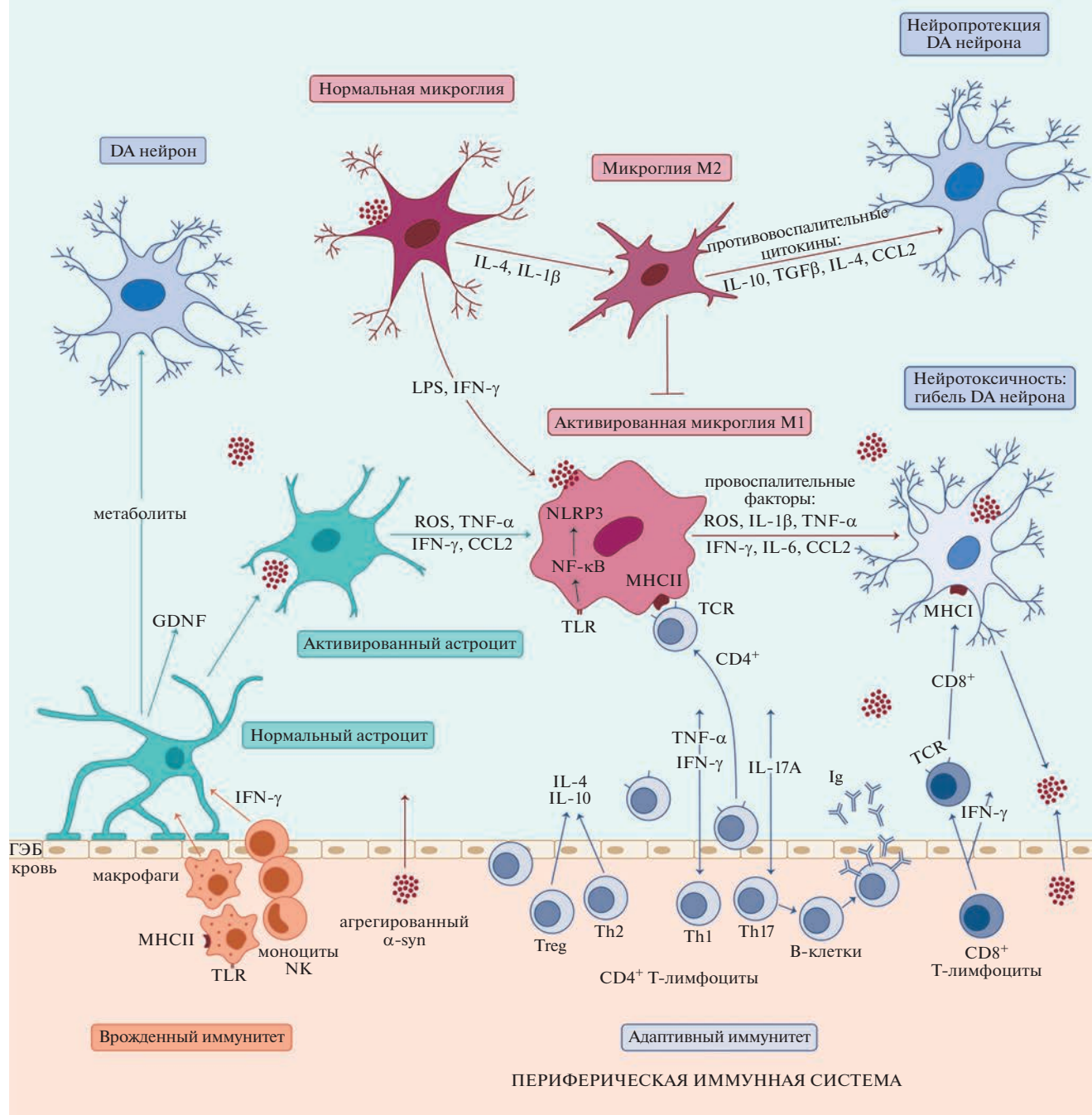


Рис. 2. Повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при болезни Паркинсона (БП) позволяет провоспалительным молекулам с периферии проникать в мозг и вызывать длительную активацию глиальных клеток (микроглия, астроциты). В зависимости от эффекторного сигнала (патологически свернутый α -syn или бактериальные инфекции) микроглия поляризуется в провоспалительный (M1) или противовоспалительный (M2) фенотип. Активированная микроглия M1 высвобождает свободные радикалы (ROS, NO) и провоспалительные цитокины — интерлейкин (IL-1 β), интерферон гамма (IFN- γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), которые приводят к нейродегенерации. Поврежденный нейрон выделяет α -syn, аденозинтрифосфат (АТФ) и другие молекулы, поддерживающие токсическую цепь воспалительного ответа. Нейропротекторная M2-микроглия секретирует противовоспалительные цитокины, такие как IL-10 или трансформирующий фактор роста бета (TGF β), которые, напротив, подавляют функции микроглии M1. Инфильтрация в мозг периферических CD4⁺ Т-хелперов (Th) клеток (Th1 и Th17), продуцирующих провоспалительные цитокины, усиливает воспаление и способствует потере нейронов, в то время как Th2 и регуляторные Т-клетки (Treg) оказывают противовоспалительный эффект. Th стимулируют В-клетки к продукции иммуноглобулинов (Ig), участвующих в нейровоспалении. CD8⁺ Т-лимфоциты распознают молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC-I), экспрессируемые на поверхности нейронов, и вызывают их гибель, выделяя цитолитические вещества или IFN- γ .

Fig. 2. Schematic representation of the interplay between central and peripheral immunoinflammatory processes in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). Disruption of the blood-brain barrier (BBB) in PD promotes pro-inflammatory molecules from the periphery to reach the brain and induce long-term activation of glial cells (microglia, astrocytes). Depending on the effector signal (abnormal α -syn or bacterial infections), microglia cells polarize into pro-inflammatory (M1) or anti-inflammatory (M2) phenotypes. Activated M1 microglia releases free radicals (ROS, NO) and pro-inflammatory cytokines — interleukin (IL-1 β), interferon gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) that contribute to neurodegeneration. The damaged neurons secrete α -syn, adenosine triphosphate (ATP), and other molecules, increasing the toxic-loop of inflammatory response. Anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and transforming growth factor beta (TGF β), derived from neuroprotective M2 microglia, downregulate M1 functions. Infiltration into the brain of peripheral CD4⁺ T-helper (Th) cells (Th1 and Th17), secreting pro-inflammatory cytokines, enhances inflammation and contributes to neuronal loss, while Th2 and regulatory T cells (Treg) have an anti-inflammatory effect. Th stimulate B cells to produce immunoglobulins (Ig) involved in neuroinflammation. CD8⁺ T lymphocytes can recognize molecules of the Major Histocompatibility Complex I (MHC-I) expressed on the surface of neurons and cause their death by releasing cytolytic substances or IFN- γ .

нейронов, регуляция функций синапсов и ГЭБ (Khakh, Sofroniew, 2015; Cardinale et al., 2021).

ГЭБ представляет собой высокоспециализированную функциональную структуру, необходимую для защиты мозга от токсичных соединений и патогенов, присутствующих в циркулирующей крови (Daneman, Prat, 2015; Sweeney et al., 2019; Yang et al., 2022). Главным анатомическим субстратом ГЭБ являются эндотелиальные клетки капилляров головного мозга, которые, взаимодействуя со вспомогательными клетками (астроциты, перициты, микроглия, нейроны) образуют “нейроваскулярную единицу”, играющую ключевую роль в поддержании гомеостаза ЦНС (Daneman, Prat, 2015; Sweeney et al., 2019; Yang et al., 2022). Нарушение проницаемости ГЭБ лежит в основе патогенеза многих заболеваний, связанных с нейровоспалением и нейродегенерацией, включая БП (Cardinale et al., 2021; Yang et al., 2022). Хроническое воспаление при БП может вызывать ослабление или разрушение плотных контактов между эндотелиальными клетками, что позволяет медиаторам воспаления, таким как хемокины и цитокины, и периферическим иммунным клеткам (моно-

циты, Т-клетки) проходить через ГЭБ и усиливать нейровоспаление и процесс нейродегенерации (Cardinale et al., 2021; Lai et al., 2022; Yang et al., 2022). В результате между врожденной и адаптивной иммунной системой и хроническим нейровоспалением возникает порочный круг, вызывающий прогрессирование нейродегенерации.

РОЛЬ ХЕМОКИНОВ И ЦИТОКИНОВ В НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ БП

Хемокины являются хемотаксисными цитокинами, регулирующими направленную миграцию иммунных клеток в крови и тканях, которые в зависимости от положения в молекуле первых 2 цистеиновых остатков подразделяются на отдельные семейства — С, СС, СХС, СХХХС. Наряду с другими маркерами воспаления, такими как цитокины или С-реактивный белок (CRP), хемокины рассматриваются в качестве важных сигнальных молекул иммунной активации, проявляющих эффекты как в ЦНС, так и на периферии (Luo et al., 2019; Pawelec et al., 2020; Tan et al., 2020; Camacho-Hernández, Penga, 2023). Хе-

мокины широко экспрессируют рецепторы на нейронах, астроцитах, микроглиальных клетках и являются важными регуляторами межклеточных взаимодействий в норме и при различных заболеваниях головного мозга (Luo et al., 2019; Pawelec et al., 2020; Tan et al., 2020; Camacho-Hernández, Penga, 2023). Известно, что хемокины модулируют продукцию и высвобождение микроглией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа — TNF- α , IL-1 β , IL-6) и могут увеличивать проницаемость ГЭБ, облегчая проникновение иммунных клеток и белка в ЦНС, что вносит важный вклад в развитие нейровоспаления при многих неврологических расстройствах, включая БП (Luo et al., 2019; Pawelec et al., 2020; Tan et al., 2020; Camacho-Hernández, Penga, 2023).

Хемокины, относящиеся к СС-группе, моноцитарный хемотаксический белок 1 — MCP1 (или CCL2) и макрофагальный воспалительный белок 1 альфа (MIP1 α) обнаружены в полосатом теле и среднем мозге мышей с паркинсонизмом, вызванным введением нейротоксина MPTP (Tan et al., 2020). У животных с дефицитом микроглиального рецептора CX3CR1, наиболее высоко экспрессируемого в ЦНС хемокина CX3CL1 (известного также как фракталкин), потеря DA-нейронов была более выраженной после введения нейротоксинов MPTP или 6-OHDA (Luo et al., 2019). Кроме того, активация CX3CR1 предотвращала нейротоксичность микроглии и некроз нейронов в SNpc у мышей как после введения нейротоксинов, так и при нейродегенерации, обусловленной гиперэкспрессией α -syn (Nash et al., 2015; Thome et al., 2015; Camacho-Hernández, Penga, 2023).

Результаты клинических исследований свидетельствуют о наличии периферической воспалительной реакции (Pawelec et al., 2020; Tan et al., 2020; Harms et al., 2021; Qu et al., 2023). Несмотря на частые расхождения в оценке содержания циркулирующих хемокинов у пациентов с БП, данные, основанные на метаанализах последних лет, показали увеличение по сравнению с контрольными группами в сыворотке и плазме крови больных таких хемокинов, как CCL5 (RANTES), MCP-1, MIP1 α , IL-8, CXCL12 и его рецептора CXCR4, CX3CL1, рецептора растворимого фактора некроза опухоли (CTNFR) (Qu et al., 2023). При этом увеличение MCP-1 было в большей степени связано с двигательными симптомами и отмечалось не только в крови, но и в СМЖ (Qu et al., 2023).

Согласно большинству исследований, при БП в мозге происходит повышение уровней провоспалительных цитокинов (Harms et al., 2021; Hirsch EC, Standaert, 2021). Колебания уровней цитокинов, таких как TNF- α , интерферон γ (IFN γ), IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 (King, Thomas, 2017; Galiano-Landeira et al., 2020; Kouli et al., 2020; Воронина с соавт., 2021), могут зависеть от исследуемой структуры мозга. Так, показано, что, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, у пациентов с БП экспрессия провоспалительного цитокина IL-1 β повышается в SNpc и фронтальной коре, но не в других областях мозга (Kouli et al., 2020).

Прогрессирование нейродеградации при БП сопряжено не только с накоплением патологического α -syn в структурах мозга, но и со значительным повышением его уровня в сыворотке крови и СМЖ, что свидетельствует о развитии системного воспалительного ответа и тесной взаимосвязи регионарного нейровоспаления с периферическими иммунологическими процессами (Theodore et al., 2008; Sergeyeva, Sergeyev, 2011; Gruden et al., 2012; Boyko et al., 2017; Eidson et al., 2017; King, Thomas, 2017). Имеются данные о том, что увеличение титров циркулирующих антител к α -syn сопровождается накоплением эндогенного α -syn в DA-нейронах (Sergeyeva, Sergeyev, 2011), а также повышением в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов, усиливающих агрегацию эндогенного α -syn (Gruden et al., 2012; Kim et al., 2013; King, Thomas, 2017). Другими авторами установлена прямая зависимость уровней IFN γ и С-реактивного белка в СМЖ и в сыворотке крови от колебаний в содержании α -syn в СМЖ (Eidson et al., 2017).

Изменения в содержании про- и противовоспалительных цитокинов и других ассоциированных с иммунитетом молекул в СМЖ, в сыворотке или плазме крови у пациентов с БП подтверждены значительным числом исследований (Brodacki et al., 2008; Reale et al., 2009; Милюхина и др., 2015; Boyko et al., 2017; King, Thomas, 2017; Karpenko et al., 2018; Lai et al., 2022; Tian et al., 2022; Qu et al., 2023).

Продemonстрировано повышение уровней TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 и IL-4 в СМЖ пациентов с БП (Reale et al., 2009; Милюхина и др., 2015; King, Thomas, 2017; Karpenko et al., 2018; Lai et al., 2022; Qu et al., 2023), при этом колебания в содержании некоторых цитокинов зависели от особенностей течения забо-

левания, выраженности некоторых симптомов и в некоторых случаях от осложнений, связанных с применяемой терапией (Yu et al., 2014; Милюхина и др., 2015; Eidson et al., 2017; King, Thomas, 2017; Karpenko et al., 2018; Qu et al., 2023). В частности, показано, что уровень IL-6 в СМЖ пациентов с БП коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений (Yu et al., 2014), а уровень TNF- α в СМЖ при умеренном и медленном темпе прогрессирования БП значительно выше, чем при быстром (Милюхина и др., 2015).

Сочетание IL-1 β , IL-2 и IL-6 предполагает наличие провоспалительной реакции, так как все три цитокина оказывают губительное воздействие на нейроны и другие типы клеток, участвующие в патогенезе воспалительных заболеваний (Filiano et al., 2017). Однако IL-4 включен в нейропротекторные и нейро-регенеративные процессы в ЦНС (Filiano et al., 2017) и развитие аллергических и аутоиммунных заболеваний (Gadani et al., 2012). Более поздние исследования обнаружили в СМЖ пациентов с БП увеличение продукции TNF- α и IFN- γ , обладающих выраженным иммуноактивирующим и нейротоксическим действием, а также противовоспалительного цитокина IL-10, участвующего преимущественно в модуляции врожденного иммунитета с участием Т-регуляторных клеток (Tregs) (Brodacki et al., 2008; Filiano et al., 2017).

Большинство исследований указывает на повышение ключевых воспалительных (TNF- α , IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, RANTES, С-реактивный белок) и противовоспалительных факторов (IL-10, IL-4) в сыворотке крови или плазме пациентов с БП (Brodacki et al., 2008; Reale et al., 2009; Gruden et al., 2012; Williams-Gray et al., 2016; Eidson et al., 2017; King, Thomas, 2017; Karpenko et al., 2018; Usenko et al., 2020; Lai et al., 2022; Qu et al., 2023). Однако полученные результаты о направленности изменений некоторых периферических маркеров воспаления при БП не всегда совпадают. У пациентов на разных стадиях БП сывороточный IFN γ может повышаться (Brodacki et al., 2008), снижаться или не меняться (Gruden et al., 2012; Eidson et al., 2017) по сравнению со здоровыми лицами того же возраста. Точно так же существуют данные как о повышении сывороточного уровня TNF- α у пациентов с БП (Brodacki et al., 2008; Gruden et al., 2012; Williams-Gray et al., 2016), так и его снижении (Gupta et al., 2016; Eidson et al., 2017). Получены подтверждения связи сывороточных

уровней IL-6 и IL-1 β с продолжительностью БП и темпом ее прогрессирования у пациентов (Милюхина и др., 2015; Karpenko et al., 2018) и при моделировании паркинсонизма у экспериментальных животных (Harms et al., 2021). Показано, что содержание в сыворотке крови TNF α и IL-10 коррелирует у пациентов с БП с нарушениями моторных функций, сна и выраженностью когнитивного дефицита (Милюхина и др., 2015; Williams-Gray et al., 2016; Karpenko et al., 2018; Qu et al., 2023). Высокий уровень IL-10 также коррелирует с чувством усталости, проявлениями повышенной тревожности и депрессии (Милюхина и др., 2015; Karpenko et al., 2018). Установлена взаимосвязь содержания цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 и С-реактивного белка в сыворотке крови и СМЖ (Eidson et al., 2017; Karpenko et al., 2018).

Интересно, что хроническая повышенная экспрессия одного провоспалительного цитокина в SNpc, такого как IL-1 β , может вызывать большинство характеристик БП, включая прогрессирующую гибель DA-клеток, акинезию и глиальную активацию (Ferrari et al., 2011).

Наличие высоких концентраций некоторых цитокинов в СМЖ и периферической крови, указывающих на наличие системного воспаления, по всей видимости, не специфично для БП (Grigoryan et al., 2000; Boyko et al., 2017). Например, увеличение уровня IL-1 β в СМЖ наблюдается не только у пациентов с БП, но и при болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви в сочетании с повышенной экспрессией IL-1 β в микроглии в непосредственной близости от нейронов, высоко иммунореактивных в отношении β -амилоидного белка-предшественника (Grigoryan et al., 2000). В периферической крови повышенные уровни IL-6, IL-1 β и TNF- α часто обнаруживаются как при БП, так и многих других нейродегенеративных заболеваниях (Boyko et al., 2017).

Предполагается, что при нейродегенеративных заболеваниях, включая БП, растворимые молекулы циркулирующих цитокинов обеспечивают тесную взаимосвязь процессов, происходящих в ЦНС и периферической иммунной системе (Kortekaas et al., 2005; Reale et al., 2009; Dzamko et al., 2017; Sweeney et al., 2019; Bhatia et al., 2021; Hirsch, Standaert, 2021; Williams et al., 2021).

При этом колебания продукции хемокинов и цитокинов в мозге и на периферии сопровождаются изменениями содержания и активности различных клеточных популяций (моноциты, естественные киллеры, Т- и В-клетки) и их субпопуляций.

УЧАСТИЕ РАЗЛИЧНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ИММУННЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ БП

Изменения состава и миграционных свойств периферических иммунных клеток при БП включают дисрегуляцию клеток врожденного иммунитета, таких как моноциты/макрофаги и нейтрофилы, которые, так же как и микроглия, являются клетками миелоидного происхождения и могут проникать в ЦНС при патологических состояниях, связанных с нейровоспалением и нейродегенерацией (Harms et al., 2021; Nissen et al., 2021; Su et al., 2022; Tian et al., 2022; Williams et al., 2022).

Моноциты обычно подразделяют на три функционально различных подкласса: классические, несущие маркер $CD14^{++}CD16^{-}$, промежуточные ($CD14^{++}CD16^{+}$) и неклассические ($CD14^{+}CD16^{++}$) моноциты (Harms et al., 2021). Классические моноциты составляют 90% всей популяции и являются предшественниками тканевых макрофагов и дендритных клеток, которые обладают высокими фагоцитарными и антигенпрезентирующими свойствами и принимают участие во врожденном иммунном ответе. Эти клетки характеризуются повышенной экспрессией хемокиновых рецепторов, а при активации высвобождают IL-10, CCL2, IL-6 и RANTES (Harms et al., 2021; Tian et al., 2022; Williams et al., 2022). Промежуточные моноциты экспрессируют самые высокие уровни молекул, связанных с презентацией антигена (МНСII), и, так же как и неклассические моноциты, секретируют TNF, IL-1 β , IL-6 и IL-8 (Harms et al., 2021; Tian et al., 2022; Williams et al., 2022).

В периферической крови и СМЖ пациентов с БП обнаружено повышенное содержание классических моноцитов, экспрессирующих CCL2 (Grozdanov et al., 2014). Моноциты $CD14^{+}$, выделенные у пациентов с БП, обладают гиперчувствительностью к стимуляции ЛПС и измененной реакцией на патологический α -syn (Grozdanov et al., 2014; Harms et al., 2018, 2021). По другим данным, моноциты пе-

риферической крови пациентов с БП отличаются сниженной чувствительностью к ЛПС и фибриллярному α -syn, неспособностью модулировать экспрессию таких белков, как CD163, и эффективно продуцировать цитокины (Harms et al., 2021; Nissen et al., 2021). При этом число моноцитов с фенотипом CD163 положительно коррелирует с нейродегенеративными и нейрональными маркерами, такими как α -syn, общий и фосфорилированный h-TAU-белок, но не когнитивными показателями (Nissen et al., 2021).

Направленность изменений пролиферативной и фагоцитарной активности мононуклеарных клеток периферической крови при БП может быть различной и зависит от многих факторов, таких как тяжесть и продолжительность заболевания, используемые иммунные стимулы и маркеры врожденного иммунитета (Wijeyekoon et al., 2018; Harms et al., 2021; Nissen et al., 2021; Su et al., 2022). Так, более высокая фагоцитарная способность моноцитов у пациентов с БП наблюдалась только в ранние сроки после постановки диагноза. При этом, несмотря на повышенную экспрессию на этих клетках TLR4, сывороточный клиренс α -syn не менялся, что свидетельствует о селективной недостаточности или подавлении процесса захвата α -syn (Wijeyekoon et al., 2018; Harms et al., 2021).

Уже на начальных стадиях заболевания на циркулирующих моноцитах обнаруживаются изменения экспрессии генов, участвующих в иммунной активации, таких как HLA-DQB1 (система МНСII), MYD88, связанного с TLR2- и TLR4-рецепторами, транскрипционных факторов семейства Nf κ B/Rel и нейротрофического фактора- α (Nf α) (Harms et al., 2021; Nissen et al., 2021; Tian et al., 2022), что указывает на раннюю иммунную дисфункцию при БП.

Моноциты представляют собой высоко динамичную популяцию и участвуют в интегрированном иммунном ответе при БП (Pey et al., 2014; Harms et al., 2018, 2021). Инфильтрация периферических моноцитов/макрофагов при БП подтверждается данными о повышенной экспрессии в головном мозге белков, связанных с миелоидными клетками, не относящимися к микроглии, таких как CD163 и CCR2 (Pey et al., 2014; Harms et al., 2018, 2021). Увеличение количества клеток, экспрессирующих CD163, наблюдается и в экспериментальных моделях БП у грызунов (Tentillier et al., 2016; Harms et al., 2021). Гиперэкспрессия α -syn че-

ловека у мышей вызывает значительную инфильтрацию в SN провоспалительных периферических моноцитов, несущих рецептор CCR2⁺, а генетическая делеция этих рецепторов предотвращает инфильтрацию моноцитов в мозг, ослабляет экспрессию МНСII и блокирует последующую дегенерацию DA-нейронов (Harms et al., 2018, 2021). В классических моноцитах пациентов с БП CCR2⁺ активируется даже несмотря на снижение общего количества CCR2⁺-моноцитов (Funk et al., 2013), хотя другие авторы показали активацию оси CCR2-CCL2 и обогащение CCL2 в крови больных (Reale et al., 2009; Grozdanov et al., 2014).

Несмотря на некоторые расхождения в полученных результатах, существуют убедительные свидетельства о важной роли врожденного иммунного ответа в иммунных механизмах развития БП и его реализации, как на периферии, так и в структурах мозга.

Т-клетки, основной компонент адаптивной иммунной системы, — один из первых кандидатов на потенциальное участие в патогенезе БП (Gonzalez et al., 2013, 2015; Jiang et al., 2017; Kustrimovic et al., 2018; Sun et al., 2019; MacMahon Copas et al., 2021; Contaldi et al., 2022; Garetti et al., 2022; Weiss et al., 2022). Они имеют гетерогенный состав, в который входят CD4⁺Th 1-го и 2-го типа, CD4⁺Th17, CD4⁺ и CD8⁺ цитотоксические, CD4⁺CD25⁺ и CD8⁺CD25⁺ T regs-клетки, каждая из этих субпопуляций играет свою особую роль в механизмах нейровоспаления и нейродегенерации при БП, что будет рассмотрено ниже.

CD4⁺ Т-лимфоциты (CD4⁺Th) — самая большая субпопуляция Т-клеток, которая, обеспечивая эффективный иммунный ответ, играет решающую роль в патогенезе иммунных и воспалительных заболеваний. Наивные CD4⁺Th при стимуляции могут проявлять про-(Th1 и Th17) или противовоспалительные (Th2 и Tregs) фенотипы как на периферии, так и в структурах мозга (O'Shea, Paul, 2010; Zhu et al., 2010; González et al., 2015; Kustrimovic et al., 2018; Filliano et al., 2017; Baird et al., 2019). В настоящее время CD4⁺Т-клетки разделяют на 8 подтипов: наивные CD4⁺Т-клетки, центральные CD4⁺ Т-клетки памяти, цитотоксические CD4⁺Т-клетки, Th1, Th2, Th17, фолликулярные Th-Tfh-клетки and Tregs (Wang et al., 2021), — каждый из которых продуцирует свой набор цитокинов, экспрессирует различные транскрипционные факторы (DuPage, Blue-

stone, 2016) и принимает разное участие в патогенезе БП (Chen et al., 2015; Kustrimovich et al., 2018; Wang et al., 2021; Liu et al., 2021; Yan et al., 2021). Обнаружено, что при БП значительно увеличивается число Th1-клеток, высоко экспрессирующих маркер CD4 и гены гранзимов А и В, перфорины, выполняющие цитотоксическую функцию (Wang et al., 2021). Примечательно, что у пациентов с БП популяция цитотоксических CD4⁺Т-клеток (CD4 CTL) клонально расширена и может быть источником центральных инфильтрирующих цитотоксических CD4⁺ Т-клеток (Wang et al., 2021), проникающих с периферии в SN и способствующих активации микроглии и гибели DA-нейронов (Brochard et al., 2009; Gonzalez et al., 2015; Iba et al., 2020; Rostami et al., 2020; Wang et al., 2021; Li et al., 2021b; MacMahon Copas et al., 2021; Yan et al., 2021). Это было выявлено в посмертных срезах головного мозга, преимущественно в периваскулярном пространстве и стенках сосудов, непосредственно контактирующих с астроцитами, экспрессирующими МНС-II и, вероятно, факторы, необходимые для активации Т-клеток при прогрессировании БП (Rostami et al., 2020). Кроме того, показано, что дефицит CD4⁺Т-клеток приводит к значительному ослаблению нейродегенерации в мышечной модели БП, индуцированной МРТР, что позволяет говорить о фундаментальной роли воспалительных CD4⁺Т-клеток в гибели нейронов (Benner et al., 2008; Brochard et al., 2009; Sommer et al., 2016; MacMahon Copas et al., 2021).

В исследованиях, особенно последних лет, сообщалось об изменении CD4⁺ Т-клеток и их субпопуляций при БП на периферии. Одними авторами показано снижение CD4⁺-клеток и их подмножеств (Baba et al., 2005; Niwa et al., 2012; Saunders et al., 2012; Stevens et al., 2012; Chen et al., 2015; Hu et al., 2018). Другими же исследователями обнаружено увеличение числа CD4⁺-клеток, а также их субпопуляций Th1 и Th17 (Grozdanov et al., 2014; Yan et al., 2021; Idova et al., 2021), но снижение Th2 и Tregs в периферической крови пациентов с БП (Sommer et al., 2016; Chen et al., 2017; Kustrimovic et al., 2018). Важным при БП является изменение соотношения про- и противовоспалительных субпопуляций CD4⁺ Т-клеток, при котором уменьшение циркулирующих Th2, Th17, Th1/Th17 и Treg приводит к увеличению соотношения Th1/Th2 и Th17/Tregs (Chen et al., 2015; Kustrimovic et al., 2018; Li et al., 2021b). Во всех случаях

дисбаланс субпопуляций CD4⁺ Т-клеток и дисрегуляция Tregs клеточного звена были связаны с тяжестью клинических проявлений заболевания (Kustrimovic et al., 2018; Magistrelli et al., 2020; Chen et al., 2021; Yan et al., 2021).

Известно, что нейромедиаторы влияют на функцию нейронов, микроглии (González et al., 2015) и иммунных клеток (Idova et al., 2012; Альперина, 2014; Kawano et al., 2018). Нейромедиаторная дисрегуляция при БП, ассоциированная с недостаточностью DA-системы и нарушением ее взаимодействия с другими нейромедиаторными системами (глутаматная, ГАМКергическая), может изменить функцию CD4⁺Т-клеток и способствовать усилению нейровоспаления (González et al., 2015). Обнаружено, что DA D2- и D3-рецепторы экспрессируются на CD4⁺Т-клетках и принимают участие в механизмах нейровоспаления и нейродегенерации (González et al., 2013; Liu et al., 2021). DA-рецептор D3-типа способствует активации клеток и приобретению ими воспалительного фенотипа Th1, участвуя в выработке IFN-γ CD4⁺Т-клетками у человека. Дефицит D3-рецепторов защищает от гибели DA-нейроны и снижает активацию микроглии в MPTP-вызванной модели БП (González et al., 2013). Напротив, у мышей, нокаутных по D2-рецепторам, в ответ на введение MPTP наблюдались более тяжелые последствия DA-нейродегенерации, двигательный дефицит, активация микроглии и смещение CD4⁺Т-клеток в сторону фенотипов Th1 и Th17 (Liu et al., 2021). Эти данные свидетельствуют о том, что D2-рецепторы, экспрессируемые на CD4⁺Т-клетках, защищают от нейровоспаления и нейродегенерации при БП и должны быть учтены при разработке терапевтической стратегии снижения симптомов БП.

Активированная микроглия индуцирует экспрессию молекул МНС класса I катехоламинергическими нейронами человека, повышая восприимчивость DA-нейронов к гибели в присутствии цитотоксических Т-лимфоцитов (Cebrián et al., 2014).

В настоящее время имеются доказательства, что при прогрессировании БП происходят изменения фенотипов лимфоцитов периферической крови, включая подмножества CD4⁺-клеток, которые по своему характеру отличаются от другого нейродегенеративного заболевания — болезни Альцгеймера (Garfías et al., 2022). По мере прогрессирования БП наблюдалось зна-

чительное снижение активированных Т-клеток CD4⁺CD69⁺ и CD8⁺CD69⁺ и Т-клеток, восприимчивых к апоптозу, а также некоторых регуляторных популяций CD19⁺CD5⁺IL10⁺FoxP3⁺ и CD4⁺FoxP3⁺CD25⁺CD45RO⁺. Прогрессирование же болезни Альцгеймера связано с более низким процентом CD4⁺CD38⁺-клеток и более высоким процентом эффекторных CD4-клеток в начале исследования (Garfías et al., 2022). Но насколько этот феномен специфичен для БП по отношению к другим нейродегенеративным заболеваниям, остается неясным.

Содержание клеток может иметь динамический характер, например, у пациентов с ранней клинической стадией БП значительно снижается число наивных CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток при повышении центральных CD4⁺Т-клеток памяти, а также увеличивается число CD4⁺Th17, CD4⁺Th2 и CD8⁺Т-клеток, соответственно продуцирующих IL-17, IL-4, IFN-γ. При этом содержание Th1- и Tregs-клеток существенно не изменялось (Yan et al., 2021).

Эффекторная популяция CD4⁺Th17-клеток, продуцирующая IL-17, IL-21, IL-22, и гранулоцитарно-макрофагальный колоний-стимулирующий фактор участвуют в аутоиммунных и неврологических заболеваниях. Ключевой функцией IL-17, основного цитокина Th17, является мобилизация миелоидных клеток в периферических иммунных органах, которые затем поступают в ЦНС и приводят к аутоиммунным заболеваниям (McGinley et al., 2020). В последнее время появились данные об участии Th17 и цитокина IL-17A в гибели DA-нейронов и, таким образом, в патогенезе БП (Sommer et al., 2018; Chen et al., 2020; Shi et al., 2022). И, хотя механизмы влияния Th17-клеток на процессы нейродегенерации в настоящее время до конца не установлены, по-видимому, они обусловлены влиянием на резидентные клетки мозга с усилением активации микроглии, рекрутированием других типов иммунных клеток в ЦНС, активацией NF-κB каскада через IL-17-сигнальный путь (Chen et al., 2020; Shi et al., 2022). Возможно, этот процесс осуществляется через прямое взаимодействие лимфоцитарного функционального антигена (LFA-1) на Th17 и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) на нейронах или через продуцируемый клетками IL-17 (Sommer et al., 2018).

Данные о содержании Th17-клеток у пациентов с БП довольно противоречивы, показав-

но как увеличение их числа в периферической крови (Chen et al., 2017; Sommer et al., 2018), так и снижение по сравнению со здоровыми лицами, что может быть связано с динамическим характером изменения уровня этих клеток (Kustrimovic et al., 2018). Так, наибольшее увеличение содержания Th17 в циркуляции в основном отмечается на ранних клинических стадиях заболевания (Chen et al., 2017; Sommer et al., 2018).

Исследования взаимодействий уровня Th17-клеток с показателями клинических проявлений БП выявили наличие взаимосвязей с немоторными проявлениями БП, в частности, с выраженностью когнитивных нарушений и деменции (Kalia, Lang, 2015).

Регуляторные CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Т-клетки, ранее известные как Т-клетки-супрессоры, участвуют в регуляции иммунных и воспалительных процессов и играют важную роль в ряде нейропатологий, включая БП (Reynolds et al., 2007, 2010; Fuzzati-Armentero et al., 2019; Álvarez-Luquín et al., 2019; Li et al., 2021b). Вместе с тем вопрос об их вкладе в патогенез БП до настоящего времени остается спорным.

Исследованиями *in vitro* показано, что CD4⁺CD25⁺Tregs-клетки могут подавлять микроглиоз (Kannarkat et al., 2013), а с помощью экспериментальных моделей обнаружена их способность ограничивать нейродегенерацию DA-нейронов (Reynolds et al., 2007; Huang et al., 2014).

Снижение их периферического уровня ассоциировано с фенотипическим сдвигом микроглии от противовоспалительного (CD206⁺) к провоспалительному (CD32⁺) фенотипу, повышением гибели нейронов в SN, а также с индукцией хронического нейровоспалительного состояния, что предполагает важную модулирующую роль Tregs в процессах нейродегенерации (Kannarkat et al., 2013). Особое значение имеет не столько сам уровень Tregs-клеток, а их соотношение с другими Т-клетками. Так, у пациентов и в экспериментальных моделях БП на мышах обнаружено снижение количества Tregs в периферической крови по сравнению с контролем на фоне повышения содержания провоспалительных Th1 и Th17 (Reynolds et al., 2007; Álvarez-Luquín et al., 2019; Li et al., 2021b). Истощение Tregs-клеток усугубляло экспериментально индуцированную БП, тогда как нейтрализация TNF α , продуцируемого Th1, ослабляла забо-

левание. Перенос Tregs экспериментальным животным с БП уменьшал тяжесть заболевания, обеспечивая более чем 90%-ю защиту nigrostriатной системы (Reynolds et al., 2007; Li et al., 2021b), в то время как перенос Th1 или Th17 увеличивал нейродегенерацию (Reynolds et al., 2007, 2010; Li et al., 2021b).

CD4⁺CD25⁺Tregs, как и другие популяции регуляторных клеток, экспрессируют гены, кодирующие DA-рецепторы, что особенно важно, если учесть, что для терапии БП используются L-ДОФА и агонисты DA-рецепторов (Arce-Sillas et al., 2019).

Т-клетки с фенотипом CD8 играют важную роль в патогенезе многочисленных нарушений ЦНС (Sulzer et al., 2017; Lindestam Arlehamn et al., 2020; Galiano-Landeira et al., 2020; Yan et al., 2021). Так, анализ Т-клеток показал значительное увеличение числа CD8⁺Т-лимфоцитов в SN пациентов с БП по сравнению с таковыми в контрольной группе, при этом их плотность коррелировала с гибелью нейронов и зависела от стадии заболевания. Полагают, что проникновение цитотоксических CD8⁺Т-клеток в SN, способных контактировать с DA-нейронами, является более ранним патогенным событием, чем агрегация α -syn и дегенерация нейронов (Galiano-Landeira et al., 2020).

Следует отметить, что наличие CD8⁺Т-клеток, содержащих разные наборы цитолитических ферментов (гранзим А, В и К) и/или провоспалительных цитокинов, характеризует ранние и поздние клинические стадии заболевания (Galiano-Landeira et al., 2020). При стимуляции CD8⁺Т-клетки могут усиливать молекулярный репертуар высвобождения глутамата из везикул, включая глутаминазу, которая необходима для генерации глутамата и его транспортеров (Melzer et al., 2013), и, таким образом, могут играть ключевую роль в иммуноопосредованной нейродегенерации (Galiano-Landeira et al., 2020).

При БП обнаружено значительно увеличение CD8⁺Т-клеток, распознающих белки α -syn и продуцирующих IFN γ , как известно, усиливающий цитотоксические свойства клеток, что потенциально способствует иммунным нарушениям при БП (Sulzer et al., 2017; Lindestam Arlehamn et al., 2020; Yan et al., 2021). В то же время известно, что повышенная экспрессия IFN γ связана с активацией микроглии, гибелью DA-нейронов в SN и двигательными нарушениями (Barcia et al., 2011; Chakrabarty et al., 2011). В ответ на IFN γ DA-нейроны могут экс-

прессировать гены МНС класса I, что делает их восприимчивыми к воздействию цитотоксических CD8⁺T-клеток (Cebrián et al., 2014). Таким образом, увеличение IFN γ -продуцирующих цитотоксических CD8⁺T-клеток может способствовать как нейровоспалению, так и повреждению нейронов при БП.

В последние годы показано, что не только CD4⁺T-клетки, но и CD8⁺T-клетки, продуцирующие IL-10, обладают регуляторной функцией. Функциональная активность популяций CD4⁺CD25⁺ и CD8⁺CD25⁺Tregs у пациентов с БП, не принимающих ДА-препараты, снижена по сравнению со здоровыми лицами (Álvarez-Luquín et al., 2019). Учитывая, что БП ассоциируется с хроническим воспалением, связанным с недостаточным противовоспалительным ответом, предполагается, что дисбаланс между этими процессами может, по крайней мере частично, лежать в основе патогенеза БП.

Методом одноклеточного секвенирования РНК (scRNA-Seq) было показано, что, по сравнению с контролем, в периферической крови и в СМЖ у пациентов с БП увеличена доля CD8⁺T-клеток и снижено количество CD4⁺T-клеток и соотношение CD4/CD8, что может свидетельствовать о наличии иммунодефицита или аутоиммунных процессов (Wang et al., 2021). В других исследованиях показано увеличение уровня CD3⁺T-клеток и CD4⁺T-клеток при неизменном количестве CD8⁺T-клеток, что приводило к значительному повышению соотношения CD4⁺/CD8⁺T-клеток, при этом была отмечена отрицательная корреляция содержания CD4⁺T-клеток со стадиями заболевания (Chen et al., 2021).

Итак, обе популяции Т-клеток (CD4⁺ и CD8⁺), их отдельные субпопуляции и соотношение между ними вносят важный вклад в механизмы нейровоспаления и нейродегенерации при БП.

В-клетки являются неотъемлемой частью адаптивной иммунной системы и единственным типом клеток, способным секретировать антитела, а также вырабатывать про- и противовоспалительные цитокины, участвующие в регуляции иммунных и воспалительных реакций (Cyster et al., 2019; Ahn et al., 2021).

В последние годы выявлена роль В-клеток в механизмах развития ряда неврологических расстройств, которые, способствуя активации глии, могут вносить вклад в патогенез

нейродегенеративных заболеваний, включая БП (Sabatino et al., 2019). У α -syn —/— мышей наблюдались дефекты В-клеточно-опосредованных иммунных реакций (Xiao et al., 2014), а отсутствие как Т-, так и В-клеток у мышей с нокаутом RAG2 при индукции БП введением МРТР приводило к снижению гибели ДА-нейронов и поведенческих расстройств (Benner et al., 2008; Brochard et al., 2009; Lira et al., 2011).

В-клетки, в отличие от Т-клеток, не выявлены в головном мозге человека (Brochard et al., 2009; Yan et al., 2021), хотя были обнаружены в мозге животных в отдельных моделях БП (Theodoresco et al., 2008). Предполагается, что В-клетки могут участвовать в нейровоспалении, через периферические иммунные механизмы, включая выработку цитокинов и антител.

Известно, что у пациентов с БП повышен уровень антител к α -syn в крови и СМЖ (Hogvath et al., 2017; Akhtar et al., 2018). В модели БП на мышах, получавших МРТР, показана продукция естественных антител к нитрованному α -syn (Benner et al., 2008). Отложения IgG обнаружены на тельцах Леви и на ДА-нейронах в мозге пациентов с БП и могут вызывать селективную гибель ДА-нейронов (Chen et al., 1998; Orr et al., 2005). Хотя эти данные указывают на то, что гуморальный иммунитет играет потенциальную роль в развитии БП, относительный вклад периферических подтипов В-клеток в этиологию БП все еще неясен.

Клинические и экспериментальные данные о В-клетках на периферии при БП достаточно противоречивы — от отсутствия изменения их содержания (Zhang et al., 2014; Jiang et al., 2017; Cen et al., 2017; Жанаева и др., 2020) до снижения по сравнению со здоровым контролем (Bas et al., 2001; Gruden et al., 2011; Stevens et al., 2012; Niwa et al., 2012).

На трансгенных мышях A53T, экспрессирующих мутантный ген α -syn, было показано, что у молодых 2-месячных мышей процентное количество CD19⁺В-клеток уменьшалось на фоне увеличения CD3⁺T-клеток и CD4⁺Th, тогда как у старых и контрольных мышей содержание CD19⁺В-клеток было равным (Idova et al., 2021).

Уровень CD19⁺В-лимфоцитов в периферической крови у пациентов с идиопатической БП не отличалось от здоровых лиц в общей группе, состоящей из индивидов обоих полов, но у женщин были обнаружены значимые различия, которые зависели от стадии заболевания (Жанаева и др., 2020). Кроме

того, у пациентов с БП содержание В-клеток у женщин было значительно выше, чем у мужчин, тогда как здоровые мужчины и женщины не отличались по количеству В-лимфоцитов. По другим данным, гендерные особенности уровня В-клеток отмечались не только у пациентов с БП, но и у здоровых лиц (Cen et al., 2017). Известно, что мужчины болеют примерно в 2 раза чаще, чем женщины, и существуют половые различия в развитии БП (участие D1- и D2-рецепторов, экспрессия цитокинов в мозге, чувствительность к нейродегенеративным стимулам, реакция на терапию и т.д.) (Cerri et al., 2019). Установлена зависимость процентного содержания В-клеток от показателей шкалы UPDRS, которая давала основание говорить о негативной корреляции между степенью тяжести заболевания и содержанием В-клеток как о предикторе прогрессирования БП (Cen et al., 2017).

Показано, что даже при неизменном уровне В-клеток структура субпопуляций В-клеток значительно меняется при БП и одни подтипы В-клеток повышены, тогда как другие снижены или не изменены (Жанаева и др., 2020; Yan et al., 2021; Wang et al., 2022).

Всесторонний анализ характеристик периферических В-клеток позволил по-новому взглянуть на гуморальный иммунный ответ в патогенезе БП (Wang et al., 2022). С помощью секвенирования одноклеточной РНК и рецепторов В-клеток обнаружено значительное увеличение числа В-клеток памяти и снижение наивных В-клеток у пациентов с БП по сравнению со здоровыми контрольными группами. При БП также наблюдалось повышение изотипов IgG и IgA и более частые случаи рекомбинации с переключением классов Ig.

Клинические исследования показали значительное увеличение количества В-клеток, продуцирующих TNF α , являющегося биомаркером риска развития БП и кандидатом для выявления БП на продромальной стадии (Clark, Vissel, 2018; Majbour et al., 2020, Yan et al., 2021).

Обнаруженные сравнительно недавно регуляторные В-клетки (B-regs) рассматриваются как новая субпопуляция, участвующая в воспалительных, аутоиммунных и нейродегенеративных процессах (Kessel et al., 2012; Rosser, Mauri, 2015; Sabatino et al., 2019; Álvarez-Luquín et al., 2021). Получены данные о

способности B-regs продуцировать противовоспалительные цитокины ИЛ-10, ИЛ-35 и TGF β , оказывающие влияние на Tregs, Th1 и Th17 на разных стадиях развития воспалительной реакции (Kessel et al., 2012; Rosser, Mauri, 2015).

Существуют также единичные работы об изменении содержания и функции CD19⁺CD25⁺ регуляторных В-клеток (Bregs) у пациентов с БП (Álvarez-Luquín et al., 2019, Жанаева и др., 2020; Li et al., 2021a). В отличие от здоровых лиц, выявлено повышение числа CD19⁺CD25⁺B-regs в периферической крови пациентов с идиопатической БП в смешанной группе и в группе женщин, наиболее выраженное на III стадии заболевания (Жанаева и др., 2021). В другом исследовании, наоборот, было показано снижение содержания субпопуляции Bregs у пациентов с БП, тогда как доля провоспалительных В-клеток, продуцирующих цитокины TNF α и GM-CSF, увеличивалась, что привело к провоспалительному сдвигу В-клеточной реакции. При этом уровень фолликулярных Th снижался, что коррелировало с В-клеточными нарушениями и свидетельствовало об aberrантном взаимодействии этих клеток при БП (Li et al., 2021a).

Приведенные данные об изменениях при БП состава периферических В-клеток и их функции, уровня Ig и цитокинов, продуцирующихся этими клетками на периферии и в мозге, указывают на возможность вклада В-лимфоцитов и их субпопуляций в патогенез БП.

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БП

Клиническое лечение БП в основном осуществляется DA-препаратами, восполняющими дефицит DA-системы, что лишь улучшает отдельные симптомы заболевания. Причем длительный процесс нейродегенерации при прогрессировании заболевания приводит к неответственности на DA-терапию. Поэтому в настоящее время ведется активный поиск новых стратегий, направленных на отдельные звенья патогенеза БП. Значительное число экспериментальных работ и первые клинические разработки в основном касаются подавления процесса нейровоспаления с использованием большого числа известных в практике препаратов типа ибупрофена, который оказывает умеренный защитный эффект в гибели DA-нейронов и снижении риска

развития БП (Chen et al., 2003; Gao et al., 2011; Tan et al., 2020; Wang et al., 2021; Lai et al., 2022; Xu et al., 2023).

В качестве мишени нейровоспаления могут выступать провоспалительные цитокины, в частности ингибция $\text{TNF}\alpha$ оказывает нейропротективный эффект.

В последнее время для лечения БП также используется метод ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS). Этот довольно новый метод демонстрирует положительную клиническую динамику по шкале UPDRS при стимуляции двух областей коры головного мозга (моторной и левой дорсолатеральной префронтальной коры), которая сопровождается уменьшением продукции именно провоспалительных цитокинов $\text{IFN}\gamma$ и IL-17A (Aftanas et al., 2018).

Воздействие на микроглию различными препаратами (Pexidartinib, Minocycline, Fingolimod, Rosiglitazone, Pioglitazone и др.) вызывает ее истощение и снижение накопления патологических агрегатов α -syn, а также уменьшение гибели DA-нейронов (Lai et al., 2022).

Действие на инфламмосомы вызывало положительный эффект, препарат PAP, селективный ингибитор активности фосфодиэстеразы 10A, ингибировал агрегацию α -syn и защищал DA-нейроны от гибели, а IZD174, ингибитор инфламмосом, содержащих NLRP3, снижал уровень α -syn.

Агрегация синуклеина является результатом снижения клиренса. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что имеющиеся в организме аутоантитела к α -syn облегчают его клиренс, снижают агрегацию белка и уменьшают повреждение нейронов. В связи с этим использование моноклональных антител при пассивной и активной иммунизации снижает уровень α -syn в крови животных при преклинических исследованиях (Wang et al., 2021). Снижение агрегации α -syn можно достигнуть и усиливая его клиренс другими способами (Baird et al., 2019).

Поскольку дисфункция иммунной системы, в которую вовлечены различные популяции Т-клеток, играет важную роль в возникновении и развитии заболевания, таргетная иммунотерапия, воздействующая на Т-клетки, может оказаться более перспективной и успешной в снижении риска развития БП.

Использование Т-клеточной реакции в качестве мишени терапии привлекает тем, что

оценка показателей может проводиться периферически, при этом Т-клетки впоследствии мигрируют в головной мозг. Это, во-первых, должна быть иммуносупрессивная терапия, цель которой ориентирована на снижение количества Т-клеток и CD4^+ -клеток на периферии, чтобы уменьшить проникновение в мозг этих клеток, вызывающих нейровоспаление и нейродегенерацию. Другой путь заключается в повышении численности популяции $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$ T-regs, который предполагает либо перенос самих клеток, либо введение гранулоцит макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Данный фактор, как показано в клинических испытаниях, хорошо переносился пациентами и сопровождался у них улучшением двигательной функции (Baird et al., 2019; Lindestam Arlehamn et al., 2020). Анти-CD3 моноклональные антитела (CD3mAb) и нейропептидный гормон вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) также способны индуцировать дифференцировку T-regs и снижать нейровоспаление. Оба препарата показали положительные эффекты в исследованиях на животных, однако до настоящего времени нет протоколов их клинических испытаний. Кроме того, не все так однозначно, так как T-regs могут быть повышенными при БП (Idova et al., 2021) и могут подвергаться трансдифференцировке в Th типа 17, которые включены в аутоиммунные механизмы патофизиологии БП, что обсуждалось выше.

Представляется возможным воздействовать на Th17, увеличение содержания которых обнаружено в циркуляции, в основном на ранних стадиях заболевания (Sommer et al., 2018). Блокируя развитие этих клеток, а также взаимодействие LFA-1-рецепторов на Th17 и ICAM-1-рецепторов на DA-нейронах или IL-17 с рецепторами к IL-17, можно получить положительный терапевтический эффект при БП (Prots, Winner, 2019).

Рассматривая все мишени и современные подходы терапии БП, необходимо отметить, что их разработка пока находится на преклинических и ранних (1 и 2) клинических фазах, и, поскольку нет ни одного законченного клинического испытания, они не могут быть использованы в практике. Однако когда испытания будут закончены, в качестве одного из наиболее перспективных подходов к лечению БП можно рассматривать мультитаргетную терапию, направленную на различные патогенетические звенья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время механизмы, лежащие в основе гибели DA-нейронов и внутринейронального накопления агрегированного α -syn, которые являются основными патологическими признаками БП, до конца не выяснены. Нейровоспалительные процессы являются важными факторами развития многих связанных с нейродегенерацией заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, включая БП. Нейровоспаление при БП сопровождается активацией микроглии, инфильтрацией Т-клеток (CD4 и CD8 Т-лимфоцитов) в ЦНС, увеличением содержания провоспалительных цитокинов/хемокинов в паренхиме головного мозга, в СМЖ и на периферии.

Клетки микроглии играют центральную роль в нейровоспалении, способствуя нейротоксическому или нейропротекторному микроокружению, тем самым контролируя выживаемость нейронов. Функция микроглии регулируется межклеточными взаимодействиями между нейронами, астроцитами и различными иммунными клетками, которые проникают в мозг при нарушении проницаемости ГЭБ.

Современные клинические и экспериментальные данные убедительно доказывают, что кроме нейронных событий в механизмы развития БП включен иммунный компонент с участием врожденного и адаптивного иммунитета. Роль Т-клеток в развитии БП получает все большее признание. Показано снижение гибели DA-нейронов в условиях дефицита Т-клеток, которые, в отличие от В-клеток, проникают в мозг и, инфильтрируя компактную зону SN и контактируя с DA-нейронами, участвуют в активации микроглии, выделяют провоспалительные цитокины, оказывающие нейротоксический эффект. Процесс осуществляется CD4⁺ и CD8⁺Т-клетками с цитотоксической функцией, которые вырабатывают, в частности IFN γ , повышающий цитотоксичность клеток, и Th17 за счет контакта с нейронами и/или продукции IL-17, а также сопровождается снижением Th2-типа и Tregs. Изменения иммунитета в ответ на внеклеточный α -syn могут играть решающую роль в модуляции прогрессирования БП. Действуя через специфичные антигенные эпитопы, α -syn способен активировать Т-клетки, участвующие в иммунных процессах и приводящие к нейро-

дегенерации DA-нейронов. Показано, что α -syn-специфичные Т-клетки присутствуют у большинства пациентов с БП и опосредуют последующие аутоиммунные реакции. По мере накопления поврежденных нейронов связанные с патологией α -syn Т-клетки могут быть обнаружены до проявления моторных нарушений и постановки диагноза, что открывает пути для раннего выявления заболевания.

Возможно, воспаление, вызванное Т-клетками, опосредующее DA-нейродегенерацию при БП, запускается в слизистой оболочке кишечника и в значительной мере зависит от состава кишечной микробиоты. На это указывают данные о том, что Т-клеточная реакция против телец Леви первоначально ограничивается слизистой оболочкой кишечника, но позже распространяется и на мозг (Campos-Acuna et al., 2019).

Следует заметить, что соотношение на периферии подмножеств различных популяций иммунных клеток (моноцитов, Т- и В-клеток), которые выявлены в последние несколько лет, значительно различается в зависимости от динамики развития и тяжести заболевания. Ранние сроки БП, характеризующиеся наибольшими клеточными изменениями, повышением экспрессии TLR и провоспалительных цитокинов, являются потенциально наиболее важными для иммунотерапии и нейропротекции. Распространенность БП и тяжесть заболевания создают потребность в новых терапевтических подходах, направленных на иммунные клеточные и молекулярные показатели. Поскольку дисфункции врожденной и адаптивной иммунной реакции являются основными компонентами патогенеза БП, стала очевидной возможность наряду с традиционным лечением применять иммуномодулирующие вмешательства, которые могут восстановить иммунологический гомеостаз и привести к нейропротекторному результату. Это требует знания тонких механизмов развития БП, его специфических биомаркеров, особенно на ранних стадиях заболевания.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке бюджетного финансирования фундаментальных научных исследований 122042700001-9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абдурасулова И.Н., Екимов И.В., Чернышев М.В., Мацулевич А.В., Пастухов Ю.Ф. Нарушение когнитивных функций у крыс Вистар в модели доклинической стадии болезни Паркинсона. Журн. высш. нервн. деят. им И.П. Павлова. 2019. 69 (3): 364–381.
- Альперина Е.Л. Вклад дофаминергической системы в механизмы иммуномодуляции. Успехи физиол. наук. 2014. 45 (3): 45–56.
- Белова О.В., Арефьева Т.И., Москвина С.Н. Иммуновоспалительные аспекты болезни Паркинсона. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. 120(2): 110–119.
- Воронина Н.А., Кучеряну В.Г., Ветрилэ Л.А., Голоборщев В.В., Капица И.Г., Воронина Т.А., Морозов С.Г. Изучение влияния гинггана на уровень провоспалительных цитокинов в нигрокудатном комплексе мозга мышей при экспериментальном паркинсонизме. Патогенез. 2021. 19 (2): 45–49.
- Жанаева С.Я., Альперина Е.Л., Геворгян М.М., Дзедмевич С.С., Идова Г.В. В-клетки в периферической крови при болезни Паркинсона. Клинические и экспериментальные данные. Сибирский вестник психиатрии наркологии. 2020. 3 (108): 11–16.
- Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я., Тихонова М.А., Геворгян М.М. Экспрессия Toll-пообных рецепторов TLR2 и TLR4 типа на иммунных клетках и продукция про- и противовоспалительных цитокинов в трангенной модели болезни Паркинсона. Патогенез. 2022. 20 (3): 38–43.
- Милыхина И.В., Карпенко М.Н., Клименко В.М. Клинические показатели и уровень цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости пациентов с болезнью Паркинсона. Клин. мед. 2015. 93 (1): 51–55.
- Пирожков С.В., Теребиллина Н.Н., Литвицкий П.Ф. Роль инфламмасом в развитии нервных и психических заболеваний. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2018. 118 (12): 81–91.
- Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алешкин В.А. Регуляторные Т-клетки: современные подходы к оптимизации их численности. Вест. РАМН. 2011. 8: 24–33.
- Aftanas L.I., Gevorgyan M.M., Zhanaeva S.Y., Dzemi-dovich S.S., Kulikova K., Al'perina E.L., Danilenko K.V., Idova G.V. Therapeutic Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Neuroinflammation and Neuroplasticity in Patients with Parkinson's Disease: a Placebo-Controlled Study. Bull Exp Biol Med. 2018. 165: 195–199.
- Ahn J.J., Abu-Rub M., Miller R.H. B Cells in Neuroinflammation: New Perspectives and Mechanistic Insights. Cells. 2021. 10 (7): 1605.
- Akhtar R.S., Licata J.P., Luk K.C., Shaw L.M., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Measurements of Auto-Antibodies to α -Synuclein in the Serum and Cerebral Spinal Fluids of Patients With Parkinson's Disease. J. Neurochem. 2018. 145 (6): 489–503.
- Álvarez-Luquín D.D., Arce-Sillas A., Leyva-Hernández J., Sevilla-Reyes E., Boll M.C., Montes-Morattilla E., Vivas-Almazán V., Pérez-Correa C., Rodríguez-Ortiz U., Espinoza-Cárdenas R., Fragoso G., Sciutto E., Adalid-Peralta L. Regulatory impairment in untreated Parkinson's disease is not restricted to Tregs: other regulatory populations are also involved. J Neuroinflammation. 2019. 16 (1): 212.
- Amin J., Holmes C., Dorey R.B., Tommasino E., Casal Y.R., Williams D.M., Dupuy C., Nicoll J.A.R., Boche D. Neuroinflammation in dementia with Lewy bodies: a human post-mortem study. Transl Psychiatry. 2020. 10 (1): 267.
- Arce-Sillas A., Sevilla-Reyes E., Álvarez-Luquín D.D., Guevara-Salinas A., Boll M.C., Pérez-Correa C.A., Vivas-Almazán A.V., Rodríguez-Ortiz U., Castellanos Barba C., Hernández M., Fragoso G., Sciutto E., Cárdenas G., Adalid-Peralta L.V. Expression of Dopamine Receptors in Immune Regulatory Cells. Neuroimmunomodulation. 2019. 26 (3): 159–166.
- Baba Y., Kuroiwa A., Uitti R.J., Wszolek Z.K., Yamada T. Alterations of T-lymphocyte populations in Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord. 2005. 11 (8): 493–498.
- Baird J.K., Bourdette D., Meshul C.K., Quinn J.F. The key role of T cells in Parkinson's disease pathogenesis and therapy. Parkinsonism Relat Disord. 2019. 60: 25–31.
- Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. Eur. J. Neurol. 2020. 27 (1): 27–42.
- Barcia C., Ros C.M., Annesse V., Gómez A., Ros-Bernal F., Aguado-Yera D., Martínez-Pagán M.E., de Pablos V., Fernandez-Villalba E., Herrero M.T. IFN- γ signaling, with the synergistic contribution of TNF- α , mediates cell specific microglial and astroglial activation in experimental models of Parkinson's disease. Cell Death Dis. 2011. 2 (4): e142.
- Bas J., Calopa M., Mestre M., Molleví D.G., Cutillas B., Ambrosio S., Buendia E. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. J. Neuroimmunol. 2001. 113 (1): 146–52.
- Bengoa-Vergniory N., Roberts R.F., Wade-Martins R., Alegre-Abarrategui J. Alpha-synuclein oligomers: a new hope. Acta Neuropathol. 2017. 134 (6): 819–838.
- Benner E.J., Banerjee R., Reynolds A.D., Sherman S., Pisarev V.M., Tsiperson V., Nemachek C., Ciborowski P., Przedborski S., Mosley R.L., Gendelman H.E. Nitrate- α -synuclein immunity accelerates degeneration of nigral dopaminergic neurons. PLoS One. 2008. 3 (1): e1376.

- Bhatia D., Grozdanov V., Ruf W.P., Kassubek J., Ludolph A.C., Weishaupt J.H., Danzer K.M. T-cell dysregulation is associated with disease severity in Parkinson's Disease. *J. Neuroinflammation*. 2021. 18 (1): 250.
- Blauwendraat C., Nalls M.A., Singleton A.B. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2020. 19 (2): 170–178.
- Boyko A.A., Troyanova N.I., Kovalenko E.I., Sapozhnikov A.M. Similarity and Differences in Inflammation-Related Characteristics of the Peripheral Immune System of Patients with Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2017. 18 (12): 2633.
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003. 24 (2): 197–211.
- Brochard V., Combadière B., Prigent A., Laouar Y., Perrin A., Beray-Berthet V., Bonduelle O., Alvarez-Fischer D., Callebert J., Launay J.M., Duyckaerts C., Flavell R.A., Hirsch E.C., Hunot S. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J. Clin. Invest*. 2009. 119 (1): 182–192.
- Brodacki B., Staszewski J., Toczyłowska B., Kozłowska E., Drela N., Chalimoniuk M., Stepień A. Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. *Neurosci Lett*. 2008. 441 (2): 158–162.
- Burré J. The Synaptic Function of α -Synuclein. *J. Parkinsons Dis*. 2015. 5 (4): 699–713.
- Camacho-Hernández N.P., Peña-Ortega F. Fractalkine/CX3CR1-Dependent Modulation of Synaptic and Network Plasticity in Health and Disease. *Neural Plast*. 2023. 2023: 4637073.
- Campos-Acuña J., Elgueta D., Pacheco R. T-Cell-Driven Inflammation as a Mediator of the Gut-Brain Axis Involved in Parkinson's Disease. *Front Immunol*. 2019. 10: 239.
- Cardinale A., Calabrese V., de Iure A., Picconi B. Alpha-Synuclein as a Prominent Actor in the Inflammatory Synaptopathy of Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. 22 (12): 6517.
- Cebrián C., Zucca F.A., Mauri P., Steinbeck J.A., Studer L., Scherzer C.R., Kanter E., Budhu S., Mandelbaum J., Vonsattel J.P., Zecca L., Loike J.D., Sulzer D. MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. *Nat Commun*. 2014. 5: 3633.
- Cen L., Yang C., Huang S., Zhou M., Tang X., Li K., Guo W., Wu Z., Mo M., Xiao Y., Chen X., Yang X., Huang Q., Chen C., Qu S., Xu P. Peripheral lymphocyte subsets as a marker of Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci. Bull*. 2017. 33 (5): 493–500.
- Cerri S., Mus L., Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J. Parkinsons Dis*. 2019. 9 (3): 501–515.
- Chakrabarty P., Ceballos-Diaz C., Lin W.L., Beccard A., Jansen-West K., McFarland N.R., Janus C., Dickson D., Das P., Golde T.E. Interferon- γ induces progressive nigrostriatal degeneration and basal ganglia calcification. *Nat. Neurosci*. 2011. 14 (6): 694–696.
- Chen H., Zhang S.M., Hernán M.A., Schwarzschild M.A., Willett W.C., Colditz G.A., Speizer F.E., Ascherio A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2003. 60 (8): 1059–1064.
- Chen J., Liu X., Zhong Y. Interleukin-17A: The Key Cytokine in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020. 12: 566922.
- Chen S., Le W.D., Xie W.J., Alexianu M.E., Engelhardt J.I., Siklós L., Appel S.H. Experimental Destruction of Substantia Nigra Initiated by Parkinson Disease Immunoglobulins. *Arch Neurol*. 1998. 55 (8): 1075–1080.
- Chen S., Liu Y., Niu Y., Xu Y., Zhou Q., Xu X., Wang J., Yu M. Increased abundance of myeloid-derived suppressor cells and Th17 cells in peripheral blood of newly-diagnosed Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett*. 2017. 648: 21–25.
- Chen X., Feng W., Ou R., Liu J., Yang J., Fu J., Cao B., Chen Y., Wei Q., Shang H. Evidence for Peripheral Immune Activation in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021. 13: 617370.
- Chen Y., Qi B., Xu W., Ma B., Li L., Chen Q., Qian W., Liu X., Qu H. Clinical correlation of peripheral CD4+ cell sub-sets, their imbalance and Parkinson's disease. *Mol Med Rep*. 2015. 12 (4): 6105–6111.
- Chen Z., Chen S., Liu J. The role of T cells in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2018. 169: 1–23.
- Clark I.A., Vissel B. Therapeutic implications of how TNF links apolipoprotein E, phosphorylated tau, alpha-synuclein, amyloid-beta and insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Br J Pharmacol*. 2018. 175 (20): 3859–3875.
- Contaldi E., Magistrelli L., Comi C. T Lymphocytes in Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis*. 2022. 12 (s1): S65–S74.
- Cyster J.G., Allen C.D.C. B Cell Responses: Cell Interaction Dynamics and Decisions. *Cell*. 2019. 177 (3): 524–540.
- Daneman R., Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015. 7 (1): a020412.
- Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003. 39 (6): 889–909.
- Doorn K.J., Moors T., Drukarch B., van de Berg W.D.J., Lucassen P.J., van Dam A.M. Microglial phenotypes and toll-like receptor 2 in the substantia nigra and hippocampus of incidental Lewy body dis-

- ease cases and Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol Commun.* 2014. 2: 90.
- DuPage M., Bluestone J.A. Harnessing the plasticity of CD4(+) T cells to treat immune-mediated disease. *Nat Rev Immunol.* 2016. 16 (3): 149–163.
- Dursun E., Gezen-Ak.D., Hanagasi H., Bilgiç B., Lohmann E., Ertan S., Atasoy İ.L., Alaylıoğlu M., Araz Ö.S., Önal B., Gündüz A., Apaydın H., Kızıltan G., Ulutin T., Gürvit H., Yılmaz S. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *J. Neuroimmunol.* 2015. 283: 50–57.
- Dziamko N., Gysbers A., Perera G., Bahar A., Shankar A., Gao J., Fu Y., Halliday G.M. Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. *Acta Neuropathol.* 2017. 133 (2): 303–319.
- Eidson L.N., Kannarkat G.T., Barnum C.J., Chang J., Chung J., Caspell-Garcia C., Taylor P., Mollenhauer B., Schlossmacher M.G., Ereshefsky L., Yen M., Kopil C., Frasier M., Marek K., Hertzberg V.S., Tansey M.G. Candidate inflammatory biomarkers display unique relationships with alpha-synuclein and correlate with measures of disease severity in subjects with Parkinson's disease. *J. Neuroinflammation.* 2017. 14 (1): 164.
- Fellner L., Irschick R., Schanda K., Reindl M., Klimaschewski L., Poewe W., Wenning G.K., Stefanova N. Toll-like receptor 4 is required for alpha-synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia.* 2013. 61 (3): 349–60.
- Ferrari C.C., Tarelli R. Parkinson's disease and systemic inflammation. *Parkinsons Dis.* 2011. 2011: 436813.
- Filiano A.J., Gadani S.P., Kipnis J. How and why do T cells and their derived cytokines affect the injured and healthy brain? *Nat Rev Neurosci.* 2017. 18 (6): 375–384.
- Funk N., Wieghofer P., Grimm S., Schaefer R., Bühring H.J., Gasser T., Biskup S. Characterization of peripheral hematopoietic stem cells and monocytes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013. 28 (3): 392–395.
- Fuzzati-Armentero M.T., Cerri S., Blandini F. Peripheral-Central Neuroimmune Crosstalk in Parkinson's Disease: What Do Patients and Animal Models Tell Us? *Front Neurol.* 2019. 10: 232.
- Gadani S.P., Cronk J.C., Norris G.T., Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J. Immunol.* 2012. 189 (9): 4213–4219.
- Galiano-Landeira J., Torra A., Vila M., Bové J. CD8 T cell nigral infiltration precedes synucleinopathy in early stages of Parkinson's disease. *Brain.* 2020. 143 (12): 3717–3733.
- Gao H.M., Zhang F., Zhou H., Kam W., Wilson B., Hong J.S. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect.* 2011. 119 (6): 807–814.
- Garfias S., Tamaya Domínguez B., Toledo Rojas A., Arroyo M., Rodríguez U., Boll C., Sosa A.L., Sciutto E., Adalid-Peralta L., Martínez López Y., Frago G., Fleury A. Peripheral blood lymphocyte phenotypes in Alzheimer and Parkinson's diseases. *Neurologia (Engl Ed).* 2022. 37 (2): 110–121.
- Garretti F., Monahan C., Sette A., Agalliu D., Sulzer D. T cells, α -synuclein and Parkinson disease. *Handb Clin Neurol.* 2022. 184: 439–455.
- Gerhard A. TSPO imaging in parkinsonian disorders. *Clin Transl Imaging.* 2016. 4: 183–190.
- Golovko M.Y., Barceló-Coblijn G., Castagnet P.I., Austin S., Combs C.K., Murphy E.J. The role of alpha-synuclein in brain lipid metabolism: a downstream impact on brain inflammatory response. *Mol. Cell. Biochem.* 2009. 326 (1–2): 55–66.
- González H., Contreras F., Pacheco R. Regulation of the neurodegenerative process associated to Parkinson's disease by CD4+ T-cells. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2015. 10 (4): 561–575.
- González H., Contreras F., Prado C., Elgueta D., Franz D., Bernales S., Pacheco R. Dopamine receptor D3 expressed on CD4+ T cells favors neurodegeneration of dopaminergic neurons during Parkinson's disease. *J. Immunol.* 2013. 190 (10): 5048–5056.
- Grigoryan G.A., Gray J.A., Rashid T., Chadwick A., Hodges H. Conditionally immortal neuroepithelial stem cell grafts restore spatial learning in rats with lesions at the source of cholinergic forebrain projections. *Restor Neurol Neurosci.* 2000. 17 (4): 1.
- Grozdanov V., Bliederhaeuser C., Ruf W.P., Roth V., Fundel-Clemens K., Zondler L., Brenner D., Martin-Villalba A., Hengerer B., Kassubek J., Ludolph A.C., Weishaupt J.H., Danzer K.M. Inflammatory dysregulation of blood monocytes in Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol.* 2014. 128 (5): 651–663.
- Gruden M.A., Sewell R.D., Yanamandra K., Davidova T.V., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Bocharova O.A., Polyschuk V.V., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A. Immunoprotection against toxic biomarkers is retained during Parkinson's disease progression. *J. Neuroimmunol.* 2011. 233 (1–2): 221–227.
- Gruden M.A., Yanamandra K., Kucheryanu V.G., Bocharova O.R., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A., Sewell R.D. Correlation between protective immunity to α -synuclein aggregates, oxidative stress and inflammation. *Neuroimmunomodulation.* 2012. 19 (6): 334–342.

- Gupta V., Garg R.K., Khattri S. Levels of IL-8 and TNF- α decrease in Parkinson's disease. *Neurol Res.* 2016. 38 (2): 98–102.
- Harms A.S., Ferreira S.A., Romero-Ramos M. Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2021. 141 (4): 527–545.
- Harms A.S., Thome A.D., Yan Z., Schonhoff A.M., Williams G.P., Li X., Liu Y., Qin H., Benveniste E.N., Standaert D.G. Peripheral monocyte entry is required for alpha-Synuclein induced inflammation and Neurodegeneration in a model of Parkinson disease. *Exp Neurol.* 2018. 300: 179–187.
- Heidari A., Yazdanpanah N., Rezaei N. The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease. *J Neuroinflammation.* 2022. 19 (1): 135.
- Hickman S., Izzy S., Sen P., Morsett L., El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2018. 21 (10): 1359–1369.
- Hirsch E.C., Standaert D.G. Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021. 36 (1): 16–24.
- Horvath I., Iashchishyn I.A., Forsgren L., Morozova-Roche L.A. Immunochemical Detection of α -Synuclein Autoantibodies in Parkinson's Disease: Correlation Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Levels. *ACS Chem Neurosci.* 2017. 8 (6): 1170–1176.
- Hu Z.X., Song W.N., Lu X.D., Zhou M.L., Shao J.H. Peripheral T lymphocyte immunity and l-dopamine in patients with Parkinson's disease. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018. 32 (3): 687–691.
- Huang Y., Liu Z., Wang X.Q., Qiu Y.H., Peng Y.P. A dysfunction of CD4⁺ T lymphocytes in peripheral immune system of Parkinson's disease model mice. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2014. 30 (6): 567–576.
- Iba M., Kim C., Sallin M., Kwon S., Verma A., Overk C., Rissman R.A., Sen R., Sen J.M., Masliah E. Neuroinflammation is associated with infiltration of T cells in Lewy body disease and α -synuclein transgenic models. *J. Neuroinflammation.* 2020. 17 (1): 214.
- Idova G.V., Alperina E.L., Cheido M.A. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2012. 12 (4): 618–625.
- Idova G.V., Alperina E.L., Gevorgyan M.M., Tikhonova M.A., Zhanaeva S.Y. Content of Peripheral Blood T- and B-Cell Subpopulations in Transgenic A53T Mice of Different Age (A Model of Parkinson's Disease). *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021. 170 (4): 401–404.
- Jiang S., Gao H., Luo Q., Wang P., Yang X. The correlation of lymphocyte subsets, natural killer cell, and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2017. 38 (8): 1373–1380.
- Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015. 386 (9996): 896–912.
- Kalkonde Y.V., Morgan W.W., Sigala J., Maffi S.K., Condello C., Kuziel W., Ahuja S.S., Ahuja S.K. Chemokines in the MPTP model of Parkinson's disease: absence of CCL2 and its receptor CCR2 does not protect against striatal neurodegeneration. *Brain Res.* 2007. 1128 (1): 1–11.
- Kam T.I., Hinkle J.T., Dawson T.M., Dawson V.L. Microglia and astrocyte dysfunction in parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2020. 144: 105028.
- Kannarkat G.T., Boss J.M., Tansey M.G. The role of innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013. 3 (4): 493–514.
- Karpenko M.N., Vasilishina A.A., Gromova E.A., Muruzheva Z.M., Miliukhina I.V., Bernadotte A. Interleukin-1 β , interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α levels in CSF and serum in relation to the clinical diversity of Parkinson's disease. *Cell Immunol.* 2018. 327: 77–82.
- Kawano M., Takagi R., Saika K., Matsui M., Matsushita S. Dopamine regulates cytokine secretion during innate and adaptive immune responses. *Int. Immunol.* 2018. 30(12): 591–606.
- Kessel A., Haj T., Peri R., Snir A., Melamed D., Sabo E., Toubi E. Human CD19(+)CD25(high) B regulatory cells suppress proliferation of CD4(+) T cells and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T-regulatory cells. *Autoimmun Rev.* 2012. 11 (9): 670–677.
- Khakh B.S., Sofroniew M.V. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nat Neurosci.* 2015. 18 (7): 942–952.
- Kim C., Ho D.H., Suk J.E., You S., Michael S., Kang J., Joong Lee S., Masliah E., Hwang D., Lee H.J., Lee S.J. Neuron-released oligomeric α -synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. *Nat. Commun.* 2013. 4: 1562.
- King E., Thomas A. Systemic Inflammation in Lewy Body Diseases: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017. 31 (4): 346–356.
- Klein C., Westerberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012. 2 (1): a008888.
- Kortekaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C., Vaalburg W., Bart J., Willemsen A.T., Hendrikse N.H. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann. Neurol.* 2005. 57 (2): 176–179.
- Kouli A., Camacho M., Allinson K., Williams-Gray C.H. Neuroinflammation and protein pathology in Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol Commun.* 2020. 8 (1): 211.
- Kustrimovic N., Comi C., Magistrelli L., Rasini E., Legnaro M., Bombelli R., Aleksic I., Blandini F., Minafra B., Riboldazzi G., Sturchio A., Mauri M., Bono G., Marino F., Cosentino M. Parkinson's disease patients have a complex phenotypic and

- functional Th1 bias: cross-sectional studies of CD4⁺ Th1/Th2/T17 and Treg in drug-naïve and drug-treated patients. *J. Neuroinflammation*. 2018. 15 (1): 205.
- La Vitola P., Balducci C., Baroni M., Artioli L., Santamaria G., Castiglioni M., Cerovic M., Colombo L., Caldinelli L., Pollegioni L., Forloni G. Peripheral inflammation exacerbates α -synuclein toxicity and neuropathology in Parkinson's models. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021. 47 (1): 43–60.
- Lai T.T., Kim Y.J., Ma H.I., Kim Y.E. Evidence of Inflammation in Parkinson's Disease and Its Contribution to Synucleinopathy. *J. Mov. Disord*. 2022. 15 (1): 1–14.
- Lavisse S., Goutal S., Wimberley C., Tonietto M., Bottlaender M., Gervais P., Kuhnast B., Peyronneau M.A., Barret O., Lagarde J., Sarazin M., Hantraye P., Thiriez C., Remy P. Increased microglial activation in patients with Parkinson disease using [¹⁸F]-DPA714 TSPO PET imaging. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2021. 82: 29–36.
- Li R., Tropea T.F., Baratta L.R., Zuroff L., Diaz-Ortiz M.E., Zhang B., Shinoda K., Rezk A., Alcalay R.N., Chen-Plotkin A., Bar-Or A. Abnormal B-Cell and Tfh-Cell Profiles in Patients With Parkinson Disease: A Cross-sectional Study. *Neurol Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2021a. 9 (2): e1125.
- Li W., Luo Y., Xu H., Ma Q., Yao Q. Imbalance between T helper 1 and regulatory T cells plays a detrimental role in experimental Parkinson's disease in mice. *J. Int. Med. Res*. 2021b. 49 (4): 300060521998471.
- Lindestam Arlehamn C.S., Dhanwani R., Pham J., Kuan R., Frazier A., Rezende Dutra J., Phillips E., Mallal S., Roederer M., Marder K.S., Amara A.W., Standaert D.G., Goldman J.G., Litvan I., Peters B., Sulzer D., Sette A. α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2020. 11 (1): 1875.
- Lira A., Kulczycki J., Slack R., Anisman H., Park D.S. Involvement of the Fc gamma receptor in a chronic N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of dopaminergic loss. *J. Biol. Chem*. 2011. 286 (33): 28783–28793.
- Liu Z., Huang Y., Cao B.B., Qiu Y.H., Peng Y.P. Th17 Cells Induce Dopaminergic Neuronal Death via LFA-1/ICAM-1 Interaction in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Mol. Neurobiol*. 2017. 54 (10): 7762–7776.
- Liu Z., Zhai X.R., Du Z.S., Xu F.F., Huang Y., Wang X.Q., Qiu Y.H., Peng Y.P. Dopamine receptor D2 on CD4⁺T cells is protective against neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2021. 98: 110–121.
- Luo P., Chu S.F., Zhang Z., Xia C.Y., Chen N.H. Fractalkine/CX3CR1 is involved in the cross-talk between neuron and glia in neurological diseases. *Brain Res Bull*. 2019. 146: 12–21.
- MacMahon Copas A.N., McComish S.F., Fletcher J.M., Caldwell M.A. The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? *Front. Neurol*. 2021. 12: 666737.
- Magistrelli L., Storelli E., Rasini E., Contaldi E., Comi C., Cosentino M., Marino F. Relationship between circulating CD4⁺ T lymphocytes and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav. Immun*. 2020. 89: 668–674.
- Majbour N.K., Aasly J.O., Hustad E., Thomas M.A., Vaikath N.N., Elukum N., van de Berg W.D.J., Tokuda T., Mollenhauer B., Berendse H.W., El-Agnaf O.M.A. CSF total and oligomeric α -Synuclein along with TNF- α as risk biomarkers for Parkinson's disease: a study in LRRK2 mutation carriers. *Transl Neurodegener*. 2020. 9 (1): 15.
- McGeer P.L., Itagaki S., Boyes B.E., McGeer E.G. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988. 38 (8): 1285–1291.
- McGinley A.M., Sutton C.E., Edwards S.C., Leane C.M., DeCoursey J., Teixeira A., Hamilton J.A., Boon L., Djouder N., Mills K.H.G. Interleukin-17A Serves a Priming Role in Autoimmunity by Recruiting IL-1 β -Producing Myeloid Cells that Promote Pathogenic T Cells. *Immunity*. 2020. 52 (2): 342–356.e6.
- Melzer N., Hicking G., Bittner S., Bobak N., Göbel K., Herrmann A.M., Wiendl H., Meuth S.G. Excitotoxic neuronal cell death during an oligodendrocyte-directed CD8⁺ T cell attack in the CNS gray matter. *J. Neuroinflammation*. 2013. 10: 121.
- Nagatsu T., Mogi M., Ichinose H., Togari A. Cytokines in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2000. (58): 143–151.
- Nash K.R., Moran P., Finneran D.J., Hudson C., Robinson J., Morgan D., Bickford P.C. Fractalkine over expression suppresses α -synuclein-mediated neurodegeneration. *Mol. Ther*. 2015. 23 (1): 17–23.
- Nissen S.K., Ferreira S.A., Nielsen M.C., Schulte C., Shrivastava K., Hennig D., Etzerodt A., Graversen J.H., Berg D., Maetzler W., Panhelainen A., Möller H.J., Brockmann K., Romero-Ramos M. Soluble CD163 Changes Indicate Monocyte Association With Cognitive Deficits in Parkinson's Disease. *Mov. Disord*. 2021. 36 (4): 963–976.
- Niwa F., Kuriyama N., Nakagawa M., Imanishi J. Effects of peripheral lymphocyte subpopulations and the clinical correlation with Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2012. 12 (1): 102–107.

- O'Shea J.J., Paul W.E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells. *Science*. 2010. 327: 1098.
- Orr C.F., Rowe D.B., Mizuno Y., Mori H., Halliday G.M. A possible role for humoral immunity in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain*. 2005. 128 (Pt 11): 2665–2674.
- Parillaud V.R., Lornet G., Monnet Y., Privat A.L., Haddad A.T., Brochard V., Bekaert A., de Chanville C.B., Hirsch E.C., Combadière C., Hunot S., Lobsiger C.S. Analysis of monocyte infiltration in MPTP mice reveals that microglial CX3CR1 protects against neurotoxic over-induction of monocyte-attracting CCL2 by astrocytes. *J. Neuroinflammation*. 2017. 14 (1): 60.
- Pawelec P., Ziemka-Nalecz M., Sypecka J., Zalewska T. The Impact of the CX3CL1/CX3CR1 Axis in Neurological Disorders. *Cells*. 2020. 9 (10): 2277.
- Pey P., Pearce R.K., Kalaitzakis M.E., Griffin W.S., Gentleman S.M. Phenotypic profile of alternative activation marker CD163 is different in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2014. 2: 21.
- Prots I., Winner B. Th17 cells: a promising therapeutic target for Parkinson's disease? *Expert Opin. Ther. Targets*. 2019. 23 (4): 309–314.
- Ransohoff R.M., Liu L., Cardona A.E. Chemokines and chemokine receptors: multipurpose players in neuroinflammation. *Int. Rev. Neurobiol*. 2007. 82: 187–204.
- Reale M., Iarlori C., Thomas A., Gambi D., Perfetti B., Di Nicola M., Onofrij M. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2009. 23 (1): 55–63.
- Reynolds A.D., Banerjee R., Liu J., Gendelman H.E., Mosley R.L. Neuroprotective activities of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *J. Leukoc. Biol*. 2007. 82: 1083–1094.
- Reynolds A.D., Stone D.K., Hutter J.A., Benner E.J., Mosley R.L., Gendelman H.E. Regulatory T cells attenuate Th17 cell-mediated nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a model of Parkinson's disease. *J. Immunol*. 2010. 184: 2261–2271.
- Rosser E.C., Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*. 2015. 42 (4): 607–612.
- Rostami J., Fotaki G., Sirois J., Mzezewa R., Bergström J., Essand M., Healy L., Erlandsson A. Astrocytes have the capacity to act as antigen-presenting cells in the Parkinson's disease brain. *J. Neuroinflammation*. 2020. 17 (1): 119.
- Sabatino J.J.Jr, Pröbstel A.K., Zamvil S.S. B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases. *Nat Rev Neurosci*. 2019. 20 (12): 728–745.
- Saunders J.A., Estes K.A., Kosloski L.M., Allen H.E., Dempsey K.M., Torres-Russotto D.R., Meza J.L., Santamaria P.M., Bertoni J.M., Murman D.L., Ali H.H., Standaert D.G., Mosley R.L., Gendelman H.E. CD4⁺ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neuroimmune Pharmacol*. 2012. 7 (4): 927–938.
- Schettters S.T.T., Gomez-Nicola D., Garcia-Vallejo J.J., Van Kooyk Y. Neuroinflammation: Microglia and T Cells Get Ready to Tango. *Front Immunol*. 2018. 8: 1905.
- Sergeyeva T.N., Sergeyev V.G. Administration of LPS-stimulated autologous macrophages induces α -synuclein aggregation in dopaminergic neurons of rat brain. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2011. 150 (4): 406–408.
- Shi Y., Wei B., Li L., Wang B., Sun M. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action. *Front Immunol*. 2022. 13: 932152. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932152>
- Sommer A., Fadler T., Dorfmeister E., Hoffmann A.C., Xiang W., Winner B., Prots I. Infiltrating T lymphocytes reduce myeloid phagocytosis activity in synucleinopathy model. *J. Neuroinflammation*. 2016. 13 (1): 174.
- Sommer A., Marxreiter F., Krach F., Fadler T., Grosch J., Maroni M., Graef D., Eberhardt E., Riemenschneider M.J., Yeo G.W., Kohl Z., Xiang W., Gage F.H., Winkler J., Prots I., Winner B. Th17 Lymphocytes Induce Neuronal Cell Death in a Human iPSC-Based Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*. 2018. 23 (1): 123–131.e6.
- Stefanis L., Emmanouilidou E., Pantazopoulou M., Kirik D., Vekrellis K, Tofaris GK. How is alpha-synuclein cleared from the cell? *J. Neurochem*. 2019. 150 (5): 577–590.
- Stevens C.H., Rowe D., Morel-Kopp M.C., Orr C., Russell T., Ranola M., Ward C., Halliday G.M. Reduced T helper and B lymphocytes in Parkinson's disease. *J. Neuroimmunol*. 2012. 252 (1–2): 95–99.
- Su Y., Shi C., Wang T., Liu C., Yang J., Zhang S., Fan L., Zheng H., Li X., Luo H., Zhang S., Hu Z., Fan Y., Hao X., Zhang C., Song B., Mao C., Xu Y. Dysregulation of peripheral monocytes and pro-inflammation of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *J. Neurol*. 2022. 269 (12): 6386–6394.
- Sulzer D., Alcalay R.N., Garrett F., Cote L., Kanter E., Agin-Liebes J., Liong C., McMurtrey C., Hildebrand W.H., Mao X., Dawson V.L., Dawson T.M., Oseroff C., Pham J., Sidney J., Dillon M.B., Carpenter C., Weiskopf D., Phillips E., Mallal S., Peters B., Frazier A., Lindestam Arlehamn C.S., Sette A. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides. *Nature*. 2017. 546 (7660): 656–661.

- Sulzer D., Edwards R.H.* The physiological role of α -synuclein and its relationship to Parkinson's Disease. *J. Neurochem.* 2019. 150 (5): 475–486.
- Sun C., Zhao Z., Yu W., Mo M., Song C., Si Y., Liu Y.* Abnormal subpopulations of peripheral blood lymphocytes are involved in Parkinson's disease. *Ann. Transl. Med.* 2019. 7 (22): 637.
- Sweeney M.D., Zhao Z., Montagne A., Nelson A.R., Zlokovic B.V.* Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019. 99 (1): 21–78.
- Tan E.K., Chao Y.X., West A., Chan L.L., Poewe W., Jankovic J.* Parkinson disease and the immune system – associations, mechanisms and therapeutics. *Nat Rev Neurol.* 2020. 16 (6): 303–318.
- Tansey M.G., Wallings R.L., Houser M.C., Herrick M.K., Keating C.E., Joers V.* Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2022. 22 (11): 657–673.
- Tentillier N., Etzerodt A., Olesen M.N., Rizalar F.S., Jacobsen J., Bender D., Moestrup S.K., Romero-Ramos M.* Anti-Inflammatory Modulation of Microglia via CD163-Targeted Glucocorticoids Protects Dopaminergic Neurons in the 6-OHDA Parkinson's Disease Model. *J. Neurosci.* 2016. 36 (36): 9375–9390.
- Terada T., Yokokura M., Yoshikawa E., Futatsubashi M., Kono S., Konishi T., Miyajima H., Hashizume T., Ouchi Y.* Extrastriatal spreading of microglial activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann. Nucl. Med.* 2016. 30 (8): 579–587.
- Theodore S., Cao S., McLean P.J., Standaert D.G.* Targeted overexpression of human alpha-synuclein triggers microglial activation and an adaptive immune response in a mouse model of Parkinson disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008. 67 (12): 1149–1158.
- Thome A.D., Standaert D.G., Harms A.S.* Fractalkine Signaling Regulates the Inflammatory Response in an α -Synuclein Model of Parkinson Disease. *PLoS One.* 2015. 10 (10): e0140566.
- Tian J., Dai S.B., Jiang S.S., Yang W.Y., Yan Y.Q., Lin Z.H., Dong J.X., Liu Y., Zheng R., Chen Y., Zhang B.R., Pu J.L.* Specific immune status in Parkinson's disease at different ages of onset. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022. 8 (1): 5.
- Ugrumov M.* Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? *CNS Neurosci. Ther.* 2020. 26 (10): 997–1009.
- Usenko T.S., Nikolaev M.A., Miliukhina I.V., Bezrukova A.I., Senkevich K.A., Gomzyakova N.A., Belteeva Y.A., Zalutskaya N.M., Gracheva E.V., Timofeeva A.A., Petrova O.A., Semenov A.V., Lubimova N.E., Totolyan A.A., Pchelina S.N.* Plasma cytokine profile in synucleinopathies with dementia. *J. Clin. Neurosci.* 2020. 78: 323–326.
- Wang P., Luo M., Zhou W., Jin X., Xu Z., Yan S., Li Y., Xu C., Cheng R., Huang Y., Lin X., Yao L., Nie H., Jiang Q.* Global Characterization of Peripheral B Cells in Parkinson's Disease by Single-Cell RNA and BCR Sequencing. *Front. Immunol.* 2022. 13: 814239.
- Wang P., Yao L., Luo M., Zhou W., Jin X., Xu Z., Yan S., Li Y., Xu C., Cheng R., Huang Y., Lin X., Ma K., Cao H., Liu H., Xue G., Han F., Nie H., Jiang Q.* Single-cell transcriptome and TCR profiling reveal activated and expanded T cell populations in Parkinson's disease. *Cell Discov.* 2021. 7 (1): 52.
- Wang W., Nguyen L.T., Burlak C., Chegini F., Guo F., Chataway T., Ju S., Fisher O.S., Miller D.W., Datta D., Wu F., Wu C.X., Landaru A., Wells J.A., Cookson M.R., Boxer M.B., Thomas C.J., Gai W.P., Ringe D., Petsko G.A., Hoang Q.Q.* Caspase-1 causes truncation and aggregation of the Parkinson's disease-associated protein α -synuclein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. 113 (34): 9587–9592.
- Weiss F., Labrador-Garrido A., Dzamko N., Halliday G.* Immune responses in the Parkinson's disease brain. *Neurobiol Dis.* 2022. 168: 105700.
- Wijeyekoon R.S., Kronenberg-Versteeg D., Scott K.M., Hayat S., Jones J.L., Clatworthy M.R., Floto R.A., Barker R.A., Williams-Gray C.H.* Monocyte Function in Parkinson's Disease and the Impact of Autologous Serum on Phagocytosis. *Front Neurol.* 2018. 9: 870.
- Williams G.P., Schonhoff A.M., Jurkuvenaite A., Gallups N.J., Standaert D.G., Harms A.S.* CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain.* 2021. 144 (7): 2047–2059.
- Williams G.P., Schonhoff A.M., Sette A., Lindestam Arlehamn C.S.* Central and Peripheral Inflammation: Connecting the Immune Responses of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2022. 12 (s1): S129–S136.
- Williams-Gray C.H., Wijeyekoon R., Yarnall A.J., Lawson R.A., Breen D.P., Evans J.R., Cummins G.A., Duncan G.W., Khoo T.K., Burn D.J., Barker R.A., ICICLE-PD Study Group.* Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Mov. Disord.* 2016. 31: 995–1003.
- Xiao W., Shameli A., Harding C.V., Meyerson H.J., Maitta R.W.* Late stages of hematopoiesis and B cell lymphopoiesis are regulated by α -synuclein, a key player in Parkinson's disease. *Immunobiology.* 2014. 219 (11): 836–844.
- Yan Y., Jiang W., Liu L., Wang X., Ding C., Tian Z., Zhou R.* Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Cell.* 2015. 160: 62–73.
- Yan Z., Yang W., Wei H., Dean M.N., Standaert D.G., Cutter G.R., Benveniste E.N., Qin H.* Dysregulation of the Adaptive Immune System in Patients With Early-Stage Parkinson Disease. *Neurol.*

- Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2021. 8 (5): e1036.
- Qu Y., Li J., Qin Q., Wang D., Zhao J., An K., Mao Z., Min Z., Xiong Y., Li J., Xue Z. A systematic review and meta-analysis of inflammatory biomarkers in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2023. 9 (1): 18.
- Yang J., Ran M., Li H., Lin Y., Ma K., Yang Y., Fu X., Yang S. New insight into neurological degeneration: Inflammatory cytokines and blood-brain barrier. Front. Mol. Neurosci. 2022. 15: 1013933.
- Yu S.Y., Zuo L.J., Wang F., Chen Z.J., Hu Y., Wang Y.J., Wang X.M., Zhang W. Potential biomarkers relating pathological proteins, neuroinflammatory factors and free radicals in PD patients with cognitive impairment: a cross-sectional study. BMC Neurol. 2014. 14: 113.
- Zhang S., Sun C., Zhang L., Cen L., Mo M., Liu Z., Huang W., Zhu F., Kang P., Chen Z., Yi L., Xu P. Clinical analysis of subpopulation of peripheral T and B lymphocytes in Chinese Parkinson's disease patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014. 94 (47): 3726–3730.
- Zhu J., Yamane H., Paul W.E. Differentiation of effector CD4 T cell populations. Annu Rev. Immunol. 2010. 28: 445.

NEUROINFLAMMATION AND IMMUNE DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

G. V. Idova^{a, #}, E. L. Alperina^a, and S. Ya. Zhanaeva^a

^a*Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

[#]*e-mail: galina-idova@mail.ru*

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disorder, characterized by dopaminergic neuronal loss, aggregation of alpha-synuclein and severe motor impairments. This review summarizes current data on the key role of neuroinflammation and immune dysfunction in neurodegeneration and disease development. We examine clinical and experimental evidence for microglia activation, participation of Toll-like receptors in this process, a wide range of chemokines and pro- and anti-inflammatory cytokines in the course of the disease. Emphasis is also made on the impact of the innate and adaptive immune responses in the mechanisms of systemic inflammation both in the brain and in the periphery. The involvement of brain-infiltrating immune cells and their subpopulations in the process of neuroinflammation and neurodegeneration, changes in the composition and phenotype of peripheral immune cells and their functional characteristics are discussed. Analysis of immune cell subsets and their ratios reveals subtle PD-specific changes in cellular populations that can be used as reliable biomarkers for diagnosis, prognosis of the disease course, and development of new approaches for anti-inflammatory and targeted therapies in PD.

Keywords: Parkinson's disease, dopamine, Toll-like receptors, chemokines, pro- and anti-inflammatory cytokines, monocytes, subpopulations of T- and B-cells