



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

12 (74) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (74)

2024

ноябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.858-008.6+ 612.397

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Бафоева Зарина Бахтиёр қизи <https://orcid.org/0009-0007-7495-9627>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

В обзоре анализируются иммунологические нарушения при болезни Паркинсона (БП). Представлены данные о нейровоспалении, которое связано с дегенерацией клеток в substantia nigra среднего мозга и вовлекает клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Проанализированы уровни цитокинов в головном мозге, спинномозговой жидкости и периферической крови. Также обсуждается связь между нейровоспалением и дисфункцией нейронов. Представлены данные об иммунологических нарушениях при БП у человека и в животных моделях заболевания; обсуждаются характеристики модели БП; роль гематоэнцефалического барьера при БП; роль гематоэнцефалического барьера при БП; роль гематоэнцефалического барьера при БП. Представлены данные о нарушении гематоэнцефалического барьера и доказательства аутоиммунного воспаления при этом заболевании. Обсуждаются доклинические маркеры БП, включая иммунологические маркеры, такие как цитокины, антигены HLA-DR, антигены HLA-DQ и аутоантитела; разработка алгоритмов досимптоматической диагностики, профилактики и лечения на досимптоматической стадии БП может остановить или задержать гибель клеток нейронов.

Ключевые слова: аутоиммунное воспаление, цитокины, лимфоциты, гематоэнцефалический барьер, болезнь Паркинсона.

IMMUNO-INFLAMMATORY ASPECTS OF PARKINSON'S DISEASE

Bafoeva Zarina Bakhtiyor kizi <https://orcid.org/0009-0007-7495-9627>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi.
1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

The review analyzes immunological disorders in Parkinson's disease (PD). Data on neuroinflammation, which is associated with cell degeneration in the substantia nigra of the midbrain and involves cells of innate and adaptive immunity, are presented. The levels of cytokines in the brain, cerebrospinal fluid and peripheral blood were analyzed. The relationship between neuroinflammation and neuron dysfunction is also discussed. Data on immunological disorders in PD in humans and in animal models of the disease are presented; the characteristics of the PD model are discussed; the role of the blood-brain barrier in PD; the role of the blood-brain barrier in PD; the role of the blood-brain barrier in PD. The data on the violation of the blood-brain barrier and evidence of autoimmune inflammation in this disease are presented. Preclinical markers of PD are discussed, including immunological markers such as cytokines, HLA-DR antigens, HLA-DQ antigens and autoantibodies; the development of algorithms for pre-symptomatic diagnosis, prevention and treatment at the pre-symptomatic stage of PD can stop or delay the death of neuronal cells.

Key words: autoimmune inflammation, cytokines, lymphocytes, blood-brain barrier, Parkinson's disease.

Актуальность

Болезнь Паркинсона (БП) - социально значимое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, уступающее по распространенности только болезни Альцгеймера [1-3], характеризующееся прогрессирующей потерей дофаминергических (ДА-ергических) нейронов мозга, что приводит в первую очередь к нарушению двигательной функции (движения), включая тремор покоя, двигательную слабость, ригидность мышц, постуральные нарушения. БП также сопровождается другими нарушениями, такими как вегетативные, когнитивные и поведенческие расстройства [5]. Эти нарушения могут проявляться уже на самых ранних стадиях БП [5].

В зависимости от этиологии выделяют первичный (идиопатический) паркинсонизм (БП), вторичный (симптоматический) паркинсонизм и паркинсонизм при других нейродегенеративных заболеваниях [3]. На долю первичного паркинсонизма приходится 70—80% всех случаев паркинсонизма. При БП выделяют семейную и спорадическую формы болезни. Семейной формой страдают, по разным данным, от 10 до 30% больных, спорадической — от 70 до 90% больных [13].

С патоанатомической точки зрения БП характеризуется накоплением белковых агрегатов, включая α -синуклеин (α S), убиквитин и нейрофиламентные белки, в цитоплазме нейронов (так называемые тельца Леви) [8]. [6, 8]. Считается, что геномные, эпигенетические и связанные с факторами окружающей среды патогенные механизмы приводят к конформационным изменениям и отложению ключевых белков из-за нарушений в убиквитин-протеасомной системе, нарушению дифференцировки ДА-ергических нейронов, дисрегуляции функции митохондрий и окислительного стресса, а также нарушению нормальной синаптической функции [9]; этиология и патогенез БП до конца не изучены [10]. В данном обзоре мы сосредоточились на иммунологических аспектах БП. α S Одну из главных ролей в патогенезе БП играет белок α S, который в основном присутствует в пресинаптических терминалях [8, 11, 13]. Точная физиологическая функция этого белка до сих пор неизвестна [8]. Считается, что в нормальных условиях α S участвует в регуляции процессов везикулярного транспорта и ДА-ергической передачи в поддержании пула дофамина в пресинаптических везикулах [8, 15]. α S влияет на синтез дофамина, являясь ингибитором тирозингидроксилазы. α S - классический морфологический маркер БП. Он является основным компонентом телец Леви и нейритов. Роль α S в активации воспалительных процессов в центральной нервной системе (ЦНС) была изучена на экспериментальных моделях: у трансгенных животных, сверхэкспрессирующих α S, и у трансгенного человека, экспрессирующего α S, было показано, что микроглия постоянно находится в активированном состоянии [14, 15]. Механизмом, запускающим активацию макрофагов и глии, может быть сверхэкспрессия α S и появление aberrантных форм этого белка с повышенной агрегационной способностью, особенно нитроформ. Агрегаты α S вызывают синтез реактивных форм кислорода (ROS) и оксида азота (NO) у мышей и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) у человека [16]. Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что они вызывают активацию iNOS и тем самым способствуют образованию нитропроизводных α S. Сверхэкспрессия α S в substantia nigra мышей в результате вирусной инфекции или генетических манипуляций активирует микроглию и убивает тирозингидроксилаза-положительные нейроны. Экспрессия α S под контролем промотора Thy1 приводит к активации глиальной системы в стриатальной области мышей в возрасте одного месяца и через 4-5 месяцев. Изменения распространяются на ЦС и сохраняются еще в течение 14 месяцев. Таким образом, образование aberrантного α S может вызывать нейровоспаление.

По мере изучения патогенеза БП накапливаются данные о том, что дегенерация клеток КС мозга может быть связана с воспалением, в котором участвуют клетки врожденного и адаптивного иммунитета [19, 20]. Глиальные клетки играют важную роль в развитии иммунных реакций в ЦНС [21]. Уже давно было высказано предположение, что нейродегенеративные заболевания обусловлены сочетанием хронического нейровоспаления и патологического старения, так называемого воспаления [22-25], которое может играть пусковую роль в механизмах развития нейродегенеративных заболеваний [26, 27], в том числе БП [22]. Низкоуровневые хронические воспалительные состояния характеризуются дисбалансом между воспалительными и противовоспалительными механизмами и являются частью сложного адаптивного механизма, имеющего первичную природу [25]. Напротив, существует противовоспалительное состояние. Это состояние встречается у долгожителей и ассоциируется

со «здоровым» старением [25]. Отсутствие адекватного противовоспалительного ответа может способствовать развитию воспаления, которое распространяется как на местном (т.е. межклеточном), так и на системном (например, через экзосомы и другие молекулы, присутствующие в крови) уровне [22]. Именно микроглия играет важную роль в развитии БП. Считается, что патологическая активация микроглии на ранних стадиях заболевания приводит к микроглиальной дистрофии. Микроглия становится дисфункциональной и не способна выполнять свою физиологическую роль по очистке нейротоксических агрегатов, и процесс нейродегенерации продолжается как описал Ф. Бланини [28], существует ограниченное количество биологических механизмов, которые могут способствовать процессу гибели клеток в nigrostriatной системе. К этим механизмам относятся повреждение митохондрий и нейровоспаление. Первый механизм приводит к увеличению выработки АФК, окислительному повреждению и нарушению агрегации белков [28]. В дополнение к другому механизму, а возможно, и в сочетании с ним, действует нейровоспаление [28]. Нейровоспаление все чаще признается в качестве этиологии БП [28]. Многочисленные исследования различных авторов выявили активированное состояние микроглии и астроцитов при БП, которое включает синтез ряда цитокинов (TNF, IL-1 β , IL-6, IFN γ), АФК, ферментов (Никотинамид аденин динуклеотид фосфат-N-оксидаза (NADPH-), циклооксидаза (NADPH-), циклооксидаза (NADPH оксидаза), циклооксигеназа-1, -2 и iNOS) с активацией циклооксигеназы-1 и -2. Накопление белков системы комплемента вблизи левосторонних внеклеточных тел позволяет предположить, что белки системы комплемента участвуют в активации иммунных клеток [32]. В спинномозговой жидкости (СМЖ) пациентов с БП было обнаружено повышенное количество цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-4, TNF, TGF α); у пациентов с БП в спинномозговой жидкости (СМЖ) пациентов с БП; в сыворотке крови пациентов с БП было повышено содержание IL-1 β , IL-6 и TNF α и снижено содержание IL-1RA. По данным одного проспективного исследования, повышение уровня IL-6 в крови связано с повышенным риском развития БП у мужчин.

Показатели, характеризующие клиническое разнообразие БП (тяжесть заболевания, фенотип, когнитивные нарушения, наличие тревоги и депрессии), были связаны с уровнем IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10 и TNF α в ЦСЖ и сыворотке крови. Быстрое прогрессирование БП было связано с повышением TNF α в ЦСЖ и IL-1 β в сыворотке крови, а низкий уровень IL-6 ассоциировался с большей продолжительностью БП. Тревога, депрессия, отсутствие тремора и позднее начало БП были связаны с высоким уровнем IL-10 в сыворотке крови. У пациентов с БП с умеренными когнитивными нарушениями уровень TNF α в сыворотке крови был ниже, чем в контрольной группе [34], а сывороточные уровни IL-1 β , IL-6 и IL-10 коррелировали с уровнями в спинномозговой жидкости. В настоящее время ученые склонны рассматривать воспалительные процессы в ЦСЖ как причину, а не следствие развития БП. Большую роль в этом сыграли экспериментальные данные, поскольку клинический материал доступен только на поздних стадиях заболевания и собирается посмертно: модели, в которых при БП вводят липополисахарид (ЛПС) или изменяют экспрессию α C, позволяют изучить влияние активированных глиальных клеток на состояние нейронов. Напротив, модели, в которых вводятся нейротоксины, дают информацию о том, как повреждение нейронов активирует воспалительные процессы [39, 40].

У животных с 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП) - индуцированной БП - гибели нейронов предшествует активация глиальной системы, синтез цитокинов, экспрессия молекул адгезии эндотелиальными клетками и миграция Т-лимфоцитов в ткань мозга [39]. Дексаметазон в этой модели оказался противовоспалительным препаратом, способным предотвратить гибель DA-активированных нейронов [39, 40]. Другие противовоспалительные препараты также были эффективны у животных с повреждением нейронов, вызванным МФТП и 6-гидроксидофамином (6-HDA) [41]. Что касается МФТП, то при использовании 6-HDA в качестве токсина было показано повышение уровня воспалительных цитокинов, и активация микроглии. В этих условиях миноциклин и ингибиторы циклооксигеназы-2, блокирующие микроглиальную активацию, показали нейропротекторный эффект [43, 44].

Бактериальные эндотоксины действуют путем связывания с Toll-подобными рецепторами (TLR4) для ЛПС, тем самым непосредственно активируя глиальные клетки [45]. У экспериментальных животных введение ЛПС в область ЦС быстро (за 7 дней) снижает количество ПДР в стриатуме и тирозингидроксилаза-позитивных нейронов в ЦС, и эти изменения сохраняются в течение 1 года [38, 45]. Инъекция низких доз ЛПС в область ЦС крыс в течение 2 недель сначала активирует микроглию, а затем убивает DA-активированные нейроны [38, 45]. Эксперименты, проведенные в объединенных культурах глии и нейронов, подтвердили, что повреждение нейронов может быть индуцировано активированной глией [46]; было показано, что TLR4-опосредованная активация кондиционирующей

жидкости микроглиальных клеток вызывает гибель ДА-активированных нейронов *in vitro* [47]. Таким образом, воспаление, сопровождающееся выработкой цитокинов и других повреждающих веществ, может напрямую приводить к гибели нейронов. Следует отметить, что ДА-активированные нейроны в среднем мозге весьма чувствительны к токсическому действию TNF и IFN γ [48, 49]. Очевидно, что связь между воспалением и дисфункцией нейронов носит двоякий характер. Нейровоспаление приводит к гибели нейронов, что сопровождается высвобождением внутриклеточных белков и вызывает ответную реакцию со стороны клеток врожденного иммунитета, которая, в свою очередь, способствует развитию адаптивных иммунных реакций и избирательному повреждению нейронов.

БП развивается десятилетиями; к моменту появления первых клинических симптомов БП уже утрачено более 50 % тел нейронов ДА. Поэтому важно выявить заболевание, когда клинические симптомы еще отсутствуют. Необходимо искать доклинические признаки, которые являются маркерами заболевания. Иммунологи также ищут уникальные иммунологические маркеры. Определенную роль играют цитокины с различным содержанием в ЦСЖ и сыворотке крови, антигены МНС II класса с повышенной экспрессией в моноцитах крови и ЦСЖ, то есть HLA-DR и HLA-DQ, а также аутоантитела. При БП выявляются изменения в содержании популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови. Это также служит прогностическим признаком: как описано в прекрасной монографии по нейродегенеративным заболеваниям под редакцией М.В. Угрюмова [10], можно надеяться, что установление бессимптомной диагностики БП, профилактика и лечение в бессимптомной стадии приведут к остановке или замедлению гибели нервных клеток [11].

Заключение

Имеется нарушение гематоэнцефалического барьера и доказательства аутоиммунного воспаления при этом заболевании. Необходимо глубоко необходимо изучения доклинические маркеры БП, включая иммунологические маркеры, такие как цитокины, антигены HLA-DR, антигены HLA-DQ и аутоантитела; разработка алгоритмов досимптоматической диагностики, профилактики и лечения на досимптоматической стадии БП может остановить или задержать гибель клеток нейронов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2015.
2. Levin OS, Fedorova NV. Bolezn' Parkinsona. 5 ed. M.: MEDpress-inform; 2015. (In Russ.).
3. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015;386(9996):896-912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
4. Гехт А.Б., Попов Г.Р., Гудкова А.А., Коршунова Е.С., Болдырева Е.А., Гусев Е.И. Болезнь Паркинсона: клиника, диагностика и лечение. В кн.: Нейродегенеративные заболевания человека: от генома до целостного организма. Под ред. Угрюмова М.В. М.: Научный мир; 2014. Hecht AB, Popov GR, Gudkov AA, Korshunova ES, Boldyreva EA, Gusev EI. Parkinson's Disease: clinical features, diagnosis and treatment. In: Ugrumov M.V., eds. Neurodegenerative diseases: from genome to the whole organism. M.: Scientific World; 2014. (In Russ.).
5. Papagno C, Trojano L. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments. Neurol Sci. 2018;39(2):215-223. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3154-8>
6. Trojano L, Papagno C. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. II: behavioral disorders. Neurol Sci. 2018;39(1):53-61. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3155-7>
7. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alphaSynuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(11):6469-6473. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.6469>
8. Jellinger KA. Morphological substrates of parkinsonism with and without dementia: a retrospective clinico-pathological study. //J Neural Transm Suppl. 2007;72:91-104.
9. Пчелина С.Н., Емельянов А.К. Альфа-синуклеин как биомаркер болезни Паркинсона. В кн.: Нейродегенеративные заболевания человека: от генома до целостного организма. Под ред. Угрюмова М.В. М.: Научный мир; 2014.
10. Pchelina SN, Emelyanov AK. Alpha-synuclein as a biomarker of Parkinson's disease. In: Ugrumov M.V., eds. Neurodegenerative diseases: from genome to the whole organism. M.: Scientific World; 2014. (In Russ.).
11. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. Int J Mol Sci. 2017;18(3). pii: E551. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>

Поступила 20.11.2024

