

УДК 616-092

## **Аутоантитела к белку $\alpha$ -синуклеину и его амилоидогенным агрегатам в гуморальных механизмах иммунитета при болезни Паркинсона и экспериментальном моделировании**

Грудень М.А.<sup>1</sup>, Sewell R.D.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К.Анохина».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Cardiff School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,

Cardiff University, Cardiff CF10 3NB, UK Cardiff, UK

*Рассогласование упорядоченной работы физиологических систем с внешней средой способно приводить к адапционно-приспособительным нарушениям посредством стойких дизрегуляторных каскадов. В работе показано, что в случае болезни Паркинсона (БП) развивается иммунно-воспалительно-амилоидный каскад, который меняет конфигурацию функциональных систем у здорового организма. Увеличение числа пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, в частности БП, ставит задачу разработки новых диагностических технологий и методов направленной защиты клеток мозга от дегенерации и гибели, например, нейроиммунопротективного характера. Рассматриваются вопросы, связанные с исследованиями о том, что нарушение конформации белка  $\alpha$ -синуклеина – биомаркера БП с последующим депонированием в тканях белковых агрегатов является одной из основных причин развития нейродегенеративного процесса при БП. В основе развития нейропатологии при БП лежат комплексные процессы, основными молекулярными механизмами которых являются: формирование токсичных амилоидогенных форм  $\alpha$ -синуклеина, воспаление и аутоиммунные реакции к активным мозговым факторам, а также эндокринные нарушения. Показано, что промежуточные формы белковых агрегатов (олигомеры) индуцируют гибель нервных и глиальных клеток по типу апоптоза. В связи с этим, одним из актуальных направлений является изучение механизмов иммунологической защиты мозга от токсических олигомерных белковых форм. Использованы методы АСМ, меченые специфическими красителями для характеристики амилоидогенных белков и их агрегатов. Уровень антител против изучаемых антигенов в сыворотке крови пациентов с БП анализировали методом ELISA. Проведены исследования динамики продукции аутоантител к морфологически охарактеризованным олигомерными фибриллярным формам  $\alpha$ -синуклеина, инсулина как маркеру эндокринной системы, нейротрофическому фактору S100b, нейромедиатору дофамину. Выявлены специфические взаимосвязи между различными конформационными формами биомолекул, продукцией аутоантител к ним и развитием нейродегенерации. Рассмотренные в работе результаты позволяют определить роль иммунной системы в механизмах защиты клеток мозга от повреждения и гибели при начальной и прогрессирующей БП нейродегенерации, а также использовать полученные данные при разработке целенаправленной нейроиммунопротекции при лечении заболеваний, связанных с нарушением сворачивания белков.*

**Ключевые слова:** нейроиммунные взаимодействия; антитела;  $\alpha$ -синуклеин; олигомеры; фибриллы; дофамин; белок S100b; болезнь Паркинсона; экспериментальное моделирование.

**Для цитирования:** Грудень М.А., Sewell R.D.E. Аутоантитела к белку  $\alpha$ -синуклеину, его амилоидогенным агрегатам в гуморальных механизмах иммунитета при болезни Паркинсона и экспериментальном моделировании. *Патогенез*. 2022; 20(3): 18-23.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.03.18-23

**Для корреспонденции:** Грудень Марина Алексеевна, e-mail: mgruden@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 07.09.2022

## **Autoantibodies to $\alpha$ -synuclein protein and its amyloidogenic aggregates in humoral mechanisms of immunity in Parkinson's disease and experimental modeling**

Gruden M.A.<sup>1</sup>, Sewell R.D.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Cardiff School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences,

Cardiff University, Cardiff CF10 3NB, UK

*A mismatch of the self-regulated operation of physiological systems with the external environment may lead to maladaptive disorders through persistently dysregulated cascades. We maintain that in the case of Parkinson's disease (PD), an immune-inflammatory-amyloid cascade develops, which changes the configuration of functional systems in the healthy body. The increasing incidence of neurodegenerative diseases, in particular PD, poses a challenge for developing new diagnostic technologies and*

methods for the targeted protection of brain cells from degeneration and death, (for example, by means of neuroimmunoprotective mechanisms). We have focused on disruption of the conformation of  $\alpha$ -synuclein protein, a biomarker of PD, with the subsequent deposition of its protein aggregates in tissues, as one of the key reasons for the development of neurodegeneration in PD. The onset of PD neuropathology is based on complex processes, the main molecular mechanisms of which are: the formation of toxic amyloidogenic forms of  $\alpha$ -synuclein, inflammation and autoimmune reactions to active brain factors, as well as endocrine disorders. It has been shown that intermediate forms of protein aggregates (oligomers) induce the death of both nerve and glial cells by apoptosis. In this regard, an area of topical investigation is the study of immunological protection of the brain from toxic oligomeric protein species. Thus, methods utilizing atomic force microscopy and labeling with specific dyes have been employed to characterize amyloidogenic proteins and their aggregates. In addition, the level of antibodies in the blood serum of patients with PD has been analyzed by ELISA. The dynamics of autoantibody production to morphologically characterized oligomeric fibrillar forms of  $\alpha$ -synuclein, along with insulin as a marker of the endocrine system, neurotrophic factor S100b, and the neurotransmitter dopamine have all been examined. It has been disclosed that there are specific interrelationships between different conformational forms of these biomolecules, production of autoantibodies to them, and the development of neurodegeneration. Such findings raise the possibility of determining the role of the immune system in mechanisms of brain cell protection against damage and death during initial and progressive stages of PD neurodegeneration. It is also conceivable that this type of data will be beneficial in the development of targeted neuroimmunoprotection for the treatment of diseases associated with impaired protein folding.

**Key words:** neuroimmune interactions; antibodies;  $\alpha$ -synuclein; oligomers; fibrils; dopamine; S100b protein; Parkinson's disease; experimental modeling

**For citation:** Gruden M.A., Sewell R.D.E. [Autoantibodies to  $\alpha$ -synuclein protein and its amyloidogenic aggregates in humoral mechanisms of immunity in Parkinson's disease and experimental modeling]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(3): 18-23. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.03.18-23

**For correspondence:** Gruden Marina Alekseevna, e-mail: mgruden@mail.ru

**Funding:** The study had no sponsorship

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 07.09.2022

Исследования, связанные с изучением новых патогенетических механизмов нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Паркинсона (БП) являются актуальными в настоящее время в связи с широкой распространенностью данных патологий. БП – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся тремором, мышечной ригидностью и нарушением походки и охватывающее 6,1 млн населения по всему миру [1, 2]. У пациентов с БП отмечается прогрессирующая потеря дофаминергических нейронов в *Pars compacta* черной субстанции мозга (ЧС) [3]. Основным патологическим признаком БП является гиперпродукция нейронального белка альфа-синуклеина ( $\alpha$ -син), образование и наличие отложений его агрегатов во внутриклеточных включениях, известных как тельца Леви [4]. Занимая центральное место в развитии БП  $\alpha$ -син представляет собой небольшой 14 кДа (140 аминокислот) сильно заряженный пресинаптический белок [5]. При этом, в норме нативную конформацию  $\alpha$ -син в клетках представляют свернутые растворимые тетрамеры белка [6]. Показана роль нативного  $\alpha$ -син в транспортровке пресинаптических пузырьков, хотя точный механизм данного процесса неизвестен [7]. Обнаружено, что  $\alpha$ -син обладает склонностью к агрегации с образованием токсических олигомеров и фибрилл с различной морфологией [8, 9]. Современные исследования отмечают прионоподобную способность агрегированного  $\alpha$ -син вызывать распространяющуюся патологию [10, 11]. В настоящее время исследования молекулярно-клеточных механизмов действия и роли различных форм нейронального белка  $\alpha$ -син в развитии нейродегенеративных заболеваний вызывают возрастающий междисциплинарный интерес [12].

Хотя нарушения сворачивания белка  $\alpha$ -син, образование накопление аномальных амилоидогенных форм  $\alpha$ -син является пусковым механизмом для развития БП, но полученные недавно данные свидетельствуют об ассоциации данного процесса с воспалением [13]. Как доказательства этого факта установлено, что при БП идет активация компонентов каскада классического или запускаемого антителами комплемента [14], что предполагает включение гуморально-опосредованных механизмов в патологический процесс при БП [15]. Обнаружено, что компоненты как врожденной, так и приобретенной (адаптивной) иммунной системы активируются при БП, что было доказано и на животных моделях БП. Высказывается суждение, что специфическое взаимодействие между врожденными и приобретенными иммунными компонентами модифицирует патологический процесс [16]. При этом, реактивность иммунной системы с направленностью к элиминации накопления токсических амилоидогенных олигомеров и фибрилл  $\alpha$ -син изучена недостаточно. Особенности активности иммунной системы при БП в условиях нарушенного метаболизма  $\alpha$ -син выявлены на исследовании посмертных образцов мозга пациентов с БП, на которых рядом с дегенерирующими нейронами в черной субстанции обнаружены CD8 Т-лимфоциты [17]. Кроме того, была обнаружена активация микроглии около дегенерирующих нейронов ЧС с продуцированием главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR) [18, 19]. Также на животных моделях БП показано что гуморальные иммунные механизмы могут запускать повреждение нейронов, опосредованное микроглией [20]. Чтобы проанализировать возможность того, что гуморальный иммунитет может играть роль в иницировании

или регулировании воспаления при БП. Орг С.Ф. и соав. [21] проанализировали связь между дегенерацией дофаминергических нейронов в ЧС и уровнем гуморальных иммунных маркеров в посмертной ткани головного мозга у пациентов с идиопатической или генетической формами БП по сравнению с лицами из контрольной группы. Было выявлено значительное количество IgG<sup>+</sup>, но не IgM-позитивных дофаминергических нейронов с локализацией молекул IgG<sup>+</sup> на поверхности клеток и колокализацией с  $\alpha$ -син. При этом, была выявлена отрицательная корреляция количества IgG<sup>+</sup> нейронов и погибающих нейронов в ЧС и положительная корреляция их количества с числом активированных микроглиальных клеток. Интересен факт экспрессии активированной микроглией высокоаффинных рецепторов IgG (Fc RI) как при идиопатических, так и при генетических формах БП. Эти данные предполагают в совокупности, что активация микроглии может быть вызвана нейрональным IgG. Возможное последствие начальной активации микроглии в пораженных участках головного мозга при БП связано с пермеабиллизацией гематоэнцефалического барьера, что приводит к инфильтрации в пораженные области В- и/или Т-лимфоцитов и, как полагают, составляют критический этап в развитии аутоиммунных реакций [22].

Гуморально-опосредованные механизмы патологического процесса при БП включают в себя не только изменения активности комплемента, цитокиновой сети, белков воспаления, но также и синтез аутоантител к различным факторам. Нет сомнений в том, что провоспалительные иммуно-опосредованные механизмы играют ключевую роль в патогенности и прогрессировании БП [23]. Роль аутоиммунных реакций против  $\alpha$ -син, а также его олигомерных и фибриллярных структур, образующихся в результате нарушения сворачивания нативного белка в провоспалительно-амилоид-нейроиммунном каскаде при прогрессировании воспаления и нейродегенеративного процесса при БП изучена недостаточно.

Нами была обнаружена вовлеченность мономерного  $\alpha$ -син и его токсических амилоидогенных олигомеров и фибрилл в индукции иммунного ответа на них у пациентов с БП на «ранних» и «прогрессирующих» стадиях заболевания. Титры аутоантител к мономерному  $\alpha$ -син и его олигомерам и фибриллам измеряли в сыворотке крови пациентов на различных стадиях БП и у условно здоровых лиц сопоставимого возраста с помощью твердофазного ИФА. Отмечалось значительное (более чем в 10 раз,  $p < 0,05$ ) увеличение аутоиммунной реактивности по отношению к мономерам  $\alpha$ -син в сыворотке крови у пациентов, страдающих БП в течение 5 лет от момента диагностирования заболевания, при этом было документировано, что титры аутоантител к олигомерным видам  $\alpha$ -син у данных пациентов также были в 4 раза выше контрольного уровня, то есть у лиц сопоставимого возраста без неврологической патологии. У БП пациентов с прогрессирующим патологическим процессом обнаружено снижение уровня антител в сы-

воротке крови к мономерному  $\alpha$ -син в 8 раз – по сравнению с пациентами, манифестирующими заболевание не более 5 лет, а титры аутоантител к олигомерам  $\alpha$ -син у данных больных снижались до уровня контрольных значений у здоровых лиц того же возраста. Показано, что менее чем у 20% пациентов с пяти- и десятилетними периодами заболевания БП наблюдается удвоение значений титра аутоантител фибриллярного  $\alpha$ -син по сравнению с контролем и уровень аутоантител на эти белковые агрегаты был низко стабильным на всем периоде наблюдения. Это указывает на потенциальную защитную роль аутоиммунитета в поддержании гомеостаза организма и выведении видов белков, дисбаланс метаболизма которых может привести к сборке амилоида [24].

Имеются данные о том, что объединенные IgG от пациентов с БП и контрольной группы также взаимодействовали с амилоидными фибриллами A $\beta$  (1-40) и куриным лизоцимом, однако последние распознавались с меньшей аффинностью. Это свидетельствует о том, что IgG связываются с общим конформационным эпитопом амилоида, демонстрируя более высокую специфичность в отношении различных видов амилоида человека, связанных с нейродегенерацией [25]. Кроме того, показано, что пациенты с БП демонстрируют на начальных стадиях патологии генерализованный аутоиммунный ответ как к нейротрофическому фактору S100b, так и дофамину одновременно с продукцией аутоантител к самому  $\alpha$ -син и его амилоидогенным производным. Интересными являются факты, обнаруженные нами при изучении иммунных реакций у пациентов с прогрессирующей БП. Наряду с антителами к  $\alpha$ -син выявлены аутоантитела против инсулина и его амилоидогенных структур в сыворотке крови пациентов с БП, что свидетельствует о нарушении целостности нейроиммунноэндокринной регуляции при данной патологии [26]. При этом, аутоиммунные ответы против  $\alpha$ -син коррелируют с воспалительными реакциями и окислительным стрессом [27]. Кроме того, в других исследованиях также было обнаружено наличие аутоантител против всех трех типов синуклеинов (альфа, бета и гамма-синуклеины) в сыворотке периферической крови у 65% больных БП [28].

Вопрос о функциональном значении аутоантител против ассоциированных с заболеванием нейрональных белков остается открытым. Было продемонстрировано, что очищенная фракция IgG из сыворотки больных БП вызывает гибель дофаминергических нейронов *in vivo* после стереотаксической инъекции в ЧС экспериментальных животных [21, 29]. В настоящее время только можно предположить, что независимо от того, являются ли аутоантитела против синуклеинов нейротоксичными или, напротив, обладают нейропротекторным действием их разнонаправленное влияние связано с работой иммунной сети, включающей синтез вторичных антиидиотипических аутоантител.

Разработка модели БП на трансгенных мышах даёт ещё доказательство необходимости дальнейших исследе-

дований данной патологии [30]. Использование животных моделей БП позволяет расширить представления о роли аутоантител против  $\alpha$ -син и его токсических амилоидогенных структур — олигомеров и фибрилл, а также специфичности гетерохронии их продукции. Нами было показано на разработанной модели стареющих мышей C57BL6, что при доставке агрегатов  $\alpha$ -син в головной мозг с помощью назального вектора [31] наблюдается специфическая индукция синтеза аутоантител к различным формам  $\alpha$ -син. Так, в работе интраназально вводили в течение 14 дней разные препараты  $\alpha$ -син. Одной группе 12-месячных мышей интраназально администрировали полученные *in vitro*  $\alpha$ -син олигомеры, другой — композиционную смесь  $\alpha$ -син олигомеров с  $\alpha$ -син фибриллами. Обнаружено, что по сравнению с контролем в сыворотке крови животных, получивших  $\alpha$ -син олигомеры, присутствовали повышенные в 3–4 раза аутоантитела к мономеру  $\alpha$ -син. При этом, уровень аутоантител к самим олигомерам и фибриллам был сопоставим с контрольным уровнем. В случае введения смеси  $\alpha$ -син олигомеров с  $\alpha$ -син фибриллами у животных наблюдали повышенный по сравнению с контролем уровень аутоантител против  $\alpha$ -син олигомеров, превышающий его в 3,5 раза. Интересный факт обнаружен авторами в описываемой группе животных. В сыворотке мышей, получавших хронически интраназально композиционную смесь двух различных  $\alpha$ -син агрегатов, детектировали высокий уровень аутоантител к  $\alpha$ -син фибриллам, превышающий контрольный в 10 раз. Такая палитра выявляемых аутоантител против мономерного  $\alpha$ -син и его агрегатов свидетельствует о гетерогенной их продукции в условиях введения амилоидных структур, что вероятно и происходит при развитии БП [31].

Анализ полученных экспериментальных данных еще раз подчеркивает вовлеченность нейроиммунных взаимодействий при развитии нейродегенеративного процесса при БП. При этом гуморальный иммунитет в лице медиаторов-аутоантител является активным участником патологического процесса, решая двойную задачу — от протекции против токсических амилоидогенных форм  $\alpha$ -син до регуляции создающейся в этих условиях функциональной системы.

По мнению П.К. Анохина целостный организм не является простой суммой физиологических систем (ФС) и органов. С позиций нормальной и патологической физиологии и кибернетики он является многоуровневой самоуправляемой системой [32]. Постоянное уравнивание организма со средой требует непрерывной перенастройки связей между функциональными системами [33]. Рассогласование упорядоченной работы физиологических систем с внешней средой способно приводить к адаптационно-приспособительным нарушениям посредством стойких дизрегуляторных каскадов. В случае БП это конкретно иммунно-воспалительно-амилоидный каскад, который образуется в случае инициации нарушений сворачивания биомаркера БП —  $\alpha$ -син, и его запуска. Данные феномены, описан-

ные Г.Н. Крыжановским, обозначаются как дизрегуляторная патология и являются следствием длительно существующей активности патологических ФС, способные впоследствии формировать нозологические характеристики болезни [34]. Вместе с тем, развитию дизрегуляторной патологии предшествует ряд изменений функций организма — дизрегуляция, которая, по определению Г.Н. Крыжановского, является неспецифическим ответом организма как реакция на персистирующие разнообразные неблагоприятных факторов. Будущие исследования, направленные на уточнение роли аутоантител к различным формам  $\alpha$ -син [25, 35], следует направить на изучение их функций и оценку их диагностического потенциала, а также и возможность применения для иммунотерапии БП.

### Список литературы

1. Bloem B.R., Okun M.S., Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021; 397(10291): 2284–2303. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X
2. Reich S.G., Savitt J.M. Parkinson's Disease. *Med. Clin. North Am.* 2019; 103(2): 337–350. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.014
3. Hornykiewicz O., Kish S.J. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1987; 45: 19–34.
4. Spillantini M.G., Crowther R.A., Jakes R., Hasegawa M., Goedert M. Alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95: 6469–6473. DOI: 10.1073/pnas.95.11.6469
5. Burré J., Sharma M., Südhof T.C. Cell Biology and Pathophysiology of  $\alpha$ -Synuclein. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(3): a024091. DOI: 10.1101/cshperspect.a024091
6. Bartels T., Choi J.G., Selkoe D.J. Alpha-Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*. 2011; 477: 107–110. DOI: 10.1038/nature10324
7. Croisier E., Moran L.B., Dexter D.T., Pearce R.K., Graeber M.B. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra: relationship to alpha-synuclein deposition. *J. Neuroinflammation*. 2005; 2: 14. DOI: 10.1186/1742-2094-2-14
8. Uversky V.N. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. *J. Neurochem.* 2007; 103: 17–37. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04764.x
9. Alam P., Bousset L., Melki R., Otzen D.E.  $\alpha$ -synuclein oligomers and fibrils: a spectrum of species, a spectrum of toxicities. *J. Neurochem.* 2019; 150(5): 522–534. DOI: 10.1111/jnc.148087
10. Melki R. Alpha-synuclein and the prion hypothesis in Parkinson's disease. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2018; 174(9): 644–652. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.08.002
11. Jan A., Gonçalves N.P., Vaegter C.B., Jensen P.H., Ferreira N. и The Prion-Like Spreading of Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: Update on Models and Hypotheses. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(15): 8338. DOI: 10.3390/ijms22158338
12. Mehra S., Sahay S., Maji S.K. Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Proteins. Proteom.* 2019; 1867(10): 890–908. DOI: 10.1016/j.bbapap.2019.03.001
13. 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  $\alpha$ -synuclein aggregates, oxidative stress and inflammation. *Neuroimmunomodulation*. 2012; 19(6): 334–342. DOI: 10.1159/000341400
14. Ma S.X., Seo B.A., Kim D., Xiong Y., Kwon S.H., Brahmachari S., Kim S., Kam T.I., Nirujogi R.S., Kwon S.H., Dawson V.L., Dawson T.M., Pandey A., Na C.H., Ko H.S. Complement and Coagulation Cascades are Potentially Involved in Dopaminergic Neurodegeneration in  $\alpha$ -Synuclein-Based Mouse Models of Parkinson's Disease. *J. Proteome Res.* 2021; 20(7): 3428–3443. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c01002
15. 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. DOI: 10.1038/s41582-020-0344-4

16. 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. DOI: 10.1007/s00401-021-02268-5
17. 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. DOI: 10.1093/brain/awaa269
18. 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: 1285–1291. DOI: 10.1212/wnl.38.8.1285
19. Wissemann W.T., Hill-Burns E.M., Zabetian C.P., Factor S.A., Patsopoulos N., Hoggland B., Holcomb C., Donahue R.J., Thomson G., Erlich H., Payami H. Association of Parkinson disease with structural and regulatory variants in the HLA region. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93(5): 984–993. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.009
20. He Y., Le W.D., Appel S.H. Role of Fcγ receptors in nigral cell injury induced by Parkinson disease immunoglobulin injection into mouse substantia nigra. *Exp. Neurol.* 2002; 176: 322–327. DOI: 10.1006/exnr.2002.7946
21. 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: 2665–2674. DOI: 10.1093/brain/awh625
22. Racke M.K., Ratts R.B., Arredondo L., Perrin P.J., Lovett-Racke A. The role of costimulation in autoimmune demyelination. *J. Neuroimmunol.* 2000; 107: 205–215. DOI: 10.1016/s0165-5728(00)00230-7
23. Chrysoula M., Maria S., Efthimios D., Georgios H., Bogdanos D., Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation—An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Review Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22): 8421. DOI: 10.3390/ijms21228421
24. Gruden M.A., Sewell R.D.E., Yanamandra K., Davidova T.V., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Bocharova O.R., 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. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.12.001
25. Yanamandra K., Gruden M.A., Casaita V., Meskys R., Forsgren L., Morozova-Roche L.A. α-synuclein reactive antibodies as diagnostic biomarkers in blood sera of Parkinson's disease patients. *PLoS One.* 2011; 6(4): e18513. DOI: 10.1371/journal.pone.0018513
26. Wilhelm K.R., Yanamandra K., Gruden M.A., Zamotin V., Malisuskas M., Casaita V., Darinskas A., Forsgren L., Morozova-Roche L.A. Immune reactivity towards insulin, its amyloid and protein S100B in blood sera of Parkinson's disease patients. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14(3): 327–334. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01667.x
27. Gruden M.A., Yanamandra K., Kucheryanu V.G., Bocharova O.R., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A., Sewell R.D.E. Correlation between protective immunity to α-synuclein aggregates, oxidative stress and inflammation. *Neuroimmunomodulation.* 2012; 19(6): 334–342. DOI: 10.1159/000341400
28. Papachroni K.K., Ninkina N., Papapanagiotou A., Hadjigeorgiou G.M., Xiromerisiou G., Papadimitriou A., Kalofoutis A., Buchman V.L. Autoantibodies to alpha-synuclein in inherited Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2007; 101: 749–756. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04365.x
29. Chen S., Le W.D., Xie W.J., Alexianu M.E., Engelhardt J.I., Siklos L., Appel S.H. Experimental destruction of substantia nigra initiated by Parkinson disease immunoglobulins. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1075–1080. DOI: 10.1001/archneur.55.8.1075
30. Masliah E., Rockenstein E., Adame A., Alford M., Crews L., Hashimoto M., Seubert P., Lee M., Goldstein J., Chilcote T., Games D., Schenk D. Effects of alpha-synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron.* 2005; 46: 857–868. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.05.010
31. Gruden M.A., Davidova T.V., Yanamandra K., Kucheryanu V.G., Morozova-Roche L.A., Sherstnev V.V., Sewell R.D.E. Nasal inoculation with α-synuclein aggregates evokes rigidity, locomotor deficits and immunity to such misfolded species as well as dopamine. *Behav. Brain Res.* 2013; 243: 205–212. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.01.011
32. Анохин П.К. *Принципы системной организации функций.* М.: Наука, 1973. 315 с.
33. Анохин П.К. *Принципальные вопросы общей теории функциональной системы.* В кн.: *Принципы системной организации функций.* М.: Наука, 1973: 5–61.
34. Акмаев И.Г., Александрин В.В., Александров П.Н., Анохина И.П., Ашмарин И.П., Бабаева А.Г., Владимиров Ю.А., Воложин А.И., Ганнушкина И.В., Глебов Р.Н., Гольдберг Е.Д., Давыдова Т.В., Данилова Р.А., Долгих В.Т., Дыгай А.М., Евсеев В.А., Иванов В.И., Карабан И.Н., Карпова М.Н., Клименко Е.Д., Комаров Ф.И., Константинова Л.М., Крупина Н.А., Кукушкин М.Л., Кучеряну В.Г., Левина Л.Я., Лескова Г.Ф., Литвицкий П.Ф., Лукьянова Л.Д., Магаева С.В., Миковская О.И., Мороз В.В., Новицкий В.В., Онищенко Н.А., Поздняков О.М., Пшенникова М.Г., Ребров И.Г., Репин В.С., Решетняк В.К., Романов Ю.А., Романова Г.А., Рудько О.И., Рязанцева Н.В., Сафонов В.А., Симоненко В.Б., Судаков К.В., Тараканов И.А., Хананашвили М.М., Хетагурова Л.Г., Ходоров Б.И., Шумаков В.И. *Дизрегуляторная патология* / Под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: РИТ-Экспресс, 2002. 632 с.
35. Zhu B., Yin D., Zhao H., Zhang L. The immunology of Parkinson's disease. *Semin. Immunopathol.* 2022. DOI: 10.1007/s00281-022-00947-3

## References

- Bloem B.R., Okun M.S., Klein C. Parkinson's disease. *Lancet.* 2021; 397(10291): 2284–2303. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X
- Reich S.G., Savitt J.M. Parkinson's Disease. *Med. Clin. North Am.* 2019; 103(2): 337–350. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.014
- Hornykiewicz O., Kish S.J. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1987; 45: 19–34.
- Spillantini M.G., Crowther R.A., Jakes R., Hasegawa M., Goedert M. Alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 6469–6473. DOI: 10.1073/pnas.95.11.6469
- Burré J., Sharma M., Südhof T.C. Cell Biology and Pathophysiology of α-Synuclein. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(3): a024091. DOI: 10.1101/cshperspect.a024091
- Bartels T., Choi J.G., Selkoe D.J. Alpha-Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature.* 2011; 477: 107–110. DOI: 10.1038/nature10324
- Croisier E., Moran L.B., Dexter D.T., Pearce R.K., Graeber M.B. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra: relationship to alpha-synuclein deposition. *J. Neuroinflammation.* 2005; 2: 14. DOI: 10.1186/1742-2094-2-14
- Uversky V.N. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. *J. Neurochem.* 2007; 103: 17–37. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04764.x
- Alam P., Bousset L., Melki R., Otzen D.E. α-synuclein oligomers and fibrils: a spectrum of species, a spectrum of toxicities. *J. Neurochem.* 2019; 150(5): 522–534. DOI: 10.1111/jnc.148087
- Melki R. Alpha-synuclein and the prion hypothesis in Parkinson's disease. *Rev. Neurol. (Paris).* 2018; 174(9): 644–652. DOI: 10.1016/j.neuro.2018.08.002
- Jan A., Gonçalves N.P., Vaegter C.B., Jensen P.H., Ferreira N. и The Prion-Like Spreading of Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: Update on Models and Hypotheses. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(15): 8338. DOI: 10.3390/ijms22158338
- Mehra S., Sahay S., Maji S.K. Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Proteins. Proteom.* 2019; 1867(10): 890–908. DOI: 10.1016/j.bbapap.2019.03.001
- 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. DOI: 10.1159/000341400
- Ma S.X., Seo B.A., Kim D., Xiong Y., Kwon S.H., Brahmachari S., Kim S., Kam T.I., Nirujogi R.S., Kwon S.H., Dawson V.L., Dawson T.M., Pandey A., Na C.H., Ko H.S. Complement and Coagulation Cascades are Potentially Involved in Dopaminergic Neurodegeneration in α-Synuclein-Based Mouse Models of Parkinson's Disease. *J. Proteome Res.* 2021; 20(7): 3428–3443. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c01002
- 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. DOI: 10.1038/s41582-020-0344-4
- 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. DOI: 10.1007/s00401-021-02268-5

17. Galiano-Ladeira 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. DOI: 10.1093/brain/awaa269
18. 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: 1285–1291. DOI: 10.1212/wnl.38.8.1285
19. Wissemann W.T., Hill-Burns E.M., Zabetian C.P., Factor S.A., Patsopoulos N., Hoglund B., Holcomb C., Donahue R.J., Thomson G., Erlich H., Payami H. Association of Parkinson disease with structural and regulatory variants in the HLA region. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93(5): 984–993. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.10.009
20. He Y., Le W.D., Appel S.H. Role of Fcγ receptors in nigral cell injury induced by Parkinson disease immunoglobulin injection into mouse substantia nigra. *Exp. Neurol.* 2002; 176: 322–327. DOI: 10.1006/exnr.2002.7946
21. 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: 2665–2674. DOI: 10.1093/brain/awh625
22. Racke M.K., Ratts R.B., Arredondo L., Perrin P.J., Lovett-Racke A. The role of costimulation in autoimmune demyelination. *J. Neuroimmunol.* 2000; 107: 205–215. DOI: 10.1016/s0165-5728(00)00230-7
23. Chrysoula M., Maria S., Efthimios D., Georgios H., Bogdanos D., Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation—An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Review Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22): 8421. DOI: 10.3390/ijms21228421
24. Gruden M.A., Sewell R.D.E., Yanamandra K., Davidova T.V., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Bocharova O.R., 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. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.12.001
25. Yanamandra K., Gruden M.A., Casaitte V., Meskys R., Forsgren L., Morozova-Roche L.A. α-synuclein reactive antibodies as diagnostic biomarkers in blood sera of Parkinson's disease patients. *PLoS One*. 2011; 6(4): e18513. DOI: 10.1371/journal.pone.0018513
26. Wilhelm K.R., Yanamandra K., Gruden M.A., Zamotin V., Malisuskas M., Casaitte V., Darinskas A., Forsgren L., Morozova-Roche L.A. Immune reactivity towards insulin, its amyloid and protein S100B in blood sera of Parkinson's disease patients. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14(3): 327–334. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01667.x
27. Gruden M.A., Yanamandra K., Kucheryanu V.G., Bocharova O.R., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A., Sewell R.D.E. Correlation between protective immunity to α-synuclein aggregates, oxidative stress and inflammation. *Neuroimmunomodulation*. 2012; 19(6): 334–342. DOI: 10.1159/000341400
28. Papachroni K.K., Ninkina N., Papapanagioutou A., Hadjigeorgiou G.M., Xiromerisiou G., Papadimitriou A., Kalofoutis A., Buchman V.L. Autoantibodies to alpha-synuclein in inherited Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2007; 101: 749–756. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04365.x
29. Chen S., Le W.D., Xie W.J., Alexianu M.E., Engelhardt J.I., Siklos L., Appel S.H. Experimental destruction of substantia nigra initiated by Parkinson disease immunoglobulins. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1075–1080. DOI: 10.1001/archneur.55.8.1075
30. Masliah E., Rockenstein E., Adame A., Alford M., Crews L., Hashimoto M., Seubert P., Lee M., Goldstein J., Chilcote T., Games D., Schenk D. Effects of alpha-synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron*. 2005; 46: 857–868. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.05.010
31. Gruden M.A., Davidova T.V., Yanamandra K., Kucheryanu V.G., Morozova-Roche L.A., Sherstnev V.V., Sewell R.D.E. Nasal inoculation with α-synuclein aggregates evokes rigidity, locomotor deficits and immunity to such misfolded species as well as dopamine. *Behav. Brain Res.* 2013; 243: 205–212. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.01.011
32. Anokhin P.K. [Principles of the system organization of functions]. Moscow: Nauka, 1973. 315 p. (in Russian)
33. Anokhin P.K. [Fundamental questions of the general theory of a functional system]. / In: Principles of systemic organization of functions. Moscow: Nauka, 1973: 5–61. (in Russian)
34. Akmaev I.G., Aleksandrin V.V., Aleksandrov P.N., Anokhina I.P., Ashmarin I.P., Babaeva A.G., Vladimirov Yu.A., Volozhin A.I., Gannushkina I.V., Glebov R.N., Goldberg E.D., Davydova T.V., Danilova R.A., Dolgikh V.T., Dygai A.M., Evseev V.A., Ivanov V.I., Karaban I.N., Karpova M.N., Klimenko E.D., Komarov F.I., Konstantinova L.M., Krupina N.A., Kukushkin M.L., Kucheryanu V.G., Levina L.Ya., Leskova G.F., Litvitsky P.F., Lukyanova L.D., Magaeva S.V., Mikovskaya O.I., Moroz V.V., Novitsky V.V., Onishchenko N.A., Pozdnyakov O.M., Pshennikova M.G., Rebrov I.G., Repin V.S., Reshetnyak V.K., Romanov Yu.A., Romanova G.A., Rudko O.I., Ryazantseva N.V., Safonov V.A., Simonenko V.B., Sudakov K.V., Tarakanov I.A., Khananashvili M.M., Khetagurova L.G., Khodorov B.I., Shumakov V.I. [Dysregulatory pathology]. Ed. G.N. Kryzhanovskiy. Moscow: RIT-Express, 2002. 632 p. (in Russian)
35. Zhu B, Yin D, Zhao H, Zhang L. The immunology of Parkinson's disease. *Semin. Immunopathol.* 2022. DOI: 10.1007/s00281-022-00947-3

#### Сведения об авторах:

**Грудень Марина Алексеевна** — кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональной нейробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина»; <https://orcid.org/0000-0001-6066-8908>

**Sewell Robert D.E.** — почетный профессор Cardiff School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Cardiff University; <https://orcid.org/0000-0003-1702-5100>