

# Механизмы нейродегенерации при болезни Паркинсона. Активация микроглии

КУЧЕРЯНУ В.Г.<sup>1</sup>, БОЧАРОВ Е.В.<sup>1</sup>, КРЫЖАНОВСКИЙ Г.Н.<sup>1</sup>, БОЧАРОВА О.А.<sup>2</sup>, ПОЛЕЩУК В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН

<sup>2</sup> — ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

<sup>3</sup> — ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется селективным и прогрессирующим повреждением и гибелью дофаминсинтезирующих нейронов в черной субстанции (ЧС), приводящим к резкому снижению уровня дофамина (ДА) в стриатуме [4, 22, 33]. Дефицит тормозного нейротрансммитера ДА индуцирует гиперактивацию стриатных холинергических нейронов и, как следствие этого, образование генератора патологически усиленного возбуждения, который формирует патологическую детерминанту и патологическую систему паркинсонических симптомов — акинезии, мышечной ригидности и тремора [2, 3].

Точные механизмы гибели нейронов при паркинсонизме не известны. Среди причин, приводящих к смерти nigralных дофаминергических нейронов, важную роль отводят образованию свободных радикалов и связанному с их эффектом оксидативному стрессу, нарушению дыхательной функции митохондрий и энергетическому дефициту, активации НМДА-глутаматных рецепторов [5, 11, 12, 40, 23, 46].

Данные последнего десятилетия свидетельствуют об участии активированной микроглии в механизмах нейродегенерации ДА-ергических нейронов в черной субстанции посредством выделения провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [15, 20, 42, 57, 58, 54, 55].

В нормальных условиях микроглия формирует разветвленную сеть и имеет низкую экспрессию рецепторов, характерных для макрофагов: общего лейкоцитарного антигена (LCA/compliment receptor (CD-45), CD14 и mac-1 (CD11b/CD18) [28].

В норме нейроны, при участии астроцитов, выделяют факторы, подавляющие активность микроглии.

Гликопротеин CD200, представленный на поверхности нейронов, поддерживает состояние покоя микроглии, контактируя с собственными рецепторами на поверхности клеток микроглии [21]. У мышей с разрушенным CD200 микроглия активировалась спонтанно, так же остро при повышении CD11b и CD45, как при потере её разветвлённой морфологии [21].

Электрические импульсы и растворимые факторы, поступающие от интактных нейронов, также поддерживают состояние покоя микроглии. В совместной нейро-глиальной культуре блокада нейрональной электрической активности, вызванная антагонистами глутаматных рецепторов или блокатором натриевых каналов — тетродоксином, облегчала микроглиальную активацию, вызванным IFN- $\gamma$  [38]. Нейротрансммитеры и нейротрофические факторы также приводят к подавлению МНС II и ко-стимулирующих антиген-презентирующих молекул [38].

Микроглиальную активацию способны подавлять астроциты, высвобождая TGF- $\beta$  или IL-10 [6].

Таким образом, при нормальных физиологических условиях, микроглия находится в состоянии покоя вследствие согласованной активности нейронов и астроцитов. Когда целостность паренхимы ЦНС нарушается, микроглия быстро активируется, возможно, как следствие потери ингибирующего влияния нейронов или прямых активирующих сигналов от нейронов.

Под влиянием нейропатогенных факторов, через 24 ч повышается уровень IgG и экспрессия молекул адгезии: лимфоцитарного функционально связанного антигена 1 (LEA-1), молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) (CD54) и молекул межклеточной адгезии сосудов (VCAM-1 (CD 106) [41].

Если патогенная стимуляция продолжается, происходит прикрепление микроглии к нейронам. В регуляции этого процесса участвует хемокины: моноцитарный хемопригивающий белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1) и интерферон-индуцибельный белок-10, выделяемые самими нейронами [6].

Если стимуляция продолжается, изменяется цитоскелет клеток микроглии, увеличивается объем, возрастает численность и продолжается их дальнейшая функциональная трансформация. На поверхности микроглиоцитов экспрессируются провоспалительные гликопротеиды CD 40, B7.1 (CD80), B7.2(CD86),  $\beta$ 2-интегрины (CD11a,b,c) и их лиганд (FA-тов 1/CD11a/CD18), а также активируется комплемент [24, 56].

Сочетанный эффект факторов активированной микроглии и молекул адгезии к нейронам приводит к прогрессирующей и необратимой их гибели [50].

Активированная микроглия в участке воспаления изменяет свою морфологию, выделяет повышенные уровни МНС — антигенов и проявляет фагоцитарную активность. Она выделяет воспалительные ЦК, которые увеличивают воспалительный ответ, активируя и вовлекая в повреждение другие клетки мозга. Кроме того, микроглия может высвобождать мощные нейротоксины, например, TNF- $\alpha$  и другие, вызывающие повреждение нейронов [54, 57, 58].

Установлено, что в дегенерации nigrostriатных дофаминергических нейронов важное значение имеют воспалительные процессы, связанные с активацией микроглии.

Оксидативный стресс и воспаление входят в комплекс патогенетических механизмов БП.

В микроглии черной субстанции и скорлупы (путамэн) больных с болезнью Паркинсона post mortem обнаружены повышенный уровень провоспалительных цитокинов — IL-6 и ФНО- $\alpha$ , рост экспрессии рецептора R1 к

г(Ф), а также повышение активности апоптических ферментов каспазы-1 и -3 [39]. Установлено, что уровни ЦК TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  в ЧС больных с БП, повышаются до 7–15-кратного значения [7].

В наших собственных исследованиях установлено повышение содержания цитокинов — IL-6 и ФНО- $\alpha$  в крови больных с болезнью Паркинсона на фоне иммунодепрессии. Исследования показали снижение клеточного и гуморального иммунитета, повышение уровня макрофагов (CD11b+), натуральных киллеров (CD16+), клеток с рецепторами к интерлекину ИЛ-2 (CD25) и с рецепторами, опосредующими апоптоз (CD95). Полученные результаты характеризует провоспалительную активацию иммунной системы, которую, по-видимому, также можно связывать с выявленными при БП процессами воспаления в микроглии головного мозга. Наряду с этим, в крови больных с БП обнаружено повышение уровня продуктов ПОЛ-малонового диальдегида и снижение активности ферментов антиоксидантной системы [1, 8].

Так как микроглия является главным источником этих ЦК, данные подтверждают участие микроглии в патогенезе БП [7].

В экспериментальных моделях на животных было показано участие активированной микроглии в гибели дофаминергических нейронов. Установлено, что микроглия играет основную роль в вызванном ротеноном разрушении дофаминергических нейронов [17]. Показано, что подавление микроглиальной активации препятствует гибели дофаминергических нейронов, вызванной введением МФТП у мышей [61].

Предварительно моделируемое воспаление микроглии в компактной зоне черной субстанции с помощью липополисахарида способствовало усиленной гибели нигральных нейронов, вызванной введением пестицида параквата и сопровождалось выделением провоспалительных ЦК IL-2, IL6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) в цереброспинальной жидкости и периферической крови [35].

Различные экзогенные и эндогенные факторы, вызывающие разрушение дофаминергических нейронов, приводят к активации микроглии стимулирующими сигнальными молекулами, такими, как ММР-3 (активная форма ММР-3), выделяющимися  $\alpha$ -синуклеином и нейромеланином.

$\alpha$ ММР-3 вызывает при помощи NADPH оксидазы (NADPHO) высвобождение пероксида и NF- $\kappa$ B-опосредованное высвобождение провоспалительных ЦК через ещё не изученный путь, возможно через PAR рецептор. Нейромеланин вызывает высвобождение микроглиальных провоспалительных ЦК и оксида азота через механизм NF- $\kappa$ B. Пока ещё не установлено, приводит ли он к высвобождаемому NADPHO образованию пероксида.  $\alpha$ -синуклеин, особенно его группировки, вызывает NADPHO-опосредованное высвобождение пероксида через фагоцитоз-зависимый путь. Активированная микроглия вызывает гибель дофаминергических нейронов или с помощью пероксида, NO и других провоспалительных ЦК или в результате непосредственного фагоцитоза здоровых нейронов. Такие самовозобновляющиеся нейродегенеративные циклы поддерживают состояние воспаления и со временем вызывают прогрессирующую нейродегенерацию.

Активированная микроглия (после иммуноактивации или нейронального повреждения, обусловленного воз-

действием токсинов, как МФТП или 6-ГОДА) может способствовать разрушению дофаминергических нейронов путём высвобождения нейротоксических факторов, таких, как образованный с помощью РНОХ пероксид ( $H_2O_2$ ) и ЦК (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) [10, 45]. ЦК, посредством активации ядерного фактора NF- $\kappa$ B, запускают механизм апоптоза дофаминергических нейронов, что вызывает их гибель. Дальнейшая активация микроглии приводит к активации ферментов iNO-синтазы (iNOS) и циклооксигеназы 2 (COX2) [29, 34, 43]. Первый приводит к значительному образованию NO и повышению АФК, которые вызывают гибель нейронов в результате повреждения ДНК, разрушения белков, и перекисному окислению липидов. COX2 вызывает повышенное образование простагландинов  $E_2$  (PGE $_2$ ), что приводит к прямому токсикозу нейронов. Затем пероксид стимулирует микроглиальное образование ЦК, а также повышает количество активных форм кислорода (АФК) в дофаминергических нейронах. Если сигналы от повреждённых дофаминергических нейронов продолжают и в дальнейшем стимулировать клетки микроглии, патологический процесс выходит из-под контроля, приводя к системной нейродегенерации [20, 57].

Установлено, что важную роль в нейродегенерации дофаминовых нейронов при активации микроглии играют их плазматические рецепторы P2X $_7$ . Активация этого класса рецепторов с помощью АТФ приводит к образованию внутриклеточного воспалительного комплекса «инфламазома». Этот мультипротеиновый комплекс активирует каспазу1, фосфолипазу A $_2$  и D, iNOS и COX2, транскрипционный ядерный фактор NF- $\kappa$ B, а также способствует выделению интерлекинов IL-1 $\alpha$  и IL-18 [45].

Характерной патологической особенностью мозга больного БП является селективная и прогрессирующая гибель дофаминергических нейронов в ЧС и очаговое скопление активированной микроглии [27, 37]. Активация микроглии также наблюдается в ЧС и стриатуме моделей паркинсонизма, таких, как модель МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома или модель с медиальным пучком переднего мозга (МПП), в котором переносят аксоны нигральных дофаминергических нейронов в стриатуме аксотомизированного мозга крысы [53]. Выяснена нейропатологическая динамика активированной микроглии и её патофизиологическое участие в процессе поздней нейрональной дегенерации в ЧС [13]. Изучены иммунофенотипические и морфологические изменения активированной микроглии, так же как её временное и пространственное взаимодействие с погибающими дофаминергическими нейронами после аксотомии МПП в мозге крысы.

Активированная микроглия появляется в МПП и в ЧС приблизительно на 1–3 день после проведения операции, когда видимое разрушение дофаминергических нейронов ещё не наблюдается. Затем большое количество активированной микроглии избирательно слипалось с разрушающимися аксонами, дендритами и телами дофаминергических нейронов ЧС. После этого наблюдалась значительная гибель таких волокон и нигральных дофаминергических нейронов. Несмотря на то, что фенотипическая активация микроглии была наиболее явно выражена приблизительно на 14 — 28 день после аксотомии и постепенно снижалась, фагоцитирующая микроглия оставалась до 70 дня [49]. Вся фагоцитирующая микроглия, агрегирующая с дофаминер-

гическими нейронами, выглядела активированной, но имела разветвлённую форму с увеличенными телами и утолщёнными отростками. Фагоцитирующие клетки микроглии собирались с краниальной, дорзальной и вентральной стороны, минуя различные структуры, чтобы в конечном итоге прикрепиться к дофаминовым нейронам ЧС. Характеризованная как палочковидная, микроглия в белом веществе, по-видимому, проходит большое расстояние [13]. Эти результаты во многом дают понять, что нейроны, подверженные длительному разрушению, фагоцитируются многочисленной, разветвлённой микроглией в разных участках, где специфические поверхностные сигналы становятся доступными или выделяются способные к распространению молекулы. Активированная микроглия фагоцитирует дофаминовые нервные волокна на ранней стадии нейрональной дегенерации, что позволяет предположить, что микроглиальный фагоцитоз разрушающихся нейронов раньше проявляется в нейрональной дегенерации, начинающейся с отдалённых волокон, таких, как нейриты, проходящие в сетчатую зону ЧС. Это означает, что погибающие нейроны выделяют сигналы, активирующие микроглию на самых ранних стадиях нейрональной дегенерации, а активированная микроглия начинает постепенно поражать нервные волокна [53]. Показано, что разветвлённые клетки микроглии, вероятно, после переваривания фрагментов разрушающихся нейронов увеличивались в размерах, достигая приблизительно размеров нейрональных клеточных тел (50 мкм), и располагаются на соседних неразрушенных нейронах. Электронный микрофотографический анализ показал, что большие разветвлённые клетки микроглии фагоцитируют дофаминергические нейроны, что предполагает участие активированной микроглии в прогрессирующей дегенерации дофаминергических нейронов.

Хотя ряд исследований демонстрирует микроглиальную активацию и её вовлечение в прогрессирующее нейрональное разрушение в области повреждения дофаминергических нейронов, молекулярный механизм, лежащий в основе микроглиальной активации, и сигналы, ответственные за хроническое микроглиальное воспалительное реагирование, до сих пор служат предметом обсуждения. MMP-3, протеиназа, известная способностью разрушать компоненты межклеточного вещества (ЕСМ), специфически опосредует нейрональный апоптоз и микроглиальную активацию [60]. Была продемонстрирована каталитически активная форма MMP-3 (actMMP-3), выделяющая из апоптических РС12 клеток, выросших на лишённой сыворотки среде. Высвобождение actMMP-3 наблюдалось приблизительно через 2 часа после удаления сыворотки, ещё до наступления клеточных морфологических изменений. ActMMP-3 приводила к образованию микроглиальных воспалительных цитокинов таких, как TNF- $\alpha$ , через ERK-NF $\kappa$ B путь передачи сигнала, которые постепенно усугубляли разрушение нервных клеток [26]. Экспрессия и высвобождение MMP-3 были также показаны на культуре нейронов среднего мозга, обработанной 1-метил-4-фенилперидином (МФП<sup>+</sup>), который является токсическим метаболитом МФТП. Введение МФП<sup>+</sup> приводило к специфической экспрессии дофаминовыми клетками MMP-3 и дозозависимому возрастанию actMMP-3 в культурной среде. Высвобождённая actMMP-3, так же как каталитически активный гибрид MMP-3 (сMMP-3), приводила к микроглиальной активации и обра-

зованию пероксида в микроглии и увеличению смертности дофаминовых клеток. сMMP-3 вызывала гибель дофаминергических нейронов в нейрон — глиальной смешанной культуре вещества среднего мозга, взятой от диких мышей. Но эта гибель уменьшалась в культуре, взятой от NADPH — оксидазной (NADPHO) подгруппы ноль (gp91<sup>phox</sup>/-) мутантных мышей. Это позволяет предположить, что NADPHO опосредует вызванную сMMP-3 микроглиальную выработку пероксида и смерть дофаминовых клеток [25]. Таким образом, NADPHO — опосредованное микроглиальное образование пероксида является обязательным фактором, усугубляющим вызванную МФП<sup>+</sup> и МФТП дофаминовую токсичность, что показано *in vivo* и *in vitro* [17, 19, 61]. Кроме того, при МФТП — индуцированном паркинсоническом синдроме разрушение нигростриатных дофаминовых нейронов, микроглиальная активация и образование H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> были сильно снижены у MMP-3-мышей. Таким образом, можно заключить, что actMMP-3, высвобождающаяся из подвергшихся стрессу дофаминовых нейронов, способна вызвать микроглиальную активацию, при участии NADPHO образование пероксида и, в конечном итоге, приводит к разрушению нигростриатных дофаминергических нейронов.

Цитоплазматическое накопление фибриллярного  $\alpha$ -синуклеина в тельцах Леви [44] служит признаком БП, который может играть центральную роль в возникновении и развитии БП. Хотя механизм участия этого белка в дофаминовой дегенерации остаётся не изученным, большое число фактов свидетельствует о том, что патологическое накопление и группировка  $\alpha$ -синуклеина у животных дикого типа или мутантов (A53T, A30P и E46K) вызывает непосредственно гибель дофаминовых нейронов [18, 64].  $\alpha$ -синуклеин, в основном, рассматривается как внутриклеточный белок из-за отсутствия сигнальной последовательности и его обильного нахождения в цитозоле [32]. Однако не так давно было доказано, что небольшое количество только что синтезированного  $\alpha$ -синуклеина выделяется из клеток. Важно отметить, что интравезикулярный  $\alpha$ -синуклеин способен к агрегации: секреция как мономерных, так и сгруппированных молекул  $\alpha$ -синуклеина повышалась в ответ на протеасомальную и митохондриальную дисфункцию [31]. Доказательством того, что  $\alpha$ -синуклеин высвобождается из клеток, служит присутствие его молекул в цереброспинальной жидкости [9], а также в человеческой плазме [16], взятых от больных с БП и здоровых людей. Исследования показали, что внутриклеточные тельца Леви и иммунореактивные нигральные группировки  $\alpha$ -синуклеина часто окружены микроглиальными или воспалительными медиаторами такими, как компоненты комплемента [14, 18]. В работе [63] появилось предположение, что микроглия усиливает вызванную  $\alpha$ -синуклеином дофаминовую токсичность. Было показано, что агрегация  $\alpha$ -синуклеина в малых концентрациях не вызывала дофаминовую нейротоксичность в культуре вещества среднего мозга с удалённой микроглией. Группировки  $\alpha$ -синуклеина вызывали индукцию внутриклеточного АФК в микроглии и высвобождение H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Так как цитохалазин D, ингибитор фагоцитоза, подавлял  $\alpha$ -синуклеин-опосредованное образование АФК в микроглии, можно предположить, что фагоцитоз является решающим компонентом микроглиальной активации, опосредованной скоплением  $\alpha$ -синуклеина.

Потенциально нейротоксическое действие на дофаминовые nigrostriatal нейроны может оказывать нейромеланин, который с возрастом накапливается в ЧС. В нормальных условиях нейромеланин участвует во внутриклеточной защите, связывая токсичные метаболиты, образовавшиеся в клетках ЧС [52, 62], а также выступает в роли антиоксиданта. Избыточное содержание нейромеланина локально подавляет протеасомальную активность [36, 47]. Нейромеланин имеется также снаружи дофаминовых нейронов. Экстранейрональный меланин, входящий в состав синтетического героина, был обнаружен у пациентов, страдающих ювенильной идиопатической формой БП и вызванным МФТП паркинсонизмом. Секционное патологоанатомическое исследование обнаружило экстранейрональный меланин в непосредственной близости от активированных микроглиальных клеток даже спустя 12 лет после воздействия нейротоксина [30]. Эти данные позволяют предполагать, что нейромеланин взаимодействует с микроглией. Проводимые исследования с добавлением нейромеланина, выделенного из паркинсонического мозга людей страдающих болезнью Паркинсона, в культуру микроглиальных клеток Wilms H. et al. [59] показали, что нейромеланин оказывает гемотаксические эффекты, вызывая появление микроглиальных ЦК, таких, как TNF- $\alpha$ , IL-6 и NO, используя р38 MAPK-NF $\kappa$ B механизм сигнальной передачи [51].

Такие молекулы, как MMP-3,  $\alpha$ -синуклеин и нейромеланин, которые выделяются из повреждённых дофаминовых нейронов, могут образовывать самовоспроизводящиеся порочные циклы нейронального повреждения, усиливая микроглиальную активацию и, в конечном итоге, приводя к хроническому воспалению [52].

Таким образом, активация микроглии вовлечена в патогенез болезни Паркинсона. Ряд факторов запускает механизм гибели nigrostriatal DA-ергических нейронов при болезни Паркинсона, а микроглия активируется или с помощью разных сигналов, поступающих от погибающих нейронов, или с помощью прямого контакта с повреждёнными нейронами. Активированная микроглия выделяет токсические молекулы, такие, как провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, которые участвуют в гибели DA-ергических нейронов, вызывая тем самым прогрессирование БП. Изучение процесса микроглиальной активации при БП необходимо для разработки стратегии лечения данного нейродегенеративно-заболевания.

### Список литературы

1. Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Полещук В.В., Кучеряну В.Г., Горожанская Э.Г., Сандалов Ю.Г., Бочарова О.А. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона // Патогенез. — 2012. — №2. — С. 11—14.
2. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. — М: Медицина, 1980. — 360 с.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.
4. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Кучеряну В.Г., Карабань Н.В. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, лечение, профилактика). — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
5. Кучеряну В.Г., Крыжановский Г.Н. Влияние глутамата и антагонистов N-метил-D-аспартат-рецепторов на экспериментальный паркинсонический синдром у крыс // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 2000. — Т. 130, №7. — С. 20—23.
6. Aloisi F. Opposite effects of interferon-gamma and prostaglandin E2 on tumor necrosis factor and interleukin-10 production in mic-

roglia: a regulatory loop controlling microglia pro- and anti-inflammatory activities // *Glia*. — 2001. — Vol. 36. — P. 165—179.

7. Block M.L., Hong J.S. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity // *Biochem. Soc. Trans.* — 2007. — Vol. 35. — P. 1127—1132.

8. Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Kryzhanovsky G.N., Bocharova O.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Poleschuk V.V. // *Chinese J. of Pathophysiology*. — 2006. — Vol. 22, №13. — P. 438.

9. Borghi R., Marchese R., Negro A., Marinelli L., Forloni G., Zaccaro D., Abbruzzese G., Tabaton M. Full length alpha-synuclein is present in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease and normal subjects // *Neurosci. Lett.* — 2000. — Vol. 287. — P. 65—67.

10. Brown G.C. Mechanisms of inflammatory neurodegeneration: iNOS and NADPH oxidase // *Biochem. Soc. Trans.* — 2007. — Vol. 35. — P. 1119—1121.

11. Cadet J.L., Brannock C. Free radicals and the pathobiology of brain dopamine systems // *Neurochem. Int.* — 1998. — Vol. 32, №2. — P. 117—131.

12. Cali T., Ottolini D., Brini M. Mitochondria, calcium, and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease // *Biofactors*. — 2011. — Vol. 37, №3. — P. 228—240.

13. Cho B.P., Song D.Y., Sugama S., Shin D.H., Shimizu Y., Kim S.S., Kim Y.S., Joh T.H. Pathological dynamics of activated microglia following medial forebrain bundle transection // *Glia*. — 2006. — Vol. 53. — P. 92—102.

14. Choi D.Y., Zhang J., Bing G. Aging enhances the neuroinflammatory response and alpha-synuclein nitration in rats // *Neurobiol. Aging*. — 2010. — Vol. 31. — P. 1649—1653.

15. Depboylu C., Schafer M.K., Arias-Carrion O., Oertel W.H., Weihe E., Hoeglenger G.U. Possible involvement of complement factor C1q in the clearance of extracellular neuromelanin from the substantia nigra in Parkinson disease // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2011. — Vol. 70, №2. — P. 125—132.

16. El-Agnaf O.M., Salem S.A., Paleologou K.E., Cooper L.J., Fullwood N.J., Gibson M.J., Curran M.D., Court J.A., Mann D.M., Ikeda S., Cookson M.R., Hardy J., Allsop D. Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma // *Faseb. J.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1945—1947.

17. Gao H.M., Liu B., Zhang W., Hong J.S. Critical role of microglial NADPH oxidase-derived free radicals in the in vitro MPTP model of Parkinson's disease // *Faseb. J.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1954—1956.

18. Gao H.M., Kotzbauer P.T., Uryu K., Leight S., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Neuroinflammation and oxidation/nitration of alpha-synuclein linked to dopaminergic neurodegeneration // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 7687—7698.

19. Gao J.P., Sun S., Li W.W., Zhao H., Cai D.F. COX plays a pivotal role in the progressive neuronal loss in neurodegenerative diseases // *Sheng. Li. Ke. Xue. Jin. Zhan.* — 2008. — Vol. 39. — P. 214—220.

20. Hirsch E.C., Vyas S., Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2012. — 18. — Suppl. 1. — S210—212.

21. Hoek R.M., Ruuls S.R., Murphy C.A., Wright G.J., Goddard R., Zurawski S.M., Blom B., Homola M.E., Streit W.J., Brown M.H., Barclay A.N., Sedgwick J.D. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200) // *Science*. — 2000. — Vol. 290. — P. 1768—1771.

22. Jellinger K.A. Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment // *Acta Neuropathol.* — 2010. — Vol. 120, №6. — P. 829—830.

23. Keane P.C., Kurzawa M., Blain P., Morris C.M. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease // *Parkinson's Disease* — 2011. — P. 18s.

24. Kim W., De Vellis S. Microglia in health and disease // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — Vol. 81. — P. 302—313.

25. Kim Y.S., Choi D.H., Block M.L., Lorenz S., Yang L., Kim Y.J., Sugama S., Cho B.P., Hwang O., Browne S.E., Kim S.Y., Hong J.S., Beal M.F., Joh T.H. A pivotal role of matrix metalloproteinase-3 activity in dopaminergic neuronal degeneration via microglial activation // *FASEB Journal*. — 2007. — Vol. 21. — P. 179—187.

26. Kim Y.S., Kim S.S., Cho J.J., Choi D.H., Hwang O., Shin D.H., Chun H.S., Beal M.F., Joh T.H. Matrix metalloproteinase-3: a novel signaling proteinase from apoptotic neuronal cells that activates microglia // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 3701—3711.

27. Knott C., Stern G., Wilkin G.P. Inflammatory regulators in Parkinson's disease: iNOS, lipocortin-1, and cyclooxygenases-1 and -2 // *Cell. Neurosci.* — 2000. — Vol. 16. — P. 724—739.

28. Kreutzberg G.W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS // *Trends Neurosci.* — 1996. — Vol. 19. — P. 312–318.
29. Kurauchi Y., Hisatsune A., Isohama Y., Katsuki H. Nitric oxide-cyclic GMP signaling pathway limits inflammatory degeneration of mid-brain dopaminergic neurons: cell type-specific regulation of heme oxygenase-1 expression // *Neuroscience.* — 2008. — Vol. 158. — P. 856–866.
30. Langston J.W., Forno L.S., Tetrud J., Reeves A.G., Kaplan J.A., Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure // *Ann. Neurol.* — 1999. — Vol. 46, №4. — P. 598–605.
31. Lee H.J., Patel S., Lee S.J. Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 6016–6024.
32. Lee H.J., Suk J.E., Bae E.J., Lee S.J. Clearance and deposition of extracellular alpha-synuclein aggregates in microglia // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2008. — Vol. 372, №3. — P. 423–428.
33. Leng A. Effects of blocking the dopamine biosynthesis and of neurotoxic dopamine depletion with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on voluntary wheel running in mice // *Behavioural Brain Research.* — 2004. — Vol. 154. — P. 375–383.
34. Liu B., Gao H.M., Wang J.Y., Jeohn G.H., Cooper C.L., Hong J.S. Role of nitric oxide in inflammation-mediated neurodegeneration // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 962. — P. 318–331.
35. Mangano E.N., Hayley S. Inflammatory priming of the substantia nigra influences the impact of later paraquat exposure: Neuro-immune sensitization of neurodegeneration // *Neurobiol. Aging.* — 2009. — Vol. 30, №9. — P. 1361–1378.
36. Maruyama W., Shamoto-Nagai M., Akao Y., Riederer P., Naoi M. The effect of neuromelanin on the proteasome activity in human dopaminergic SH-SY5Y cells // *J. Neur. Transm. Suppl.* — 2006. — Vol. 70. — P. 125–132.
37. Mirza B., Hadberg H., Thomsen P., Moos T. The absence of reactive astrogliosis is indicative of a unique inflammatory process in Parkinson's disease // *Neuroscience.* — 2000. — Vol. 95. — P. 425–432.
38. Neumann H. Control of glial immune function by neurons // *Glia.* — 2001. — Vol. 36. — P. 191–199.
39. Nagatsu T., Sawada M. Cellular and molecular mechanisms of Parkinson's disease: neurotoxins causative genes and inflammatory cytokines // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 781–802.
40. Olanow C.W. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease—2007 // *Mov. Disord.* — 2007. — Vol. 22. — Suppl. 17. — S. 335–342.
41. Orr C.F., Rowe D.B., Halliday G.M. An inflammatory review of Parkinson's disease // *Prog. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 68. — P. 325–340.
42. Pabon M.M., Bachstetter A.D., Hudson C.E., Gemma C., Bickford P.C. CX3CL1 reduces neurotoxicity and microglial activation in a rat model of Parkinson's disease // *J. Neuroinflammation.* — 2011. — Vol. 8. — P. 9.
43. Park Y.K., Chung Y.S., Kim Y.S., Kwon O.Y., Joh T.H. Inhibition of gene expression and production of iNOS and TNF-alpha in LPS-stimulated microglia by methanol extract of *Phellodendri cortex* // *Int. Immunopharmacol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 955–962.
44. Reynolds A.D., Glanzer J.G., Kadiu I., Ricardo-Dukelow M., Chaudhuri A., Ciborowski P., Cerny R., Gelman B., Thomas M.P., Mosley R.L., Gendelman H.E. Nitrated alpha-synuclein activated microglial profiling for Parkinson's disease // *J. Neurochem.* — 2008. — Vol. 104. — P. 1504–1525.
45. Rogers J., Mastroeni D., Leonard B., Joyce J., Grover A. Rogers J., Mastroeni D., Leonard B., Joyce J., Grover A. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: are microglia pathogenic in either disorder? // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2007. — Vol. 82. — P. 235–246.
46. Schapira A.H. Etiology of Parkinson's disease // *Neurology.* — 2006. — Vol. 66, №10, Suppl. 4. — S.10–S.23.
47. Shamoto-Nagai M., Maruyama W., Akao Y., Osawa T., Tribl F., Gerlach M., Zucca F.A., Zecca L., Riederer P., Naoi M. Neuromelanin inhibits enzymatic activity of 26S proteasome in human dopaminergic SH-SY5Y cells // *J. Neural. Transm.* — 2004. — Vol. 111. — P. 1253–1265.
48. Skaper S.D. Ion channels on microglia: therapeutic targets for neuroprotection // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* — 2011. — Vol. 10, №1. — P. 44–56.
49. Song D.Y., Yang Y.C., Shin D.H., Sugama S., Kim Y.S., Lee B.H., Joh T.H., Cho B.P. Axotomy-induced dopaminergic neurodegeneration is accompanied with c-Jun phosphorylation and activation transcription factor 3 expression // *Exp. Neurol.* — 2008. — Vol. 209. — P. 268–278.
50. Sriram K., Miller D.B., O'Callaghan J.P. Minocycline attenuates microglial activation but fails to mitigate striatal dopaminergic neurotoxicity: role of tumor necrosis factor-alpha // *J. Neurochem.* — 2006. — Vol. 96. — P. 706–718.
51. Sriram K., O'Callaghan J.P. Divergent roles for tumor necrosis factor-alpha in the brain // *J. Neuroimmune. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 2. — P. 140–153.
52. Stepien K., Dzierzega-Lecznar A., Tam I. The role of neuromelanin in Parkinson's disease—new concepts // *Wiad. Lek.* — 2007. — Vol. 60. — P. 563–569.
53. Sugama S., Cho B.P., Degiorgio L.A., Shimizu Y., Kim S.S., Kim Y.S., Shin D.H., Volpe B.T., Reis D.J., Cho S., Joh T.H. Temporal and sequential analysis of microglia in the substantia nigra following medial forebrain bundle axotomy in rat // *Neuroscience.* — 2003. — Vol. 116. — P. 925–933.
54. Tansey M.G., Goldberg M.S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention // *Neurobiology of Disease.* — 2010. — Vol. 37. — P. 510–518.
55. Tansey M.G., McCoy M.K., Frank-Cannon T.C. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention // *Exp. Neurol.* — 2007. — Vol. 208, №1. — P. 1–25.
56. Wang Y., Hancock A.M., Bradner J., Chung K.A. et al. Complement 3 and factor h in human cerebrospinal fluid in Parkinson's disease Alzheimer's disease and multiple-system atrophy // *Am. J. Pathol.* — 2011. — Vol. 178, №4. — P. 1509–1516.
57. Whitton P.S. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 150. — P. 963–976.
58. Whitton P.S. Neuroinflammation and the prospects for anti-inflammatory treatment of Parkinson's disease // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* — 2010. — Vol. 7. — P. 788–794.
59. Wilms H., Rosenstiel P., Sievers J., Deuschl G., Zecca L., Lucius R. Activation of microglia by human neuromelanin is NF-kappaB dependent and involves p38 mitogen-activated protein kinase: implications for Parkinson's disease // *Faseb. J.* — 2003. — Vol. 17. — P. 500–502.
60. Woo M.S., Park J.S., Choi I.Y., Kim W.K., Kim H.S. Inhibition of MMP-3 or -9 suppresses lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines and iNOS in microglia // *J. Neurochem.* — 2008. — Vol. 106. — P. 770–780.
61. Wu D.C., Jackson-Lewis V., Vila M., Tieu K., Teismann P., Vadseth C., Choi D.K., Ischiropoulos H., Przedborski S. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1763–1771.
62. Zecca L., Wilms H., Geick S., Claasen J.H., Brandenburg L.O., Holzknecht C., Panizza M.L., Zucca F.A., Deuschl G., Sievers J., Lucius R. Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implications for Parkinson's disease // *Acta. Neuropathol.* — 2008. — Vol. 116. — P. 47–55.
63. Zhang W., Wang T., Pei Z., Miller D.S., Wu X., Block M.L., Wilson B., Zhou Y., Hong J.S., Zhang J. Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease // *Faseb. J.* — 2005. — Vol. 19. — P. 533–542.
64. Zhang W., Dallas S., Zhang D., Guo J.P., Pang H., Wilson B., Miller D.S., Chen B., Zhang W., McGeer P.L., Hong J.S., Zhang J. Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant alpha-synuclein // *Glia.* — 2007. — Vol. 55. — P. 1178–1188.