

УДК 616.8-092

## Нейровоспаление как неотъемлемый компонент нейродегенерации при болезни Паркинсона

Сайфитдинхужаев З.Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
634050, Томск, Московский тракт, 2

*Болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, патогенетические механизмы которого до сих пор остаются не до конца ясными. Заболевание инициируется дегенерацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции среднего мозга. Учитывая повышение качества оказания медицинской помощи населению, прогнозируется, что общее число пациентов с диагнозом БП в мире к 2030 году возрастет до 8,7 миллионов.*

*В данном обзоре рассмотрены основополагающие аспекты нейровоспаления в контексте патогенеза БП. Нет сомнений, что провоспалительные иммуноопосредованные механизмы играют решающую роль в возникновении и прогрессировании заболевания. Клетки нейронального происхождения, такие как микроглия и астроциты, выступают индукторами нейровоспаления, влияя на проницаемость гематоэнцефалического барьера для периферических иммунокомпетентных клеток. Кроме того, по-видимому, существуют различные цитокиновые паттерны иммунологического ответа при БП.*

*Также рассмотрены потенциальные терапевтические подходы купирования нейровоспаления при БП, которые изучались в экспериментальных и *in vitro* моделях.*

**Ключевые слова:** нейровоспаление; цитокины; болезнь Паркинсона; нейродегенерация; иммунотерапия.

**Для цитирования:** Сайфитдинхужаев З.Ф. Нейровоспаление как неотъемлемый компонент нейродегенерации при болезни Паркинсона. *Патогенез*. 2024; 22(4): 4-12.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.04.4-12

**Для корреспонденции:** Сайфитдинхужаев Зайнутдинхужа Фазилидинхужа угли, e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

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

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 16.10.2024.

## Neuroinflammation as an integral component of neurodegeneration in Parkinson's disease

Sayfitdinkhuzhaev Z.F.

Siberian State Medical University  
Moskovskiy Tract 2, Tomsk 634050, Russian Federation

*Parkinson's disease (PD) is a steadily progressing neurodegenerative disorder, the pathogenetic mechanisms of which are still unclear. The disease is characterized by degeneration of dopaminergic neurons of the substantia nigra of the midbrain. Given the improvement in the quality of health care, the total number of patients diagnosed with PD in the world is projected to increase to 8.7 million by 2030.*

*This review covers the fundamental aspects of neuroinflammation in the context of PD pathogenesis. There is no doubt that proinflammatory immune-mediated mechanisms play a decisive role in the occurrence and progression of the disease. Cells of neuronal origin such as microglia and astrocytes act as inducers of neuroinflammation, affecting the permeability of the blood-brain barrier for peripheral immunocompetent cells. In addition, there are apparently cytokine patterns of the immunological response in PD.*

*Potential therapeutic approaches to alleviate neuroinflammation in PD, which have been studied in experimental and *in vitro* models, are also discussed.*

**Keywords:** neuroinflammation; cytokines; Parkinson's disease; neurodegeneration; immunotherapy.

**For citation:** Sayfitdinkhuzhaev Z.F. [Neuroinflammation as an integral component of neurodegeneration in Parkinson's disease]. *Pathogenesis [Pathogenesis]*. 2024; 18(4): 4-12. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.04.4-12

**For correspondence:** Sayfitdinkhuzhaev Zaynutdinkhuzha Fazliddinkhuzha ugli, e-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 16.10.2024.

### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием, уступающим только болезни Альцгеймера [1]. БП является

мультисистемной  $\alpha$ -синуклеинопатией, которая приводит к гибели дофаминергических нейронов в чёрной субстанции среднего мозга [2]. На сегодняшний день

БП болеют около 6,1 миллиона человек во всем мире, к 2030 году прогнозируется увеличение количества пациентов в 1,5 раза [1, 3]. Увеличение заболеваемости объясняется тем, что с каждым годом растет средняя продолжительность жизни и качество оказания медицинской помощи пациентам с данным диагнозом [2].

Симптомы БП можно разделить на двигательные, включающие брадикинезию, нарушение походки, тремор, ригидность и гипомимию [4]; и недвигательные симптомы, такие как депрессия, гипосмия, когнитивные нарушения, нарушения сна и запоры [5]. Однако существует продромальная фаза БП, когда болезнь протекает бессимптомно или проявляет другие симптомы, которые не попадают в стандартный набор диагностических маркеров БП. Например, одним из симптомов с самым высоким риском развития БП является идиопатическое расстройство поведения во время фазы сна с быстрыми движениями глаз (РЕМ-сна). Было показано, что у 80% людей с идиопатическим расстройством поведения во время этой фазы сна развивается БП [6].

По этиологии БП можно разделить на две основные формы: семейную и идиопатическую. 5-10% всех случаев являются семейными, в то время как оставшееся большинство являются идиопатическими [7]. Для семейной формы было показано, что 13 локусов и 9 генов участвуют в манифестации и прогрессировании заболевания. При идиопатической БП имеет место комбинация генетических aberrаций и патогенных факторов окружающей среды, таких как загрязнение пестицидами, поражение нейротоксинами и черепно-мозговая травма [7].

Полученные на сегодняшний день данные о патофизиологии нейродегенерации при БП неоднозначны и порой даже противоречивы. В последнее время появляется все большее количество данных о влиянии нейровоспаления на развитие БП. С точки зрения патофизиологии, воспаление — это типовой патологический процесс, развивающийся в ответ на местное повреждение любого гена и характеризующийся явлениями альтерации, расстройств микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферации, направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление или замещение поврежденных им тканей. После анализа данных исследований, проведенных в общей области нейродегенеративных заболеваний и, в основном, болезни Альцгеймера, нейробиологи обнаружили связь между нейродегенерацией и воспалением [8].

Необходимо отметить, что мозг является иммуноприлегированным органом и экранирован от эффекторных иммунных клеток гематоэнцефалическим барьером. Таким образом, в норме клетки иммунной системы не могут попасть в ткань головного мозга. Особую роль в проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунных клеток играет микроглия. Микроглия составляет 0,5-16,6% от всей популяций клеток мозга и является наиболее распространенным типом клеток,

участвующих в иммунных реакциях ЦНС [9, 10]. Микроглия, взаимодействуя с нейронами и межклеточным матриксом, выполняет различные функции, такие как синаптическая балансировка, регуляция неоангиогенеза и фагоцитоз [11]. Исследования показали, что количество микроглии различается в разных областях мозга, при этом больше микроглии содержится в сером веществе по сравнению с белым веществом. Кроме того, гиппокамп, обонятельные луковицы, базальные ганглии и черная субстанция имеют более плотную микроглию по сравнению с мозжечком и стволом мозга [12]. В здоровом мозге микроглия поддерживает гомеостаз, секретируя нейротрофические факторы, такие как фактор роста нервов и основной фактор роста фибробластов. Широкий спектр антигенов может активировать микроглию, начиная от инфекционных агентов, чужеродных патогенов и прионов, заканчивая патологически измененными белками, агрегатами и апоптотическими клетками. Другими распространенными стимулами для активации микроглии, как *in vitro*, так и *in vivo*, являются интерферон (IFN)- $\gamma$ ,  $\beta$ -амилоид (A $\beta$ ), липополисахарид и  $\alpha$ -синуклеин, характерный для БП [13, 14].

### Нейровоспаление при болезни Паркинсона

Нейровоспаление можно определить как процесс, при котором собственная иммунная система мозга активируется в результате ишемии, травмы, инфекции, воздействия токсинов, нейродегенеративного процесса, стресса или старения [15]. Нейровоспаление, по-видимому, является частью сложного патогенеза БП, но пока точно не известны четкие причинно-следственные связи между нейровоспалением и нейродегенерацией.

Исследования культуры тканей мозга при экспериментальном моделировании заболевания показали, что в нейровоспалении при БП участвует активированная микроглия [16]. В клинике, в посмертном мозге пациента с БП была обнаружена значительная активация микроглии, на что указывала аномальная сверхэкспрессия человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), главного комплекса гистосовместимости II типа (MHC-II), в пораженных областях мозга — преимущественно в чёрной субстанции [17]. Молекулы HLA были экспрессированы дофаминергическими нейронами и представляли изменённые антигенные пептиды, которые презентировались на поверхности нейронов, чтобы быть распознанными хелперными (CD4<sup>+</sup>) Т-лимфоцитами [18]. Микроглия, экспрессирующая MHC-II, а также CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, были зарегистрированы в чёрной субстанции крыс в экспериментальных моделях БП [19]. Те же результаты были получены с помощью позитронно-эмиссионного томографического анализа у пациентов с БП [20, 21].

Агрегаты  $\alpha$ -синуклеина в основном обнаруживаются в чёрной субстанции при БП, но их также можно обнаружить и в нейронах по всей ЦНС, периферической нервной системе, симпатических ганглиях и мезенте-

ральном сплетении кишечника [22]. Кроме того, мутация в гене *SNCA*, который кодирует  $\alpha$ -синуклеин, ответственна за моногенетические формы БП [23]. Наиболее высокоорганизованными агрегатами  $\alpha$ -синуклеина являются тельца Леви, которые также состоят из убиквитина и многих других клеточных белков. Известно, что фосфорилирование, неправильное сворачивание и аномальное накопление  $\alpha$ -синуклеина играют решающую роль в патогенезе БП. Активированная микроглия переходит к фагоцитозу агрегатов  $\alpha$ -синуклеина, вызывая иммунный ответ, который в конечном итоге приводит к нейродегенерации [24].

Многие исследования на животных и *in vitro* ясно показали, что  $\alpha$ -синуклеин действует как мощный стимулятор нейровоспаления [14, 25]. В частности, введение коротких фибрилл  $\alpha$ -синуклеина стимулировало секрецию хемокинов и индукцию МНС-II в микроглии, наряду с привлечением периферических макрофагов и моноцитов. Индукция МНС-II сохраняется с течением времени (как минимум шесть месяцев после инъекции) и даже, по-видимому, распространяется на другие области мозга, например, полосатое тело. Активация микроглии и последующий иммунный ответ распространяются по всему мозгу вместе с включениями  $\alpha$ -синуклеина, в конечном итоге приводя к дофаминергической нейродегенерации. Этот процесс подчеркивает роль врожденной иммунной системы в течение заболевания, в основном тот факт, что фибриллы  $\alpha$ -синуклеина потенциально вовлечены в развитие ранних продромальных стадии БП, и поэтому они являются многообещающими кандидатами в биомаркеры доклинической стадии БП [26-28].

Еще одной многообещающей особенностью на доклинических и ранних стадиях БП, согласно недавно опубликованному исследованию Vaba Y. с соавт., являются специфичные реакции Т-клеток к  $\alpha$ -синуклеину. В ходе этого исследования были проанализированы образцы мононуклеарных клеток периферической крови одного человека, собранные до и после постановки диагноза моторной стадии БП. Удивительно, но сильная реакция Т-клеток  $CD4^+$  против эпитопов  $\alpha$ -синуклеина была обнаружена более чем за 10 лет до постановки диагноза заболевания, тогда как в образцах после постановки диагноза реактивность Т-клеток была значительно ниже [29]. В дальнейшем исследовании были обследованы две дополнительные когорты пациентов с подозрением на БП, и было обнаружено, что реакции Т-клеток на  $\alpha$ -синуклеин были наиболее сильными вскоре после постановки диагноза и продуцировали высокий уровень цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-5 и IL-10), а затем их реактивность снижалась. Специфическая реактивность Т-клеток к эпитопам, полученным из  $\alpha$ -синуклеина, указывает на аутоиммунные особенности развития БП [23].

Также изучалась возможная вовлеченность адаптивной иммунной системы в патогенез нейродегенерации при БП. Эксперименты на животных моделях показали, что как  $CD8^+$ , так и  $CD4^+$  Т-клетки, инфильтриру-

ют чёрную субстанцию пациентов с БП [30, 31]. Точнее, экспериментальные данные, полученные при экспериментальном моделировании паркинсонизма у мышей, предполагают связанный с БП сдвиг к иммунному ответу типа Tc1/Th1, основанный на увеличенном соотношении  $CD8^+$  Tc к  $CD4^+$  Th при увеличенном соотношении Т-клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ , к Т-клеткам, продуцирующим IL-4 [30]. Этот дисбаланс, со сдвигом в сторону провоспалительных Th-клеток (в основном Th1), но не противовоспалительных клеток (Th2, Treg), является вероятным фактором, способствующим устойчивому нейровоспалению, приводящему к нейрональной дегенерации.

Также было проведено исследование с целью выяснить, связано ли распознавание Т-клетками эпитопов  $\alpha$ -синуклеина, представленных определенным аллелем МНС-II с БП. Sulzer и соавт. показали, что на эпитопы  $\alpha$ -синуклеина развивается реакция Т-клеток, в значительной степени опосредованная Т-клетками  $CD4^+$ , продуцирующими IL-4 или IFN- $\gamma$ , с потенциальным вкладом  $CD8^+$  Т-клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ . Авторы также обнаружили, что Т-клетки реагируют на эпитопы  $\alpha$ -синуклеина, обнаруженные как во внеклеточном нативном  $\alpha$ -синуклеине, так и в фибриллированном  $\alpha$ -синуклеине [31].

Также выявлено, что ответ Т-клеток на антигенные пептиды  $\alpha$ -синуклеина в значительной степени опосредован IL-5 или IFN- $\gamma$ -секретирующими  $CD4^+$  Т-клетками, а также IFN- $\gamma$ -секретирующими  $CD8^+$  Т-клетками [32].

Что касается участия В-клеток, то результаты противоречивы. Несколько исследований показали снижение количества, а другие не обнаружили никаких изменений содержания В-лимфоцитов в периферической крови пациентов с БП [33, 34]. Результаты недавнего исследования были сосредоточены на естественных антителах (IgG), которые принимают участие в развитии БП. Исследователи изолировали В-клетки памяти, продуцирующие антитела против  $\alpha$ -синуклеина, и обнаружили, что антитела ингибировали внутриклеточную агрегацию  $\alpha$ -синуклеина. В этом случае IgG играл защитную роль в патогенезе БП [35].

### **Гены, ассоциированные с нейровоспалением при болезни Паркинсона**

В последнее время увеличивается количество исследований, указывающих на особую связь между некоторыми генами, связанными с БП, и иммунным ответом микроглии и астроцитов ЦНС [36]. Мутации гена *LRRK2* действуют как факторы риска как семейной, так и идиопатической БП. Более того, *LRRK2* был обнаружен в В-лимфоцитах и макрофагах, что указывает на активное участие в иммунном ответе [37]. Во многих исследованиях представлены интересные результаты, касающиеся экспрессии *LRRK2* в первичных микроглиальных клетках взрослых мышей и секреции провос-

палительных цитокинов из этой активированной микроглии после провоспалительных стимулов, таких как липополисахариды (ЛПС) [38]. Было обнаружено, что стимулированная ЛПС трансгенная микроглия *LRRK2* вызывает гибель клеток при добавлении к нейрональным культурам [39]. Эти данные указывают на то, что у пациентов, имеющих мутации *LRRK2*, наблюдается усиленное нейровоспаление и, следовательно, избыточная нейродегенерация и прогрессирование заболевания. Варианты гена *LRRK2* также были связаны, помимо БП, с болезнью Крона, которая является одной из самых распространенных форм воспалительных заболеваний кишечника [40].

Мутации гена *Parkin* являются наиболее распространенной причиной аутосомно-рецессивно наследуемой БП. Обычно этот ген кодирует лигазу E3-убиквитина [41]. Результаты исследований на мышах с мутацией гена *Parkin* показали чрезмерную дегенерацию дофаминергических нейронов после введения ЛПС и повышенную уязвимость нейронов к токсичности, вызванной ротеноном. В частности, было обнаружено, что микроглия с мутацией в гене *Parkin* после введения ЛПС продуцировала более высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6, а также iNOS [42].

Миссенс-мутации в гене *PINK1* являются причиной ранней семейной формы БП, которая наследуется аутосомно-рецессивно [43]. Основным нарушением, вызванным мутациями гена *PINK1*, является повреждение митохондрий, поскольку *PINK1* напрямую фосфорилирует ген *Parkin*, усиливая его активность [44, 45]. Исследования показали, что мышцы с мутацией гена *PINK1* производят более высокие уровни IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-10 и TNF- $\alpha$  в полосатом теле после системного введения ЛПС, моделируя тем самым воспалительный ответ [46].

Другой ген, связанный с БП, который был исследован с целью изучения его возможной связи с воспалением – это *DJ-1*, ген, который в основном экспрессируется в астроцитах и микроглии. Были изучены мыши с мутацией *DJ-1*, у которых после введения ЛПС в астроцитах были обнаружены более высокие уровни провоспалительных молекул, таких как фермент циклооксигеназа-2 и IL-6 [47].

### Цитокиновый паттерн нейровоспаления при болезни Паркинсона

Доказано, что экспрессия цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$  и IFN- $\gamma$  вовлечена в дегенерацию дофаминергических нейронов в чёрной субстанции после активации микроглии [26, 48, 49]. Повышенные уровни обнаруженных провоспалительных цитокинов указывают на реакцию иммунной системы в ответ на повреждение нейронов. В ряде проведенных исследований изучали спинномозговую жидкость и периферическую кровь пациентов с БП, результаты в основном показывали повышенные уровни сывороточного IL-1 $\beta$  и IL-6 и повышенный уровень TGF- $\beta$  в спинномозговой

жидкости [49]. Кроме того, было обнаружено, что экспрессия IL-6 была значительно увеличена в гиппокампе пациентов с БП, а также у пациентов, страдающих деменцией [50]. Более того, в нескольких экспериментах по изучению роли TNF- $\alpha$  на моделях БП было обнаружено, что ингибирование передачи сигнала активации TNF при введении рекомбинантного доминантно-негативного ингибитора TNF XENP345 приводит к приблизительно 50% нейропротекции нейронов чёрной субстанции [51].

Другим важным цитокином, который участвует в патогенезе БП, является IL-9. IL-9 является цитокином с провоспалительными и регуляторными функциями, в зависимости от природы продуцирующих клеток. IL-9 влияет на активность различных линий клеток как в иммунной системе, так и ЦНС. В частности, продукция IL-9 Th9-клетками была связана с нейродегенерацией и аутоиммунными заболеваниями ЦНС [26, 52]. Кроме того, важным отличием по сравнению с другими цитокинами является нейропротекторная роль и поддержка функций восстановления, которые приписываются IL-9 [53]. Недавно было показано, что в сыворотке крови у пациентов с БП более низкие концентрации IL-9, что может указывать на нарушение регуляции продукции IL-9, что способствует нарушению процессов нейропротекции при БП [54].

Таким образом, по-видимому, существует паттерн системных воспалительных маркёров у пациентов с БП (то есть более низкие уровни IL-9 и высокие концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF- $\beta$  и TNF- $\alpha$ ), который подчеркивает существование специфического воспалительного ответа [55, 56]. Кроме того, уровни этих маркёров коррелируют с клинической стадией заболевания, что доказывает их вклад в нейровоспаление и в прогрессирование БП [47].

### Терапевтические подходы и нейровоспаление

Хотя влияние нейровоспаления на патогенез и течение БП неоспоримо, основную озабоченность по-прежнему вызывают возможные высокоэффективные терапевтические инструменты. Во-первых, экспериментальные данные и исследования на животных показали благоприятный результат в отношении нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ибупрофена и пироксикама, которые, по-видимому, снижают риск БП [57-59]. Однако эпидемиологические исследования и мета-анализ не подтвердили положительного эффекта этих препаратов ни в снижении риска БП, ни в изменении течения заболевания [60, 61].

Другая потенциальная иммуномодулирующая терапия, основанная на исследованиях *in vitro* – это анти-TNF- $\alpha$  терапия. Было обнаружено, что TNF- $\alpha$  вызывает серьезные повреждения дофаминергических нейронов *in vitro*. Использование неспецифических ингибиторов TNF- $\alpha$ , например, талидомида, дало положительные результаты в некоторых экспериментах на модели БП у мы-

шей и крыс [62, 63]. Кроме того, эпидемиологическое исследование выявило более низкую частоту БП у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника, получающих анти-TNF- $\alpha$  терапию, по сравнению с пациентами, не подвергавшимися этому специфическому лечению [61].

Недавно в области иммуномодуляторной терапии появилось несколько методик, нацеленных на  $\alpha$ -синуклеин, в попытке удалить  $\alpha$ -синуклеин из внеклеточного пространства и, следовательно, уменьшить его агрегаты в мозге. Аналогичные клинические испытания проводятся при болезни Альцгеймера, нацеленные на  $\beta$ -амилоид, а в последнее время и на внутриклеточный тау-белок [62].

Иммунотерапевтические методы, нацеленные на  $\alpha$ -синуклеин, неуклонно развивались с несколькими активными и пассивными методами иммунотерапии [63]. Активная иммунизация подразумевает синтез антител против  $\alpha$ -синуклеина в иммунной системе животных. Первая разработанная вакцина была способна генерировать высокие титры антител против агрегированного  $\alpha$ -синуклеина, и иммунизация преуспела в уменьшении отложения  $\alpha$ -синуклеина и дегенерации полосатого тела [64]. При пассивной иммунизации вводятся антитела против различных доменов  $\alpha$ -синуклеина [64, 65]. Целью является стимуляция микроглии посредством этих специфических антител, клиренс внеклеточного  $\alpha$ -синуклеина и предотвращение переноса  $\alpha$ -синуклеина из клетки в клетку.

### Заключение

Таким образом, нейровоспаление является основополагающим иммунным ответом для защиты нейронов от повреждений и компенсации нейронального повреждения, которое происходит на начальных стадиях заболевания. В то же время, нейротоксические эффекты нейровоспаления усугубляют нейродегенерацию. Кроме того, нейровоспалительный ответ регулируется не только периферическими иммунными клетками, но и клетками нервной системы: микроглией и астроцитами. Клеточная кооперация при иммунном ответе в случае БП опосредуется определенным цитокиновым паттерном (IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF- $\beta$  и TNF- $\alpha$ ), который коррелирует с клиническими симптомами и стадией БП.

В обзоре показано, что нейровоспаление имеет ключевую роль в патогенезе продромальной стадии БП. В иммунопатологии БП нейровоспаление тесно связано с  $\alpha$ -синуклеином, который запускает избыточную активацию микроглии. Современные иммунотерапевтические методы в отношении БП связаны с активной и пассивной иммунизацией антителами против  $\alpha$ -синуклеина.

### Список литературы

1. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007; 68(5): 384–386. DOI: 10.1212/01

2. Liu B., Gao H.M., Hong J.S. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111(8): 1065–1073. DOI: 10.1289/ehp.6361
3. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 939–953. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021; 20(12): e7. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00382-3
4. Moustafa A.A., Chakravarthy S., Phillips J.R., Gupta A., Keri S., Polner B., Frank M.J., Jahanshahi M. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 68: 727–740. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.010
5. Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18(8): 509. DOI: 10.1038/nrn.2017.91
6. Mahlknecht P., Seppi K., Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.* 2015; 5(4) :681–697. DOI: 10.3233/JPD-150685
7. Schilder B.M., Navarro E., Raj T. Multi-omic insights into Parkinson's Disease: From genetic associations to functional mechanisms. *Neurobiol. Dis.* 2022; 163: 105580. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105580.
8. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J., Landreth G.E., Brosse-ron F., Feinstein D.L., Jacobs A.H., Wyss-Coray T., Vitorica J., Ransohoff R.M., Herrup K., Frautschy S.A., Finsen B., Brown G.C., Verkhratsky A., Yamanaka K., Koistinaho J., Latz E., Halle A., Petzold G.C., Town T., Morgan D., Shinohara M.L., Perry V.H., Holmes C., Bazan N.G., Brooks D.J., Hunot S., Joseph B., Deigendesch N., Garaschuk O., Boddeke E., Dinarello C.A., Breitner J.C., Cole G.M., Golenbock D.T., Kummer M.P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4): 388–405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5
9. Li Q., Barres B.A. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat. Rev Immunol.* 2018; 18(4): 225–242. DOI: 10.1038/nri.2017.125
10. Bachiller S., Jiménez-Ferrer I., Paulus A., Yang Y., Swanberg M., Deierborg T., Boza-Serrano A. Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response. *Front. Cell. Neurosci.* 2018; 12: 488. DOI: 10.3389/fncel.2018.00488
11. Ho M.S. Microglia in Parkinson's Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1175: 335–353. DOI: 10.1007/978-981-13-9913-8\_13
12. Tan Y.L., Yuan Y., Tian L. Microglial regional heterogeneity and its role in the brain. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25(2): 351–367. DOI: 10.1038/s41380-019-0609-8
13. Hanisch U.K. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia.* 2002; 40(2): 140–155. DOI: 10.1002/glia.10161
14. Кучеряну В.Г., Воронина Н.А., Бочаров Е.В., Ветрилэ Л.А., Голуборшева В.В., Бочарова О.А., Давыдова Т.В., Грудень М.А., Sewell R.D., Капица И.Г., Воронина Т.А. Роль нейровоспаления в механизмах гибели nigrostriатных дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона. *Патогенез.* 2022; 20(3): 100–102. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.100-102
15. Есин Р.Г., Сафина Д.Р., Хакимова А.Р., Есин О.Р. Нейровоспаление и невропатология. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2021; 121(4): 107–112. DOI: 10.17116/jnevro2021121041107
16. Colonna M., Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu. Rev. Immunol.* 2017; 35: 441–468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358
17. Sawada M., Imamura K., Nagatsu T. Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 2006; (70): 373–381. DOI: 10.1007/978-3-211-45295-0\_57.
18. De Lella Ezcurra A.L., Chertoff M., Ferrari C., Graciarena M., Pitossi F. Chronic expression of low levels of tumor necrosis factor-alpha in the substantia nigra elicits progressive neurodegeneration, delayed motor symptoms and microglia/macrophage activation. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37(3) :630–640. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.11.018
19. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am. J. Transl. Res.* 2011; 3(4): 323–341.
20. Cerami C., Iaccarino L., Perani D. Molecular Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Dementias: The Role of In Vivo PET Imaging. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(5): 993. DOI: 10.3390/ijms18050993

21. Marogianni C., Sokratous M., Dardiotis E., Hadjigeorgiou G.M., Bogdanos D., Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation—An Interesting Interplay in Parkinson’s Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22): 8421. DOI: 10.3390/ijms21228421
22. 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. DOI: 10.1093/brain/awh625
23. Nuytemans K., Theuns J., Cruts M., Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum. Mutat.* 2010; 31(7): 763–780. DOI: 10.1002/humu.21277
24. Atik A., Stewart T., Zhang J. Alpha-Synuclein as a Biomarker for Parkinson’s Disease. *Brain Pathol.* 2016; 26(3): 410–418. DOI: 10.1111/bpa.12370
25. 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.  $\alpha$ -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson’s disease. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1875. DOI: 10.1038/s41467-020-15626-w
26. Вороница Н.А., Кучеряну В.Г., Ветрилэ Л.А., Голоборщцева В.В., Капица И.Г., Вороница Т.А., Морозов С.Г. Изучение влияния гимантана на уровень провоспалительных цитокинов в nigrostriatalном комплексе мозга мышей при экспериментальном паркинсонизме. *Патогенез.* 2021; 9(2): 45-49. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.45-49.
27. Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Полешук В.В., Кучеряну В.Г., Горожанская Э.Г., Сандалов Ю.Г., Ильенко В.А., Бочарова О.А. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона. *Патогенез.* 2012; 10(1): 11–15.
28. Mollenhauer V., Locascio J.J., Schulz-Schaeffer W., Sixel-Döring F., Trenkwalder C., Schlossmacher M.G.  $\alpha$ -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2011; 10(3): 230–240. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70014-X
29. 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. DOI: 10.1016/j.parkrelid.2005.07.005
30. Brochard V., Combadière B., Prigent A., Laouar Y., Perrin A., Bérar-Berthaut 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. DOI: 10.1172/JCI36470
31. Sulzer D., Alcalay R.N., Garrett F., Cote L., Kanter E., Agin-Lieb J., Liang 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  $\alpha$ -synuclein peptides. *Nature.* 2017; 546(7660): 656–661. DOI: 10.1038/nature22815
32. Liang 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. DOI: 10.1007/s10072-017-2988-4
33. 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. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2011.00740.x
34. Li X., Koudstaal W., Fletcher L., Costa M., van Winsen M., Siregar B., Inganäs H., Kim J., Keogh E., Macedo J., Holland T., Perry S., Bard F., Hoozemans J.J., Goudsmit J., Apetri A., Pascual G. Naturally occurring antibodies isolated from PD patients inhibit synuclein seeding in vitro and recognize Lewy pathology. *Acta Neuropathol.* 2019; 137(5): 825–836. DOI: 10.1007/s00401-019-01974-5
35. Chiang H.L., Lin C.H. Altered Gut Microbiome and Intestinal Pathology in Parkinson’s Disease. *J. Mov. Disord.* 2019; 12(2): 67–83. DOI: 10.14802/jmd.18067
36. Singhanian A., Pham J., Dhanwani R., Frazier A., Rezende Dutra J., Marder K.S., Phillips E., Mallal S., Amara A.W., Standaert D.G., Sulzer D., Peters B., Sette A., Lindestam Arlehamn C.S. The TCR repertoire of  $\alpha$ -synuclein-specific T cells in Parkinson’s disease is surprisingly diverse. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 302. DOI: 10.1038/s41598-020-79726-9
37. Shutinoski B., Hakimi M., Harmsen I.E., Lunn M., Rocha J., Lengacher N., Zhou Y.Y., Khan J., Nguyen A., Hake-Volling Q., El-Kodsi D., Li J., Alikashani A., Beauchamp C., Majithia J., Coombs K., Shimshek D., Marcogliese P.C., Park D.S., Rioux J.D., Philpott D.J., Woulfe J.M., Hayley S., Sad S., Tomlinson J.J., Brown E.G., Schlossmacher M.G. *Lrrk2* alleles modulate inflammation during microbial infection of mice in a sex-dependent manner. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11(511): eaas9292. DOI: 10.1126/scitranslmed.aas9292
38. Kim B., Yang M.S., Choi D., Kim J.H., Kim H.S., Seol W., Choi S., Jou I., Kim E.Y., Joe E.H. Impaired inflammatory responses in murine *Lrrk2*-knockdown brain microglia. *PLoS One.* 2012; 7(4): e34693. DOI: 10.1371/journal.pone.0034693
39. Garget A., Benita Y., Li C., Sands B.E., Ballester I., Stevens C., Korzenik J.R., Rioux J.D., Daly M.J., Xavier R.J., Podolsky D.K. LRRK2 is involved in the IFN-gamma response and host response to pathogens. *J. Immunol.* 2010; 185(9): 5577–5585. DOI: 10.4049/jimmunol.1000548
40. Hui K.Y., Fernandez-Hernandez H., Hu J., Schaffner A., Pankratz N., Hsu N.Y., Chuang L.S., Carmi S., Villaverde N., Li X., Rivas M., Levine A.P., Bao X., Labrias P.R., Haritunians T., Ruane D., Gettler K., Chen E., Li D., Schiff E.R., Pontikos N., Barzilay N., Brant S.R., Bressman S., Cheifetz A.S., Clark L.N., Daly M.J., Desnick R.J., Duerr R.H., Katz S., Lencz T., Myers R.H., Ostrer H., Ozelius L., Payami H., Peter Y., Rioux J.D., Segal A.W., Scott W.K., Silverberg M.S., Vance J.M., Ubarretxena-Belandia I., Foroud T., Atzmon G., Pe’er I., Ioannou Y., McGovern D.P.B., Yue Z., Schadt E.E., Cho J.H., Peter I. Functional variants in the *LRRK2* gene confer shared effects on risk for Crohn’s disease and Parkinson’s disease. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10(423): eaai7795. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai7795
41. Pridgeon J.W., Olzmann J.A., Chin L.S., Li L. PINK1 protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. *PLoS Biol.* 2007; 5(7): e172. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050172
42. He R., Yan X., Guo J., Xu Q., Tang B., Sun Q. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson’s Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 305. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00305
43. Karpenko M.N., Vasilishina A.A., Gromova E.A., Muruzheva Z.M., Miliukhina I.V., Bernadotte A. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in CSF and serum in relation to the clinical diversity of Parkinson’s disease. *Cell. Immunol.* 2018; 327: 77–82. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.02.011
44. Kim J., Byun J.W., Choi I., Kim B., Jeong H.K., Jou I., Joe E. PINK1 Deficiency Enhances Inflammatory Cytokine Release from Acutely Prepared Brain Slices. *Exp. Neurobiol.* 2013; 22(1): 38–44. DOI: 10.5607/en.2013.22.1.38
45. Frank-Cannon T.C., Tran T., Ruhn K.A., Martinez T.N., Hong J., Marvin M., Hartley M., Treviño I., O’Brien D.E., Casey B., Goldberg M.S., Tansey M.G. Parkin deficiency increases vulnerability to inflammation-related nigral degeneration. *J. Neurosci.* 2008; 28(43): 10825–10834. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3001-08.2008
46. Waak J., Weber S.S., Waldenmaier A., Görner K., Alunni-Fabbroni M., Schell H., Vogt-Weisenhorn D., Pham T.T., Reumers V., Baekelandt V., Wurst W., Kahle P.J. Regulation of astrocyte inflammatory responses by the Parkinson’s disease-associated gene DJ-1. *FASEB J.* 2009; 23(8): 2478–2489. DOI: 10.1096/fj.08-125153
47. Imamura K., Hishikawa N., Ono K., Suzuki H., Sawada M., Nagatsu T., Yoshida M., Hashizume Y. Cytokine production of activated microglia and decrease in neurotrophic factors of neurons in the hippocampus of Lewy body disease brains. *Acta Neuropathol.* 2005; 109(2): 141–150. DOI: 10.1007/s00401-004-0919-y
48. McCoy M.K., Martinez T.N., Ruhn K.A., Szymkowski D.E., Smith C.G., Botterman B.R., Tansey K.E., Tansey M.G. Blocking soluble tumor necrosis factor signaling with dominant-negative tumor necrosis factor inhibitor attenuates loss of dopaminergic neurons in models of Parkinson’s disease. *J. Neurosci.* 2006; 26(37): 9365–9375. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1504-06.2006
49. Elyaman W., Khoury S.J. Th9 cells in the pathogenesis of EAE and multiple sclerosis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39(1): 79–87. DOI: 10.1007/s00281-016-0604-y
50. Elyaman W., Bradshaw E.M., Uyttenhove C., Dardalhon V., Awasthi A., Imitola J., Bettelli E., Oukka M., van Snick J., Renaud J.C., Kuchroo V.K., Khoury S.J. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2009; 106(31): 12885–12890. DOI: 10.1073/pnas.0812530106

51. Deleidi M., Gasser T. The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70(22): 4259–4273. DOI: 10.1007/s00018-013-1352-y
52. Picca A., Guerra F., Calvani R., Marini F., Biancolillo A., Landi G., Beli R., Landi F., Bernabei R., Bentivoglio A.R., Monaco M.R.L., Bucci C., Marzetti E. Mitochondrial Signatures in Circulating Extracellular Vesicles of Older Adults with Parkinson's Disease: Results from the EXosomes in Parkinson's Disease (EXPAND) Study. *J. Clin. Med.* 2020; 9(2): 504. DOI: 10.3390/jcm9020504
53. Collins L.M., Toulouse A., Connor T.J., Nolan Y.M. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 2012; 62(7): 2154–2168. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.01.028
54. Tang P., Chong L., Li X., Liu Y., Liu P., Hou C., Li R. Correlation between serum RANTES levels and the severity of Parkinson's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 2014: 208408. DOI: 10.1155/2014/208408
55. Teema A.M., Zaitone S.A., Moustafa Y.M. Ibuprofen or piroxicam protects nigral neurons and delays the development of l-dopa induced dyskinesia in rats with experimental Parkinsonism: Influence on angiogenesis. *Neuropharmacology.* 2016; 107: 432–450. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.034
56. Poly T.N., Islam M.M.R., Yang H.C., Li Y.J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 75(1): 99–108. DOI: 10.1007/s00228-018-2561-y
57. Rees K., Stowe R., Patel S., Ives N., Breen K., Clarke C.E., Ben-Shlomo Y. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (11): CD008454. DOI: 10.1002/14651858.CD008454.pub2
58. Ferger B., Leng A., Mura A., Hengerer B., Feldon J. Genetic ablation of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and pharmacological inhibition of TNF-synthesis attenuates MPTP toxicity in mouse striatum. *J. Neurochem.* 2004; 89(4): 822–833. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02399.x
59. Tomás-Camardiel M., Rite I., Herrera A.J., de Pablos R.M., Cano J., Machado A., Venero J.L. Minocycline reduces the lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction, peroxynitrite-mediated nitration of proteins, disruption of the blood-brain barrier, and damage in the nigral dopaminergic system. *Neurobiol. Dis.* 2004; 16(1): 190–201. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.01.010
60. Peter I., Dubinsky M., Bressman S., Park A., Lu C., Chen N., Wang A. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Neurol.* 2018; 75(8): 939–946. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.0605
61. Jing H., Wang S., Wang M., Fu W., Zhang C., Xu D. Isobavachalcone Attenuates MPTP-Induced Parkinson's Disease in Mice by Inhibition of Microglial Activation through NF- $\kappa$ B Pathway. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169560. DOI: 10.1371/journal.pone.0169560
62. Chatterjee D., Kordower J.H. Immunotherapy in Parkinson's disease: Current status and future directions. *Neurobiol. Dis.* 2019; 132: 104587. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104587
63. Mandler M., Valera E., Rockenstein E., Weninger H., Patrick C., Adame A., Santic R., Meindl S., Vigl B., Smrzka O., Schneeberger A., Mattner F., Masliah E. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials. *Acta Neuropathol.* 2014; 127(6): 861–879. DOI: 10.1007/s00401-014-1256-4
64. Sanchez-Guajardo V., Annibaldi A., Jensen P.H., Romero-Ramos M.  $\alpha$ -Synuclein vaccination prevents the accumulation of parkinson disease-like pathologic inclusions in striatum in association with regulatory T cell recruitment in a rat model. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72(7): 624–645. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31829768d2
65. Benner E.J., Mosley R.L., Destache C.J., Lewis T.B., Jackson-Lewis V., Gorantla S., Nemachek C., Green S.R., Przedborski S., Gendelman H.E. Therapeutic immunization protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101(25): 9435–9440. DOI: 10.1073/pnas.0400569101
2. Liu B., Gao H.M., Hong J.S. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: role of neuroinflammation. *Environ. Health Perspect.* 2003; 111(8): 1065–1073. DOI: 10.1289/ehp.6361
3. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 939–953. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021; 20(12): e7. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00382-3
4. Moustafa A.A., Chakravarthy S., Phillips J.R., Gupta A., Keri S., Polner B., Frank M.J., Jahanshahi M. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 68: 727–740. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.010
5. Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18(8): 509. DOI: 10.1038/nrn.2017.91
6. Mahlknecht P., Seppi K., Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.* 2015; 5(4): 681–697. DOI: 10.3233/JPD-150685
7. Schilder B.M., Navarro E., Raj T. Multi-omic insights into Parkinson's Disease: From genetic associations to functional mechanisms. *Neurobiol. Dis.* 2022; 163: 105580. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105580.
8. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J., Landreth G.E., Brosseron F., Feinstein D.L., Jacobs A.H., Wyss-Coray T., Vitorica J., Ransohoff R.M., Herrup K., Frautschi S.A., Finsen B., Brown G.C., Verkhratsky A., Yamanaka K., Koistinaho J., Latz E., Halle A., Petzold G.C., Town T., Morgan D., Shinohara M.L., Perry V.H., Holmes C., Bazan N.G., Brooks D.J., Hunot S., Joseph B., Deigendesch N., Garaschuk O., Boddeke E., Dinarello C.A., Breitner J.C., Cole G.M., Golenbock D.T., Kummer M.P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4): 388–405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5
9. Li Q., Barres B.A. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat. Rev Immunol.* 2018; 18(4): 225–242. DOI: 10.1038/nri.2017.125
10. Bachiller S., Jiménez-Ferrer I., Paulus A., Yang Y., Swanberg M., Deierborg T., Boza-Serrano A. Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response. *Front. Cell. Neurosci.* 2018; 12: 488. DOI: 10.3389/fncel.2018.00488
11. Ho M.S. Microglia in Parkinson's Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1175: 335–353. DOI: 10.1007/978-981-13-9913-8\_13
12. Tan Y.L., Yuan Y., Tian L. Microglial regional heterogeneity and its role in the brain. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25(2): 351–367. DOI: 10.1038/s41380-019-0609-8
13. Hanisch U.K. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia.* 2002; 40(2): 140–155. DOI: 10.1002/glia.10161
14. Kucheryanu V.G., Voronina N.A., Bocharov Ye.V., Vetrile L.A., Goloborschcheva V.V., Bocharova O.A., Davydova T.V., Gruden' M.A., Sewell R.D., Kapitsa I.G., Voronina T.A. [The role of neuroinflammation in the death mechanisms of nigrostriatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(3): 100–102. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.100-102 (in Russian)
15. Esin R.G., Safina D.R., Khakimova A.R., Esin O.R. [Neuroinflammation and neuropathology]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2021; 121(4): 107–112. DOI: 10.17116/jnevro2021121041107
16. Colonna M., Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu. Rev Immunol.* 2017; 35: 441–468. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358
17. Sawada M., Imamura K., Nagatsu T. Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 2006; (70): 373–381. DOI: 10.1007/978-3-211-45295-0\_57
18. De Lella Ezcurra A.L., Chertoff M., Ferrari C., Graciarena M., Pitossi F. Chronic expression of low levels of tumor necrosis factor-alpha in the substantia nigra elicits progressive neurodegeneration, delayed motor symptoms and microglia/macrophage activation. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37(3): 630–640. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.11.018
19. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am. J. Transl. Res.* 2011; 3(4): 323–341.
20. Cerami C., Iaccarino L., Perani D. Molecular Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Dementias: The Role of In Vivo PET Imaging. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(5): 993. DOI: 10.3390/ijms18050993

## References

1. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007; 68(5): 384–386. DOI: 10.1212/01

21. Marogianni C., Sokratous M., Dardiotis E., Hadjigeorgiou G.M., Bogdanos D., Xiromerisiou G. Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22): 8421. DOI: 10.3390/ijms21228421
22. 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. DOI: 10.1093/brain/awh625
23. Nuytemans K., Theuns J., Cruts M., Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SN-CA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum. Mutat.* 2010; 31(7): 763–780. DOI: 10.1002/humu.21277
24. Atik A., Stewart T., Zhang J. Alpha-Synuclein as a Biomarker for Parkinson's Disease. *Brain Pathol.* 2016; 26(3): 410–418. DOI: 10.1111/bpa.12370
25. 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.  $\alpha$ -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1875. DOI: 10.1038/s41467-020-15626-w
26. Voronina N.A., Kucherianu V.G., Vetrile L.A., Goloborshcheva V.V., Kapitsa I.G., Voronina T.A., Morozov S.G. [The effect of hemanthane on the level of pro-inflammatory cytokines in the nigrocaudate complex of the brain of mice with experimental parkinsonism]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(2): 45–49. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.45-49 (in Russian)
27. Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Poleshchuk V.V., Kucheryanu V.G., Gorozhanskaya E.G., Sandalov Yu.G., Ilyenko V.A., Bocharova O.A. [Immune and antioxidant disorders in Parkinson's disease]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2012; 10(1): 11–15. (in Russian)
28. Mollenhauer B., Locascio J.J., Schulz-Schaeffer W., Sixel-Döring F., Trenkwalder C., Schlossmacher M.G.  $\alpha$ -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2011; 10(3): 230–240. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70014-X
29. 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. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2005.07.005
30. 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<sup>+</sup> lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(1): 182–192. DOI: 10.1172/JCI36470
31. Sulzer D., Alcalay R.N., Garretti F., Cote L., Kanter E., Agin-Lieb J., Liang S., 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  $\alpha$ -synuclein peptides. *Nature.* 2017; 546(7660): 656–661. DOI: 10.1038/nature22815
32. Liang 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. DOI: 10.1007/s10072-017-2988-4
33. 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. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2011.00740.x
34. Li X., Koudstaal W., Fletcher L., Costa M., van Winsen M., Siregar B., Inganäs H., Kim J., Keogh E., Macedo J., Holland T., Perry S., Bard F., Hoozemans J.J., Goudsmit J., Apetri A., Pascual G. Naturally occurring antibodies isolated from PD patients inhibit synuclein seeding in vitro and recognize Lewy pathology. *Acta Neuropathol.* 2019; 137(5): 825–836. DOI: 10.1007/s00401-019-01974-5
35. Chiang H.L., Lin C.H. Altered Gut Microbiome and Intestinal Pathology in Parkinson's Disease. *J. Mov. Disord.* 2019; 12(2): 67–83. DOI: 10.14802/jmd.18067
36. Singhania A., Pham J., Dhanwani R., Frazier A., Rezende Dutra J., Marder K.S., Phillips E., Mallal S., Amara A.W., Standaert D.G., Sulzer D., Peters B., Sette A., Lindestam Arlehamn C.S. The TCR repertoire of  $\alpha$ -synuclein-specific T cells in Parkinson's disease is surprisingly diverse. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 302. DOI: 10.1038/s41598-020-79726-9
37. Shutinoski B., Hakimi M., Harmsen I.E., Lunn M., Rocha J., Lengacher N., Zhou Y.Y., Khan J., Nguyen A., Hake-Volling Q., El-Kodsi D., Li J., Alikashani A., Beauchamp C., Majithia J., Coombs K., Shimshek D., Marcogliese P.C., Park D.S., Rioux J.D., Philpott D.J., Woulfe J.M., Hayley S., Sad S., Tomlinson J.J., Brown E.G., Schlossmacher M.G. *Lrrk2* alleles modulate inflammation during microbial infection of mice in a sex-dependent manner. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11(511): eaas9292. DOI: 10.1126/scitranslmed.aas9292
38. Kim B., Yang M.S., Choi D., Kim J.H., Kim H.S., Seol W., Choi S., Jou I., Kim E.Y., Joe E.H. Impaired inflammatory responses in murine *Lrrk2*-knockdown brain microglia. *PLoS One.* 2012; 7(4): e34693. DOI: 10.1371/journal.pone.0034693
39. Gardet A., Benita Y., Li C., Sands B.E., Ballester I., Stevens C., Korzenik J.R., Rioux J.D., Daly M.J., Xavier R.J., Podolsky D.K. LRRK2 is involved in the IFN-gamma response and host response to pathogens. *J. Immunol.* 2010; 185(9): 5577–5585. DOI: 10.4049/jimmunol.1000548
40. Hui K.Y., Fernandez-Hernandez H., Hu J., Schaffner A., Pankratz N., Hsu N.Y., Chuang L.S., Carmi S., Villaverde N., Li X., Rivas M., Levine A.P., Bao X., Labrias P.R., Haritunians T., Ruane D., Gettler K., Chen E., Li D., Schiff E.R., Pontikos N., Barzilai N., Brant S.R., Bressman S., Cheifetz A.S., Clark L.N., Daly M.J., Desnick R.J., Durrer R.H., Katz S., Lencz T., Myers R.H., Ostrer H., Ozelius L., Payami H., Peter Y., Rioux J.D., Segal A.W., Scott W.K., Silverberg M.S., Vance J.M., Ubarretxena-Belandia I., Foroud T., Atzmon G., Pe'er I., Ioannou Y., McGovern D.P.B., Yue Z., Schadt E.E., Cho J.H., Peter I. Functional variants in the *LRRK2* gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10(423): eaai7795. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai7795
41. Pridgeon J.W., Olzmann J.A., Chin L.S., Li L. PINK1 protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. *PLoS Biol.* 2007; 5(7): e172. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050172
42. He R., Yan X., Guo J., Xu Q., Tang B., Sun Q. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 305. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00305
43. Karpenko M.N., Vasilishina A.A., Gromova E.A., Muruzheva Z.M., Miliukhina I.V., Bernadotte A. Interleukin- $\beta$ , interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in CSF and serum in relation to the clinical diversity of Parkinson's disease. *Cell. Immunol.* 2018; 327: 77–82. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.02.011
44. Kim J., Byun J.W., Choi I., Kim B., Jeong H.K., Jou I., Joe E. PINK1 Deficiency Enhances Inflammatory Cytokine Release from Acutely Prepared Brain Slices. *Exp. Neurobiol.* 2013; 22(1): 38–44. DOI: 10.5607/en.2013.22.1.38
45. Frank-Cannon T.C., Tran T., Ruhn K.A., Martinez T.N., Hong J., Marvin M., Hartley M., Treviño I., O'Brien D.E., Casey B., Goldberg M.S., Tansey M.G. Parkin deficiency increases vulnerability to inflammation-related nigral degeneration. *J. Neurosci.* 2008; 28(43): 10825–10834. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3001-08.2008
46. Waak J., Weber S.S., Waldenmaier A., Görner K., Alunni-Fabbroni M., Schell H., Vogt-Weisenhorn D., Pham T.T., Reumers V., Baekelandt V., Wurst W., Kahle P.J. Regulation of astrocyte inflammatory responses by the Parkinson's disease-associated gene DJ-1. *FASEB J.* 2009; 23(8): 2478–2489. DOI: 10.1096/fj.08-125153
47. Imamura K., Hishikawa N., Ono K., Suzuki H., Sawada M., Nagatsu T., Yoshida M., Hashizume Y. Cytokine production of activated microglia and decrease in neurotrophic factors of neurons in the hippocampus of Lewy body disease brains. *Acta Neuropathol.* 2005; 109(2): 141–150. DOI: 10.1007/s00401-004-0919-y
48. McCoy M.K., Martinez T.N., Ruhn K.A., Szymkowski D.E., Smith C.G., Botterman B.R., Tansey K.E., Tansey M.G. Blocking soluble tumor necrosis factor signaling with dominant-negative tumor necrosis factor inhibitor attenuates loss of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2006; 26(37): 9365–9375. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1504-06.2006
49. Elyaman W., Khoury S.J. Th9 cells in the pathogenesis of EAE and multiple sclerosis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39(1): 79–87. DOI: 10.1007/s00281-016-0604-y
50. Elyaman W., Bradshaw E.M., Uyttenhove C., Dardalhon V., Awasthi A., Imitola J., Bettelli E., Oukka M., van Snick J., Renaud J.C., Kuchroo V.K., Khoury S.J. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3<sup>+</sup> natural regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(31): 12885–12890. DOI: 10.1073/pnas.0812530106
51. Deleidi M., Gasser T. The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70(22): 4259–4273. DOI: 10.1007/s00018-013-1352-y

52. Picca A., Guerra F., Calvani R., Marini F., Biancolillo A., Landi G., Beli R., Landi F., Bernabei R., Bentivoglio A.R., Monaco M.R.L., Bucci C., Marzetti E. Mitochondrial Signatures in Circulating Extracellular Vesicles of Older Adults with Parkinson's Disease: Results from the EXosomes in PARKinson's Disease (EXPAND) Study. *J. Clin Med.* 2020; 9(2): 504. DOI: 10.3390/jcm9020504
53. Collins L.M., Toulouse A., Connor T.J., Nolan Y.M. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 2012; 62(7): 2154–2168. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.01.028
54. Tang P., Chong L., Li X., Liu Y., Liu P., Hou C., Li R. Correlation between serum RANTES levels and the severity of Parkinson's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 2014: 208408. DOI: 10.1155/2014/208408
55. Teema A.M., Zaitone S.A., Moustafa Y.M. Ibuprofen or piroxicam protects nigral neurons and delays the development of l-dopa induced dyskinesia in rats with experimental Parkinsonism: Influence on angiogenesis. *Neuropharmacology.* 2016; 107: 432–450. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.034
56. Poly T.N., Islam M.M.R., Yang H.C., Li Y.J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2019; 75(1): 99–108. DOI: 10.1007/s00228-018-2561-y
57. Rees K., Stowe R., Patel S., Ives N., Breen K., Clarke C.E., Ben-Shlomo Y. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (11): CD008454. DOI: 10.1002/14651858.CD008454.pub2
58. Ferger B., Leng A., Mura A., Hengerer B., Feldon J. Genetic ablation of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and pharmacological inhibition of TNF-synthesis attenuates MPTP toxicity in mouse striatum. *J. Neurochem.* 2004; 89(4): 822–833. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02399.x
59. Tomás-Camardiel M., Rite I., Herrera A.J., de Pablos R.M., Cano J., Machado A., Venero J.L. Minocycline reduces the lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction, peroxynitrite-mediated nitration of proteins, disruption of the blood-brain barrier, and damage in the nigral dopaminergic system. *Neurobiol. Dis.* 2004; 16(1): 190–201. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.01.010
60. Peter I., Dubinsky M., Bressman S., Park A., Lu C., Chen N., Wang A. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Neurol.* 2018; 75(8): 939–946. DOI: 10.1001/jamaneuro.2018.0605
61. Jing H., Wang S., Wang M., Fu W., Zhang C., Xu D. Isobavachalcone Attenuates MPTP-Induced Parkinson's Disease in Mice by Inhibition of Microglial Activation through NF- $\kappa$ B Pathway. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169560. DOI: 10.1371/journal.pone.0169560
62. Chatterjee D., Kordower J.H. Immunotherapy in Parkinson's disease: Current status and future directions. *Neurobiol. Dis.* 2019; 132: 104587. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104587
63. Mandler M., Valera E., Rockenstein E., Weninger H., Patrick C., Adame A., Santic R., Meindl S., Vigl B., Smrzka O., Schneeberger A., Mattner F., Masliah E. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials. *Acta Neuropathol.* 2014; 127(6): 861–879. DOI: 10.1007/s00401-014-1256-4
64. Sanchez-Guajardo V., Annibali A., Jensen P.H., Romero-Ramos M.  $\alpha$ -Synuclein vaccination prevents the accumulation of parkinson disease-like pathologic inclusions in striatum in association with regulatory T cell recruitment in a rat model. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72(7): 624–645. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31829768d2
65. Benner E.J., Mosley R.L., Destache C.J., Lewis T.B., Jackson-Lewis V., Gorantla S., Nemachek C., Green S.R., Przedborski S., Gendelman H.E. Therapeutic immunization protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101(25): 9435–9440. DOI: 10.1073/pnas.0400569101.

#### **Сведения об авторе:**

**Сайфитдинхужаев Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли** — лаборант-исследователь кафедральной научно-образовательной лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>