

Является ли болезнь Паркинсона не только нейродегенеративным, но и воспалительным заболеванием?

Слободин Т.Н.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика (г. Киев, Украина), кафедра неврологии №1



Статья посвящена роли воспаления в зарождении и прогрессировании болезни Паркинсона (БП). Ссылаясь на исследования последних лет, в статье приводятся аргументы в пользу воспаления как одного из звеньев в цепи причин, приводящих к гибели нейронов черной субстанции, а также как независимого фактора запуска и развития нейродегенеративного процесса. Обсуждается существование подтипа БП с преобладанием воспаления в патогенезе заболевания, что может являться терапевтической мишенью в будущем. Приводятся исследования по изучению таких подходов, проводимых в настоящее время.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, α -синуклеин, микроглия, воспаление.

Abstract

Is Parkinson's Disease only a neurodegenerative disease or also an inflammatory disease?

Slobodin T.M.

Shypik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article focus is the role of inflammation in the origin and progression of Parkinson's Disease (PD). Referring to the recent studies, argue the role of inflammation as one of the links in the chain of causes that lead to the death of neurons in the substantia nigra, as well as an independent factor of starting and developing a neurodegenerative process. Discuss the existence of PD subtype with a predominance of inflammation in the pathogenesis of the disease, which may be a therapeutic target in the future.

Keywords: Parkinson's Disease, α -synuclein, microglia, inflammation.

Резюме

Чи є хвороба Паркінсона не тільки нейродегенеративним, але й запальним захворюванням?

Слободін Т.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
(м. Київ, Україна), кафедра неврології №1

Стаття присвячена ролі запалення в зародженні та прогресуванні хвороби Паркінсона (ХП). Посилаючись на дослідження останніх років, у статті наводяться аргументи на користь запалення як однієї з ланок у ланцюзі причин, що призводять до загибелі нейронів чорної субстанції, а також як незалежного фактора запуску і розвитку нейродегенеративного процесу. Обговорюється існування підтипу ХП з переважанням запалення у патогенезі захворювання, що може бути терапевтичною мішенню в майбутньому. Наводяться дослідження з вивчення таких підходів, що проводяться в даний час.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, α -синуклеїн, мікроглія, запалення.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание, избирательно вовлекающее в патологический процесс неуклонной гибели последовательную серию нейронов, начиная с ядер вагуса, голубого пятна, холинергических и серотонинергических нейронов, затем – клеток черной субстанции, вслед за которыми – нейронов лимбических структур, и наконец – коры [1]. Тельца Леви в указанных регионах мозга, являющиеся агрегатами белка α -синуклеина с аномальной укладкой, оказываются ключевой фигурой и свидетелем патологического процесса при БП. Их наличие при аутопсии является обязательным для подтверждения болезни. Последнее время появляются доказательства существования источника зарождения неуправляемого патологического протеина, а также условий его распространения на все новые и новые регионы мозга. Сейчас стало очевидным, что БП является не только заболеванием мозга, но и кишечника. Гастроэнтерологические симптомы наблюдаются почти у всех больных БП в той или иной мере, а тельца Леви обнаруживаются как самые ранние маркеры в эпителии и нейронах кишечной стенки. Нервная система кишечника состоит не только из нейронов, но и клеток глии, которые, как, оказалось, участвуют в регуляции функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и играют ключе-

вую роль в патофизиологии таких расстройств, как синдром раздраженной кишки и хронические запоры, а также вовлечены в процесс зарождения и развития БП [2]. Недавние исследования показали, что микрофлора кишечника является тем непосредственным фактором, который запускает гибель клеток мозга благодаря взаимодействию нейроглиальной системы кишечника, расположенной под его слизистой, со структурами мозга посредством системы вагуса. Это положение поддерживает гипотезу Н. Браак, согласно которой неизвестный нейротропный агент прорывает интестинальный эпителиальный барьер, иницируя α -синуклеиновую агрегацию в терминальных аксонах субэпителиального сплетения. Далее, согласно гипотезе, происходит неумолимое распространение патологического белка в центральную нервную систему через преганглионарные волокна вагуса. Согласно этому сценарию, кишечная глиальная реакция, наблюдаемая при БП, играет ключевую роль в модуляции проницаемости кишечного эпителия. Она же является индуктором синтеза локальных провоспалительных цитокинов, облегчая процесс распространения патологического α -синуклеина на территорию мозга. Условием же для неуправляемого распространения патологического протеина на все новые территории мозга, является ответная

воспалительная реакция микроглии и астроцитов, секретирующих провоспалительные цитокины, ведущие к генерации активных форм кислорода, запуская оксидативный стресс, что, в свою очередь, создает условия для аномальной укладки протеинов в соседних, интактных регионах мозга. Таким образом, воспаление в кишечнике запускает процесс формирования и отложения патологического белка в его эпителиальных и нервных структурах, в дальнейшем кишечная глиальная реакция способствует его проникновению из невралных образований кишечника в стволовые структуры мозга через систему *n.vagus*, а затем, уже благодаря активации микроглии и астроцитов головного мозга, т.е. развитию воспалительных реакций в нем, патологический процесс постепенно захватывает весь мозг. Воспалением начинается, поддерживается и заканчивается патогенез БП [3, 4]. Полиморфизм в гене NOD2 ассоциирован не только с развитием болезни Крона и хронических воспалительных заболеваний кишечника, но и идиопатической БП [5].

Влияние внешних патогенетических факторов на развитие БП с последующей цитокиновой реакцией, как на периферии, так и в ЦНС, подтверждается также исследованиями, доказывающими связь *Helicobacter pylori* с гастроэнтерологическими проявлениями, наличие гастритов и прием ингибиторов протонной помпы, с риском появления БП [6]. Кроме того, множественные инфекции ЦНС, перенесенные более чем за 5 лет до развития БП, также рассматриваются как несомненные факторы риска развития болезни [7]. Исследования 20-летней давности, основанные на гистологическом изучении мозга больных БП, демонстрировали наличие активированной микроглии в пораженных Леви-процессом отделах мозга [8, 9]. С тех пор эти данные только подтверждаются, указывая на то, что преобладание воспалительных реакций в микроглии обнаруживается в черной субстанции больных БП, а также гиппокампе, обонятельной коре, поясной извилине, височной коре [10]. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкинов IL- β ,

TNF- α , IL-6 наблюдались не только в мозге экспериментальных животных на фоне введения нейротоксинов MPTP и 6-OHDA, но и в крови больных БП в сравнении со здоровыми. Микроглия, выполняя функцию надзора, в сотрудничестве с другими клетками миелоидного происхождения, секретирует иммуномодулирующие молекулы, т.к. цитокины, хемокины, нейротрофины, активные молекулы кислорода и азота, которые посылают сигналы к окружающим клеткам для регуляции иммунного ответа. Цитокины (ILs, IFNs, TNF α/β) – это низкомолекулярные белковые молекулы, классифицируемые как про- и противовоспалительные, к которым микроглия экспрессирует рецепторы по системе обратной связи для своевременного гашения воспалительных реакций и восстановления гомеостатических процессов. В мозге роль цитокинов расширяется до модулирования высвобождения нейротрансмиттеров, долговременной потенциации, поведенческих реакций, таких как нарушение памяти, ангедония, тревога. В то время как кратковременная и соразмерная с окружающей ситуацией активация микроглии выполняет гомеостатическую защитную функцию, длительная хроническая ее активация, наблюдаемая при БП, способствует поддержанию и распространению патологического процесса и прогрессирующей гибели клеток мозга. Независимо от причины активации микроглии, то ли за счет прямого действия нейротоксина, патогенного или эндогенного протеина, или опосредованно от погибающих или уже погибших нейронов, она становится длительной и самоподдерживаемой, благодаря поломке системы обратной связи, даже если инициальный патологический фактор был нивелирован. Этот повторяющийся цикл нейротоксической активации микроглии в ответ на нейрональное повреждение называют реактивным микроглиозом [11]. Дофаминовые нейроны в черной субстанции особо чувствительны к нейротоксичности, обусловленной активной микроглией в силу высокой плотности микроглии в этой области мозга. Агрегаты патологического α -синуклеина (тельца Леви)

окружены активированной микроглией или воспалительными медиаторами.

Известно, что системные инфекционные и воспалительные процессы могут ухудшать клинические проявления хронических нейродегенеративных заболеваний, т.к. БП, и ускорять распространение нейродегенерации [12]. Цитокины, являясь медиаторами системного воспаления, синтезированные на периферии, мигрируют в паренхиму мозга через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), активируя микроглию мозга и последующий синтез все большего количества цитокинов [13]. Например, синтезированный на периферии TNF α способен стимулировать микроглию на постоянно поддерживаемую и прогрессирующую секрецию провоспалительных медиаторов, которые, в свою очередь, индуцируют хроническое нейровоспаление, ведущее к медленной прогрессирующей гибели дофаминовых нейронов в ЧС. Мозг распознает цитокины как молекулярные сигналы общего заболевания и индуцирует симптомы недомогания, утомляемости, вялости, ангедонии, апатии, безразличия, снижения аппетита, озноба, повышения температуры тела [14]. Недавно появившаяся гипотеза «двойного удара», объясняющая этиологию нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. БП, предусматривает их мультифакториальную природу как следствие «множества ударов», включая различные воспалительные причины. Инфекционные агенты, возможно, наносят первый «удар», сенситизируя мозг для последующих ударов, которые, возможно, не имеют исключительного патогенетического значения при отсутствии первоначального запуска системы [15]. В этом случае, изначально активированная микроглия пробуждает избыточный ответ, способствующий прогрессированию заболевания. Если роль воспаления как инициального фактора может рассматриваться только при отдельных вариантах болезни, существуют неопровержимые научные доказательства влияния на неуклонное прогрессирование БП поддерживаемых воспалительных реакций, вовлекающих микроглию и астроциты.

Клинические и эпидемиологические данные указывают на корреляцию между состояниями, сопровождаемыми системным воспалением, хроническим нейровоспалением с одной стороны, этиологией и прогрессирующей природой всех нейродегенераций – с другой [13]. В настоящее время не вызывают сомнения факторы риска, вовлеченные в развитие идиопатической БП, включая возраст, генетическую предрасположенность, бактериальные и вирусные инфекции, первичное нейрональное повреждение в результате черепно-мозговой травмы или инсульта, токсины [16]. Подтверждением этому служит драматический всплеск паркинсонизма (т.н. энцефалита Экономо) во время пандемии вируса H1N1 в конце Первой мировой войны. Родившиеся в этот период, имели в 2-3- раза больший риск развития паркинсонизма, среди которого 50% приходилось на постэнцефалитический, остальные – на БП.

Дальнейшие исследования показали высокую чувствительность дофаминовых нейронов к таким нейротропным вирусам, как вирусы гриппа H5N1 [17], коксаки, вирус японского энцефалита, St Luis вирус, вирус лихорадки западного Нила [2]. Причем, вирус японского энцефалита стал использоваться для экспериментального моделирования БП у крыс. Ключевым регулятором нейровоспаления является оксидативный стресс посредством генерации активных молекул кислорода (ROS), изначальная задача которых – удаление причины воспаления. Все прогрессирующие нейродегенерации сопровождаются гиперпродукцией ROS, способствующей нейрональной гибели, с одной стороны, и активации микроглии – с другой. Более того, оксидативный стресс преимущественно поражает ДА нейроны в ЧС, т.к. процесс превращения леводопы в дофамин происходит при высоком уровне оксидативных реакций и при сниженном уровне антиоксиданта глутатиона. Поэтому, не случайно, уже доказанным является факт высокой чувствительности к развитию БП у лиц, задолго до развития заболевания, подвергшихся влиянию таких нейротоксинов, как тяжелые металлы,

фосфорорганические вещества, пестициды (паракват и ротенон), вызывающих синтез высокого уровня ROS.

Активированная микроглия способствует также повышению проницаемости ГЭБ при НДЗ второго периода жизни. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и гистологические исследования позволили провести патогенетические связи между нейровоспалением, повышением проницаемости ГЭБ, последующей инфильтрацией агентов системного воспаления через него в мозг и гибелью ДА нейронов [18]. У больных БП, а также в МРТ-моделях БП определяется высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [19], что является свидетельством нарушения проницаемости ГЭБ. Более того, приведены доказательства пренатальных инфекций в качестве риск-факторов развития БП в будущем, т.к. у женщин с бактериальными вагинозами увеличен уровень TNF α в хориоамниотической жидкости. Подобное введение TNF α экспериментальным животным вызвало снижение уровня ДА нейронов у потомства [20]. Иммунные ответы мононуклеарных клеток периферической крови у больных БП демонстрируют дефицит IL-2 при существенно повышенной секреции провоспалительных IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , секреция которых не зависит от влияния леводопатерапии. Это является свидетельством периферической иммунной активации при БП. В исследованиях, изучавших аутоантитела, было продемонстрировано увеличение антинейрональных антител, антимозговых лизатных антител, антинуклеарных антител [21]. Этот специфический иммунный ответ генерируется высвобождением нейромеланина из погибающих нейронов черной субстанции в экстранейрональное пространство. В ЦСЖ больных БП обнаруживается повышение антимеланиновых антител. Кроме того, мономерные и олигомерные формы α -синуклеина являются инициаторами иммунологических реакций с синтезом антител к α -синуклеину и его амилоидных фибриллярных фрагментов, что также обнаруживается в ликворе пациентов с БП.

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят выделить подтипы БП, но на сегодня уже известно, что при тремор-доминирующем варианте болезни выявляются повышенные концентрации антител к ганглиозиду GM1, как при некоторых аутоиммунных заболеваниях нервной системы [22].

Влияние противовоспалительных средств на риск развития БП в ряде исследований показало снижение этого риска на 13% у принимавших НПВС или аспирина; на 27% – у тех, кто принимал регулярно исключительно ибупрофен [23]. Проспективное исследование с участием 142.902 лиц обоего пола без БП, инсультов или опухолей на стадии включения в исследование, проводившееся с 1980 по 2000 год, показало снижение риска развития БП в 2 раза у тех, кто принимал НПВС (исключая аспирин). Исследования в США показали, что курение снижает риск БП на 23%, у злостных курильщиков – на 55%. Большое употребление кофе снижает риск БП на 25%, а у тех, кто курит, пьет достаточно много кофе и принимает НПВС – на 62%. У больных с уже установленной БП, и принимавших фибраты или статины до развития болезни, БП начиналась на 9 лет позднее, чем у тех, кто эти препараты не принимал. Кроме того, у этих больных наблюдалось существенно замедленное повышение дозы леводопы на протяжении 2-х лет. Антибиотик из группы тетрациклина миноциклин продемонстрировал свою активность в отношении подавления активации микроглии и нейропротективную активность в отношении БП и рекомендован для прохождения III фазы клинического исследования [24]. Заманчивую возможность в отношении лечения БП продемонстрировал препарат для лечения рассеянного склероза глатирамера ацетат, оказывая антимикроглиальную противовоспалительную активность, подавление аутоиммунного ответа, нейропротективное действие в отношении ДА нейронов и стимулирующее – в отношении синтеза глиального нейротрофического фактора (GDNF). Продолжаются исследования в отношении других

препаратов с противовоспалительными, иммуностропными и нейропротекторными свойствами.

В преобладающем большинстве случаев (> 95%) БП является спорадическим заболеванием, патогенез которого является результатом взаимодействия условий окружающей среды с чувствительными генами. Но за пределами этого общеукоренившегося положения появляется постулат о БП как хроническом нейровоспалительном заболевании, что подтверждается существенным реактивным микроглиозом в ЧС; полиморфизмом генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины и рассматривающиеся в настоящее время как факторы риска и протекции; экспериментальным подтверждением уменьшения нейронального повреждения на фоне подавления воспалительного процесса; позитивным эффектом на течение заболевания длительного приема нестероидных противовоспалительных средств у больных БП [25]. Основываясь на многочисленных исследованиях: цитологических, клинических, с изучением биомаркеров, становится понятным, что воспаление является неотъемлемой патогенетической составляющей БП. Исследования по изучению генома раскрывают широкий полиморфизм генов, имеющих отношение к формированию иммунологических реакций и связанных в то же время, с развитием БП. Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на высокую коморбидность БП и воспалительных заболеваний. Обнадеживающими являются исследования по изучению противовоспалительного и иммуностропного действий некоторых лекарственных средств для патогенетического лечения БП. Изучение особенностей воспалительных реакций и иммунных ответов у больных с БП позволит выделить подтипы заболевания, что даст возможность дифференцированного подхода к лечению БП, являющегося гетерогенным по своему происхождению и патогенезу.

Литература

1. Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
2. Clairembault T., Leclair-Visonneau L., Neunist M. Enteric glial cells: New players in Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2015;30(4):494-498
3. Collins L.M., Toulouse A., Nolan M. Inflammation in Parkinson's disease: Causes and Consequences in the book "Mechanisms in Parkinson's Disease – Models and Treatments". 2012, In Tech: 439-466
4. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H., Vigt R.M., Shaikh M., Jaglin J.A. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6:e28032
5. Bialecka M., Kurzawski M., Klodowska-Duda G., Opala G., Juzwiak S., Kurzawski G., Tan E.K., Drozdziak M. CARD15 variants in patients with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Res*. 2007;57:473-476
6. Nielsen H.H., Qui J., Friis S., Wermuth L., Ritz B. Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of Parkinson's disease in Denmark. *Eur J. Neurol*. 2012;19:864-869
7. Fang F., Wirdefeldt K., Jacks A., Kamel F., Chen H. CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease. *Int J. Epidemiol*. 2012;41:1042-1049
8. McGeer E.G. & McGeer P.L. The role of anti-inflammatory agents in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2007;21(10):789-797
9. McGeer P.L., Itagaki S., Boyes B.E., McGeer E.G. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988;38(8):1285-1291
10. Sawada M., Imamura K., Nagatsu T. Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1988;70 (Suppl.):373-381

11. Block M.L., Zecca L., Hong J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(1):57-69
12. Perry V.H., Cunningham C., Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(2):161-167
13. Ferrari C.C., Tarelli R. Parkinson's disease and systemic inflammation. *Parkinsons Dis.* 2011;436813
14. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(2):247-264
15. Jang H., Boltz D., Sturm-Ramirez K., Shepherd K.R., Jiao Y., Webster R., Smeyne R.J. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(33):14063-14068
16. Tansey M.G., Goldberg M.S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):510-518
17. Jang H., Boltz D.A., Webster R.G., Smeyne R.J. Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(7):714-721
18. Chung Y.C., Ko H.W., Bok E., Park E.S., Huh S.H., Nam J.H., Jin B.K. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB Rep.* 2010;43(4):225-232
19. Yasuda T., Fukuda-Tani M., Nihira T., Wada K., Hattori N., Mizuno Y et al. *Exp Neurol.* 2007;206:308-317
20. Carvey P.M., Chang Q., Lipton J.W., Ling Z. Prenatal exposure to the bacteriotoxin lipopolysaccharide leads to long-term losses of dopamine neurons in offspring: a potential, new model of Parkinson's disease. *Front Biosci.* 2003;8:s826-837
21. Benkler M., Agmon-Levin N., Hassin-Baer S., Cohen O.S., Ortega-Hernandes O.D., Levy A. et al. Immunology, autoimmunity and autoantibodies in Parkinson's disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42:164-171
22. Zappia M., Crescibene L., Bosco D., Arabia G., Nicoletti G., Bagala A. et al. Anti-GM 1 ganglioside-antibodies in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2002;106:54-57
23. Rees K., Stowe R., Patel S., Ives N., Breen K., Clarke C.E. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies. *Cochrane Database syst. Rev.* 2011;11:CD008454
24. Mutez E. NINDS-NET-PD-Investigators. A pilot clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease: 18-month results. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(3):141-150
25. Gao H.M., Hong J.S. Why are neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives progression. *Trends Immunol.* 2008;29(8):57-365.