

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ И ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Милуихина И.В.¹, Карпенко М.Н.^{1,2}, Клименко В.М.¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, 197376 Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет», 195251 Санкт-Петербург

Для корреспонденции: Милуихина Ирина Валентиновна — канд. мед. наук, науч. сотр., врач-невролог; e-mail: milyukhinaiv@yandex.ru

В последнее десятилетие при изучении патогенеза болезни Паркинсона (БП) особое внимание уделяют иммунологическим механизмам развития болезни, при этом наибольшее значение придается участию про- и противовоспалительных цитокинов в процессе нейродегенерации.

Цель исследования — выявление особенностей цитокинового статуса у пациентов с БП с учетом длительности, стадий и клинических проявлений заболевания.

При исследовании содержания цитокинов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости больных БП выявлено, что у пациентов с БП вне зависимости от степени тяжести заболевания в крови наблюдается изменение содержания интерлейкинов (IL): повышен уровень IL-1 β и IL-6 и снижен уровень IL-1RA по сравнению с показателями в контрольной группе. Для пациентов с преимущественно правосторонней клинической латерализацией БП характерен повышенный уровень фактора некроза опухоли α (TNF α) в крови. Впервые обнаружено, что цитокиновый профиль у пациентов с БП изменяется в зависимости от скорости прогрессирования заболевания: уровень TNF α в ликворе у пациентов с быстрым темпом прогрессирования БП выше, чем у пациентов с медленным темпом прогрессирования, уровень IL-1 β в крови выше, чем у пациентов с умеренным и медленным темпом прогрессирования. У пациентов с БП обнаружена связь уровня IL-10 в крови и тяжести тревоги и депрессии, уровня TNF α в крови и выраженности когнитивного дефицита.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; цитокины; интерлейкины.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (1): 51—55.

CLINICAL PARAMETERS AND THE LEVEL OF CERTAIN CYTOKINES IN BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Milyukhina I.V.¹, Karpenko M.N.^{1,2}, Klimenko V.M.¹

¹Research Institute of Experimental Medicine, Sankt-Peterburg; ²Sankt-Peterburg State Polytechnical University, Sankt Peterburg, Russia

Correspondence to: Irina V. Milyukhina — MD, PhD; e-mail: milyukhinaiv@yandex.ru

In the past decade, much attention has been given to immunological mechanisms of development of Parkinson's disease with special reference to the role of pro- and anti-inflammatory cytokines.

The study was aimed at elucidating the cytokine status of PD patients taking account of the stage, duration, and clinical manifestations of the disease. It was shown that PD patients regardless of severity of the disease had elevated serum and liquor IL-1 β and IL-6 levels compared with controls while the I-IRA level was decreased. Patients with predominantly left-side localization of PD had an elevated blood TNF α level. It was shown for the first time that the cytokine profile in PD patients varies with progression of disease. The high rate of progression was associated with the high liquor TNF α level and blood IL-1 β level compared to the patients with moderate and slow progression. The blood IL-10 level was found to be related to the degree of anxiety and depression whereas the TNF α level correlated with the severity of cognitive deficit.

Key words: Parkinson's disease; cytokines; interleukins.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (1): 51—55. (In Russian)

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое, неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит преимущественно дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции. Клинически БП проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью мышц, тремором и постуральными нарушениями, а также с разнообразными немоторными симптомами [1].

В последнее десятилетие при изучении патогенеза БП особое внимание уделяют иммунологическим механизмам развития болезни [2]; при этом наибольшее значение придается участию про- и противовоспалительных цитокинов в процессе нейродегенерации [3, 4]. Изучение показателей цитокинового статуса при БП проводится уже более 10 лет, однако, несмотря на длительный период исследования и большое количество клинико-эк-

периментальных работ в этой области, данные о концентрации различных цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при БП имеют противоречивый и разрозненный характер. Например, G. Stypula и соавт. [5] (1996) определяли содержание интерлейкинов (IL) 1 β , 2, 6) в крови больных БП и обнаружили повышение уровня только IL-2 [5]. По другим данным, напротив, отмечается снижение продукции IL-2 в моноцитах крови пациентов с БП после стимуляции митогеном в сочетании с увеличением содержания IL-1 β , IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF α) [6]. Кроме того, авторы большинства исследований не учитывали длительность, стадию заболевания, выраженность клинических проявлений. Поэтому актуальным является выявление связи уровня цитокинов с проявлениями заболевания. В этой области представлены лишь единичные исследования [7,

8]. Например, D. Lindqvist и соавт. [7] обнаружили, что повышение уровня IL-6 и TNF α в крови пациентов с БП положительно коррелирует с выраженностью тревоги и депрессии по диагностическим шкалам. Тем не менее вопросы связи показателей цитокинового профиля в крови и тем более в ЦСЖ со стадией, возрастом начала БП и скоростью прогрессирования, преимущественной латерализацией имеющихся нарушений, выраженностью двигательных и недвигательных проявлений заболевания остаются открытыми.

Целью исследования явилось выявление особенностей цитокинового статуса у пациентов с БП с учетом длительности, стадий и клинических проявлений заболевания.

Материал и методы

Обследовано 90 пациентов — 49 (54%) женщин и 41 (46%) мужчина — с БП в стадии заболевания с 1,0 по 4,0 по детализированной шкале Хен и Яра, диагноз у которых устанавливали в соответствии с критериями Британского банка мозга «Диагностика идиопатической болезни Паркинсона». Размах выборки по возрасту — от 43 до 82 лет, медиана — 65 (57—73) лет. В исследовании преимущественно приняли участие пациенты с 1,5 по 2,5 стадию БП по шкале Хен и Яра — 65 (72%). Темп прогрессирования БП оценивался согласно рекомендациям Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава России. Быстрый темп прогрессирования, выявлен у 17 (19%) больных, умеренный — у 52 (58%), медленный — у 21 (23%) больного. Продолжительность заболевания колебалась от 2 до 16 лет, преобладали пациенты с длительностью БП от 5 до 9 лет (39,1%). Возраст начала заболевания — от 33 до 76 лет, медиана — 57,7 (51—67) года. У 7 (8,1%) пациентов возраст начала БП — до 45 лет, что соответствует БП с ранним началом. Контрольную группу составили 25 пациентов (14 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 46 до 75 лет [медиана 64 (55—70) лет] без хронических воспалительных заболеваний, заболеваний центральной нервной системы в анамнезе, соотносимые по полу и возрасту с больными БП (с учетом разделения пациентов на группы по клиническим параметрам).

Клинико-неврологическое исследование проводили с объективизацией имеющихся нарушений с помощью. Унифицированной шкалы оценки БП (УШОБП), шкалы повседневной жизненной активности Шваба и Ингланда; шкалы немоторных симптомов при болезни Паркинсона (NMS), краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), теста рисования часов, теста «Батарея лобной дисфункции», шкалы депрессии Бека, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Кровь исследовали в общей сложности у 90 пациентов с БП и 25 обследованных контрольной группы, ЦСЖ — у 16 пациентов с БП. В сыворотке крови и ЦСЖ оценивали содержание цитокинов IL-1 β , IL-1RA, TNF α , IL-6, IL-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа, выполненного с помощью специфических тест-систем, разработанных на основе соответствующих моноклональных антител, на анализаторе ImmunoChem-2100 Microplate Reader (США).

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета компьютерных прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, 2008). Оцениваемые признаки характеризовали медианой, верхним и нижним квартилями. При сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна—Уитни, трех и более групп — критерий Краскела-Уоллиса, медианный тест; при анализе статистических зависимостей вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У подавляющего большинства (84%) пациентов с БП наблюдалось одностороннее начало заболевания с тремора или чувства неловкости в одной руке, реже (11%) болезнь начиналась с дрожания одной ноги и еще реже (5%) наблюдалось двустороннее начало в виде общей гипокинезии и ригидности. Среди пациентов с односторонним началом у 39 (53%) отмечалось правостороннее начало, у 34 (47%) — первоначальное вовлечение левых конечностей. Связи между клинической латерализацией и выраженностью моторного дефицита не выявлено ($p = 0,07$). Также не выявлено зависимости между преимущественной латерализацией двигательных нарушений и скоростью прогрессирования БП.

К наиболее частым недвигательным симптомам у вошедших в исследование пациентов относились замедленное опорожнение кишечника (85%), усталость (69%), инсомния (68%), депрессия (63%), слюнотечение (60%), гипергидроз (56%), никтурия (59%). Показатели повседневной активности больных БП по подшкале II УШОБП и шкале Шваба и Ингланда были также связаны с выраженностью недвигательных нарушений по шкале NMS ($R = 0,7$ и $R = -0,6$ соответственно $p = 0,03$).

В результате проведенного нами исследования содержания цитокинов в крови и ЦСЖ больных БП выявлено, что медиана концентрации IL-1 β у больных была выше ($p = 0,001$), чем в контрольной группе (см. таблицу). Уровень IL-1 β в ЦСЖ был выше, чем в крови, и составил 6 (4—7) пг/мл. По нашим данным, уровень IL-1 β в крови связан с тяжестью заболевания: у пациентов с III и IV стадией по шкале Хен и Яра выявлено повышение уровня IL-1 β по сравнению с показателями у пациентов с I—1,5 и 2—2,5 стадиями БП ($p = 0,01$). При этом связи между концентрацией IL-1 β в крови и выраженностью двигательного дефицита по УШОБП не выявлено.

При оценке уровня IL-1 β у пациентов с разным темпом прогрессирования БП мы обнаружили, что у больных с высокой скоростью прогрессирования уровень IL-1 β в крови выше, чем у пациентов с медленным темпом прогрессирования БП ($p = 0,04$); (рис. 1).

Медиана концентрации IL-1RA у больных была значительно ниже ($p = 0,002$), чем в контрольной группе (см. таблицу). Уровень IL-1RA в ЦСЖ составил 29 (9,5—45,5) пг/мл. Связи уровня IL-1RA в крови и ЦСЖ с тяжестью, длительностью заболевания, выраженностью моторных и немоторных симптомов не обнаружено.

Медиана концентрации IL-6 у больных выше ($p = 0,03$), чем в контрольной группе (см. таблицу), при этом

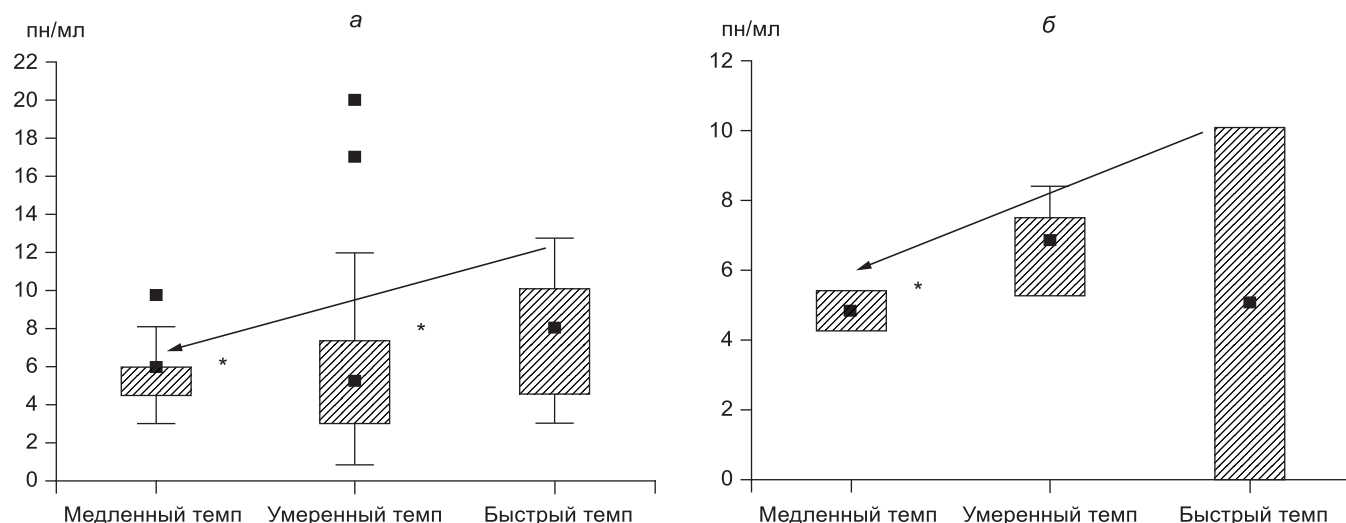


Рис. 1. Уровень IL-1β (а) в крови и TNFα (б) в ЦСЖ больных БП с разным темпом прогрессирования заболевания.

По осям абсцисс — темп прогрессирования, по осям ординат — концентрация цитокинов в сыворотке крови (в пг/мл).

а — $p = 0,04$ по сравнению с показателями при умеренном и медленном темпе прогрессирования; б — $p = 0,03$ по сравнению с показателями при медленном темпе прогрессирования.

уровень IL-6 отрицательно коррелировал с длительностью заболевания: у пациентов с большей длительностью БП IL-6 в сыворотке крови была более низкой ($R = -0,3$; $p = 0,01$). Связи между уровнем IL-6 в крови и стадией заболевания не выявлено.

Медиана уровня IL-6 в ЦСЖ составила 1,4 (1,1—6,7) пг/мл, что выше, чем в сыворотке крови. При этом нами была выявлена связь со стадией заболевания по шкале Хен и Яра ($R = -0,6$), длительностью заболевания ($R = -0,6$, $p = 0,02$), подшкалой II УШОБП ($R = -0,6$), т.е. чем больше стадия и длительность БП и ограничение повседневной активности пациентов, тем ниже уровень IL-6 в ЦСЖ.

Концентрация IL-10 в сыворотке крови больных колебалась от 2 до 29 пг/мл. Медиана концентрации IL-10 не отличалась от таковой в контрольной группе ($p = 0,3$) (см. таблицу).

При оценке тяжести немоторных симптомов не обнаружено зависимости между суммой баллов по КШОПС, тесту «Батарея лобной дисфункции», тесту рисования часов и уровнем IL-10; отмечена прямая корреляционная связь только уровня IL-10 и выраженности тревоги и депрессии по HADS ($R = 0,4$ по обеим подшкалам, $p = 0,01$).

Медиана концентрации TNFα в сыворотке крови больных не отличалась от таковой в контрольной группе ($p = 0,9$) (см. таблицу). Уровень TNFα в ЦСЖ составил 7,2 (5,4—10,1) пг/мл. При этом выявлена связь

со скоростью прогрессирования заболевания: у пациентов с высоким темпом прогрессирования БП отмечено значительное повышение концентрации TNFα [10,3 (10,1—10,5) пг/мл] по сравнению с показателями у пациентов с БП с медленным темпом прогрессирования [4,8 (4,2—5,4) пг/мл], $p = 0,03$; рис. 1, б].

Обнаружена связь между сывороточным уровнем TNFα и вариантом клинической латерализации БП: у пациентов с преимущественно правосторонней клинической симптоматикой уровень TNFα в крови был выше [3,1 (1,6—5,4) пг/мл], чем у пациентов с преимущественно левосторонней симптоматикой [1,8 (0—3,2) пг/мл] ($p = 0,04$). Связи между уровнем TNFα в сыворотке крови и ЦСЖ с выраженностью аффективных нарушений не найдено, но, как оказалось, этот показатель был связан с выраженностью когнитивного дефицита. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (менее 28 баллов по КШОПС) по сравнению с пациентами без нарушений (более 28 баллов по КШОПС) отмечено снижение уровня TNFα ($p = 0,04$), более выраженное в группе с акинетико-ригидной формой заболевания. У 3 пациентов с деменцией легкой степени тяжести (23 балла по КШОПС) нами было отмечено повышение уровня TNFα в крови по сравнению с показателем у пациентов без когнитивного дефицита и с умеренными когнитивными нарушениями ($p = 0,07$, $p = 0,08$).

Важным для практического использования полученных результатов является вопрос соотношения уровней определяемых цитокинов в крови и ЦСЖ. Оказалось, что выявленные нами изменения содержания IL-6, IL-1β и IL-10 были сопоставимы по степени выраженности в крови и ЦСЖ, а для IL-1RA и TNFα — нет (рис. 2). Поскольку у всех пациентов уровень альбуминов в крови был в пределах референсных значений (35—50 г/л), уровень общего белка в ЦСЖ также был в пределах референсных значений (0,22—0,45 г/л для люмбального ЦСЖ); с учетом того, что 80% белка ЦСЖ составляют альбумины, можно считать гематоэнцефа-

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов с БП

Показатель	Контрольная группа	Пациенты с БП	p
IL-1β, пг/мл	2,0 (1,8—2,4)	6,0 (3,9—8,0)	0,001
IL-1RA, пг/мл	969,5 (831,5—1526,5)	120,0 (48,5—358,5)	0,002
IL-10, пг/мл	6,5 (5,5—12,3)	5,9 (4,8—7,9)	
IL-6, пг/мл	0,3 (0—0,9)	0,7 (0,3—1,4)	0,03
TNFα, пг/мл	2,5 (1,5—4,7)	2,4 (0,8—4,7)	

лический барьер (ГЭБ) сохранным. Таким образом, по уровню IL-6, IL-1 β и IL-10 в сыворотке крови можно косвенно судить о содержании указанных интерлейкинов в ЦСЖ, что позволит в некоторых случаях избежать люмбальной пункции как потенциально травматичной манипуляции, сопряженной с определенным риском для пациента.

Исследование уровня интерлейкинов в периферической крови пациентов с нейродегенеративными заболеваниями ведется давно, однако возникает вопрос, насколько правомочно судить по периферическим показателям о процессах, протекающих в центральной нервной системе (ЦНС). Известно, что периферические цитокины способствуют развитию и усилению воспаления в ЦНС двумя путями: гуморальным и нейрональным через волокна блуждающего нерва. В подтверждение связи между воспалением в головном мозге и периферическим воспалением можно привести результаты ряда исследований. С одной стороны, периферическое введение пирогенных доз липополисахарида экспериментальным животным приводит к гибели нигростриарных нейронов и развитию клинической картины, похожей на таковую при БП. С другой стороны, I. Campbell [9] показал, что введение в головной мозг экспериментальных животных IL-1 β , вызывает активный синтез провоспалительных цитокинов печенью. Кроме того, периферический иммунный ответ также может инициироваться выходом в кровь через ГЭБ агрегатов α -синуклеина [2]. Таким образом, экспериментальными исследованиями подтверждены способность периферических интерлейкинов инициировать и/или интенсифицировать нейродегенерацию и тот факт, что нейровоспаление вызывает соответствующий периферический ответ.

Клиническим подтверждением связи воспаления в ЦНС и периферического иммунного ответа служит исследование, показавшее, что высокий уровень IL-6 в крови связан с высоким риском развития БП, а использование нестероидного противовоспалительного препарата флурбипрофена, плохо проникающего через ГЭБ, наоборот, снижает риск развития БП [10]. Не исключено, что центральные и периферические цитокины вносят одинаковый вклад в патогенез БП, а возможно, на некоторых этапах патогенеза периферические цитокины играют даже преобладающую роль [11].

Выявленная нами обратная корреляционная связь между длительностью БП и уровнем IL-6, дополненная данными T. Muller и соавт. [12] об изменениях концентрации IL-6 исключительно у больных, не получавших противопаркинсоническую терапию, может свидетельствовать о том, что, по-видимому, наибольшее изменение продукции IL-6 происходит преимущественно на ранних, возможно даже доклинических, этапах БП. Отсутствие связи между уровнем IL-6 в сыворотке крови и стадией (БП) может также свидетельствовать о первичной природе гиперпродукции указанного цитокина.

Обнаруженная нами связь уровня IL-10 и тяжести депрессии объясняется основными свойствами этого противовоспалительного интерлейкина, а именно его

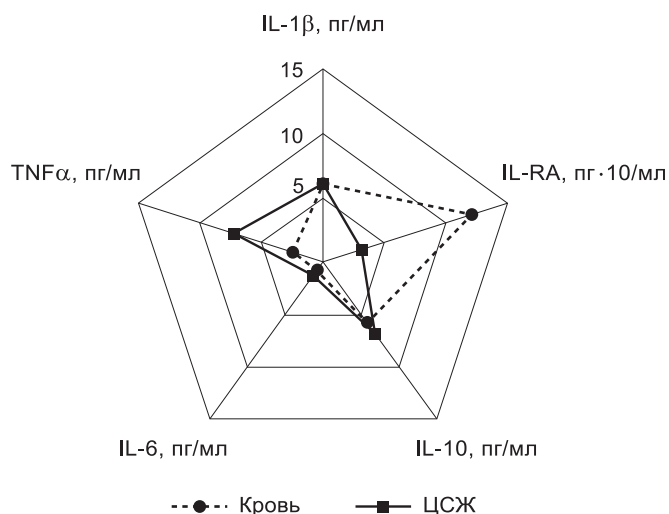


Рис. 2. Содержание интерлейкинов IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF α , IL-1RA в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов с БП.

супрессивным влиянием на синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α и IL-6 и согласуется с данными о том, что продукция воспалительных цитокинов способствует нейроэндокринным изменениям, а последующая активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы приводит к развитию депрессии. Исходя из отсутствия связи содержания IL-10 и моторных нарушений, мы полагаем, что IL-10 участвует преимущественно в патогенезе аффективных нарушений и в значительно меньшей степени этот цитокин вовлечен в развитие двигательных симптомов.

Различия цитокинового профиля у пациентов с левосторонним и правосторонним дебютом заболевания, вероятно, связаны с тем, что нейрхимическая структура доминантного полушария обуславливает активность вегетативной нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [13]. Активность этих структур в свою очередь определяет восприимчивость делящихся клеток иммунной системы к регулирующему влиянию нейромедиаторов и гормонов. Важными для понимания причины повышения уровня TNF α в крови пациентов с преимущественно правосторонней латерализацией симптомов представляются данные позитронно-эмиссионной томографии, свидетельствующие о большем содержании дофамина в базальных ганглиях левого полушария.

Установлено, что при деменциях альцгеймеровского и смешанного типов наблюдается повышение уровня TNF α в крови [14], что согласуется с нашими данными о повышении уровня TNF α у больных БП с деменцией. Умеренные когнитивные нарушения являются преддементным состоянием; снижение провоспалительного цитокина TNF α , участвующего в патогенезе деменции, на этом этапе может быть связано с включением компенсаторных механизмов, активация которых пропорциональна выраженности когнитивного дефицита. M. Menza и соавт. [15] исследовали уровень TNF α при нарушении когнитивных функций у больных БП, однако результаты имели обобщающий характер, так как не учитывалась степень тяжести когнитивных нару-

шений, и в одной группе были включены пациенты с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями. Обнаруженная нами связь уровня TNF α и выраженности когнитивного дефицита может быть использована для выявления группы риска развития деменции, мнестических нарушений.

Таким образом, нами было выявлено, что у 93% пациентов с БП вне зависимости от степени тяжести заболевания в крови наблюдается повышенный в 3 раза уровень IL-1 β , у 98% пациентов в 2,3 раза повышен уровень IL-6 и у 95% пациентов в 8 раз снижен уровень IL-1RA. Эти общие изменения иммунных показателей при БП свидетельствуют о дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов, а повышенный уровень IL-1 β и IL-6 указывает на активность воспалительного процесса; снижение IL-1RA свидетельствует об отсутствии достаточного «противовеса» со стороны противовоспалительных медиаторов, что и обуславливает хронический прогрессирующий характер нейровоспаления. Для пациентов с преимущественно право-

сторонней клинической латерализацией БП характерен повышенный на 42% уровень TNF α в крови.

Интересно, что цитокиновый профиль у пациентов с БП изменяется в зависимости от скорости прогрессирования заболевания: уровень TNF α в ЦСЖ у пациентов с быстрым темпом прогрессирования БП на 53,4% выше, чем у пациентов с медленным темпом прогрессирования, уровень IL-1 β в крови на 25% выше, чем у пациентов с умеренным и медленным темпом прогрессирования.

На основании полученных данных можно рекомендовать в качестве критериев, определяющих тяжесть патологического процесса, а также для выбора адекватной терапевтической тактики при БП наряду с клинико-неврологическими данными определять степень нейроириммунных нарушений по результатам исследования содержания IL-1 β , IL-6 и IL-1RA в крови, для оценки особенностей прогрессирования БП целесообразно определять уровень IL-1 β в крови и TNF α в ЦСЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
2. Милухина И.В., Карпенко М.Н., Тимофеева А.А., Клименко В.М., Скоромец А.А. Роль воспаления в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2013; 3: 51—5.
3. Mosley R.L., Hutter-Saunders J.A., Stone D.K. Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Cold Spr. Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(1): 81—93.
4. Perry V.H. Innate inflammation in Parkinson's disease. *Cold Spr. Harb. Perspect. Med.* 2012; 2: 11—119. doi: 10.1101/cshperspect.a009373
5. Stypula G., Kunert-Radek J., Stepien H., Zylinska K., Pawlikowsky M. Evaluation of interleukins, ACTH, cortisol and prolactin concentrations in the blood of patients with Parkinson's disease. *Neuroimmunomodulation*. 1996; 3: 131—4.
6. Bessler H., Mendel C., Straussberg R., Gurary N., Aloni D., Sirota L. Effects of dexamethasone on IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha production by mononuclear cells of newborns and adults. *Biol. Neonate*. 1999; 75(4): 225—33.
7. Lindqvist D., Kaufman E., Brundin L., Hall S., Surova Y., Hansson O. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease – correlations with inflammatory cytokines in serum. *PLoS One*. 2012; 7: 123—41.
8. Милухина И.В., Карпенко М.Н., Тимофеева А.А., Клименко В.М., Скоромец А.А. Уровень интерлейкина-10 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2013; 5: 27—30.
9. Campbell I. Cytokine-mediated inflammation, tumor genesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005; 48: 166—77.
10. Chen H., O'Reilly E.J., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167: 90—5.
11. Dilger R.N., Johnson R.W. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 84(4): 932—9.
12. Müller T., Blum-Degen D., Przuntek H. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1998; 98: 142—44.
13. Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Сизиков А.Э., Герцог О.А., Сулут'ян А.Е., Коненкова Л.П. и др. Психофизиологический и иммунный статус больных ревматоидным артритом. *Медицинская иммунология*. 2008; 10 (1): 43—50.
14. Teunissen C.E., van Bostel M.P., Bosma H.E., Bosmans E., Delanghe J., De Bruijn C., et al. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *J. Neuroimmunol.* 2003; 134 (1—2): 142—50.
15. Menza M., Dobkin R.D. *Anxiety. Psychiatric Issues in Parkinson's Disease*. London. New York.: Taylor & Francis; 2006.

REFERENCES

1. Levin O.S., Fedorova N.V. *Parkinson's Disease*. Moscow: MEDpress-inform, 2014. (in Russian)
2. Milyukhina I.V., Karpenko M.N., Timofeeva A.A., Klimenko V.M., Skoromets A.A. Role of inflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurologicheskij zhurnal*. 2013; 3: 51—5. (in Russian)
3. Mosley R.L., Hutter-Saunders J.A., Stone D.K. Inflammation and Adaptive Immunity in Parkinson's Disease. *Cold Spr. Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(1): 81—93.
4. Perry V.H. Innate inflammation in Parkinson's disease. *Cold Spr. Harb. Perspect. Med.* 2012; 2: 11—119. doi: 10.1101/cshperspect.a009373
5. Stypula G., Kunert-Radek J., Stepien H., Zylinska K., Pawlikowsky M. Evaluation of interleukins, ACTH, cortisol and prolactin concentrations in the blood of patients with Parkinson's disease. *Neuroimmunomodulation*. 1996; 3: 131—4.
6. Bessler H., Mendel C., Straussberg R., Gurary N., Aloni D., Sirota L. Effects of dexamethasone on IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha production by mononuclear cells of newborns and adults. *Biol. Neonate*. 1999; 75(4): 225—33.
7. Lindqvist D., Kaufman E., Brundin L., Hall S., Surova Y., Hansson O. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease – correlations with inflammatory cytokines in serum. *PLoS One*. 2012; 7: 123—41.
8. Milyukhina I.V., Karpenko M.N., Timofeeva A.A., Klimenko V.M., Skoromets A.A. Level of interleukin-10 in serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Neurologicheskij zhurnal*. 2013; 5: 27—30. (in Russian)
9. Campbell I. Cytokine-mediated inflammation, tumor genesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005; 48: 166—77.
10. Chen H., O'Reilly E.J., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167: 90—5.
11. Dilger R.N., Johnson R.W. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 84(4): 932—9.
12. Müller T., Blum-Degen D., Przuntek H. Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1998; 98: 142—44.
13. Abramova T.Ya., Solov'eva I.G., Sizikov A.E., Gertsog O.A., Sulut'yan A.E., Konenkova L.P. et al. Psychophysiological and immune status of patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2008; 10 (1): 43—50. (in Russian).
14. Teunissen C.E., van Bostel M.P., Bosma H.E., Bosmans E., Delanghe J., De Bruijn C. et al. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *J. Neuroimmunol.* 2003; 134 (1—2): 142—50.
15. Menza M., Dobkin R.D. *Anxiety. Psychiatric Issues in Parkinson's Disease*. London. New York.: Taylor & Francis; 2006.

Поступила (received) 23.06.14