

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.52>

Динамика ИЛ-10 в сыворотке крови в долгосрочном периоде клеточной терапии болезни Паркинсона

В.А. Чижик¹, В.В. Пономарев¹, Г.И. Иванчик¹, Д.Б. Нижегородова^{1,2}, М.М. Зафранская^{1,2}

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 52-60.

The dynamics of IL-10 in blood serum during the long-term period of cell therapy for Parkinson's disease

V.A. Chyzyk¹, V.V. Ponomarev¹, H.I. Ivanchik¹, D.B. Nizheharodava^{1,2}, M.M. Zafranskaya^{1,2}

¹Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):52-60.

Резюме.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание. Нейровоспаление и гиперактивация иммунных клеток, наряду с нейродегенеративным процессом, играют важную роль в возникновении и прогрессировании БП. Интерлейкин 10 (ИЛ-10) способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа и рассматривается как один из лабораторных показателей, используемых для оценки нейровоспаления.

Цель исследования – оценить динамику концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с БП после проведения клеточной терапии аутологичными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК). Материалы и методы. В исследование включено 36 пациентов с БП. В основную группу (ОГ) вошли 23 пациента, группу сравнения (ГС) составили 13 пациентов с диагнозом БП. Клеточная терапия аутологичными ММСК пациентам ОГ проведена двумя методами: системным (внутривенным) либо тандемным (внутривенным+интраназальным). Пациентам ГС тандемным методом осуществлялось введение 0,9% физиологического раствора (плацебо). Мониторинг клинико-неврологического статуса с оценкой моторных симптомов и забор крови из локтевой вены для определения уровня ИЛ-10 проводились до первого введения и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после введения ММСК либо плацебо.

Результаты. Полученные в динамике данные для пациентов ОГ свидетельствуют о наличии корреляции между степенью снижения выраженности моторных симптомов и уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БП после терапии ММСК. Для пациентов ГС получено статистически значимое снижение уровня ИЛ-10 спустя 12 месяцев после введения плацебо в сравнении с Днем 0.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между динамикой моторных симптомов и колебаниями уровня ИЛ-10 в сыворотке крови. Повышение концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у пациента с БП после проведения клеточной терапии ММСК может рассматриваться как биомаркер ее эффективности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, нейровоспаление, моторные симптомы, интерлейкин 10.

Abstract.

Parkinson's disease (PD) is a chronic, steadily progressive disease. Neuroinflammation and hyperactivation of the immune cells, along with the neurodegenerative process, play an important role in the occurrence and progression of

PD. Interleukin 10 (IL-10) contributes to the development of the humoral component of the immune response and is considered as one of the laboratory indicators used to assess the level of neuroinflammation.

Objectives. To evaluate the dynamics of blood serum IL-10 concentration in patients with PD after cell therapy with autologous multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs).

Material and methods. The study included 36 patients with PD. The main group included 23 patients, the comparison group consisted of 13 patients with PD. Cell therapy with autologous MMSCs in the main group was carried out by two methods: either systemic (intravenous) or tandem (intravenous + intranasal) one. Patients from the comparison group received 0.9% saline (placebo) solution by the tandem method. Monitoring of the clinical and neurological status with an assessment of motor symptoms and taking blood samples from the cubital vein to determine the level of IL-10 were carried out before the first injection and 1, 3, 6, 9 and 12 months after the administration of MMSCs or placebo.

Results. A correlation between the reduction in the severity of motor symptoms and the level of anti-inflammatory IL-10 in the blood serum of patients with PD after MMSC therapy in the main group was found. In the second group a statistically significant decrease of IL-10 concentration was obtained in 12 months after placebo administration compared to 0-day.

Conclusions. The results obtained indicate the presence of a relationship between the dynamics of motor symptoms and fluctuations in the level of IL-10 in the blood serum. An increase in the concentration of IL-10 in the blood serum of a patient with PD after MMSC therapy can be considered as a biomarker of its effectiveness.

Keywords: *Parkinson's disease, mesenchymal multipotent stromal cells, neuroinflammation, motor symptoms, interleukin 10.*

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, которое приводит к тяжелым двигательным нарушениям, социальной дезадаптации и снижению качества жизни пациентов. Доказано, что нейровоспаление и гиперактивация иммунных клеток, наряду с нейродегенеративным процессом, играют важную роль в возникновении и прогрессировании БП [1, 2]. Аномальные белковые агрегаты могут вызывать хроническую воспалительную реакцию, потенцирующую изменения в синапсах и гибель нейронов [3]. Процесс хронического нейровоспаления поддерживается при участии астроцитов и активированной микроглии. Кроме того, соединения, высвобождаемые поврежденными нейронами, могут индуцировать продукцию нейротоксических микроглиальных факторов, усугубляющих нейродегенерацию: поверхностных антигенов, хемокинов и цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-15), а также активных форм кислорода [4].

Известно, что количество и активность регуляторных Т-лимфоцитов (Трег) снижены у пациентов с БП [5]. Важнейшей характеристикой этих клеток является способность в ответ на антигенную стимуляцию секретировать набор цитокинов, обладающих противовоспалительной активностью. В то же время есть данные, что при БП имеется тенденция к провоспалительной активации моноцитов в периферической крови [5].

Известно, что моноциты очень чувствительны к внешней стимуляции. Они экспрессируют Толл-подобные рецепторы (ТЛР) и могут продуцировать провоспалительные (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12p70), а также противовоспалительные цитокины (ИЛ-10) при активации ТЛР [6]. Эти цитокины, согласно накопленной информации, играют роль в нейровоспалении у пациентов с БП. Из-за перекрестного взаимодействия между иммунными клетками в ЦНС и клетками периферической крови оценка функции последних применима для определения уровня нейровоспаления при БП.

Интерлейкин 10 (ИЛ-10) известен как плеотропный цитокин, один из основных регуляторов активности воспалительного процесса с преимущественно противовоспалительными свойствами. Основными источниками продукции ИЛ-10 являются лимфоциты и активированные моноциты [7]. ИЛ-10 действует на ряд клеток, основной мишенью данного цитокина являются макрофаги и моноциты. Он подавляет продукцию этими клетками ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF). Таким образом, ИЛ-10 способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа и рассматривается как один из лабораторных показателей, используемых для оценки нейровоспаления. Его роль в качестве потенциального биомаркера для постановки диагноза БП на ранней стадии, предикции типа течения заболевания, а также выраженности немоторных нарушений активно дискутируется

[8, 9]. При обзоре современных научных работ выявлены противоречивые сравнительные показатели концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БП в сравнении со здоровыми людьми [2, 10, 11].

В настоящее время клеточная терапия БП с применением мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) рассматривается как перспективный метод лечения, воздействующий на различные звенья патогенеза данного заболевания. Наш собственный опыт лечения пациентов с БП с применением аутологичных ММСК показал обнадеживающие клинические результаты: выявлен положительный эффект терапии на двигательные и немоторные проявления заболевания в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдения [12, 13].

В современных исследованиях показано, что одним из основополагающих механизмов терапевтического действия ММСК является их паракринная активность, заключающаяся в выделении многочисленных растворимых факторов для оказания иммуномодулирующего, ангиогенного, антиапоптотического и антиоксидантного эффектов. Накопленные данные свидетельствуют о том, что иммуномодулирующая функция играет значимую роль в развитии терапевтического эффекта ММСК. Она реализуется посредством регуляции пролиферации и активности лимфоцитов и макрофагов [14]. Иммуномодулирующие свойства ММСК способны к саморегуляции в соответствии с выраженностью воспаления в микроокружении.

Цель – оценить динамику концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с БП после проведения клеточной терапии аутологичными ММСК.

Материал и методы

Дизайн исследования: рандомизированное, маскированное, плацебо-контролируемое, проспективное, продольное исследование. Исследование проводилось с января 2019 года по январь 2023 года на базе кафедры неврологии и нейрохирургии ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», а также УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска.

В исследование включено 36 пациентов с БП, из них 23 мужчин и 13 женщин, медианный возраст составил 53,0 [47,0÷63,0] года, продолжительность заболевания – 6,0 [5,0÷7,0] лет. Тя-

жесть заболевания пациентов по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0÷2,5] стадия. 25 пациентов (69,4%) имели ригидно-дрожательную форму БП, 10 пациентов (27,8%) – акинетико-ригидную, 1 пациент (2,8%) – преимущественно дрожательную форму. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование. Оценка когнитивных функций и заполнение опросников проводились в первой половине дня после приема противопаркинсонических препаратов.

Распределение пациентов по группам осуществлялось методом рандомизации по полу, возрасту и длительности заболевания. В основную группу (ОГ) вошли 23 пациента (м:ж – 15:8). Медианный возраст составил 52,0 [45,0÷60,0] года, длительность заболевания – 6,0 [4,5÷7,0] лет, тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0÷3,0] стадия. Группу сравнения (ГС) составили 13 пациентов (м: ж - 8:5) с диагнозом БП. Медианный возраст составил 58 [49,0÷66,0] лет, длительность заболевания – 6,0 [5,0÷7,0] лет, тяжесть заболевания по шкале Hoehn & Yahr – 2,0 [2,0÷2,0] стадия. Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания между двумя группами не выявлено ($p>0,05$ согласно U-критерию Манна-Уитни). У всех пациентов, согласно классификации темпов прогрессирования БП, установлен быстрый либо умеренный темп прогрессирования заболевания со сменой стадий не менее, чем 1 раз в 5 лет.

Клеточная терапия аутологичными ММСК пациентам ОГ проведена двумя методами. А. Системный (внутривенный) метод введения: суммарную дозу клеток ($Me=44,0 [28,9\div55,3]\times 10^6$ клеток, что составило 0,5-1,0 млн / кг веса пациента) вводили в 10,0 мл приготовленного раствора внутривенно медленно в два-три этапа с интервалом 7 дней. Б. Метод тандемного введения: суспензию аутологичных ММСК в дозе $Me=10,0 [10,0\div12,7]\times 10^6$ клеток в 5,0 мл приготовленного раствора вводили трансназально в подслизистый слой зоны обонятельного эпителия с обеих сторон. Через семь дней производилась инъекция ММСК в дозе $Me=41,0 [26,0\div67,9]\times 10^6$ клеток в 10,0 мл приготовленного раствора внутривенно медленно в один-два приема с интервалом в неделю. Выбор между системным и тандемным методами определялся индивидуально с учетом противопоказаний. Пациентам ГС тандемным методом осуществлялось введение 0,9% физиологического раствора (плацебо).

Оценка показателей клинико-неврологического статуса пациентов с БП и забор крови из локтевой вены для определения уровня ИЛ-10 проводились до первого введения (День 0) и после введения ММСК либо плацебо (спустя 30 дней, составляющих краткосрочный период наблюдения – М1, а также в долгосрочном периоде наблюдения, через 3, 6, 9 и 12 месяцев, – М3, М6, М9, М12). Выраженность моторных симптомов БП определяли по сумме баллов Раздела III Единой рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) Международного общества двигательных расстройств (2008). Оценку двигательных функций проводили в период выключения после 12-24-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов (off-период). Затем моторные симптомы оценивали в периоде включения через 1 час после приема их (on-период).

Забор крови для анализа осуществлялся по стандартной методике, из локтевой вены. Концентрация ИЛ-10 (пг/мл) в сыворотке крови определялась с использованием панели ELISA (Vector-Best, Российская Федерация).

Статистическая обработка данных проведена с использованием непараметрических методов статистики (использовались программы «MS Excel» и пакета «Statistica 8»). Полученные данные представлены в медианах (Me) с интерквартильным интервалом (25-й÷75-й процентиля – Q25-Q75). Статистическая значимость результатов признавалась при $p < 0,05$. Сравнение 2-х групп и определение статистической значимости различий осуществляли непараметрическими критериями Mann-Whitney и Wilcoxon.

Международные этические стандарты проведения научных исследований с участием людей в нашем исследовании соблюдены, получено одобрение исследования Комитетом по этике БелМАПО (протокол №5 от 19.12.2019г, протокол №5 от 19.11.2020г), все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты

При анализе уровня ИЛ-10 у пациентов с БП в ОГ и ГС на День 0 статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,65$).

Проведена оценка динамики уровней ИЛ-10 в течение 12 месяцев после курса терапии ММСК у пациентов ОГ и ГС. При анализе полученных

данных для всей совокупности пациентов ОГ не выявлено статистически значимых различий ($p \geq 0,05$) ни в одной из точек наблюдения (М1, М3, М6, М9, М12) в сравнении со значениями, полученными по состоянию на День 0, а также при попарном сравнении. Для пациентов ГС получено статистически значимое снижение уровня ИЛ-10 спустя 12 месяцев после введения плацебо в сравнении с Днем 0 ($p=0,025$).

Изменение концентрации ИЛ-10 в ОГ и ГС в течение 12 месяцев от Дня 0 представлены на рисунке 1 и в таблице.

По данным различных исследований, прогрессирование по степени ежегодного нарастания моторных нарушений по двигательной (III) части UPDRS считается клинически достоверным при увеличении суммы баллов на 4 и выше [15]. Используя данное «правило 4 баллов», по результатам оценки моторных симптомов по Разделу III UPDRS в динамике у каждого пациента ОГ, выделены 8 пациентов с наиболее выраженным клиническим улучшением, у которых сумма баллов различалась на 4 и более в двух соседних точках наблюдения, причем у одного из пациентов таких промежутков было 2, они анализировались отдельно. Установлено, что уровни ИЛ-10 между данными точками наблюдения статистически значимо повышались ($p=0,049$). Результаты представлены на рисунке 2.

Обсуждение

Полученные при обследовании в динамике данные свидетельствуют о наличии корреляции между степенью снижения выраженности моторных симптомов и уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БП после терапии ММСК.

В настоящее время показано, что ММСК являются «переключателем» иммунной системы, подавляя процессы воспаления при ее гиперактивности. Так, Yagi H. и соавт. описано 3-кратное увеличение экспрессии гена ИЛ-10 в мезенхимальных стволовых клетках, культивированных с внесением «воспалительной» сыворотки (полученной от животных с ЛПС-индуцированным воспалительным синдромом либо термическим ожогом) по сравнению с контролем [16]. В других работах выявлено, что ММСК индуцируют продукцию ИЛ-10 макрофагами и дендритными клетками [17].

Известно, что ММСК способствуют переходу моноцитов/макрофагов к противовоспалитель-

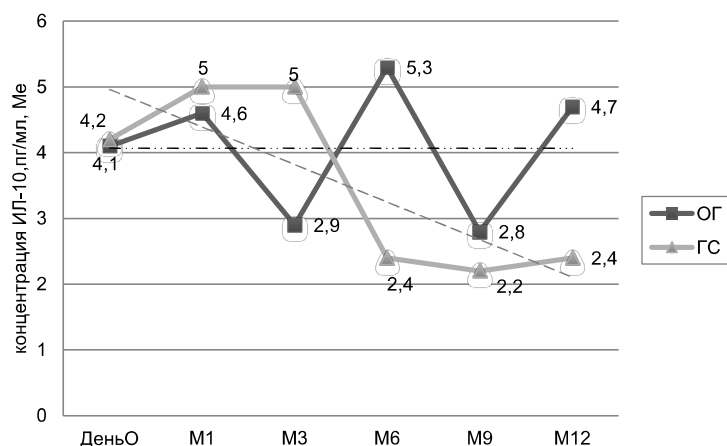


Рисунок 1 – Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови в динамике у пациентов основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) за день до и в течение 12 месяцев после проведения терапии (Ме)

Таблица – Концентрация ИЛ-10(пг/мл) в сыворотке крови в динамике у пациентов основной группы (ОГ) и группы сравнения (ГС) за день до и в течение 12 месяцев после проведения терапии ММСК (Ме, Q25-Q75)

Исследуемые группы	Период наблюдения						Статистическая значимость различия (Wilcoxon test)
	День 0 ¹	Месяц 1 ²	Месяц 3 ³	Месяц 6 ⁴	Месяц 9 ⁵	Месяц 12 ⁶	
ОГ (n=23)	4,1 [2,1-5,4]	4,6 [3,7-5,3]	2,9 [2,2-5,7]	5,3 [3,1 -7,7]	2,8 [2,8-6,2]	4,8 [2,7-6,0]	$p_{1-2}=0,463$ $p_{1-3}=0,726$ $p_{1-4}=0,861$ $p_{1-5}=0,655$ $p_{1-6}=0,398$
ГС (n=13)	4,2 [2,8-5,9]	5,0 [4,9-5,3]	5,0 [3,6-6,4]	2,4 [2,0-4,3]	2,2 [1,5-3,7]	2,4 [1,4-3,6]	$p_{1-2}=0,655$ $p_{1-3}=0,655$ $p_{1-4}=0,128$ $p_{1-5}=0,144$ $p_{1-6}=0,025$

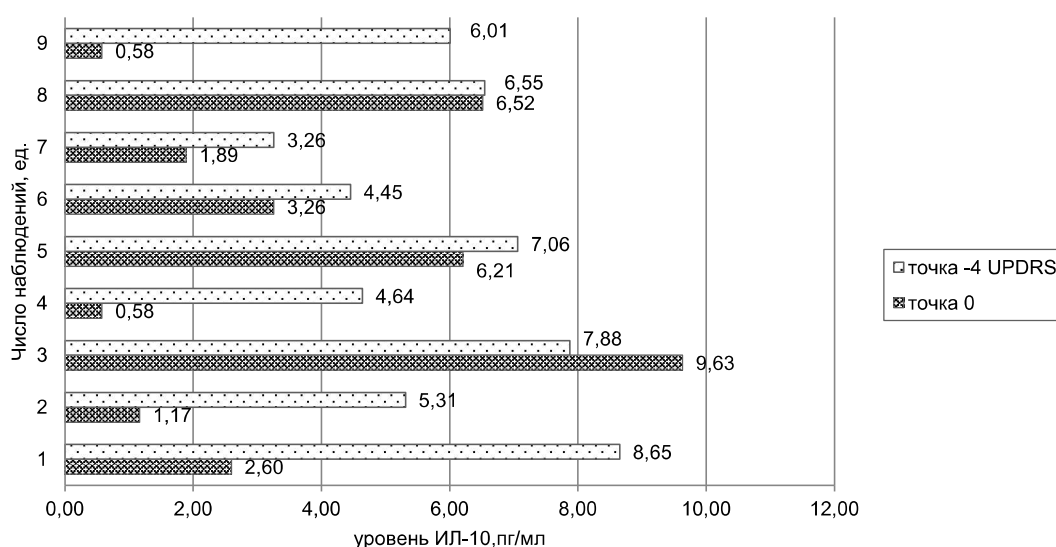


Рисунок 2 – Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови до (точка 0) и после (точка -4 UPDRS) значимого клинического улучшения у пациентов основной группы

ному / иммунорегуляторному (тип 2) фенотипу и к прямому ингибированию дифференцировки в провоспалительный фенотип (тип 1) и дендритные клетки [18]. Luz-Crawford P. и соавт. установили, что антагонист рецептора интерлейкина 1, секретируемый ММСК, может способствовать поляризации макрофагов к фенотипу типа 2 [19]. Противовоспалительные моноциты секретируют высокий уровень ИЛ-10, что опосредовано продуцированием ММСК ИЛ-6 и факторов роста [18]. Ключевая роль опосредованной ММСК продукции ИЛ-10 была продемонстрирована при разработке модели сепсиса у мышей, когда нейтрализация ИЛ-10 обращала вспять положительное влияние ММСК на общую выживаемость [17]. В свою очередь, экстрагированный из моноцитов ИЛ-10 предотвращает дифференцировку моноцитов в дендритные клетки и потенцирует дальнейший переход моноцитов в провоспалительный ИЛ-10-секретирующий подтип, формируя таким образом положительную обратную связь [18].

Супернатант макрофагов 2 типа индуцирует образование Т-регуляторных клеток из наивных CD4+ Т-клетки, что подчеркивает роль растворимых факторов в иммуномодуляции, опосредованной ММСК [20]. При повышении количества Т-регуляторных клеток также происходит увеличение продукции ИЛ-10 и других противовоспалительных цитокинов [21]. Макрофаги 2 типа способствуют дифференцировке дендритных клеток в толерогенные дендритные клетки, которые, в свою очередь, могут запускать образование Т-регуляторных клеток [21]. Более того, недавно открыт цитокин-независимый путь индуцированной ММСК поляризации моноцитов/макрофагов [22]. После внутривенного введения ММСК, полученных из костного мозга, наблюдалось усиление фагоцитарной активности в моноцитах крови по сравнению с контрольной группой [22]. Фагоцитоз ММСК способствует превращению классических моноцитов в подтип с противовоспалительными свойствами и повышенной экспрессией ИЛ-10 [23].

Таким образом, при лечении БП с применением ММСК происходит влияние на замкнутый патологический круг, включающий процессы нейродегенерации и нейровоспаления, подавление активации микроглии посредством противовоспалительных агентов, в том числе ИЛ-10.

В ходе данного исследования также установлено, что концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови

снижалась у пациентов ГС в динамике, по мере прогрессирования заболевания. Подобные данные в современных продольных исследованиях ранее не описаны. Результаты требуют дальнейшей проверки в крупномасштабных исследованиях. Также данные результаты не могут быть обобщаемыми, т. к. в исследовании мы не рассматривали группу пациентов с медленным прогрессированием БП.

Важно отметить, что набор групп пациентов происходил на фоне начала пандемии COVID-19. В связи с наличием у SARS-CoV-2 нейротропных свойств, изменения концентрации ИЛ-10 в сторону снижения после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдались у части пациентов ОГ и ГС, что, предположительно, было связано с вирусной активацией нейровоспаления.

Заключение

Проведенное исследование подтверждает важность иммуномодулирующего действия ММСК в терапии БП. Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между динамикой моторных симптомов и колебаниями уровня ИЛ-10 в сыворотке крови. Повышение концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у пациента с БП после проведения клеточной терапии ММСК может рассматриваться как биомаркер ее эффективности.

Исследование выполнялось по заданию 19.17 «Разработать и внедрить метод терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» (№ госрегистрации 20171292).

The research was conducted within the frames of task 19.17 “To elaborate and employ the method of Parkinson’s disease treatment with the use of cellular technologies” of the subprogram “Cells, organs and tissues transplantation” of the State Research Program (GPNI) “New methods of rendering medical aid” (State Registration No. 20171292).

Литература

1. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration

- in a mouse model of Parkinson's disease / H. M. Gao [et al.] // Environ. Health Perspect. 2011 Jun. Vol. 119, N 6. P. 807–814.
2. Brain and Systemic Inflammation in De Novo Parkinson's Disease / T. A. Yacoubian [et al.] // Mov. Disord. 2023 May. Vol. 38, N 5. P. 743–754.
 3. Regionally-specific microglial activation in young mice over-expressing human wildtype alpha-synuclein / M. B. Watson [et al.] // Exp. Neurol. 2012 Oct. Vol. 237, N 2. P. 318–334.
 4. Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease / R. L. Mosley [et al.] // Cold. Spring Harb. Perspect. Med. 2012 Jan. Vol. 2, N 1. Art. a009381.
 5. Ex vivo expansion of dysfunctional regulatory T lymphocytes restores suppressive function in Parkinson's disease / A. D. Thome [et al.] // NPJ Parkinsons Dis. 2021 May. Vol. 7, N 1. P. 41.
 6. Land, W. G. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine / W. G. Land // Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2015 May. Vol. 15, N 2. P. e157–e170.
 7. Molina-Holgado, F. Actions of exogenous and endogenous IL-10 on glial responses to bacterial LPS/cytokines / F. Molina-Holgado, R. Grecis, N. J. Rothwell // Glia. 2001 Feb. Vol. 33, N 2. P. 97–106.
 8. Liu, T. W. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease / T. W. Liu, C. M. Chen, K. H. Chang // Int. J. Mol. Sci. 2022 Apr. Vol. 23, N 8. Art. 4148.
 9. Inflammatory markers and depression in Parkinson's disease: a systematic review / L. G. Ramanzini [et al.] // Neurol. Sci. 2022 Dec. Vol. 43, N 12. P. 6707–6717.
 10. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD) / C. H. Williams-Gray [et al.] // Mov. Disord. 2016 Jul. Vol. 31, N 7. P. 995–1003.
 11. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis / X. Y. Qin [et al.] // JAMA Neurol. 2016 Nov. Vol. 73, N 11. P. 1316–1324.
 12. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period / A. Boika [et al.] // Surg. Neurol. Int. 2020 Nov. Vol. 11. P. 380.
 13. Влияние клеточной терапии на динамику моторных симптомов болезни Паркинсона в долгосрочном периоде наблюдения / В. А. Чижик [и др.] // Мед. новости. 2022. № 4. P. 16–19.
 14. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects / F. Gao [et al.] // Cell. Death Dis. 2016 Jan. Vol. 21, N 7. Art. e2062.
 15. Vu, T. C. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment / C. T. Vu, J. G. Nutt, N. H. G. Holford // Br. J. Clin. Pharmacol. 2012 Aug. Vol. 74, N 2. P. 267–283.
 16. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate organ injury induced by LPS and burn / H. Yagi [et al.] // Cell. Transplant. 2010. Vol. 19, N 6. P. 823–830.
 17. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production / K. Németh [et al.] // Nat. Med. 2009 Jan. Vol. 15, N 1. P. 42–49.
 18. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes towards an IL-10-producing phenotype by secreting IL-6 and HGF / Y. Deng [et al.] // Sci. Rep. 2016 Dec. Vol. 6. Art. 37566.
 19. Mesenchymal stem cell-derived interleukin 1 receptor antagonist promotes macrophage polarization and inhibits B cell differentiation / P. Luz-Crawford [et al.] // Stem. Cells. 2016 Feb. Vol. 34, N 2. P. 483–492.
 20. Human macrophages induce CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells via binding and re-release of TGF- β / A. Schmidt [et al.] // Immunol. Cell. Biol. 2016 Sep. Vol. 94, N 8. P. 747–762.
 21. Weiss, A. R. R. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs / A. R. R. Weiss, M. H. Dahlke // Front. Immunol. 2019 Jun. Vol. 10. P. 1191.
 22. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gram-negative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes / A. Krasnodembskaya [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2012 May. Vol. 302, N 10. P. L1003–L1013.
 23. Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of msc by monocytic cells / S. F. H. de Witte [et al.] // Stem. Cells. 2018 Apr. Vol. 36, N 4. P. 602–615.

Поступила 09.10.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Gao HM, Zhang F, Zhou H, Kam W, Wilson B, Hong JS. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. Environ Health Perspect. 2011 Jun;119(6):807-14. doi: 10.1289/ehp.1003013
2. Yacoubian TA, Dean Fang YH, Gerstenecker A, Amara A, Stover N, Ruffrage L, et al. Brain and Systemic Inflammation in De Novo Parkinson's Disease. Mov Disord. 2023 May;38(5):743-54. doi: 10.1002/mds.29363
3. Watson MB, Richter F, Lee SK, Gabby L, Wu J, Masliah E, et al. Regionally-specific microglial activation in young mice over-expressing human wildtype alpha-synuclein. Exp Neurol. 2012 Oct;237(2):318-34. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.06.025
4. Mosley RL, Hutter-Saunders JA, Stone DK, Gendelman HE. Inflammation and adaptive immunity in Parkinson's disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Jan;2(1):a009381. doi: 10.1101/cshperspect.a009381
5. Thome AD, Atassi F, Wang J, Faridar A, Zhao W, Thonhoff JR, et al. Ex vivo expansion of dysfunctional regulatory T lymphocytes restores suppressive function in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis. 2021 May;7(1):41. doi: 10.1038/s41531-021-00188-5
6. Land WG. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human diseases: Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. Sultan Qaboos Univ Med J. 2015

- May;15(2):e157-70
7. Molina-Holgado F, Grecis R, Rothwell NJ. Actions of exogenous and endogenous IL-10 on glial responses to bacterial LPS/cytokines. *Glia*. 2001 Feb;33(2):97-106.
 8. Liu TW, Chen CM, Chang KH. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr;23(8):4148. doi: 10.3390/ijms23084148
 9. Ramanzini LG, Camargo LFM, Silveira JOF, Bochi GV. Inflammatory markers and depression in Parkinson's disease: a systematic review. *Neurol Sci*. 2022 Dec;43(12):6707-17. doi: 10.1007/s10072-022-06363-7
 10. Williams-Gray CH, Wijeyekoon R, Yarnall AJ, Lawson RA, Breen DP, Evans JR, et al. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Mov Disord*. 2016 Jul;31(7):995-1003. doi: 10.1002/mds.26563
 11. Qin XY, Zhang SP, Cao C, Loh YP, Cheng Y. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016 Nov;73(11):1316-24. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2742
 12. Boika A, Aleinikava N, Chyzyk V, Zafranskaya M, Nizheharodava D, Ponomarev V. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period. *Surg Neurol Int*. 2020 Nov;11:380. doi: 10.25259/SNI_233_2020
 13. Chizhik VA, Boyko AV, Aleynikova NE, Ponomarev VV. Effect of cell therapy on the dynamics of motor symptoms of Parkinson's disease in long-term follow-up period. *Med Novosti*. 2022;(4):16-9. (In Russ.)
 14. Gao F, Chiu SM, Motan DAL, Zhang Z, Chen L, Ji HL, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis*. 2016 Jan;7(1):e2062. doi: 10.1038/cddis.2015.327
 15. Vu TC, Nutt JG, Holford NHG. Progression of motor and nonmotor features of Parkinson's disease and their response to treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;74(2):267-83. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04192.x
 16. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Kitagawa Y, Tilles AW, Tompkins RG, Yarmush ML. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate organ injury induced by LPS and burn. *Cell Transplant*. 2010;19(6):823-30. doi: 10.3727/096368910X508942
 17. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, Mayer B, Parmelee A, Doi K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*. 2009 Jan;15(1):42-9. doi: 10.1038/nm.1905
 18. Deng Y, Zhang Y, Ye L, Zhang T, Cheng J, Chen G, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes towards an IL10- producing phenotype by secreting IL6 and HGF. *Sci Rep*. 2016 Dec;6:37566. doi: 10.1038/srep37566
 19. Luz-Crawford P, Djouad F, Toupet K, Bony C, Franquesa M, Hoogduijn MJ, et al. Mesenchymal stem cell-derived interleukin 1 receptor antagonist promotes macrophage polarization and inhibits B cell differentiation. *Stem Cells*. 2016 Feb;34(2):483-92. doi: 10.1002/stem.2254
 20. Schmidt A, Zhang XM, Joshi RN, Iqbal S, Wahlund C, Gabriellsson S, et al. Human macrophages induce CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells via binding and re-release of TGF-β. *Immunol Cell Biol*. 2016 Sep;94(8):747-62. doi: 10.1038/icb.2016.34
 21. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Front Immunol*. 2019 Jun;10:1191. doi: 10.3389/fimmu.2019.01191
 22. Krasnodembskaya A, Samarani G, Song Y, Zhuo H, Su X, Lee JW et al. Human mesenchymal stem cells reduce mortality and bacteremia in gramnegative sepsis in mice in part by enhancing the phagocytic activity of blood monocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012 May;302(10):L1003-13. doi: 10.1152/ajplung.00180.2011
 23. de Witte SFH, Luk F, Parraga JMS, Gargasha M, Merino A, Korevaar SS, et al. Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of msc by monocytic cells. *Stem Cells*. 2018 Apr;36(4):602-615. doi: 10.1002/stem.2779

Submitted 09.10.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

В.А. Чижик – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ»,

e-mail: chyzhykva@gmail.com – Чижик Вероника Александровна;

В.В. Пономарев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ»;

Г.И. Иванчик – ст.н.с. отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Д.Б. Нижегородова – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ»; доцент кафедры иммунологии, Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова БГУ;

М.М. Зафранская – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских тех-

нологий научно-исследовательской лаборатории, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ»; зав. кафедрой иммунологии, Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова БГУ.

Information about authors:

V.A. Chyzhyk – lecturer of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, e-mail: chyzhykva@gmail.com – Veronika A. Chyzhyk;

V.V. Ponomarev – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”;

H.I. Ivanchik – senior research officer of the Department for Immunology & Biomedical Technologies of the Research Laboratory, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”;

D.B. Nizheharodava – Candidate of Biological Sciences, associate professor, leading scientific officer of the Department for Immunology & Biomedical Technologies of the Research Laboratory, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, associate professor of the Chair of Immunology, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University;

M.M. Zafranskaya – Doctor of Medical Sciences, professor, principal scientific officer of the Department for Immunology & Biomedical Technologies of the Research Laboratory, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, head of the Chair of Immunology, International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University.