

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.69>

Активность иммунной системы у пациентов с болезнью Паркинсона, перенесших COVID-19

А.В. Бойко¹, М.М. Селицкий¹, В.В. Пономарев¹, И.В. Дорошкевич²

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

²Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 69-75.

Immune system activity in patients with Parkinson's disease who have had COVID-19

A.V. Boika¹, M.M. Sialitski¹, V.V. Ponomarev¹, I.V. Doroshkevich²

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

²Healthcare Institution "The 5th City Clinical Hospital", Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):69-75.

Резюме.

Согласно современным научным представлениям основными причинами, которые лежат в основе клинических проявлений болезни Паркинсона (БП), являются дегенерация нейронов (особенно дофаминергических нейронов черной субстанции), а также чрезмерное накопление и агрегация нейронального белка α -синуклеина (α -син). Нейрональная патология, наблюдаемая при БП, сопровождается повышенным уровнем провоспалительных маркеров, вырабатываемых различными типами клеток, микроглиозом и астроглиозом в центральной нервной системе, а также дисрегуляцией популяций моноцитов в крови.

Цель – исследовать показатели клеточного иммунитета у пациентов с БП, перенесших COVID-19.

Материал и методы. Исследуемы группы: «1» – пациенты, перенесшие COVID-19 (n=55), группа «2» – не болевшие COVID-19 (n=30). С помощью соответствующих наборов в сыворотке крови оценивалось абсолютное (абс) и процентное соотношение (%) иммунных клеток.

Результаты. В группе «1» было 5 показателей иммунитета, величины которых были в пределах нормы только в ней, но не в группе «2» (наивные CD4+ Т-клетки %, претерминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки %, терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки (абс и %) и ПРФК симулированная. А в группе «2» – только два: активированные Т-лимфоциты абс и центральные CD4+ Т-клетки памяти %. Статистически значимые отличия между группами были выявлены по следующим показателям: активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+), %; терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки (CD62L-CD45RA+), абс; наивные CD8+ клетки (CD62L+CD45RA+), %; наивные CD8+ Т-клетки (CD62L+CD45RA+), абс.; терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти (CD62L-CD45RA+), %.

Заключение. Наши результаты независимо подтверждают международные данные о схожих изменениях иммунограммы у пациентов с БП. Ряд комбинаций показателей субпопуляций Т-клеток могут быть маркером иммунного ответа у пациентов с БП на COVID-19. Требуется дополнительные исследования для выявления связи между полученными статистически значимыми изменениям с особенностями клинического течения БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, иммунограмма, COVID-19, Т-клетки.

Abstract.

According to modern scientific concepts, the main reasons that underlie the clinical manifestations of Parkinson's disease (PD) are neuronal degeneration (especially dopaminergic neurons of the substantia nigra) and excessive accumulation and aggregation of the neuronal protein α -synuclein (α -syn). Neuronal pathology observed in PD is accompanied by increased

levels of proinflammatory markers produced by various cell types, microgliosis and astrogliosis in the central nervous system, as well as dysregulation of monocyte populations in the blood.

Objectives. To study the indicators of cellular immunity in patients with PD who have had COVID-19.

Material and methods. Groups studied were: “1” – patients who had had COVID-19 (n=55), group “2” – those who hadn’t had COVID-19 (n=30). Using appropriate kits, the absolute (abs) and percentage (%) values of the immune cells were assessed in the blood serum.

Results. In group “1” there were 5 normal indicators that were not within the “normal” range in group “2” (naive CD4+ T cells %, pre-terminally differentiated effector CD4+ T cells %, terminally differentiated effector CD4+ T cells (abs and %) and simulated PRFC. And group “2” had only two: activated T lymphocytes abs and central CD4+ T memory cells %. Statistically significant differences between the groups were identified according to the following indicators: activated T lymphocytes (CD3+HLA -DR+), %; terminally differentiated effector CD4+ T cells (CD62L-CD45RA+), abs.; naive CD8+ cells (CD62L+CD45RA+), %; naive CD8+ T cells (CD62L+CD45RA+), abs.; terminally differentiated effector CD8+ memory T cells (CD62L-CD45RA+), %.

Conclusions. Our results independently confirm international data on similar changes in the immunogram of the patients with PD. A number of combinations of indicators of T cell subpopulations may be a marker of the immune response in patients with PD to COVID- 19. Further research is required to identify the relationship between the obtained statistically significant changes and the characteristics of the clinical course of PD.

Keywords: *Parkinson’s disease, immunogram, COVID-19, T cells.*

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, которым болеет более 6 миллионов человек во всем мире. Симптоматика БП обычно характеризуется двигательной дисфункцией, включающей в себя брадикинезию, тремор и ригидность. Однако немоторные симптомы этого грозного необратимого заболевания часто проявляются задолго до клинического диагноза и включают потерю обоняния, нарушение сна (например, расстройство поведения в фазе быстрого сна), запор и депрессию [1]. Согласно современным научным представлениям, основными причинами, которые, как полагают, лежат в основе этих нарушений, являются дегенерация нейронов (особенно дофаминергических нейронов черной субстанции), а также чрезмерное накопление и агрегация нейронального белка α -синуклеина (α -син) [2]. Нейрональная патология, наблюдаемая при БП, сопровождается повышенным уровнем провоспалительных маркеров, вырабатываемых различными типами клеток [3], микроглиозом и астроглиозом в центральной нервной системе (ЦНС) [4], а также дисрегуляцией популяций моноцитов в крови [5]. Повышенное воспалительное состояние биологических тканей и жидкостей у пациентов с БП не ограничивается только клетками врожденного иммунитета. В некоторых исследованиях при аутопсии ткани головного мозга у пациентов с БП была

показана повышенная инфильтрация Т-клеток CD4 и CD8. Кроме этого, отмечена аномальная частота Т-клеток в крови по сравнению со здоровыми лицами [6]. Последующие результаты научных исследований расширили знания о потенциальной воспалительной природе Т-клеток при БП и показали, что у некоторых пациентов имеется увеличение количества циркулирующих α -син-специфичных Т-клеток [7]. Т-клеточные реакции, специфичные для α -син, связаны с болезнью Паркинсона, развивающейся в молодом возрасте, и выявляются за годы до дебюта клинических симптомов [8].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что коронавирус SARS-CoV-2 обладает нейротропными свойствами. Также вирус SARS-CoV-2, как и другие вирусы, может вызывать иммунные нарушения, которые клинически проявляются в виде следующих неврологических заболеваний: острое нарушение мозгового кровообращения, спектра демиелинизирующих растройств, эпилепсии [9]. К настоящему времени описаны случаи развития делирия, менингита/энцефалита, острого поперечного миелита в дебюте и/или на фоне развернутого течения COVID-19 [9].

Наши собственные данные наблюдений за пациентами с БП показывают, что инфекция COVID-19 способна дать толчок к прогрессированию уже имеющихся симптомов БП, а также способствовать появлению новых моторных и немоторных симптомов, усилить потребность в увеличении дозы препаратов леводопы [10]. При

этом у ряда лиц дебют БП происходит после перенесенной COVID-19.

Цель – исследовать показатели клеточного иммунитета у пациентов с БП, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Проведение исследования было одобрено независимыми этическими комитетами организаций здравоохранения. Для взятия сыворотки крови приглашались пациенты с БП, которые ранее находились на стационарном лечении в неврологических отделениях, консультировались в отделе по внебюджетной деятельности УЗ 5-я ГКБ или обращались за медицинской помощью на кафедру неврологии и нейрохирургии ГУО БелМАПО. После уточнения анамнеза по перенесенному COVID-19 пациенты были разделены на две группы: «1» – пациенты, перенесшие COVID-19 (n=55), «2» – пациенты, не болевшие COVID-19 (n=30). С помощью соответствующих наборов в сыворотке крови оценивалось абсолютное (абс) и процентное соотношение (%) следующих иммунных клеток: лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), НКТ-клеток (CD3+CD16+/CD56+), НК-клеток (CD3-CD16+/CD56+), Т-регуляторных клеток (CD4+CD25hiCD127-), В-лимфоцитов (CD19+), В1-лимфоцитов (CD19+CD5+), В-клеток памяти (CD19+CD5-CD27+), наивных CD4+ Т-клеток (CD62L+CD45RA+), центральных CD4+ Т-клеток памяти (CD62L+CD45RA-), претерминально-дифференцированных эффекторных CD4+ Т-клеток (CD62L-CD45RA-), терминально-дифференцированных эффекторных CD4+ Т-клеток (CD62L-CD45RA+), наивных CD8+ клеток (CD62L+CD45RA+), центральных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L+CD45RA-), центральных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L+CD45RA-), претерминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L-CD45RA-), терминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L-CD45RA+), а также процентное соотношение продукции реактивных форм кислорода (ПРФК спонтанная) и ПРФК стимулированная ФМА. При обработке полученных данных применяли непараметрические методы биомедицинской статистики. Т-критерий Манна–Уитни (Mann-

Whitney test, U-тест) использовали для сравнения двух групп. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля (Me, Q25-Q75). Уровень значимости р приняли равным 0,1, что является приемлемым при проведении предварительных медико-биологических исследований.

Результаты

При анализе иммунограммы мы обратили внимание на следующие аспекты. В первых, при сравнении полученных данных (представленных в виде Me, Q25-Q75) с показателями нормы были обнаружены отклонения или только Me ряда показателей с одним из Q (Q25 или Q75), характеризующего распределение данного показателя, за интервал нормы или только отклонение одного из двух Q. При этом в группах «1» и «2» определялись также показатели, которые не выходили за границы нормы. В группе «1» это наблюдались в величинах, характеризующих следующие клетки: лейкоциты, лимфоциты (абс и %), НКТ-клетки (абс и %), НК-клетки абс, В-лимфоциты %, В1-лимфоциты %, В-клетки памяти (абс и %), наивные CD4+ Т-клетки %, претерминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки %, терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки (абс и %), претерминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти %, терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти %, а также ПРФК спонтанная и симулированная. В группе «2» нормальные результаты были получены при исследовании следующих показателей: лейкоциты, лимфоциты (абс и %), активированные Т-лимфоциты абс, НКТ-клетки (абс и %), НК-клетки абс, В-лимфоциты %, В1-лимфоциты %, В-клетки памяти (абс и %), центральные CD4+ Т-клетки памяти %, претерминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти %, терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти %, а также ПРФК спонтанная. При исключении в группах «1» и «2» одинаковых нормальных показателей мы получили, что в группе «1» имелось 5 показателей иммунитета, величины которых не были в пределах «нормы» в группе «2» (наивные CD4+ Т-клетки %, претерминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки %, терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки (абс и %) и ПРФК симулиро-

ванная. А в группе «2» – только два: активированные Т-лимфоциты абс и центральные CD4+ Т-клетки памяти %.

Во-вторых, статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены только по следующим показателям: активированные Т-лимфоциты, %; терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки, абс; наивные CD8+ клетки, %; наивные CD8+ Т-клетки, абс.; терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти, %. Полученные в группах значения показателей и результаты сравнения полученных величин, статистического анализа, представлены в таблице 1.

Полученные результаты, представленные в таблице 1, свидетельствуют о наличии статистически значимых отличий ($p < 0,1$) по показателям только Т-клеточного звена иммунитета между исследуемыми группами. При этом в обеих группах было снижено значение Me по показателю «наивные CD8+ клетки (CD62L+CD45RA+), %», что можно интерпретировать как изменение, характерное для иммунограммы пациентов с БП и не связано с перенесенной COVID-19. Более низкие показатели терминально-дифференцированных эффекторных CD4+ Т-клеток (CD62L-CD45RA+), абс.; наивных CD8+ клеток (CD62L+CD45RA+), %; наивных CD8+ Т-клеток (CD62L+CD45RA+), абс в группе «1», чем в группе «2», а также более высокие показатели активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), % и терминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L-CD45RA+), % в группе «1», чем в группе «2» можно рассматривать маркером перенесенной COVID-19 у пациентов с БП.

Известно, что Т-активированные лимфоциты с фенотипом CD3+HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+)) являются маркером поздней активации иммунитета, показателем его гиперреактивности. Их величина свидетельствует о выраженности и силе иммунного ответа. Учитывая, что основной функцией наивных Т-клеток является реакция на патогены, прежде неизвестные иммунной системе организма, то из полученных нами результатов можно говорить о снижении данной способности иммунитета у лиц с БП (как болевших, так и неболевших COVID-19). После того как наивные Т-клетки распознают антиген, они становятся активированными, начинают активно делиться, образуя клон. А уже некоторые из клеток этого клона превращаются в эффекторные Т-клетки, которые выполняют функции, специфичные для данного типа лимфоцита. Учитывая более высокий уровень терминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти среди лиц группы «1» можно предположить, что данное заболевание, возможно, не влияет на дифференцировку в эту субпопуляцию Т-лимфоцитов.

Обсуждение

Полученные нами данные об изменении иммунограммы у лиц с БП согласуются с результатами нескольких научных групп, которые наблюдали и сообщали о нарушениях регуляции и провоспалительных реакциях Т-клеток, обнаруженных у людей с БП [11, 12]. Представленные этими авторами данные свидетельствовали о повышенном уровне антиген-экспериментирован-

Таблица 1 – Показатели иммунограммы пациентов с болезнью Паркинсона, со статистически значимым отличием между исследуемыми группами

Показатели	Группа 1	Группа 2	T-критерий Манна–Уитни (z / p-value)
Активированные Т-лимфоциты, % (н.в.=3,5-12,4)	4,9 [3,4; 8,3]	4,2 [2,65; 5,05]	1,87 / 0,061
Терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки, абс. (н.в.= 0,01-0,05)	0,023 [0,009; 0,061]	0,039 [0,18; 0,76]	-1,87 / 0,061
Наивные CD8+ клетки, % (н.в.=8,3-17,1)	3,9 [2,4; 5,5]	4,75 [3,25; 7,25]	-1,96 / 0,051
Наивные CD8+ Т-клетки, абс (н.в.=0,15-0,38)	0,048 [0,027; 0,087]	0,067 [0,04; 0,11]	-1,75 / 0,08
Терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти, % (н.в.=3,4-14,6)	7,2 [4,8; 11,1]	4,95 [4; 7,85]	2,16 / 0,03

Примечание: н.в. – нормальная величина.

ных Т-клеток, а также увеличении количества $IFN-\gamma$, полученного из Т-клеток, $IL-4$ и $IL-17$.

Ряд русскоязычных научных публикаций свидетельствует об интересе отечественных ученых к изучению субпопуляционного состава лимфоцитов и клеток врождённого иммунитета у пациентов с БП [13, 14]. Представляют интерес данные Бочарова Е.В. и соавт. [13], которые обнаружили снижение общего числа Т-лимфоцитов ($CD3+$), преимущественно за счёт Т-хелперов ($CD4+$), $CD4+/CD8+$ -иммунорегуляторного индекса, а также снижение В-лимфоцитов ($CD20+$) и количества лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR (антигены HLA II), что сочеталось с увеличением количества лимфоцитов с экспрессией рецептора к ИЛ-2 ($CD25+$) и количества клеток, несущих на мембране $CD95+$ — маркер готовности к апоптозу. Полученными нами данные также показали снижение Т-лимфоцитов ($CD3+$), Т-хелперов ($CD3+CD4+$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3+CD8+$). Однако число ряда клонов клеток их последующей дифференцировки было в норме (терминально-дифференцированные эффекторные $CD4+$ Т-клетки абс. в группе «1», например). Также в нашей работе показаны нормальные величины В-лимфоцитов %, В1-лимфоцитов %, В-клеток памяти (абс и %), что подтверждает результаты работ Красакова И.В. и соавт. [14].

Известны работы, в которых показано, что количество Т-лимфоцитов меняется в процессе прогрессирования нейродегенерации при БП. Более того, показана взаимосвязь уровня так называемых α -синуклеин-реактивных Т-лимфоцитов со стадией заболевания, возрастом пациента, а также дозой леводопы [8]. α -Синуклеин-реактивные Т-лимфоциты появляются на премоторной стадии БП, достигают максимума на этапе развития моторных симптомов и значительно снижаются на развёрнутых стадиях.

Ряд исследователей предполагает, что инфильтрация $CD8+$ Т-клетками предшествует клиническим симптомам БП, протекает параллельно прогрессирующей гибели нейронов и синуклеинопатии [15].

Современные научные данные свидетельствуют о длительно текущих изменениях иммунограммы у лиц, перенесших COVID-19 в виде нарушений Т-клеточного звена, преимущественно по $CD8+$ Т-клеткам, а также повышенную продукцию цитокинов типа 1 и интерлейкина-17 ($IL-17$) [16]. При этом авторы сообщают, что вос-

становление субпопуляций В-клеток коррелирует с восстановлением ряда клинических проявлений заболевания. Наши данные свидетельствуют о статистически значимых отличиях между лицами, перенесшими и неперенесшими COVID-19 только по уровню субпопуляций Т-клеток. При повторном анализе собранных данных мы не обнаружили у лиц группы «1» остаточных жалоб после COVID-19.

Оценка влияния COVID-19 на БП нуждается в объединении и анализе существующих данных. Потенциальные связи между риском БП и инфекционными триггерами исследовались в прошлом и включают ассоциации с гриппом, коронавирусом и вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) [17]. В то время как эти работы в основном касались неспецифических исходных Т-клеточных ответов при БП, ряд исследователей решили проверить, существует ли общая повышенная чувствительность Т-клеток у людей с БП по сравнению со здоровыми лицами того же возраста в отношении общих бактериальных/вирусных антигенов (эти общие антигены включали коронавирусы простуды, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, ифлуэнце, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, коклюша и столбнячный анатоксин. Учёные подвергли воздействию патоген-специфических пептидных пулов, которые являются мишенями Т-клеточных ответов, моноклеарные клетки периферической крови пациентов с БП и здоровых лиц соответствующего возраста. Полученные авторами результаты не обнаружили различия в активации антигенспецифических Т-клеток между исследуемыми группами [17]. Эти результаты позволяют предположить, что воспалительный профиль, связанный с БП, не влияет на иммунный ответ на часто встречающиеся патогены и мишени вакцин, поскольку циркулирующие Т-клетки, специфичные для нескольких бактериальных/вирусных мишеней, имели одинаковые ответы во всех группах, что подтверждает мнение о том, что общие ответы Т-клеток схожи между здоровыми лицами и людьми с БП.

Заключение

Наши результаты независимо подтверждают международные данные о схожих изменениях иммунограммы у пациентов с БП. Маркером иммунного ответа у пациентов с БП на COVID-19 могут быть более низкие показатели терминально-диф-

ференцированных эффекторных CD4+ Т-клеток (CD62L-CD45RA+), абс.; наивных CD8+ клеток (CD62L+CD45RA+), %; наивных CD8+ Т-клеток (CD62L+CD45RA+), абс, а также более высокие показатели активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), % и терминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L-CD45RA+), %. Требуется дополнительное исследование для выявления связи полученных статистически значимых изменений с особенностями клинического течения БП.

Источник финансирования: работа осуществлена в рамках выполнения НИОК(Т)Р по заданию 1.4 «Разработать алгоритм прогнозирования течения неврологических заболеваний (рассеянный склероз, воспалительные полинеuropатии, болезнь Паркинсона) у пациентов, перенесших короновиральную инфекцию (COVID-19)» Государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (срок выполнения: 2021-2023 гг., № госрегистрации: 20210704).

Source of financing. The work was carried out as a part of the Research Project according to assignment 1.4 "To develop an algorithm for predicting the course of neurological diseases (multiple sclerosis, inflammatory polyneuropathies, Parkinson's disease) in patients who have suffered coronavirus infection (COVID-19)" of the State Scientific Research Program "Translational Medicine", subprogram 4.2 "Fundamental aspects of medical science" (date for implementation: 2021-2023, State Registration No. 20210704).

Литература

1. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease / E. Tolosa [et al.] // Lancet Neurol. 2021 May. Vol. 20, N 5. P. 385–397.
2. Kalia, L. V. Parkinson's disease / L. V. Kalia, A. E. Lang // Lancet. 2015 Aug. Vol. 386, N 9996. P. 896–912.

References

1. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2021 May;20(5):385-97. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3

3. Innate and adaptive immune responses in Parkinson's disease / A. M. Schonhoff [et al.] // Prog. Brain Res. 2020. Vol. 252. P. 169–216.
4. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia / S. A. Liddelov [et al.] // Nature. 2017 Jan. Vol. 541, N 7638. P. 481–487.
5. Alterations in blood monocyte functions in Parkinson's disease / S. K. Nissen [et al.] // Mov. Disord. 2019 Nov. Vol. 34, N 11. P. 1711–1721.
6. Dysregulation of the adaptive immune system in patients with early-stage Parkinson disease / Z. Yan [et al.] // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2021 Jul. Vol. 8, N 5. Art. e1036.
7. β -Synuclein-reactive T cells induce autoimmune CNS grey matter degeneration / D. Lodygin [et al.] // Nature. 2019 Feb. Vol. 566, N 7745. P. 503–508.
8. α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease / C. S. Lindestam Arlehamn [et al.] // Nat. Commun. 2020 Apr. Vol. 11, N 1. P. 1875.
9. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19 / A. A. Divani [et al.] // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2020 Oct. Vol. 20, N 12. P. 60.
10. Болезнь Паркинсона, ассоциированная с COVID-19 / М. М. Селицкий [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточ. Европа. 2021. № 3 (11). С. 344–354.
11. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism / J. Bas [et al.] // J. Neuroimmunol. 2001 Feb. Vol. 113, N 1. P. 146–152.
12. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease / J. A. H. Saunders // J. Neuroimmune. Pharmacol. 2012 Dec. Vol. 7, N 4. P. 927–938.
13. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона / Е. В. Бочаров [и др.] // Патогенез. 2012. Т. 10, № 1. С. 34–38.
14. Особенности показателей врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с болезнью Паркинсона / И. В. Красаков [и др.] // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2022. Т. 16, № 1. С. 14–23.
15. Terrabuiu, E. The role of the CD8+ T cell compartment in ageing and neurodegenerative disorders / E. Terrabuiu, E. Zenaro, G. Constantin // Front Immunol. 2023 Jul. Vol. 14. Art. 1233870.
16. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients / H. A. Shuwa [et al.] // Med. 2021 Jun. Vol. 2, N 6. 720–735.
17. Unaltered T cell responses to common antigens in individuals with Parkinson's disease / G. P. Williams [et al.] // J. Neurol. Sci. 2023 Jan. Vol. 444. Art. 120510.

Поступила 09.10.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

487. doi: 10.1038/nature21029
5. Nissen SK, Shrivastava K, Schulte C, Otzen DE, Goldeck D, Berg D, et al. Alterations in blood monocyte functions in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019 Nov;34(11):1711-21. doi: 10.1002/mds.27815
 6. Yan Z, Yang W, Wei H, Dean MN, Standaert DG, Cutter GR, et al. Dysregulation of the adaptive immune system in patients with early-stage Parkinson disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Jul;8(5):e1036. doi: 10.1212/NXI.0000000000001036
 7. Lodygin D, Hermann M, Schweingruber N, Flügel-Koch C, Watanabe T, Schlosser C, et al. β -Synuclein-reactive T cells induce autoimmune CNS grey matter degeneration. *Nature.* 2019 Feb;566(7745):503-8. doi: 10.1038/s41586-019-0964-2
 8. Lindestam Arlehamn CS, Dhanwani R, Pham J, Kuan R, Frazier A, Dutra JR, et al. α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2020 Apr;11(1):1875. doi: 10.1038/s41467-020-15626-w
 9. Divani AA, Andalib S, Biller J, Napoli MD, Moghimi N, Rubinos CA, et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Oct;20(12):60. doi: 10.1007/s11910-020-01079-7
 10. Selitskiy MM, Vist EV, Ponomarev VV, Boyko AV, Malkov AB, Mazurenko EV. Parkinson's disease associated with COVID-19. *Nevrologiya Neurokhirurgiya Vostochno Evropa.* 2021;(3(11)):344-54. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2021.11.3.047
 11. Bas J, Calopa M, Mestre M, Mollevi DG, Cutillas B, Ambrosio S, et al. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *J Neuroimmunol.* 2001 Feb;113(1):146-52. doi: 10.1016/s0165-5728(00)00422-7
 12. Saunders JAH, Estes KA, Kosloski LM, Allen HE, Dempsey KM, Torres-Russotto DR, et al. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012 Dec;7(4):927-38. doi: 10.1007/s11481-012-9402-z
 13. Bocharov EV, Kryzhanovskiy GN, Poleshchuk VV, Kucheryanu VG, Gorozhanskaya EG, Sandalov YuG, i dr. Disruption of immune and antioxidant defenses in Parkinson's disease. *Patogenez.* 2012;10(1):34-8. (In Russ.)
 14. Krasakov IV, Davydova NI, Kalashnikova AA, Litvinenko IV, Aleksanin SS, Makarova NV. Peculiarities of innate and adaptive immunity in patients with Parkinson's disease. *Annaly Klin Eksperim Nevrologii.* 2022;16(1):14-23. (In Russ.). doi: 10.54101/ACEN.2022.1.2
 15. Terrabuio E, Zenaro E, Constantin G. The role of the CD8+ T cell compartment in ageing and neurodegenerative disorders. *Front Immunol.* 2023 Jul;14:1233870. doi: 10.3389/fimmu.2023.1233870
 16. Shuha HA, Shaw TN, Knight SB, Wemyss K, McClure FA, Pearmain L, et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med.* 2021 Jun;2(6):720-735. doi: 10.1016/j.medj.2021.03.013
 17. Williams GP, Muskat K, Frazier A, Xu Y, Mateus J, Grifoni A, et al. Unaltered T cell responses to common antigens in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2023 Jan;444:120510. doi: 10.1016/j.jns.2022.120510

Submitted 09.10.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

А.В. Бойко – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-3466-6981>,

e-mail: aboika@tut.by – Бойко Александр Васильевич;

М.М. Селицкий – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

В.В. Пономарев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

И.В. Дорoshkevich – заместитель главного врача по медицинской части УЗ «5-я городская клиническая больница».

Information about authors:

A.V. Boika – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, <https://orcid.org/0000-0002-3466-6981>,

e-mail: aboika@tut.by – Aliaksandr V. Boika;

M.M. Sialitski – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”;

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”;

I.V. Doroshkevich – deputy chief physician for medical affairs, Healthcare Institution “The 5th City Clinical Hospital”.