

УДК 616.858-036.1-06:[616.441-002:616.344-002-031.84]:[616.72-031.13:616.13-002]-002.77]-097
DOI: 10.15587/2519-4798.2018.142712

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА НА ФОНІ АУТОІМУННОЇ ПАТОЛОГІЇ

© Т. О. Чеборака, Т. М. Слободін, Ю. І. Головченко, М. І. Лісяний

Хвороба Паркінсона (ХП) – хронічне повільно прогресуюче нейродегенеративне захворювання, яке характеризується патологічним пошкодженням дофамінергічних (ДА) нейронів, формуванням внутрішньоплазматичних включень, відомих як тільця Леві. Етіологія ХП до кінця невідома, різні фактори, включаючи генетичні, імунологічні, екологічні, ініціюють нейродегенеративний процес ДА-нейронів. Результати ряду клінічних досліджень показують можливу роль імунної системи, зокрема аутоімуних механізмів, в етіопатогенезі ХП. Близько 30 років пройшло з того періоду, коли вперше було виявлено активовану мікроглію головного мозку на аутопсії у пацієнтів із ХП. З тих пір науковці намагаються дослідити вплив запального процесу на розвиток та прогресування дегенерації ДА-нейронів.

Мета дослідження. Вивчити концентрацію протизапального (ІЛ-10) та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) у пацієнтів із ХП та аутоімуним тиреоїдитом (АІТ), оцінити їх зв'язок із моторними та немоторними порушеннями.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 109 пацієнтів із ХП віком від 47 до 75 років (середній вік 61,0 \pm 14,0). Основну групу склали пацієнти ІА та ІБ підгрупи, контрольну – ІА та ІБ підгрупи. Проведені загальноклінічне та неврологічне обстеження, оцінка рухових функцій за Уніфікованою шкалою оцінки ХП (UPDRS), нейропсихологічне тестування (МоСА, FAB, шкала депресії Бека (BDI), шкала тривоги Гамільтона (HARS)), використано шкалу для оцінки вегетативних порушень у пацієнтів із ХП. Концентрацію цитокінів в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів фірми “Вектор Бест”. Статистичний аналіз за допомогою програми «Statistica 6.0».

Результати. Проведене дослідження показало статистично значуще підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) в сироватці крові у пацієнтів із ХП та АІТ у порівнянні із хворими на ХП. Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у пацієнтів ІА підгрупи був статистично значущо вищий в порівнянні із хворими ІА підгрупи. Нами не було виявлено статистично значущої різниці між показниками концентрації ІЛ-10 в сироватці крові в осіб ІБ та ІБ підгруп.

Встановлено зв'язок на статистично значущому рівні між показниками цитокінового профілю та даними нейропсихологічного тестування, загальним показником шкали оцінки вегетативних порушень у пацієнтів із ХП, вихідним балом шкали UPDRS.

Висновки. Пацієнти з ХП та АІТ мали вищі показники інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10) в сироватці крові в порівнянні з контрольною групою (хворі на ХП). Спостерігався зв'язок на статистично значущому рівні між показниками цитокінового профілю та моторними і немоторними проявами ХП

Ключові слова: хвороба Паркінсона, аутоімуний тиреоїдит, інтерлейкіни, нейропсихологічне тестування, моторні порушення

1. Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) – хронічне повільно прогресуюче нейродегенеративне захворювання, яке характеризується патологічним пошкодженням дофамінергічних (ДА) нейронів, формуванням внутрішньоплазматичних включень, відомих як тільця Леві. Етіологія ХП до кінця невідома, різні фактори, включаючи генетичні, імунологічні, екологічні, ініціюють нейродегенеративний процес ДА-нейронів. Результати ряду клінічних досліджень показують можливу роль імунної системи, зокрема аутоімуних механізмів, в етіопатогенезі ХП [1]. Запалення є захисною реакцією організму на подразники. Роль вродженого імунітету в центральній нервовій системі відіграють імунокомпетентні клітини, мікроглія. Велика кількість досліджень підтвердила роль нейрозапального процесу, а в подальшому активація мікроглії, в патогенезі ХП [2]. Близько 30 років пройшло з того періоду, коли вперше було виявлено

активовану мікроглію головного мозку на аутопсії у пацієнтів з ХП. З тих пір науковці намагаються дослідити вплив запального процесу на розвиток та прогресування дегенерації ДА-нейронів [3].

2. Обґрунтування дослідження

Вплив прозапальних факторів на ризик виникнення та прогресування ХП залишається не до кінця вивченим. У дослідженнях показано, що сироватка крові та спинномозкова рідина у пацієнтів із ХП мають вищий рівень інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , тумор-некротичного фактору (ТНФ)- α та ІЛ-2, також CD4+, CD8+ Т-лімфоцитів, що вказує на периферичну активацію лімфоцитів [4].

Проведений метааналіз показав значне підвищення рівня прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6) та С-реактивного білка (СРБ) в периферичній крові у пацієнтів із ХП у порівнянні з контрольною групою (відносно здорові осо-

би). При визначенні концентрації протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) спостерігалось значне зростання рівня ІЛ-4 в сироватці крові хворих на ХП, разом з тим, рівень ІЛ-10 не відрізнявся від контрольної групи. Також проведений метааналіз не продемонстрував підвищеного рівня таких прозапальних цитокінів, як інтерферон (ІФН) – γ та ІЛ-8, у пацієнтів із ХП [5]. Але в іншому клінічному дослідженні показано підвищений рівень ІЛ-10 у пацієнтів із ХП у порівнянні з контрольною групою. Рівень ІЛ-12 був вищий у хворих на ХП, проте статистично незначущий. Аналіз отриманих результатів не виявив зв'язку на статистично значущому рівні між концентраціями ІЛ-10, ІЛ-12 та тривалістю ХП, моторними показниками за III розділом шкали UPDRS, важкістю захворювання. Разом з тим, отримані дані показують: рівень ІЛ-10 та ІЛ-12 в сироватці крові вищий у пацієнтів із тремор-домінуючим варіантом перебігу ХП в порівнянні із акінетико-ригідним [6].

ІЛ-10, протизапальний цитокін, інгібує ІЛ-1 β і ТНФ- α , пригнічує експресію цитокінових рецепторів. Попередні дослідження виявили, що рівень експресії ІЛ-10 є постійним в сироватці та в ЦНС хворих на ХП. Нещодавнє дослідження показало, що пацієнти з ХП демонструють значно підвищений рівень експресії ІЛ-10 порівняно з відносно здоровими особами. У ліпополісахаридно (ЛПС) – індукованій моделі миші з ХП показано: внутрішньомозковий ІЛ-10 знижує кількість активованої мікроглії та інгібує ЛПС-опосередковане вироблення ТНФ- α та NO. Дослідження показують, що через пригнічення активації мікроглії, ІЛ-10 може проявляти нейропротекцію, відповідно, зменшуючи пошкодження ДА-нейронів [7].

Клінічні дослідження, проведені протягом останніх двох десятиліть Koziołowski D. та співавторами, також показали підвищений рівень цитокінів, включаючи ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, у помертних зрізах чорної субстанції у пацієнтів із ХП. Показники рівня ТНФ- α дуже низькі у здорових пацієнтів; проте в ділянці максимального пошкодження мозкової речовини, де розташовані ДА-продукуючі нейрони, рівень ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІФН- γ значно підвищений у хворих із ХП у порівнянні з контрольною групою. Виявлено підвищений рівень цитокінів в периферичному колі кровообігу у пацієнтів із ХП, що може бути однією з причин розвитку немоторних проявів захворювання [8]. Зокрема, рівень ТНФ- α в сироватці крові більш підвищений у пацієнтів із важчим ступенем немоторних проявів, такими як загальна слабкість, порушення сну, депресія, зниження когнітивних функцій [9].

Вплив підвищеної продукції цитокінів на прогресування ХП показаний в дослідженні Caroline H. Williams-Gray та співавторів. У пацієнтів із ХП виявили вищий рівень ТНФ- α в сироватці крові у порівнянні з контрольною групою [10]. В клінічному дослідженні Wang Q. та співавторів був виявлений зв'язок на статистично значущому рівні між кон-

центраціями прозапальних цитокінів та тривалістю, ступенем важкості захворювання [11].

Значимий взаємозв'язок виявили в останній час між одиничними нуклеотидними поліморфізмами в промоторі ТНФ- α у пацієнтів із ХП [12]. Алельні відмінності між раннім та пізнім дебютом ХП характерні для гену ІФН- γ , що може вплинути на Т-клітинну інфільтрацію під час прогресування захворювання, так як Т-клітини є основними продуцентами ІФН- γ . Хоча проведений метааналіз не виявив значимого взаємозв'язку. Алельні варіанти поліморфізму генів ІЛ-10 (819) асоціювались з високим ризиком раннього дебюту ХП [13].

Дослідження, в яких намагались скорегувати порушення ДА-системи, використовуючи протизапальну терапію широкого спектру дії, дало неоднозначні результати. Введення дексаметазону в дозі 1 мг/кг на 20 % знижувало ступінь виснаження вмісту дофаміну в стріатумі гризунів, викликаного впливом 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридина (МФТП). При цьому доза 0,1 мг/кг виявилась не ефективною, а доза 10 мг/кг, навпаки, підсилювала нейротоксичний вплив МФТП, можливо, в результаті підвищеного рівня MAO-A та MAO-B [14]. Проспективні клінічні дослідження з декількома нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) показали, що ібупрофен знижує ризик виникнення ХП [15].

Незважаючи на численні дослідження, етіологія даного нейродегенеративного захворювання до кінця невідома, тому важливо в подальшому вивчати дану патологію, проводити дослідження нових методів лікування.

3. Мета дослідження

Вивчити концентрацію протизапального (ІЛ-10) та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) у пацієнтів із ХП та аутоімунним тиреоїдитом (АІТ), оцінити їх зв'язок із моторними та немоторними порушеннями.

4. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на кафедрі неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика у 2014–2018 роках. Набір пацієнтів відбувався під час консультативного огляду за направленням лікарів-неврологів міста Києва та Київської області, в неврологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 9, в неврологічному відділенні № 1 Київської міської клінічної лікарні № 8. Було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 109 пацієнтів із ХП віком від 47 до 75 років (середній вік 61,9 \pm 0,6). Основну групу склали пацієнти ІА та ІБ підгрупи, контрольну – ІА та ІБ підгрупи. Підгрупу ІА склали 22 пацієнти (середній вік 57,68 \pm 1,06) з ХП та АІТ, які не отримували патогенетичну протипаркінсонічну терапію; підгрупу ІБ – 37 пацієнтів (середній вік 63,65 \pm 0,76) із ХП та АІТ, які тривалий період отримували патогенетичну протипаркінсонічну терапію; підгрупу ІА – 23 хворих (середній вік 58,17 \pm 1,35) на ХП, які не отримували патогенетичну протипаркінсонічну те-

рапію; підгрупу ІБ – пацієнти з тривалим перебігом ХП, які знаходились на протипаркінсонічній терапії, в кількості 27 осіб (середній вік 66,11±1,02). Діагноз хвороба Паркінсона встановлювався у відповідності до клініко-діагностичних критеріїв банку мозку Британського товариства хвороби Паркінсона, згідно яких паркінсонізм можна діагностувати при наявності акінезії (брадікінезії) та одного із симптомів: ригідності м'язів, тремору спокою чи постуральної нестійкості, яка частіше приєднується на більш пізніх стадіях захворювання, не пов'язана з первинним враженням зору, вестибулярною, мозочковою, пропріоцептивною дисфункцією.

Проведені загальноклінічне та неврологічне обстеження, оцінка рухових функцій за Уніфікованою шкалою оцінки ХП (UPDRS), нейропсихологічне тестування (MoCA, FAB, шкала депресії Бека (BDI), шкала тривоги Гамільтона (HARS)), використано шкалу для оцінки вегетативних порушень у пацієнтів із ХП. Концентрацію цитокінів в сироватці крові визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу за допомогою наборів реагентів фірми «Вектор Бест».

При статистичному аналізі використовувалася програма «Statistica 6.0». Обробка та аналіз даних проводилися в програмних пакетах OpenOffice (Base, Calc, Writer, Draw, Math), GNU Octave (зі збереженням вихідних документів у форматі *.doc, *.xls) – програмне забезпечення з відкритим вихідним кодом, його використання регламентується ліцензією GPL (General Public License) та IBM SPSS from cloud. Кількісні значення були представлені у вигляді медіани (Me), інтерквартильного розмаху (IQR: Q1-Q3), також визначали розмах (Range: min-max). При порівнянні двох груп використовувався критерій Манна-Уїтні (U) для незалежних груп. Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між кількісними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ).

5. Результати дослідження

Аналіз даних дослідження цитокінового профілю дозволив виявити певні особливості. У пацієнтів ІА підгрупи отримано наступні показники концентрації інтерлейкіну ІЛ-1 β : Me 4,9; IQR: 3,3–5,1; Range: 2,8–6,7; у підгрупі ІА – Me 1,1; IQR: 0,9–1,4; Range: 0,8–2,1. При порівнянні показників концентрації ІЛ-1 β у пацієнтів ІА та ІА підгруп виявлено статистично значущу різницю (U=0,001, $p=0,001$). Під час аналізу концентрації ІЛ-1 β у сироватці крові пацієнтів ІБ підгрупи отримано наступні дані: Me 5,2; IQR: 3,7–10,2; Range: 2,3–12,9; у підгрупі ІБ – Me 1,4; IQR: 1,2–2,1; Range: 0,6–2,7. Порівнюючи показники ІЛ-1 β у осіб ІБ та ІБ підгруп, виявлено статистично значущу різницю (U=13,5, $p=0,001$). Показники ІЛ-1 β у пацієнтів основної та контрольної групи представлені на рис. 1.

При дослідженні показників концентрації ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів ІА та ІА підгруп отримано наступні дані: Me 4,85; IQR: 4,2–5,2; Range:

4,0–5,3 та Me 1,7; IQR: 0,3–2,9; Range: 0,2–4,1 відповідно. Виявлено статистично значущу різницю між показниками концентрації ІЛ-6 в сироватці хворих підгрупи ІА в порівнянні з показниками ІА підгрупи (U=6,0, $p=0,001$). При застосуванні критерію Манна-Уїтні виявлено статистично значущо вищі показники концентрації ІЛ-6 в сироватці крові в осіб ІБ підгрупи Me 7,6; IQR: 4,4–10,8; Range: 2,0–34,1, ніж у підгрупі ІБ Me 1,8; IQR: 1,4–2,2; Range: 0,5–3,6 (U=24,0, $p=0,001$) (рис. 2).

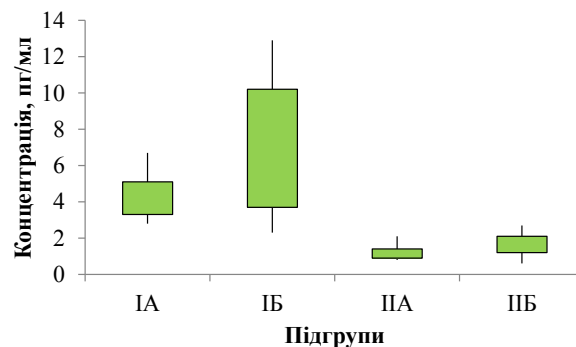


Рис. 1. Показники ІЛ-1 β у пацієнтів із ХП та АІТ

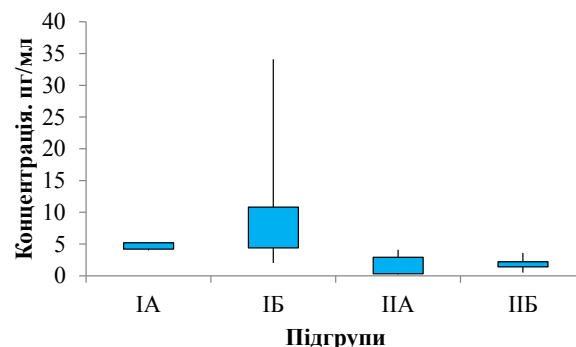


Рис. 2. Показники ІЛ-6 у пацієнтів із ХП та АІТ

При аналізі рівня концентрації ІЛ-10 у підгрупах ІА та ІА отримано наступні показники: Me 1,4; IQR: 0,9–1,7; Range: 0,7–4,3 та Me 0,8; IQR: 0,6–1,1; Range: 0,5–1,3 відповідно (рис. 3).

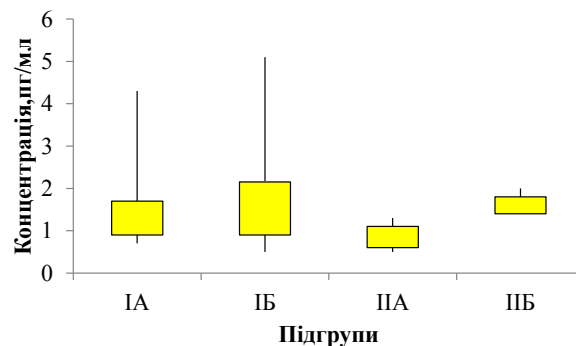


Рис. 3. Показники ІЛ-10 у пацієнтів із ХП та АІТ

Порівнюючи показники ІЛ-10 у осіб ІА та ІА підгруп, виявлено статистично значущу різницю (U=82,0, $p=0,001$). При застосуванні критерію Манна-Уїтні не виявлено статистично значущої різниці між показниками концентрації ІЛ-10 в сироватці крові в

осіб ІБ та ІПБ підгруп Me 1,4; IQR: 0,9–2,15; Range: 0,5–5,1 та Me 1,7; IQR: 1,4–1,8; Range: 1,4–2,0 відповідно ($U=405,5$, $p=0,2$). Показники цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10) у пацієнтів основної та контрольної групи відображені у табл. 1.

Таблиця 1
Показники цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10) у пацієнтів із ХП та АІТ

Показники	ІА підгрупа		ІБ підгрупа		ІА підгрупа		ІПБ підгрупа	
	Q1 Me Q3	Min Max	Q1 Me Q3	Min Max	Q1 Me Q3	Min Max	Q1 Me Q3	Min Max
ІЛ-1 β	3,3 4,9 5,1	2,8 6,7	3,7 5,2 10,2	2,3 12,9	0,9 1,1 1,4	0,8 2,1	1,2 1,4 2,1	0,6 2,7
ІЛ-6	4,2 4,85 5,2	4,0 5,3	4,4 7,6 10,8	2,0 34,1	0,3 1,7 2,9	0,2 4,1	1,4 1,8 2,2	0,5 3,6
ІЛ-10	0,9 1,4 1,7	0,7 4,3	0,9 1,4 2,15	0,5 5,1	0,6 0,8 1,1	0,5 1,3	1,4 1,7 1,8	1,4 2,0

При аналізі можливих зв'язків між показниками цитокінового профілю та даними нейропсихологічного тестування нами були виявлені певні особливості. Оцінюючи дані, отримані при обстеженні хворих за допомогою шкали Бека, виявлено зв'язок на статистично значущому рівні слабкої сили з показниками ІЛ-1 β ($p=0,26$, $p=0,006$), ІЛ-6 ($p=0,25$, $p=0,009$) та середньої сили з показником рівня концентрації ІЛ-10 ($p=0,35$, $p=0,001$). Спостерігався зв'язок на статистично значущому рівні слабкої сили між показником шкали Гамільтона та показником ІЛ-6 ($p=0,29$, $p=0,002$), ІЛ-10 ($p=0,25$, $p=0,01$) та середньої сили між показником тривоги та рівнем концентрації ІЛ-1 β ($p=0,34$, $p=0,001$). Нами отримано зворотній зв'язок на статистично значущому рівні слабкої сили між даними шкали МоСА та показником концентрації ІЛ-1 β ($p=0,22$, $p=0,02$) та середньої сили між показниками шкали МоСА та рівнем концентрації ІЛ-6 ($p=0,36$, $p=0,001$). Оцінюючи дані, отримані при обстеженні хворих за допомогою шкали FAB, виявлено зворотній зв'язок на статистично значущому рівні середньої сили з показниками ІЛ-1 β ($p=0,4$, $p=0,001$), ІЛ-6 ($p=0,39$, $p=0,001$), ІЛ-6 ($p=0,25$, $p=0,009$).

Аналізуючи вихідний бал шкали UPDRS, виявлено зв'язок на статистично значущому рівні слабкої сили з показниками ІЛ-1 β ($p=0,22$, $p=0,02$), ІЛ-6 ($p=0,26$, $p=0,006$) та середньої сили з показниками

рівня концентрації ІЛ-10 ($p=0,34$, $p=0,001$). Встановлено зв'язок на статистично значущому рівні слабкої сили між загальним показником шкали оцінки вегетативних порушень у пацієнтів із ХП та рівнем концентрації ІЛ-1 β ($p=0,21$, $p=0,03$), ІЛ-6 ($p=0,23$, $p=0,02$) та середньої сили між загальним показником вегетативних порушень та показником концентрації ІЛ-10 ($p=0,34$, $p=0,001$).

6. Обговорення результатів дослідження

Вивчення рівня цитокінів дозволяє отримати інформацію для комплексної оцінки імунних реакцій у пацієнтів із ХП та АІТ. Порушення імунного статусу вносить значний вклад в патогенез ХП. Проведене нами дослідження показало статистично значуще підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) в сироватці крові у пацієнтів із ХП та АІТ у порівнянні із хворими на ХП. Аналогічне дослідження показало значне підвищення рівня прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6) та С-реактивного білка (СРБ) в периферичній крові у пацієнтів із ХП у порівнянні з контрольною групою. При визначенні концентрації протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) спостерігалось значне зростання рівня ІЛ-4 в сироватці крові хворих на ХП, разом з тим, рівень ІЛ-10 не відрізнявся від контрольної групи [5]. Досліджений нами рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у пацієнтів ІА підгрупи був статистично значущо вищий в порівнянні із хворими ІА підгрупи. Нами не було виявлено статистично значущої різниці між показниками концентрації ІЛ-10 в сироватці крові в осіб ІБ та ІПБ підгруп.

Вплив підвищеного рівня ІЛ-10 на поглиблення емоційно-афективних порушень показаний в дослідженні [16]. В нашому дослідженні встановлено зв'язок на статистично значущому рівні між показниками цитокінового профілю та даними нейропсихологічного тестування, загальним показником шкали оцінки вегетативних порушень у пацієнтів із ХП, вихідним балом шкали UPDRS.

7. Висновки

1. Спостерігались більш високі показники прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) в сироватці крові у пацієнтів із ХП та АІТ у порівнянні із хворими на ХП.

2. Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у пацієнтів ІА підгрупи був статистично значущо вищий в порівнянні із хворими ІА підгрупи. Не виявлено статистично значущої різниці між показниками концентрації ІЛ-10 в сироватці крові в осіб ІБ та ІПБ підгруп.

3. Спостерігався зв'язок на статистично значущому рівні між показниками цитокінового профілю та моторними і немоторними проявами ХП.

Література

1. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation / De Virgilio A. et. al. // Autoimmunity Reviews. 2016. Vol. 15, Issue 10. P. 1005–1011. doi: <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.022>
2. Louise M., Andr T., Yvonne M. Inflammation in Parkinson's Disease: Causes and Consequences // Mechanisms in Parkinson's Disease – Models and Treatments. 2012. doi: <http://doi.org/10.5772/18184>

3. Neuroimmunological processes in Parkinson's disease and their relation to α -synuclein: microglia as the referee between neuronal processes and peripheral immunity / Sanchez-Guajardo V. et. al. // ASN Neuro. 2013. Vol. 5, Issue 2. doi: <http://doi.org/10.1042/an20120066>
4. Su X., Federoff H. J. Immune Responses in Parkinson's Disease: Interplay between Central and Peripheral Immune Systems // BioMed Research International. 2014. Vol. 2014. P. 1–9. doi: <http://doi.org/10.1155/2014/275178>
5. Aberrations in Peripheral Inflammatory Cytokine Levels in Parkinson Disease. A Systematic Review and Meta-analysis / Qin X.-Y. et. al. // JAMA Neurology. 2016. Vol. 73, Issue 11. P. 1316–1326. doi: <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2742>
6. Circulating interleukin-10 and interleukin-12 in Parkinson's disease / Rentzos M. et. al. // Acta Neurologica Scandinavica. 2009. Vol. 119, Issue 5. P. 332–337. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01103.x>
7. Inflammatory response in Parkinson's disease (Review) / Yan J. et. al. // Molecular Medicine Reports. 2014. Vol. 10, Issue 5. P. 2223–2233. doi: <http://doi.org/10.3892/mmr.2014.2563>
8. Inflammatory cytokines and NT-proCNP in Parkinson's disease patients / Koziorowski D. et. al. // Cytokine. 2012. Vol. 60, Issue 3. P. 762–766. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.07.030>
9. The Role of Inflammatory Cytokines in Cognition and Other Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease / Menza M. et. al. // Psychosomatics. 2010. Vol. 51, Issue 6. P. 474–479. doi: [http://doi.org/10.1016/s0033-3182\(10\)70739-8](http://doi.org/10.1016/s0033-3182(10)70739-8)
10. Serum Immune Markers and Disease Progression in an Incident Parkinson's Disease Cohort (ICICLE-PD) / Caroline H. et. al. // Movement Disorders. 2016. Vol. 31, Issue 7. P. 995–1003. doi: <http://doi.org/10.1002/mds.26563>
11. Wang Q., Liu Y., Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target // Translational Neurodegeneration. 2015. Vol. 4, Issue 1. P. 4–19. doi: <http://doi.org/10.1186/s40035-015-0042-0>
12. Chu K., Zhou X., Luo B. Y. Cytokine gene polymorphisms and Parkinson's disease: a meta-analysis // The Canadian Journal of Neurological Sciences. 2012. Vol. 39, Issue 1. P. 58–64. doi: <http://doi.org/10.1017/s0317167100012695>
13. Interleukin-10 promoter polymorphisms in Chinese patients with Parkinson's disease / Li D. et al. // Neuroscience Letters. 2012. Vol. 513, Issue 2. P. 183–186. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.033>
14. Роль запалення в патогенезі хвороби Паркінсона / Милюхіна І. В. і др. // Неврологічний журнал. 2013. № 3 (18). С. 51–55.
15. Potential neuroprotective effect of ibuprofen, insights from the mice model of Parkinson's disease / Swiatkiewicz M. et. al. // Pharmacological Reports. 2013. Vol. 65, Issue 5. P.1227–1236. doi: [http://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71480-4](http://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71480-4)
16. Уровень інтерлейкіна-10 в сироватці крові і цереброспинальній рідині пацієнтів з хворобою Паркінсона / Милюхіна І. В. і др. // Неврологічний журнал. 2013. № 5. С. 27–30.

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Насонова Т. І.

Дата надходження рукопису 12.06.2018

Тетяна Олександрівна Чеборака, аспірант, кафедра неврології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: tatyana.neurology@gmail.com

Тетяна Миколаївна Слободін, доктор медичних наук, професор, кафедра неврології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

Юрій Іванович Головченко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри кафедра неврології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

Микола Іванович Лісяний, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, керівник відділу, відділ нейроімунології, Державна установа “Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України України”, вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050