

## ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

<sup>1</sup>Бойко А. В. (aboika@tut.by), <sup>1</sup>Пономарев В. В. (professor.ponomarev@gmail.com),  
<sup>1</sup>Мазуренко Е. В. (evmazurenko@mail.ru), <sup>2</sup>Михневич И. И.

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «5-я клиническая больница», Минск, Беларусь

*Введение.* Цитокины и кортизол участвуют в реализации сложных функций ЦНС и оказывают большое влияние на развитие нейродегенеративных и психических расстройств.

*Цель.* Определить корреляцию уровней IL-1 $\beta$ , IL-10, а также кортизола в сыворотке и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с величиной депрессивных симптомов при БП, оцененных по шкале Гамильтона.

*Материал и методы.* 31 пациент основной группы и 8 – контрольной. Работа одобрена соответствующими этическими комитетами. Использовались непараметрические методы статистики.

*Результаты.* Подтверждена широкая распространенность депрессивных нарушений у лиц с БП. Обнаружена корреляция между степенью депрессивных нарушений и возрастом начала БП, а также уровнями цитокинов в сыворотке и ЦСЖ. Демонстрируется перспективность дальнейших исследований.

*Выводы.* Нейровоспаление участвует в формировании депрессивных симптомов при БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, нейровоспаление, депрессивные нарушения, цитокины, кортизол.

### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание, которое встречается примерно у 2% населения в возрасте старше 60 лет и у 4% старше 80 лет [1]. БП вызывает у пациентов и их родственников обширные личностные переживания и ограничения, а также ведет к значительным прямым и косвенным затратам на социальную сферу [2]. Несмотря на то что большинство исследований было сосредоточено на двигательных симптомах БП, некоторые работы показывают, что немоторные аспекты заболевания, такие как депрессивные симптомы, усталость и апатия, особо распространены и значительно ограничивают качество жизни пациентов, оказывая значимое влияние на развитие инвалидности [3]. Распространенность депрессивных симптомов при БП выше, чем при других хронических дегенеративных расстройствах [4], исследования показывают, что такие симптомы могут предшествовать в своем развитии двигательным симптомам БП [5]. Было высказано несколько гипотез относительно возможных общих патофизиологических механизмов между базовой патофизиологией БП и депрессивными симптомами у пациентов с БП. «Воспалительная гипотеза» основана на представлении о том, что воспалительные механизмы могут быть вовлечены в патофизиологию БП [6], а также в развитие больших депрессивных расстройств (Major Depressive Disorder (БДР)) [7]. У пациентов с БП имеются признаки периферического и центрального воспаления, включающие повышенные уровни цитокинов в сыворотке [8] и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [9], а также активированную микроглию [10]. Моноциты в периферической крови, полученные от пациентов с БП, производят большее количество некоторых цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), в сравнении с уровнем цитокинов у здоровых лиц группы контроля. Это указывает на то, что повышенные уровни цитокинов сыво-

ротки являются симптомами иммунной дисрегуляции, а не просто вторичным феноменом по отношению к дегенерации дофаминергических клеток [11]. Некоторые из этих признаков также имеют место в случаях депрессии пациентов, не страдающих БП. Например, в нескольких исследованиях сообщается о повышенных цитокинах, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и TNF- $\alpha$ , а также растворимый рецептор интерлейкина-2 (sIL-2R) в сыворотке [12] пациентов с БДР по сравнению с контролем. Интересно, что Palhagen и его коллеги сообщили о нейробиологическом различии между пациентами с БП и БДР и пациентами только с БДР, поскольку последняя группа показала более высокие уровни кортикостерона и IL-6 в ЦСЖ [13]. В обзоре Барнума и Тансей (Barnum and Tansey) [14] было предположено, что воспаление может способствовать развитию немоторных симптомов БП. Поскольку исследования по воспалительным биомаркерам и немоторным симптомам БП немногочисленны, мы хотели бы продолжить изучение этой области.

**Цель работы:** определить корреляцию уровней цитокинов (IL-1 $\beta$  (провоспалительный цитокин), IL-10 (противовоспалительный цитокин)), а также кортизола в сыворотке и ЦСЖ с оценкой депрессивного расстройства при БП.

### Материал и методы

Основная группа (ОГ) была представлена 31 пациентом с БП (мужчины: женщины = 0,94:1; возраст (медиана) составил 66 лет [58; 72]), контрольная группа (КГ) – 8 пациентами (мужчины: женщины = 3:1; возраст составил 60 лет [58; 75]). Различия между ОГ и КГ по возрасту не носили статистически значимого характера ( $p=0,85$ ). КГ составили лица, которые поступали на плановое хирургическое лечение (грыжесечение или пластика малого таза под перидуральной анестезией) в учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница» (УЗ 5-я ГКБ) г. Минска. Длительность БП составила 6

лет (Me); 95% доверительный интервал 4,54-7,28 года. Степень тяжести БП по шкале Хен и Яра – 1,5-3,0. Пациенты с ювенильной формой БП не включались в ОГ. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом УЗ «5-я ГКБ» и этическим комитетом Белорусской медицинской академии последипломного образования. Пациенты ОГ и КГ добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование. Оценка депрессивного расстройства проводилась после приема противопаркинсонических препаратов в первой половине дня. Использовалась шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression (HDDR)). Взятие биологических образцов (крови и ЦСЖ) производилось в первую половину дня. Уровни IL-1 $\beta$ , IL-10 и кортизола определялись с использованием панели ELISA (Vector-Best, Российская Федерация). Непараметрические методы использовались для статистической обработки объективных клинических данных и результатов лабораторного анализа. Распределение признаков приведено в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля]. Уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. При проведении медико-биологических исследований данная величина является достаточной для анализа результатов. Программный пакет «STATISTICA 6.0» для персонального компьютера использовали для статистической обработки полученных данных.

### Результаты и обсуждение

Пациенты ОГ в зависимости от ведущей моторной симптоматики были представлены тремя основными формами БП: дрожательно-ригидной – 8 человек (25,8%), ригидно-дрожательной – 10 (32,3%) и акинетико-ригидной – 13 (41,9%). В зависимости от выраженности и локализации моторной симптоматики число пациентов с 1,5 баллами по шкале Хен и Яра составило 5 человек, с 2-мя баллами – 7, с 2,5 баллами – 11, с 3-мя – 8.

При обработке результатов опроса по шкале депрессии Гамильтона было установлено, что в ОГ число лиц с результатом тестирования до 7 баллов (норма) составило 9 человек (29%), а в КГ – 4 человека (50%). Несмотря на полученные результаты, уровень депрессивных нарушений (медиана) в ОГ был 12 баллов [6; 16], а в КГ – 6 баллов [3; 13,5], различия между группами (тест Манна-Уитни) по результатам тестирования не носили статистически значимого характера ( $p > 0,05$ ). Степень депрессивных нарушений (медиана) в ОГ у женщин – 13 баллов [9; 14], у мужчин – 11 баллов [6; 16]. Различия между мужчинами и женщинами ОГ (тест Манна-Уитни) также не носили статистически значимого характера ( $p > 0,05$ ).

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ) использован для определения связи между величиной оценки депрессивных нарушений и возрастом пациентов, а также длительностью БП и возрастом начала БП. Полученные результаты отражены в таблице 1. Из таблицы 1 следует, что

**Таблица 1.** – Связь между депрессивными нарушениями и возрастом пациентов, длительностью БП, возрастом начала БП

	Возраст пациентов	Длительность БП	Возраст начала БП
	HDDR	HDDR	
ОГ	$r = -0,36; p > 0,05$	$r = 0,26; p > 0,05$	$r = -0,58; p \leq 0,05$
КГ	$r = 0,25; p > 0,05$	Неприменимо	Неприменимо

отсутствует какая-либо статистически значимая корреляция между значением оценки депрессивных симптомов по шкале Гамильтона и возрастом лиц ОГ и КГ, а также длительностью БП. При этом присутствует статистически значимая умеренная обратная связь между степенью депрессивных нарушений и возрастом начала БП.

IL-1 $\beta$  обнаружен во всех образцах ОГ и КГ. Уровень IL-1 $\beta$  (медиана) в ОГ в сыворотке – 2,04 pg/ml [1,65; 3,04], в ЦСЖ – 2,48 pg/ml [2,09; 2,95]; в сыворотке лиц КГ – 2,68 pg/ml [2,1; 2,98], а в ЦСЖ – 2,97 pg/ml [2,42; 4,48]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной IL-1 $\beta$  и оценкой депрессивных нарушений по шкале Гамильтона, суммированы в таблице 2. Из таблицы 2 следует, что отсутствует статистически значимая корреляция между уровнем IL-1 $\beta$  в сыворотке и ЦСЖ у лиц ОГ и КГ с оценкой депрессивных симптомов. При этом достоверность связи величины IL-1 $\beta$  в сыворотке и оценки депрессивных нарушений приближается к выбранному уровню значимости. Корреляция является умеренной и прямой.

**Таблица 2.** – Связь уровня IL-1 $\beta$  и депрессивных симптомов

	Сыворотка	ЦСЖ
	HDDR	HDDR
ОГ	$r = 0,34; p = 0,06$	$r = 0,03; p > 0,05$
КГ	$r = 0,07; p > 0,05$	$r = 0,16; p > 0,05$

IL-10 в сыворотке присутствовал, согласно результатам лабораторного анализа, в 28 образцах (90,3% случаев) ОГ и в 8 образцах (100% случаев) КГ. В ЦСЖ пациентов ОГ и КГ IL-10 был определен во всех образцах. Уровень IL-10 (медиана) в ОГ был в сыворотке 0,53 pg/ml [0,24; 0,83], в ЦСЖ – 1,0 pg/ml [0,5; 1,65]; в сыворотке лиц КГ – 1,35 pg/ml [0,76; 3,24], ЦСЖ – 0,87 pg/ml [0,55; 1,22]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной IL-10 и оценкой депрессивных нарушений по шкале Гамильтона, представлены в таблице 3. Из таблицы 3 следует, что отсутствует статистически значимая связь уровня IL-10 в сыворотке и ЦСЖ лиц ОГ и КГ с оценкой когнитивных функций по шкале Гамильтона. При этом достоверность корреляции величины IL-10 в ЦСЖ и оценки депрессивных нарушений приближается к выбранному уровню значимости. Корреляция является умеренной и прямой.

**Таблица 3.** – Связь уровня IL-10 и депрессивных симптомов

	Сыворотка	ЦСЖ
	HDDR	HDDR
ОГ	$r=0,09; p>0,05$	$r=0,29; p=0,11$
КГ	$r=0,11; p>0,05$	$r=0,05; p>0,05$

Кортизол был определен во всех образцах крови пациентов ОГ и КГ. В ЦСЖ пациентов с БП он был выявлен в 24 (77,4%) случаях, а у лиц КГ – в 7 (87,7%) случаях. Уровень кортизола (медиана) в ОГ был в сыворотке 1075,76 nmol/l [641,38; 1200], в ЦСЖ – 19,91 nmol/l [6,87; 34,12]. У лиц КГ в сыворотке – 1194,83 nmol/l [589,1; 1200], в ЦСЖ – 30,22 nmol/l [11,73; 42,9]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной кортизола и оценкой депрессивных нарушений по шкале Гамильтона, приведены в таблице 4. Данные таблицы 4 свидетельствуют об отсутствии статистически значимых корреляций между уровнем кортизола в сыворотке и ЦСЖ лиц ОГ и КГ с оценкой депрессивных нарушений по шкале Гамильтона.

**Таблица 4.** – Связь уровня кортизола и депрессивных симптомов

	Сыворотка	ЦСЖ
	HDDR	HDDR
ОГ	$r=0,15; p>0,05$	$r=-0,14; p>0,05$
КГ	$r=0,12; p>0,05$	$r=0,05; p>0,05$

Изучение депрессивных расстройств у лиц с БП представляет собой сложную задачу, потому что сама депрессия и БП связаны между собой такими симптомами, как уменьшение экспрессивности лица, проблемы со сном, усталость, психомоторная замедленность и снижение аппетита. Эти сходные симптомы могут способствовать недостаточно объективной диагностике депрессии у пациентов с БП. Более того, депрессия является распространенным симптомом на всех стадиях БП, возникает примерно в 35% случаев БП [15] и ведет к повышению инвалидизации и увеличению смертности. Полученные нами данные о широкой распространенности депрессивных симптомов у лиц с БП по шкале Гамильтона соответствуют результатам зарубежных коллег, которые также исследовали пациентов с БП. Данный факт не удивителен по той причине, что многие пациенты с БП испытывают на определенных временных интервалах течения заболевания нейропсихиатрические нарушения, включая депрессию, беспокойство, нарушение сна, психоз, поведенческие и познавательные изменения. Так, Brown et al. [16] при повторной оценке депрессивных нарушений по шкале Беке (1 год после первоначальной оценки) обнаружили, что у 61,4% опрошенных не было депрессивных симптомов при обеих оценках, в то время

как 15,9% лиц имели депрессивные нарушения при обеих оценках. У 11,3% лиц депрессивная симптоматика регрессировала ко второй оценке, у 11,3%, наоборот, развилась.

Нами также установлено, что среди женщин по сравнению с мужчинами депрессивные симптомы оказались более выраженными, что также согласуется с мировыми данными. Так, согласно ряду исследований, женщины имели более высокую частоту депрессии и уровень боли по сравнению с мужчинами [17]. Другое популяционное исследование показало, что депрессия более распространена среди женщин [18]. Такой вывод может быть объяснен разной восприимчивостью мозга мужчин и женщин к депрессии при БП из-за гормональных, генетических или иных особенностей его развития и функционирования. В нашей работе мы не могли найти статистически значимых корреляций между уровнем депрессивных нарушений и возрастом пациентов, а также длительностью БП, что свидетельствует о равномерности проявления депрессивных симптомов у пациентов всех возрастных групп. Данный факт подтверждается рядом зарубежных исследователей [19]. При этом нами получена статистически значимая зависимость между уровнем депрессивных нарушений и возрастом начала БП. Данный факт не обнаружен нами в каком-либо аналогичном исследовании и нуждается в дополнительном подтверждении.

Считается, что депрессия при БП – прямое следствие нейродегенеративного процесса – как непосредственная реакция на хроническое инвалидизирующее, неуклонно прогрессирующее заболевание [20]. В нашем исследовании мы впервые, согласно имеющимся международным литературным данным, выявили у пациентов с БП наличие связи между величиной депрессивных нарушений и уровнями цитокинов в биологических средах организма. При этом полученные результаты (отсутствие статистически значимых корреляций) не свидетельствуют об отсутствии влияния исследуемых веществ на формирование депрессивных симптомов у лиц с БП. Возможно, что механизмы связи между этими величинами носят более сложный и многоуровневый характер. Данные ряда исследователей подтверждают возможное участие цитокинов и кортизола в нервных и поведенческих процессах. Однако лишь в нескольких клинических исследованиях оценивали потенциальные ассоциации между такими симптомами и периферическими цитокинами. Menza et al. показали, что TNF-а в сыворотке коррелирует с такими немоторными симптомами, как познание и депрессивные нарушения [21]. Mizoguchi и др. в ходе серии экспериментальных работ показали, что подавление уровня глюкокортикостероидов вызывает депрессивное состояние [22]. В обзорной статье Van Craenenbroeck K. и др. привели сведения [23], демонстрирующие важность глюкокортикостероидов для нормальной работы мозга. Авторы привели известные механизмы действия глюкокортикостероидов на нервные клетки и поведенческие процессы. В целом эти данные показы-

вают, что активация микроглии является потенциальным эффектором аномально повышенного нейровоспаления при депрессии. Однако связь между ненормальной активацией глии и депрессией у людей требует дополнительной проверки в клинических исследованиях [24]. Дальнейшие исследования необходимы для подробного изучения механизмов активации микроглии в доклиническом нейровоспалительном процессе и последующем прогрессировании заболевания.

В ряде зарубежных работ отмечено, что антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, уменьшают активацию микроглии и подавляют воспалительные реакции [25]. Только несколько пациентов принимали антидепрессанты в нашем исследовании, поэтому влияние таких препаратов на результаты является незначительным. Полученные нами данные не могут быть обобщаемыми, так как все пациенты были европеоидами, и все они из неврологического ста-

ционара. В нашем исследовании лица ОГ и КГ были сопоставимы лишь по возрасту. По полу же присутствует различие, т. к. КГ представлена в основном лицами мужского пола. При небольшом объеме выборки полученные нами данные должны рассматриваться как исследовательские и предварительные. Последующие исследования в этом направлении интересны, поскольку могут раскрыть патофизиологические процессы, участвующие в формировании депрессивных симптомов.

### Выводы

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии сложной и многоуровневой связи между выраженностью депрессивных нарушений у пациентов с БП и уровнем биомаркеров нейровоспаления, определенных в сыворотке и/или ЦСЖ. Факт участия механизмов нейровоспаления в генезе депрессивных расстройств требует разработки новых терапевтических подходов к лечению данных немоторных проявлений.

### Литература

- De Lau, L. M. Epidemiology of Parkinson's disease / L. M. de Lau, M. M. Breteler // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5, № 6. – P. 525-535. – doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
- Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom / L. Findley [et al.] // *Mov. Disord. Society.* – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 1139-1145. – doi: 10.1002/mds.10507.
- Soh, S. E. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review / S. E. Soh, M. E. Morris, J. L. McGinley // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 1-9. – doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.012.
- Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study / F. M. Nilsson [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2002. – Vol. 106, № 3. – P. 202-211.
- Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease / E. L. Jacob [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2010. – Vol. 16, № 9. – P. 576-581. – doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.06.014.
- Barnum, C. J. Modeling neuroinflammatory pathogenesis of Parkinson's disease / C. J. Barnum, M. G. Tansey // *Pro. Brain Res.* – 2010. – Vol. 184. – P. 113-132. – doi: 10.1016/S0079-6123(10)84006-3.
- Schiepers, O. J. Cytokines and major depression / O. J. Schiepers, M. C. Wichers, M. Maes // *Prog. Neuropsychopharmacol. Bio. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 29, № 2. – P. 201-217. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.
- Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance / P. Scalzo [et al.] // *Neuroscience Letters.* – 2010. – Vol. 468, № 1. – P. 56-58. – doi: 10.1016/j.neulet.2009.10.062.
- Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients / D. Blum-Degen [et al.] // *Neuroscience Letters.* – 1995. – Vol. 202, № 1-2. – P. 17-20.
- Neuroinflammation in the living brain of Parkinson's disease / Y. Ouchi [et al.] // *Parkinsonism and related Disorders.* – 2009. – Vol. 15, suppl. 3. – P. S200-204. – doi: 10.1016/S1353-8020(09)70814-4.
- Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease / M. Reale [et al.] // *Brain, behavior, and immunity.* – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 55-63. – doi: 10.1016/j.bbi.2008.07.003.
- Liu, Y. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-a) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression / Y. Liu, R. C. Ho, A. Mak // *J. Affect. Disord.* – 2012. – Vol. 139, № 3. – P. 230-239. – doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003.
- Monoamines, BDNF, IL-6 and corticosterone in CSF in patients with Parkinson's disease and major depression / S. Pålhagen [et al.] // *Journal of Neurology.* – 2010. – Vol. 257, № 4. – P. 524-532. – doi: 10.1007/s00415-009-5353-6.
- Barnum, C. J. Neuroinflammation and non-motor symptoms: the dark passenger of Parkinson's disease? / C. J. Barnum, M. G. Tansey // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 350-358. – doi: 10.1007/s11910-012-0283-6.
- Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management / D. Aarsland [et al.] // *Nature Reviews. Neurology.* – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 35-47. – doi: 10.1038/nrneuro.2011.189.
- Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases / R. G. Brown [et al.] // *Psychological Medicine.* – 1988. – Vol. 18, № 1. – P. 49-55.
- Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia - clinical and demographic correlates / U. Ehrt [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2007. – Vol. 22, № 10. – P. 980-985. – doi: 10.1002/gps.1774.
- An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease / G. Dooneief [et al.] // *Archives of Neurology.* – 1992. – Vol. 49, № 3. – P. 305-307.
- Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome / A. Rojo [et al.] // *Parkinsonism and Related Disorders.* – 2003. – Vol. 10, № 1. – P. 23-28.
- Application of depression criteria (DSM-IV) in patients with Parkinson's disease / J. C. Gómez-Esteban [et al.] //

- Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2009. – Vol. 111, № 8. – P. 665-669. – doi: 10.1016/j.clineuro.2009.05.014.
21. The Role of Inflammatory Cytokines in Cognition and Other Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease / M. Menza [et al.] // *Psychosomatics*. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 474-479. – doi: 10.1176/appi.psy.51.6.474.
  22. Suppression of glucocorticoid secretion induces a behaviorally depressive state in rotarod performance in rat / K. Mizoguchi [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2008. – Vol. 90, № 4. – P. 730-734. – doi: 10.1016/j.pbb.2008.05.021.
  23. Role of glucocorticoids in dopamine-related neuropsychiatric disorders / K. Van Craenenbroeck [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 245, № 1-2. – P. 10-22. – doi: 10.1016/j.mce.2005.10.007.
  24. Serafini, G. The role glutamate excitotoxicity and neuroinflammation in depression and suicidal behavior: focus on microglia cells / G. Serafini, Z. Rihaver, M. Amore // *Neuroimmunol. Neuroinflamm.* – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 127-130.
  25. Effects of antidepressants on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration / Y. Ohgi [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2013. – Vol. 103, № 4. – P. 853-859. – doi: 10.1016/j.pbb.2012.12.003.
- ### References
1. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-535. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9.
  2. Findley L, Aujla M, Bain PG, Baker M, Beech C, Bowman C, Holmes J, Kingdom WK, MacMahon DG, Peto V, Playfer JR. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov. Disord. Society.* 2003;18(10):1139-1145. doi: 10.1002/mds.10507.
  3. Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(1):1-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.012.
  4. Nilsson FM, Kessing LV, Sørensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2002;106(3):202-211.
  5. Jacob EL, Gatto NM, Thompson A, Bordelon Y, Ritz B. Occurrence of depression and anxiety prior to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(9):576-581. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.06.014.
  6. Barnum CJ, Tansey MG. Modeling neuroinflammatory pathogenesis of Parkinson's disease. *Pro. Brain Res.* 2010;184:113-132. doi: 10.1016/S0079-6123(10)84006-3.
  7. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Bio. Psychiatry.* 2005;29(2):201-217. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.
  8. Scalzo P, Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance. *Neuroscience Letters.* 2010;468(1):56-58. doi: 10.1016/j.neulet.2009.10.062.
  9. Blum-Degen D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neuroscience Letters.* 1995;202(1-2):17-20.
  10. Ouchi Y, Yagi S, Yokokura M, Sakamoto M. Neuroinflammation in the living brain of Parkinson's disease. *Parkinsonism and related Disorders.* 2009;15 (suppl. 3):S200-204. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70814-4.
  11. Reale M, Iarlori C, Thomas A, Gambi D, Perfetti B, Di Nicola M, Onofri M. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain, behavior, and immunity.* 2009;23(1):55-63. doi: 10.1016/j.bbi.2008.07.003.
  12. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-a) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J. Affect. Disord.* 2012; 139(3):230-239. doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003.
  13. Pålhagen S, Qi H, Mårtensson B, Wälinder J, Granérus AK, Svenningsson P. Monoamines, BDNF, IL-6 and corticosterone in CSF in patients with Parkinson's disease and major depression. *Journal of Neurology.* 2009;257: 524-532. doi: 10.1007/s00415-009-5353-6.
  14. Barnum CJ, Tansey MG. Neuroinflammation and non-motor symptoms: the dark passenger of Parkinson's disease? *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012;12(4):350-358. doi: 10.1007/s11910-012-0283-6.
  15. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews. Neurology.* 2011;8(1):35-47. doi: 10.1038/nrneurol.2011.189.
  16. Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychological Medicine.* 1988;18(1):49-55.
  17. Ehrt U, Brönnick K, De Deyn PP, Emre M, Tekin S, Lane R, Aarsland D. Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia - clinical and demographic correlates. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2007;22(10):980-985. doi: 10.1002/gps.1774.
  18. Dooneief G, Mirabello E, Bell K, Marder K, Stern Y, Mayeux R. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Archives of Neurology.* 1992;49(3):305-307.
  19. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2003;10(1):23-28.
  20. Gómez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Bilbao I, Fernández J, Boyero S, Velasco F, Lezcano E, Zarranz JJ. Application of depression criteria (DSM-IV) in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2009;111(8):665-669. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.05.014.
  21. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Bienfait K, Dicke A, Kusnekov A. The Role of Inflammatory Cytokines in Cognition and Other Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Psychosomatics.* 2010;51(6):474-479. doi: 10.1176/appi.psy.51.6.474.
  22. Mizoguchi K, Ikeda R, Shoji H, Tanaka Y, Tabira T. Suppression of glucocorticoid secretion induces a behaviorally depressive state in rotarod performance in rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008;90(4):730-734. doi: 10.1016/j.pbb.2008.05.021.
  23. Van Craenenbroeck K, De Bosscher K, Vanden Berghe W, Vanhoenacker P, Haegeman G. Role of glucocorticoids in dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Mol.*

- Cell. Endocrinol.* 2005;245(1-2):10-22. doi: 10.1016/j.mce.2005.10.007.
24. Serafini G, Rihmer Z, Amore M. The role glutamate excitotoxicity and neuroinflammation in depression and suicidal behavior: focus on microglia cells. *Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015;2(3):127-130.
25. Ohgi Y, Futamura T, Kikuchi T, Hashimoto K. Effects of antidepressants on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013;103(4):853-859. doi: 10.1016/j.pbb.2012.12.003.

## INFLUENCE OF NEUROINFLAMMATION ON DEPRESSIVE SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE

<sup>1</sup>Bojka A. V., <sup>1</sup>Ponomarev V. V., <sup>1</sup>Mazurenka K. V., <sup>2</sup>Mikhnevich I. I.

<sup>1</sup>Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Healthcare institution "5 City Clinic", Minsk, Belarus

---

*Introduction.* Cytokines and cortisol participate in the implementation of complex functions of the central nervous system and play an important role in development of neurodegenerative and mental disorders.

*Goal.* To determine a correlation of levels of IL-1 $\beta$ , IL-10 and cortisol in serum and cerebro-spinal fluid (CSF) with degree of depressive symptoms at patients with Parkinson Disease, measured with Hamilton Rating Scale for Depression.

*Material and methods.* There were 31 patients of main group and 8 – control group. The study was approved by relevant ethical committees. We use non-parametrical methods of Statistics.

*Results.* A wide prevalence of depressive symptoms in persons with PD was confirmed. There were found correlations between severity of depressive symptoms and age of PD onset, and levels of cytokines in serum and CSF. It is demonstrated prospects of further investigations.

*Conclusions.* Neuroinflammation may participate in development of depressive symptoms at PD.

**Key words:** Parkinson disease, neuroinflammation, depression, cytokines, cortisol.

---

Поступила: 06.09.2017

Отрецензирована: 27.09.2017