

УДК 616.858-07:616.15-097

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Мансурова Наргиза Асроровна - Доцент кафедры Неврология, Ташкентский государственный медицинский университет, Центрально-Азиатский Университет

Аннотация. В данной статье рассматриваются сывороточные биомаркеры системного воспалительного ответа и центральной нейроспецифической деструкции у пациентов с различными формами паркинсонизма. Проведен комплексный сравнительный анализ концентраций интерлейкина-6 и белка S100 в сопоставлении с показателями энтерального статуса и выраженностью неврологического дефицита по международным шкалам. В статье продемонстрирована выраженная нозологическая полярность изучаемых маркеров. Установлено, что при болезни Паркинсона пул интерлейкина-6 включен в разветвленную сеть патогенетических связей с гастроинтестинальными факторами, подтверждая активность оси «кишечник–мозг», а гиперконцентрация белка S100 регистрируется исключительно на развернутых стадиях этого дегенеративного процесса. Напротив, при сосудистом паркинсонизме выявляется полная автономность цитокинового профиля от энтеральных триггеров при абсолютном отсутствии случаев повышения белка S100. Представленные материалы обосновывают высокую дифференциально-диагностическую ценность совместного мониторинга данных констант для разграничения первичных дегенеративных и вторичных вазогенных форм экстрапирамидных расстройств.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, сосудистый паркинсонизм, интерлейкин-6, белок S100, ось «кишечник–мозг», нейровоспаление, дифференциальная диагностика.

Abstract. This article examines serum biomarkers of systemic inflammatory response and central neurospecific destruction in patients with various forms of parkinsonism. A comprehensive comparative analysis of interleukin-6 and S100 protein concentrations in correlation with enteral status parameters and the severity of neurological deficit measured by international scales was performed. The paper demonstrates a pronounced nosological polarity of the studied markers. It was established that in Parkinson's disease, the interleukin-6 pool is integrated into an extensive network of pathogenetic links with gastrointestinal factors, confirming the activity of the gut-brain axis, while S100 protein hyperconcentration is recorded exclusively at advanced stages of this degenerative process. Conversely, vascular parkinsonism is characterized by complete autonomy of the cytokine profile from enteral triggers, with an absolute absence of elevated S100 protein levels. The presented data substantiate the high differential diagnostic value of combined monitoring of these constants for distinguishing between primary degenerative and secondary vasogenic forms of extrapyramidal disorders.

Keywords: Parkinson's disease, vascular parkinsonism, interleukin-6, S100 protein, gut-brain axis, neuroinflammation, differential diagnosis.

Annotatsiya. Ushbu maqolada parkinsonizmning turli shakllari bo'lgan bemorlarda tizimli yallig'lanish javobi va markaziy neyropsifik destruksiya zardobiy biomarkerlari ko'rib chiqilgan. Interleykin-6 va S100 oqsili kontsentratsiyalarining enteral status ko'rsatkichlari va xalqaro shkalalar bo'yicha nevrologik defitsit og'irligi bilan qiyosiy tahlili o'tkazilgan. Maqolada o'rganilayotgan markerlarning yaqqol nozologik farqi namoyish etilgan. Parkinson kasalligida interleykin-6 puli gastrointestinal omillar bilan patogenetik aloqalarning tarmoqlangan tizimiga qo'shilib, «ichak–miya» o'qi faolligini tasdiqlashi, S100 oqsilining yuqori kontsentratsiyasi esa faqat ushbu degenerativ jarayonning rivojlangan bosqichlarida qayd etilishi aniqlangan. Aksincha, tomir parkinsonizmida sitokin profilining enteral triggerlardan to'liq mustaqilligi va

S100 oqsili oshishi holatlarining mutlaqo mavjud emasligi aniqlangan. Taqdim etilgan materiallar ekstrapiramid buzilishlarning birlamchi degenerativ va ikkilamchi vazogen shakllarini o'zaro farqlashda ushbu konstantalar birgalikdagi monitoringining yuqori differensial-dagnostik qiymatini asoslab beradi.

Kalit so'zlar: Parkinson kasalligi, tomir parkinsonizmi, interleykin-6, S100 oqsili, «ichak–miya» o'qi, neyrovallig'lanish, differensial diagnostika.

В современной ангионеврологии и нейродегенеративной медицине одной из наиболее дискуссионных проблем остается поиск высокоспецифичных критериев для разграничения экстрапирамидных расстройств различного генеза [1]. Синдром паркинсонизма, объединяющий гетерогенную группу заболеваний, манифестирует схожим симптомокомплексом двигательных нарушений, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику на ранних и развернутых стадиях процесса [2]. Традиционное разделение синдрома на идиопатическую болезнь Паркинсона (БП) как эталон первично-дегенеративной патологии и сосудистый паркинсонизм (СП) как проявление цереброваскулярной недостаточности сегодня требует глубокого переосмысления с позиций молекулярной медицины [3, 4].

Патоморфологической основой как дегенеративного, так и вазогенного повреждения мозга признан каскад хронического малоинтенсивного воспаления, индуцирующий дисфункцию барьерных систем организма [5]. В рамках концепции оси «кишечник–мозг» критическим триггером нейродегенерации при БП рассматривается персистирующее энтеральное воспаление, ассоциированное с инвазией *Helicobacter pylori* [6]. Избыточная продукция системных медиаторов, в частности провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (IL-6), приводит к структурной перестройке белков плотных контактов кишечного эпителия и последующему каскадному повреждению эндотелия сосудов микроциркуляторного русла головного мозга [7, 8]. При БП этот процесс носит системный вектор, трансформируясь в центральное нейровоспаление и реактивный астроглиоз [9].

Центральным индикатором повреждения клеточных ансамблей макроглии и дестабилизации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) выступает нейроспецифический кальций-связывающий протеин S100 [10]. Выход белка S100 в системный кровоток отражает глубину деструктивных изменений в ткани мозга и интенсивность вовлечения астроцитов в патологический процесс [11]. Однако молекулярная архитектура глиального ответа и цитокинемии при БП и СП имеет принципиально разные триггерные механизмы [12]. Если при БП пулинг IL-6 и экспрессия S100 жестко интегрированы в дегенеративный каскад, запущенный с периферии, то при сосудистом паркинсонизме воспалительный профиль носит автономный характер, индуцируясь локальной тканевой гипоксией, прогрессирующим лейкоареозом и дисциркуляторной эндотелиопатией [13, 14].

Изучение и сопоставление сопряженности сывороточных уровней IL-6 и белка S100 с клиническими проявлениями паркинсонизма позволит не только расширить представления об их патогенезе, но и сформировать объективную панель молекулярных маркеров для верификации нозологической принадлежности синдрома [15].

Материалы и методы исследования. Комплексное клинико-лабораторное исследование было выполнено на базе кафедры неврологии Ташкентского государственного медицинского университета. В основу работы положен анализ результатов обследования 177 пациентов с синдромом паркинсонизма различного генеза, которые были разделены на две группы в зависимости от этиопатогенетического фактора: Основная группа (первично-дегенеративный процесс): 101 пациент с

верифицированным диагнозом идиопатической болезни Паркинсона. Средний возраст больных составил $64,2 \pm 8,4$ лет, средняя длительность анамнеза заболевания — $6,8 \pm 3,4$ лет. Группа сравнения (вторичный вазогенный процесс): 76 пациентов с установленным диагнозом сосудистого паркинсонизма, развившегося на фоне дисциркуляторной энцефалопатии, повторных острых или хронической церебральной ишемии. Средний возраст в данной когорте составил $68,7 \pm 7,2$ лет, средняя продолжительность заболевания — $5,2 \pm 2,9$ лет.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие сопутствующих острых воспалительных или соматических заболеваний в стадии декомпенсации, онкологическая патология, тяжелые формы деменции, исключающие возможность адекватного контакта с пациентом, а также прием антибактериальных препаратов или ингибиторов протонной помпы в течение последнего месяца перед включением в протокол. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для объективизации двигательного и когнитивного статуса, а также тяжести немоторных проявлений использовался стандартизированный комплекс международных шкал и опросников: Оценка моторного дефицита: проводилась с использованием III части Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS III). Стадирование процесса осуществлялось по классической шкале Hoehn and Yahr (от I до IV стадии).

Скрининг когнитивных функций: выполнялся с помощью краткой шкалы психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) для верификации корково-амнестического дефицита. Интеграция немоторных симптомов: осуществлялась посредством шкалы немоторных проявлений при БП (NMSS), оценивающей вегетативные, сенсорные и психические нарушения. Лабораторный протокол и верификация биомаркеров Материалом для иммунологического исследования служила сыворотка венозной крови, взятая натощак в утренние часы. Определение нейроспецифического белка S100 и интерлейкина-6 (IL-6): количественное измерение концентрации проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем экспертного класса согласно протоколам фирм-производителей. За референсный порог нормы для белка S100 принималось значение 0,2 нг/мл, для IL-6 — 4,0 пг/мл. Оценка интестинального статуса: уровень локального воспаления в кишечнике детерминировался по экскреции фекального кальпротектина в образцах стула методом ИФА. Верификация инвазии *Helicobacter pylori*: статус инвазии определялся неинвазивным методом с помощью радиоизотопного ^{13}C -уреазного дыхательного теста (^{13}C -УДТ) с фиксацией показателя DOB (Delta Over Baseline). Положительным считался статус при $\text{DOB} > 3,5\%$.

Методы статистического анализа данных Математическая обработка полученных результатов выполнялась с применением пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Проверка распределения количественных признаков на нормальность осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Ввиду выявления распределения, отличного от нормального для большинства параметров, при межгрупповом сравнении непрерывных величин использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Качественные показатели и частоты анализировались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для выявления и оценки тесноты патогенетических связей между изучаемыми маркерами и клиническими шкалами применялся парный корреляционный анализ Спирмена с расчетом коэффициента корреляции (r). Статистически значимыми считались различия при уровне

достоверности $p < 0,05$. Полноценный многофакторный корреляционный анализ сывороточного пула белка S100 внутри групп был методологически ограничен из-за малого объема подвыборки положительных случаев ($n=10$, 10% от когорты БП), что привело бы к критическому снижению статистической мощности математических критериев и риску ошибок II рода.

Результаты: В ходе комплексного иммуноферментного скрининга у пациентов с паркинсоническими проявлениями различного генеза ($n=177$) был проведен сопоставительный анализ двух ключевых биологических констант: провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (IL-6) и нейроспецифического белка S100. При межгрупповом сравнении зафиксирована высокодостоверная полярность распределения обоих маркеров: В когорте пациентов с болезнью Паркинсона (БП, $n=101$) средний уровень IL-6 составил $9,6 \pm 2,91$ пг/мл (повышение у 85,1% больных), что сочеталось со средним значением белка S100 на уровне $0,1 \pm 0,06$ нг/мл. В группе сосудистого паркинсонизма (СП, $n=76$) средняя концентрация IL-6 составила $9,3 \pm 2,99$ пг/мл (повышение у 63,2% выборки), при этом уровень белка S100 зафиксировался на минимальной отметке — $0,06 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$). Критический порог гиперконцентрации белка S100 ($> 0,2$ нг/мл) был достигнут исключительно у 10% ($n=10$) пациентов с дегенеративной формой (БП), тогда как в сосудистой когорте частота его выявления составила 0%.

Математический анализ первичной матрицы данных выявил уникальную методологическую особенность: несмотря на то, что средняя сывороточная концентрация IL-6 в обеих группах оставалась стабильно высокой, структура их корреляционных связей с белком S100 и клиническими шкалами принципиально различалась. Проведение сквозного корреляционного анализа пула белка S100 со всем спектром параметров было ограничено ввиду малого объема положительной подвыборки ($n=10$), однако качественное сопоставление профилей позволило дифференцировать два независимых патогенетических трека. Патогенетическая модель сопряженности оси «кишечник–мозг» и нейроглиальной деструкции (рис 1)

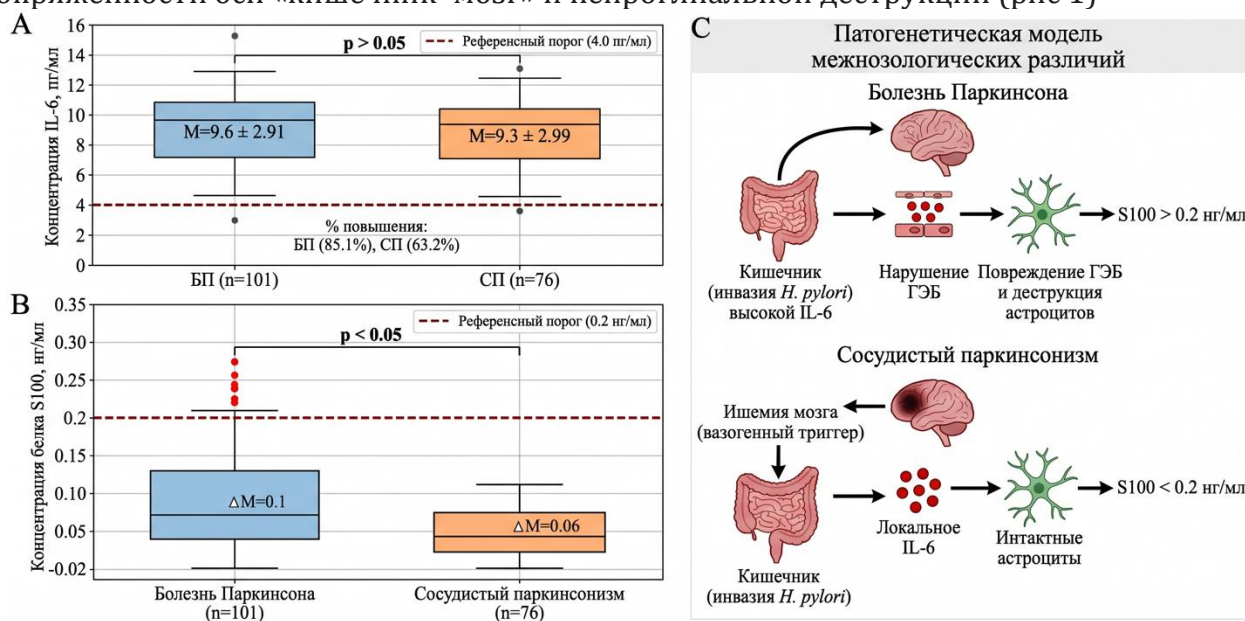


Рис 1. Сравнительный анализ и сопряженность маркеров системного воспаления IL-6 и центральной нейродегенерации S100

Полученные результаты позволяют сформулировать комплексную двухкомпонентную модель индукции экстрапирамидного синдрома при БП и СП, основанную на синергизме или автономности периферических и центральных биомаркеров.

При болезни Паркинсона выстраивается четкая патогенетическая цепь. Сильная прямая связь IL-6 с титром инвазии *H. pylori* ($r=+0,689$; $p<0,001$) и фекальным кальпротектином ($r=+0,214$) доказывает периферическую инициацию воспаления. Длительная антигенная стимуляция в гастродуоденальной зоне приводит к системному пулингу IL-6. Настоящее исследование впервые демонстрирует, что у 10% пациентов с развернутыми стадиями БП этот процесс транслируется в центральное повреждение, манифестированное ростом белка S100 ($>0,2$ нг/мл).

Хроническая цитокинемия (IL-6) индуцирует дестабилизацию белков плотных контактов, повышая проницаемость не только кишечного эпителия, но и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Проникая через ГЭБ, избыточный объем IL-6 активизирует микроглию. Астроциты, реагируя на дегенерацию дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, подвергаются реактивному глиозу и начинают экскретировать белок S100 в системный кровоток через поврежденный барьер. Тот факт, что средний уровень S100 при БП в 1,6 раза превышает показатели группы СП, подтверждает: интенсивность нейроглиальной деструкции при первично-дегенеративном процессе жестко сопряжена с системной воспалительной экспансией.

При сосудистом паркинсонизме механизмы носят принципиально иной — вазогенный и изолированный характер. Высокие значения IL-6 ($9,3\pm 2,99$ пг/мл) при СП полностью индифферентны к инвазии *H. pylori*, кальпротектину ($p>0,05$) и, что наиболее важно, к уровню белка S100, который у всех 100% пациентов оставался в пределах нормативных значений ($<0,2$ нг/мл). Это доказывает патогенетическую автономность цитокинемии при СП: здесь триггером воспаления выступает не кишечный микробный фактор, а локальная тканевая гипоксия мозга, дисциркуляторная эндотелиопатия и прогрессирующий лейкоареоз. Ишемизированная нервная ткань сама генерирует выброс IL-6, однако данный процесс протекает локально, без критического системного разрушения астроцитарных ансамблей, что верифицируется интактным уровнем белка S100.

Выводы: Совместный мониторинг сывороточных уровней IL-6 и белка S100 обладает высокой межзологической селективностью и позволяет разграничить первично-дегенеративные и вторичные вазогенные формы паркинсонизма. При болезни Паркинсона выявляется сопряженность периферического воспалительного пула (IL-6) с маркерами центральной нейроглиальной активации (S100), что подтверждает триггерную роль оси «кишечник–мозг» и каскадное нарушение проницаемости барьерных систем (кишечник, ГЭБ) при дегенерации. Сочетание высокой концентрации IL-6 с патологическим уровнем белка S100 (нг/мл у 10% больных) является специфическим иммунологическим профилем развернутых стадий болезни Паркинсона, в то время как для сосудистого паркинсонизма характерна изоляция цитокинового пула от маркеров деструкции глии (0% превышения нормы S100).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dorsey E. R., Elbaz A., Nichols E. et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *The Lancet Neurology*. — 2018. — Vol. 17, No. 11. — P. 939–953.
2. Tan E. K., Chao Y. X., West A. et al. Parkinson disease pathogenesis and clinical options // *Nature Reviews Neurology*. — 2020. — Vol. 16, No. 4. — P. 201–214.
3. Попова Э. В., Котов С. В. Сосудистый паркинсонизм: особенности патогенеза, клиники и дифференциальной диагностики // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46, № 3. — С. 212–222.
4. Vizcarra J. A., Lang A. E., Sethi K. D. et al. Vascular parkinsonism: deconstructing a syndrome // *Movement Disorders*. — 2015. — Vol. 30, No. 11. — P. 1486–1494.

5. Федорченко Ю. Л., Мартыненко А. В. Роль цитокинового профиля и системного воспалительного ответа при нейродегенеративных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — Т. 121, № 5. — С. 44–51.
6. Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to Sporadic Parkinson's disease // *Neurobiology of Aging*. — 2003. — Vol. 24, No. 2. — P. 197–211.
7. Mulak A., Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease // *World Journal of Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 21, No. 37. — P. 10609–10620.
8. Cryan J. F., O'Riordan K. J., Cowan C. S. M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis // *Physiological Reviews*. — 2019. — Vol. 99, No. 4. — P. 1877–2013.
9. Shen X., Yang H., Zhou J. et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis // *Frontiers in Aging Neuroscience*. — 2022. — Vol. 14. — Art. 934272.
10. Donato R., Cannon B. R., Sorci G. et al. Functions of S100 proteins // *Current Molecular Medicine*. — 2013. — Vol. 13, No. 1. — P. 24–57.
11. Michetti F., D'Ambrosi N., Corvino V. et al. S100B Protein in Anisotropic Central Nervous System Injury: From Marker to Target // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, No. 14. — P. 11520.
12. Devos D., Lebouvier T., Lardeux B. et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease // *Neurobiology of Disease*. — 2013. — Vol. 50. — P. 42–48.
13. Williams-Gray C. H., Wijeyekoon R., Scott K. M. et al. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD) // *Movement Disorders*. — 2016. — Vol. 31, No. 7. — P. 993–1003.
14. Kalaria R. N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with a focus on small vessel disease // *Journal of the Neurological Sciences*. — 2016. — Vol. 365. — P. 195–204.
15. Pajares M., Rojo A. I., Manda G. et al. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications // *Cells*. — 2020. — Vol. 9, No. 7. — P. 1687.