

Нейровоспалительный компонент системного воспалительного процесса в развитии нейродегенеративных состояний

В.О. Генералов, Т.Е. Ободзинская, Т.Р. Садыков, А.М. Югай, А.Н. Александренкова, Г.В. Ларионов, Л.В. Никулина
Клиника «Планета Мед», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Тимур Русланович Садыков, veeg.russia@gmail.com

Резюме

Обоснование: нейродегенеративные процессы являются прогностически неблагоприятными состояниями и активно изучаются как неврологами, так и психиатрами. Механизмы нейродегенерации лежат в основе различных заболеваний: аутизма, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и других форм деменции, эпилепсий младенческого и детского возраста, генерализованных гиперкинезов, синдрома Туретта и множества других состояний, ассоциированных с прогрессирующим неврологическим дефицитом, утратой когнитивных функций, появлением неспецифических симптомов нарушения функций головного мозга (эпилептических приступов, гиперкинезов, дистонических состояний, психотических эпизодов и других симптомов). Несмотря на множество проводимых исследований, лечение перечисленных заболеваний ограничивается временным, неполным и фармакологически зависимым купированием симптомов, поскольку проблема их этиопатогенеза остается открытой. Последние достижения нейроиimmunологии показывают значимую роль нейровоспаления в инициации и поддержании нейродегенеративных процессов. **Цель обзора** — представить современные иммунологические концепции патогенеза нейродегенеративных заболеваний. Часть из них имеет аутоиммунный компонент, отражением чего становится введение в клиническую практику исследований показателей напряженности иммунитета и титров антител к тканям головного мозга. **Материал и метод:** по ключевым словам «нейровоспаление, нейродегенерация, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, паразитоз, микробиота» в международных и отечественных базах научных публикаций отобраны и проанализированы релевантные статьи последнего десятилетия. **Заключение:** в каскаде научных работ особое внимание отдавалось изучению инфекционных агентов, выявляемых в иммунологическом скрининге пациентов с нейродегенерацией, однако эти данные носят разрозненный и противоречивый характер, поэтому игнорируются медицинским сообществом. В обзоре представлен современный взгляд на этиопатогенез нейродегенеративных заболеваний с точки зрения суммационной антигенной нагрузки, оценки иммунологического потенциала, гомеостатического ресурса и компенсаторных возможностей организма, что может стать отправной точкой для разработки новых терапевтических стратегий для этих труднокурабельных заболеваний.

Ключевые слова: нейровоспаление, нейродегенерация, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, паразитоз, микробиота

Для цитирования: Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Садыков Т.Р., Югай А.М., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В. Нейровоспалительный компонент системного воспалительного процесса в развитии нейродегенеративных состояний. *Психиатрия*. 2023;21(5):17–24. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-17-24>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.896

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-17-24>

Neuroinflammatory Part of the Systemic Inflammatory Process in the Development of Neurodegenerative Conditions

V.O. Generalov, T.E. Obodzinskaya, T.R. Sadykov, A.M. Yugay, A.A. Aleksandrenkova, G.V. Larionov, L.V. Niculina
Medical Center "Planeta Med", Moscow Russia

Corresponding author: Timur R. Sadykov, veeg.russia@gmail.com

Summary

Background: neurodegenerative processes are prognostically dramatic conditions. They are actively studied by both neurologists and psychiatrists. Nosological forms are diverse and include regressive autism, dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, progressive epilepsy of infancy and childhood, generalized hyperkineses, Tourette's syndrome and many other conditions that are common to progressive neurological deficit, loss of cognitive functions, the appearance of non-specific symptoms of brain irritation (epileptic seizures, hyperkineses, dystonic states, stereotypes, psychotic episodes and other

symptoms). Despite many ongoing studies the treatment of the described conditions is limited to temporary, incomplete and pharmacologically dependent relief of symptoms, since the problem of the etiopathogenesis of these conditions remains open. **The aim of review** is to present current immunological concepts of pathogenesis of neurodegenerative diseases. **Material and method:** using keywords “neuroinflammation, neurodegeneration, multiple sclerosis, Parkinson disease, epilepsy, parasitosis, microbiota” selected relevant scientific publications in domestic and international databases. **Conclusion:** recent advances in neuroimmunology show a significant role of neuroinflammation in the triggering and development of neurodegenerative processes, some of which are autoimmune in nature, which is confirmed by the indicators of immunity intensity introduced into clinical practice and by the detected antibody titers to brain tissues. In recent decades in a series of scientific works attention has been paid to the study of infectious agents detected in the immunological screening of patients with neurodegeneration, however, these data are fragmented and contradictory, and therefore are ignored by the medical community. This review presents a modern view of the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases from the point of view of the summative antigenic burden, assessment of the immunological potential, homeostatic resource, and compensatory capabilities of the human body, which as a result can become a starting point for proposing new therapeutic strategies for the treatment of these intractable diseases.

Keywords: neuroinflammation, neurodegeneration, multiple sclerosis, Parkinson disease, epilepsy, parasitosis, microbiota

For citation: Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Sadykov T.R., Jugay A.M., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. Neuroinflammatory Part of the Systemic Inflammatory Process in the Development of Neurodegenerative Conditions. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):17–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-17-24>

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечено значительное возрастание частоты заболеваний, в основе которых лежат нейродегенеративные процессы. Так, среди детского контингента наблюдается значимое нарастание частоты тяжелых форм детской и младенческой эпилепсии, а также аутизма. Аналогичная тенденция прослеживается и у взрослых пациентов с рассеянным склерозом, деменцией, болезнью Паркинсона и Альцгеймера [1]. При всем разнообразии клинической картины различных нейродегенеративных заболеваний можно выделить несколько основных общих закономерностей.

В клинической картине большинства перечисленных заболеваний можно найти указание на наличие в анамнезе тяжелого инфекционного или мощного эмоционального стресса, предшествующего манифестации заболевания. На причинно-следственные связи также указывает усиление психоневрологической симптоматики после повторного аналогичного воздействия, т.е. любой инфекционный процесс или повторный эмоциональный стресс может только усугубить прогрессирование заболевания. Симптоматическая терапия при данных заболеваниях малоэффективна. В частности, прогрессирующие эпилепсии детского и младенческого возраста почти всегда резистентны к противосудорожной терапии, а временное купирование симптомов иногда удается достигнуть курсовым приемом кортикостероидов. Для детей и подростков с расстройством аутистического спектра также характерно постепенное развитие фармакорезистентности, что приводит к необходимости увеличения дозировок препаратов, полипрагмазии и, как следствие, развитию непереносимости терапии и нарушению комплаенса.

Наличие описанных общих черт течения заболеваний позволяет предположить сходство патогенетических механизмов, что описывается в ряде исследований [2–4]. Наиболее значимым пусковым механизмом развития нейродегенерации является нейровоспалительный процесс [5]. Нейровоспаление — это естественный механизм, который лежит в основе нейропластичности

и протекции нервной ткани от патогенных агентов или иных повреждающих факторов [6].

В норме нейровоспалительные и нейрорегенеративные процессы находятся в балансе и позволяют сохранять гомеостаз. Однако при наличии эндогенных (например, при гормональной недостаточности, генетической предрасположенности, патологической агрегации белков или накоплении побочных продуктов метаболизма) или экзогенных факторов (например, инфекций, повторяющейся травматизации) воспаление хронифицируется [7, 8], вовлекая как нейроны, так и глиальные клетки [9].

Изменился взгляд на роль глии, в частности микроглии. Научные работы последних десятилетий показали, что глиальные клетки значительно превосходят нейрональные по клеточному и функциональному разнообразию. Так, олигодендроциты и микроглия могут регулировать как саму активность нейронов [10], так и влиять на иммунный ответ. Традиционно выделяются два механизма этого воздействия — нейротоксический и нейропротекторный. Микроглия и астроциты могут продуцировать провоспалительные или иммунорегуляторные медиаторы в зависимости от влияния эндо- и экзогенных факторов. Хроническая активация и формирование реактивного фенотипа микроглии в процессе нейровоспаления приводят к развитию необратимых дегенеративных изменений в нейрональной ткани [11–14]. Кроме того, изменение фенотипа микроглии и астроцитов, снижение ими нейропротекторных функций и приобретение нейротоксических функций определяют стадийность, скорость прогрессирования и тяжесть развития нейродегенерации.

Временное взаимоотношение иммунологических изменений и клинической картины, изменения иммунологического профиля и формирования реактивных фенотипов глиальных клеток подтверждаются рядом патоморфологических работ [15–17], показывающих динамику утраты функциональных связей при нейродегенерации.

Традиционно понятие воспалительного процесса в центральной нервной системе ассоциируется

с клинически острым энцефалитом, которому сопутствует грубый неврологический дефицит, наличие менингеальных знаков, гипертермическая реакция, типичная лабораторная картина острого воспаления в анализах крови и спинномозговой жидкости. При нейровизуализации нередко обнаруживаются изменения в виде очагового повреждения и/или локального или диффузного отека мозга. Быстро прогрессирующая неврологическая симптоматика, развивающаяся на фоне гипертермической реакции и сопутствующей типичной лабораторной картины, практически не вызывает сомнений в диагностическом плане. Развитие подострого и хронического воспалительного процесса не сопровождается столь типичной клинико-лабораторной картиной. Так, вялотекущее прогрессирующее дегенеративное повреждение периферической нервной системы традиционно обозначается термином «полинейропатия», а центральной нервной системы — «энцефалопатия» и «миелопатия», что, в отличие от терминов «энцефалит», «миелит» и «полиневрит», как бы не подразумевает первичность воспалительного процесса и уводит клинициста от правильной терапевтической стратегии. Классическим примером может служить «эпилептическая энцефалопатия», при которой отмечается драматическое течение полиморфных эпилептических приступов, часто имеющих статусный характер, и быстрое снижение когнитивных, двигательных и координаторных навыков, что является отражением прогрессирующего воспалительного процесса.

Клиническая картина подострого энцефалита и в целом нейродегенерации может быть отсрочена от истинного дебюта заболевания на годы, создавая значительные трудности для своевременного вмешательства. Так, белковые аномалии, определяющие классические нейродегенеративные заболевания, обнаруживаются задолго до развития очевидного неврологического дефицита [18–21]. Временной разрыв между иммунной компрометацией, воспалительным процессом и развитием клинической картины во многом зависит от компенсаторных механизмов организма человека, которые обеспечивают длительную фазу относительной компенсации состояния. Тем не менее выявление первичного воспалительного процесса и его этиологии крайне важно для своевременного и успешного лечения.

Длительное время обсуждение диагностики и терапии первичного нейровоспалительного процесса сводилось к поиску изолированного фактора преимущественно инфекционной природы. Ряд научных работ [22–25] посвящен изучению влияния вирусной нагрузки в целом и конкретных вирусов на развитие нейродегенеративного процесса. Особенное внимание ученых всегда было привлечено к роли герпес-вирусов, которые представляют собой хронические нейротропные вирусы, проникающие и длительно персистирующие в организме человека-хозяина. В ряде ситуаций вирусы могут реактивироваться и вызывать повреждение нейрональной ткани после длительного латентного периода [26]. Подсемейство альфа-герпес-вирусов

включает вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 и вирус ветряной оспы, который вызывает опоясывающий герпес. Реактивация вируса происходит чаще всего на фоне иммуносупрессии, хотя может происходить и у иммунокомпетентных хозяев. Авторы крупных эпидемиологических исследований изучали возможную роль нейротропных вирусов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера [27, 28]. Выбор этих «вирусов-претендентов» обусловлен способностью альфа-герпесвирусов проявляться в латентном состоянии в периферической и центральной нервной системе [29, 30] задолго до манифеста неврологического заболевания. Не меньший интерес вызывал потенциальный вирусный генез различных типов эпилепсий и аутизма [22, 23]. Противоречивость полученных результатов и критика исследований базировались на факте обнаружения вирусов у пациентов без клинических проявлений и, напротив, существования категории пациентов с клиническими симптомами нейродегенерации без обнаруженной вирусной нагрузки.

Со схожей проблематикой столкнулись авторы исследования, изучавшие связь нейродегенерации и присутствия в организме различных бактерий. Частным примером подобной взаимосвязи является острый педиатрический нейропсихиатрический синдром (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, PANS) и его вариант — острый педиатрический нейропсихиатрический синдром, ассоциированный со стрептококковой инфекцией (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, PANDAS). Психоневрологическая картина этих видов патологии включает гиперкинезы, тики, задержки психического развития, обусловленные воздействием антистрептолизина-О (АСЛО) вследствие клеточной мимикрии. Проведение антибиотикотерапии приводит к регрессу психоневрологической симптоматики.

При деменциях, рассеянном склерозе и аутизме нередкой находкой оказывается обнаружение положительных результатов анализа на антитела к боррелиям. Клиническая картина нейроборрелиоза неспецифична и протекает под маской нейродегенеративных заболеваний [31].

Другим примером инфекционного агента, приводящего к развитию нейровоспаления и нейродегенерации, являются клостридии, значение которых активно изучалось в ряде крупных исследований [32, 33]. Патологическое влияние клостридиальной флоры рассматривалось с нескольких сторон: как за счет нейротоксикоза, так и в качестве фактора, влияющего на метаболизм ароматических аминокислот предшественников нейромедиаторов. В исследовании пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС) антиклостридиальная терапия приводила к быстрому уменьшению объема девиантного поведения и стереотипий [34], а в исследовании больных с рассеянным склерозом подобная терапия способствовала стабилизации неврологического статуса [35].

Следует отметить, что клостридиальная флора относится к условно-патогенной форме бактерий, которая входит в состав нормальной флоры кишечника человека, и лишь некоторые классы клостридий являются истинно патогенными. Тем не менее исследователи рассматривают высокий титр условно-патогенных клостридий как патогенетически значимый. Аналогичные тенденции характерны и для других видов условных патогенов — не только других видов бактерий, но и грибово-дрожжевой флоры [35]. Так, хронический кандидоз приводит к значительному изменению не только состава микробиоты кишечника, но и изменению спектра органических кислот с преимущественным накоплением специфических метаболитов (винная кислота, лимонно-яблочная кислота и др.), обладающих нейротоксическим действием.

Авторы современных исследований акцентируют внимание не на типировании изолированного дисбиотического фактора, а рассматривают микробиом и его биохимию как целостный механизм, способный как predispose к развитию нейродегенерации, так и обнаруживать нейропротективные свойства в зависимости от своего качественного и количественного состава, а также индивидуальных особенностей организма человека [35, 36].

Исследования микробиома и его роли для развития нервной системы включают в себя изучение не только патогенной и условно-патогенной бактериальной и грибковой флоры, но и простейших паразитирующих микроорганизмов (лямблий, токсоплазм, амёб и др.), вызывающих протозойные инфекции. Клинически развернутые протозойные заболевания обычно развиваются у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, однако латентное течение встречается значительно чаще. Вопрос о роли токсоплазм в развитии психоневрологических заболеваний интересует исследователей десятки лет, однако только недавно было опубликовано достаточно структурированное исследование связи инфицирования *Toxoplasma gondii* и развития психических расстройств [37]. Среди 80 тыс. датских доноров крови изучены анализы пациентов с установленным диагнозом шизофрении (151 человек). Инфицирование *Toxoplasma gondii* увеличивало вероятность развития шизофрении на 47%. При анализе других групп пациентов, в том числе с впервые выявленным психическим заболеванием, было обнаружено увеличение частоты более тяжелой формы заболевания при инфицировании *Toxoplasma gondii* в 2,5 раза по сравнению с группой пациентов с отрицательными лабораторными тестами. Несмотря на наличие этой корреляции, выявляется большое количество пациентов с шизофренией, в том числе тяжелого прогрессивного течения, с быстрым нарастанием негативной дефицитарной симптоматики без признаков токсоплазмоза. Аналогичные результаты получены в исследовании этиологии неврологических проявлений церебрального токсокароза (личиночного, хронически протекающего тканевого гельминтоза, вызываемого

миграцией личинок круглых червей из группы нематод рода *Toxocara*) [38].

Вопрос влияния внутриклеточных и внеклеточных паразитозов занимает не последнее место в обсуждении генеза нейровоспаления. Наиболее частыми примерами внеклеточных паразитозов являются аскаридозы и описторхозы, протекающие нередко бессимптомно или с преобладающей кишечной симптоматикой. При этом уровень системного воспаления и повреждения печени при глистных инвазиях высок и может проявляться в виде кожных высыпаний, дерматитов, обструктивного синдрома, а при повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера и в появлении психоневрологической симптоматики [39–41].

У иммунокомпрометированных пациентов глистная инвазия способна спровоцировать системное воспаление, уровень которого достаточен для развития как нейроинтоксикационного синдрома, так и развернутого клинически эозинофильного менингоэнцефалита и паразитарных кист в головном мозге с очаговой неврологической симптоматикой в клинической картине [42].

Следует заметить, что рассмотрение любого моноэтиологического антигениндуцированного нейродегенеративного процесса видится некорректным. Все приведенные случаи нейродегенерации на фоне антигенной нагрузки можно характеризовать фактом исходного и нарастающего иммунодефицита с прогрессирующим дисбалансом иммунной системы и тенденцией к формированию аутоиммунного компонента. В нашей клинической практике чаще всего мы сталкиваемся с полигенной антигенной нагрузкой, в структуре которой каждый отдельный компонент недостаточен для развития психоневрологической симптоматики. Суммационная антигенная нагрузка, включающая в себя и вирусную, и бактериальную, и грибово-дрожжевую, и паразитарную, рассматривается в качестве весомого фактора нейровоспаления, прогрессирующего нарушения гематоэнцефалического барьера и, как следствие, повреждения структур нейроваскулярной единицы (нейрона, эндотелиоцита, клеток глии). Хронический воспалительный процесс на фоне исходного иммунодефицитного статуса приводит к стертой клинической картине. Обнаружение высоких титров условно-патогенной флоры и в особенности паразитов следует рассматривать как признак иммунодефицитного статуса и истощения компенсаторных возможностей.

Лабораторная верификация нейровоспаления проводится нами с помощью клинко-лабораторного блока исследований, включающего в себя показатели системного воспалительного процесса (нейронспецифическая енолаза, белок S100, TNF- α , скрининг про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноблот антинуклеарных и антинейрональных антител и др.), однако в последнее время на первое место в лабораторной диагностике выступают исследования, характеризующие как суммационную антигенную нагрузку так и отражение компенсаторного потенциала.

Наиболее удобной для применения среди подобных методов обследования является лабораторная панель «Нейро-иммунно-тест». Она включает исследование лейкоцитарной эластазы как суммарного показателя повреждения гематоэнцефалического барьера за счет повышения его проницаемости, α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) как интегрального показателя компенсаторных антипротеолитических возможностей сыворотки и ключевых антинейрональных антител (антител к основному белку миелина и белку S100) [43]. Использование интегральных показателей позволяет практикующему специалисту выстроить терапевтическую стратегию оценки комплексной антигенной разгрузки и состояния компенсаторного потенциала. На фоне проведения комплексной терапии показатели панели «Нейро-иммунно-тест» позволяют объективировать динамику снижения системного воспаления, нейровоспаления и аутоиммунного повреждения нейрональных тканей при различных нейродегенеративных заболеваниях. Особую значимость эта панель приобретает в диагностике и мониторинге лечения пациентов раннего детского и зрелого возраста, когда такие показатели нейровоспаления, как нейронспецифическая енолаза и белок S100, становятся менее выраженными за счет формирования гематоэнцефалического барьера. Следует отметить, что отсутствие достоверных лабораторных индикаторов нейровоспаления длительное время позволяло недооценивать значимость этого механизма в этиопатогенезе нейродегенерации. Приведенный подход позволяет разработать инновационную терапевтическую стратегию, применимую при различных нейродегенеративных заболеваниях в силу его комплексного влияния.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Cova I, Markova A, Campini I, Grande G, Mariani C, Pomati S. Worldwide trends in the prevalence of dementia. *J NeurolSci*. 2017;379:259–260. doi: [10.1016/j.jns.2017.06.030](https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.030)
2. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Sabbagh MN, Sue LI, Jacobson SA, Belden CM, Dugger BN. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology*. 2014;83(5):406–412. doi: [10.1212/WNL.0000000000000641](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000641)
3. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell J, Bodi I, Bogdanovic N, Bugiani O, Ferrer I, Gelpi E, Gentleman S, Giaccone G, Ironside JW, Kavantzias N, King A, Korkolopoulou P, Kovács GG, Meyronet D, Monoranu C, Parchi P, Parkkinen L, Patsouris E, Roggendorf W, Rozemuller A, Stadelmann-Nessler C, Streichenberger N, Thal DR, Kretzschmar H. Staging/typing of Lewy body related alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol*. 2009;117(6):635–652. doi: [10.1007/s00401-009-0523-2](https://doi.org/10.1007/s00401-009-0523-2)
4. Alafuzoff I, Thal DR, Arzberger T, Bogdanovic N, Al-Sarraj S, Bodi I, Boluda S, Bugiani O, Duyckaerts C, Gelpi E, Gentleman S, Giaccone G, Graeber M, Hortobagyi T, Höftberger R, Ince P, Ironside JW, Kavantzias N, King A, Korkolopoulou P, Kovács GG, Meyronet D, Monoranu C, Nilsson T, Parchi P, Patsouris E, Pikkarainen M, Revesz T, Rozemuller A, Seilhean D, Schulz-Schaeffer W, Streichenberger N, Wharton SB, Kretzschmar H. Assessment of beta-amyloid deposits in human brain: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol*. 2009;117(3):309–320. doi: [10.1007/s00401-009-0485](https://doi.org/10.1007/s00401-009-0485)
5. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease—a double-edged sword. *Neuron*. 2002;35(3):419–432. doi: [10.1016/s0896-6273\(02\)00794-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00794-8)
6. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140(6):918–934. doi: [10.1016/j.cell.2010.02.016](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016)
7. Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2018;154(2):204–219. doi: [10.1111/imm.12922](https://doi.org/10.1111/imm.12922)
8. Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, Dheen ST. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;94:112–120. doi: [10.1016/j.semcdb.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.004)
9. Fields RD, Araque A, Johansen-Berg H, Lim SS, Lynch G, Nave KA, Nedergaard M, Perez R, Sejnowski T, Wake H. Glial biology in learning and cognition. *Neuroscientist*. 2014;20(5):426–431. doi: [10.1177/1073858413504465](https://doi.org/10.1177/1073858413504465)
10. Clarke LE, Barres BA. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(5):311–321. doi: [10.1038/nrn3484](https://doi.org/10.1038/nrn3484)
11. Luo XG, Chen SD. The changing phenotype of microglia from homeostasis to disease. *Transl Neurodegener*. 2012;1(1):9. doi: [10.1186/2047-9158-1-9](https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-9)
12. Bachiller S, Jiménez-Ferrer I, Paulus A, Yang Y, Swanberg M, Deierborg T, Boza-Serrano A. Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:488. doi: [10.3389/fncel.2018.00488](https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00488)
13. Liddel SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. *Immunity*. 2017;46(6):957–967. doi: [10.1016/j.immuni.2017.06.006](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.006)
14. De Biase LM, Schuebel KE, Fufeldt ZH, Jair K, Hawes IA, Cimbri R, Zhang HY, Liu QR, Shen H, Xi ZX, Goldman D, Bonci A. Local Cues Establish and Maintain Region-Specific Phenotypes of Basal Ganglia Microglia. *Neuron*. 2017;95(2):341–356.e6. doi: [10.1016/j.neuron.2017.06.020](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.020)
15. Уранова НА, Вихрева ОВ, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей параноидной шизофрении: роль микроглии.

Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2017;117(9):76–81. doi: [10.17116/jnevro20171179176-81](https://doi.org/10.17116/jnevro20171179176-81)

- Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes in the white matter in continuous paranoid schizophrenia: a role for microglia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):76–81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171179176-81](https://doi.org/10.17116/jnevro20171179176-81)
16. Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, Buxbaum JD. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011;93(1):13–24. doi: [10.1016/j.pneurobio.2010.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.004)
17. Nave KA. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature*. 2010;468:244–252. doi: [10.1038/nature09614](https://doi.org/10.1038/nature09614)
18. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745–752. doi: [10.1136/jnnp.51.6.745](https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745)
19. Dugger BN, Hentz JG, Adler CH, Sabbagh MN, Shill HA, Jacobson S, Caviness JN, Belden C, Driver-Dunkley E, Davis KJ, Sue LI, Beach TG. Clinicopathological outcomes of prospectively followed normal elderly brain bank volunteers. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(3):244–252. doi: [10.1097/NEN.0000000000000046](https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000046)
20. Adler CH, Connor DJ, Hentz JG, Sabbagh MN, Caviness JN, Shill HA, Noble B, Beach TG. Incidental Lewy body disease: clinical comparison to a control cohort. *Mov Disord*. 2010;25(5):642–646. doi: [10.1002/mds.22971](https://doi.org/10.1002/mds.22971)
21. Frigerio R, Fujishiro H, Ahn TB, Josephs KA, Maraganore DM, DelleDonne A, Parisi JE, Klos KJ, Boeve BF, Dickson DW, Ahlskog JE. Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies? *Neurobiol Aging*. 2011;32(5):857–863. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.019](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.019)
22. Ghaziuddin M, Al-Khouri I, Ghaziuddin N. Autistic symptoms following herpes encephalitis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;11(3):142–146. doi: [10.1007/s00787-002-0271-5](https://doi.org/10.1007/s00787-002-0271-5)
23. Cornford ME, McCormick GF. Adult-onset temporal lobe epilepsy associated with smoldering herpes simplex 2 infection. *Neurology*. 1997;48(2):425–430. doi: [10.1212/wnl.48.2.425](https://doi.org/10.1212/wnl.48.2.425)
24. Simmons A. Herpesvirus and multiple sclerosis. *Herpes*. 2001;8(3):60–63. PMID: 11867021.
25. Camacho-Soto A, Faust I, Racette BA, Clifford DB, Checkoway H, Searles Nielsen S. Herpesvirus Infections and Risk of Parkinson's Disease. *Neurodegener Dis*. 2020;20(2–3):97–103. doi: [10.1159/000512874](https://doi.org/10.1159/000512874)
26. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):1015–1028. doi: [10.1016/S1474-4422\(07\)70267-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70267-3)
27. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(3):185–189. doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2005.09.004](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2005.09.004)
28. Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, Jiang J, Peng W, Zhou X, Mo L, Chen L. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *Brain Behav*. 2020;10(3):e01549. doi: [10.1002/brb3.1549](https://doi.org/10.1002/brb3.1549)
29. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):379–393. doi: [10.1016/j.chom.2013.03.010](https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.010)
30. Kennedy PG, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol*. 2015;96(Pt 7):1581–1602. doi: [10.1099/vir.0.000128](https://doi.org/10.1099/vir.0.000128)
31. Schmutzhard E, Pohl P, Stanek G. Borrelia burgdorferi antibodies in patients with relapsing/remitting form and chronic progressive form of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(9):1215–1218. doi: [10.1136/jnnp.51.9.1215](https://doi.org/10.1136/jnnp.51.9.1215)
32. Vendrik KEW, Ooijselaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, Ducarmon QR, Keller JJ, Kuijper EJ, Contarino MF. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:98. doi: [10.3389/fcimb.2020.00098](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00098)
33. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, Shibata A, Fujisawa Y, Minato T, Okamoto A, Ohno K, Hirayama M. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142164. doi: [10.1371/journal.pone.0142164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142164)
34. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, Youn E, Summanen PH, Granpeesheh D, Dixon D, Liu M, Molitoris DR, Green JA 3rd. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16(4):444–453. doi: [10.1016/j.anaerobe.2010.06.008](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008)
35. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J, Radice E, Mariani A, Testoni PA, Canducci F, Comi G, Martinelli V, Falcone M. High frequency of intestinal T_H17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv*. 2017;3(7):e1700492. doi: [10.1126/sciadv.1700492](https://doi.org/10.1126/sciadv.1700492)
36. Singh A, Dawson TM, Kulkarni S. Neurodegenerative disorders and gut-brain interactions. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e143775. doi: [10.1172/JCI143775](https://doi.org/10.1172/JCI143775)
37. Burgdorf KS, Trøjberg BB, Pedersen MG, Nissen J, Banasik K, Pedersen OB, Sørensen E, Nielsen KR, Larsen MH, Erikstrup C, Bruun-Rasmussen P, Westergaard D, Thøner LW, Hjalgrim H, Paarup HM, Brunak S, Pedersen CB, Torrey EF, Werge T, Mortensen PB, Yolkien RH, Ullum H. Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain*

- Behav Immun.* 2019;79:152–158. doi: [10.1016/j.bbi.2019.01.026](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.01.026)
38. Fan CK, Holland CV, Loxton K, Barghouth U. Cerebral Toxocariasis: Silent Progression to Neurodegenerative Disorders? *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):663–686. doi: [10.1128/CMR.00106-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00106-14)
 39. Alloo J, Leleu I, Grangette C, Pied S. Parasite infections, neuroinflammation, and potential contributions of gut microbiota. *Front Immunol.* 2022;13:1024998. doi: [10.3389/fimmu.2022.1024998](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024998)
 40. Lombard F, Basset D, Cambonie G, Bastien P, Jezior-ski E. Pediatric angiostrongyliasis. *Med Sante Trop.* 2018;28(1):76–81. doi: [10.1684/mst.2018.0756](https://doi.org/10.1684/mst.2018.0756)
 41. Wu Y, Duffey M, Alex SE, Suarez-Reyes C, Clark EH, Weatherhead JE. The role of helminths in the development of non-communicable diseases. *Front Immunol.* 2022;13:941977. doi: [10.3389/fimmu.2022.941977](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941977)
 42. Jackson H. Infestations, with particular reference to hydatid cysts of the brain. *Proc R Soc Med.* 1964;57(1):15–22. PMID: 14114170; PMCID: PMC1897287.
 43. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016:32 с. ISBN 978-5-9986-0279-5
Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami (“Nejro-immuno-test”): Medicinskaja tehnologija. 2-e izd., ispr. i dop. M.: Medical Informational Agency, 2016:32 s. (In Russ.). ISBN 978-5-9986-0279-5

Сведения об авторах

Василий Олегович Генералов, профессор, доктор медицинских наук, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>
planetamed@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Ободзинская, врач-психиатр, психотерапевт, заведующий отделением митохондриальной медицины, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>
dr.obodzinskaya@gmail.com

Тимур Русланович Садыков, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий стационарным отделением, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>
veeg.russia@gmail.com

Антон Меликович Югай, врач-невролог, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-7190-7413>
tonyacedoc@gmail.com

Ангелина Николаевна Александренкова, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>
videoeeg@mail.ru

Геннадий Владимирович Ларионов, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>
videoeeg@mail.ru

Любовь Владимировна Никулина, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>
videoeeg@mail.ru

Information about the authors

Vasily O. Generalov, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Chief Medical Officer, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>
planetamed@mail.ru

Tatyana E. Obodzinskaya, Psychiatrist, Psychotherapist, Head of Department of Mitochondrial Medicine, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>
dr.obodzinskaya@gmail.com

Timur R. Sadykov, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Head of Inpatient Unit, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>
veeg.russia@gmail.com

Anton M. Yugay, Neurologist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-7190-7413>

tonyacedoc@gmail.com

Angelina A. Aleksandrenkova, Clinical Biochemist, Scientific Department, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

videoeeg@mail.ru

Gennady V. Larionov, Clinical Biochemist, Scientific Department, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>

videoeeg@mail.ru

Lyubov V. Niculina, Clinical Biochemist, Scientific Department, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>

videoeeg@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

Дата поступления 01.05.2023
Received 01.05.2023

Дата рецензии 21.08.2023
Revised 21.08.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023