

ХЕМОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

© 2017 г. Г. Ф. Железникова¹, Н. В. Скрипченко^{1,2},
Л. А. Алексеева¹, Е. Ю. Скрипченко^{2,3}

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ Институт мозга человека РАН им. Н. П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 23.11.2016. Принята: 11.05.2017

Обзор содержит публикации в основном из Pubmed за последние 5-7 лет, посвященные выяснению роли хемокинов в инфильтрации мозга клетками врожденного и адаптивного иммунитета при рассеянном склерозе.

Ключевые слова: обзор, рассеянный склероз, иммунитет, цитокины, хемокины

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС), аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся образованием очагов воспаления и демиелинизации в тканях мозга, чаще всего имеет ремиттирующе-рецидивирующий тип течения (РПРС). Выделяют также варианты РС с прогрессированием болезни – вторично прогрессирующий (ВПРС)

и первично прогрессирующий (ППРС). Этиопатогенез заболевания окончательно не установлен, но гипотеза об участии вирусов, особенно группы герпеса, в развитии и поддержании хронического воспаления в ЦНС подкрепляется все новыми фактами и находит все большее число сторонников [1]. Активно изучается роль клеток врожденного иммунитета мозга и клеток системного иммунитета в патогенезе РС. Критический механизм развития РС состоит в образовании аутореактивных Т-лимфоцитов воспалительных субпопуляций Th1 и Th17, распознающих антигены миелина, и их рекрутировании в ткани мозга с образованием очагов демиелинизации [2].

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9, ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России. Отдел клинической лабораторной диагностики и отдел нейротрофических и органической патологии нервной системы, Железникова Галина Федоровна. Тел. 8 (812) 234-90-06, моб. 8 (905) 267-41-32

E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

Авторы:

Железникова Г. Ф., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Скрипченко Н. В., д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России по научной работе, Санкт-Петербург, Россия;

Алексеева Л. А., д.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

Скрипченко Е. Ю., к.м.н., заведующая детским неврологическим отделением ФГБУ «Институт мозга человека РАН им. Н. П. Бехтеревой», Санкт-Петербург, Россия

Инфильтрация мозга патогенными Т-клетками происходит под влиянием хемокинов – цитокинов, обладающих свойствами хемотактантов и привлекающих иммунные клетки в очаг воспаления. Это объясняет повышенный интерес к изучению роли хемокинов в патогенезе РС и расширяющийся поток исследований в этом направлении за последние 5-7 лет. Современная классификация выделяет две основные группы хемокинов (ХК) – α или СХС (16 ХК) и β или СС (28 ХК), различающиеся не только структурой, но и некоторыми биологическими свойствами. Есть еще две небольшие группы ХК – γ или С (2 ХК) и δ или СЗХС ХК, представленная только одним

ХК – С3ХС1/фракталкин. Для большинства ХК сохраняется и прежнее, функциональное обозначение. По основной роли в организме различают гомеостатические и провоспалительные ХК. Первые секретируются клетками-продуцентами постоянно и контролируют распределение лимфоцитов по лимфоидным органам, вторые индуцируются под действием воспалительных стимулов и привлекают иммунные клетки в очаги воспаления [3].

Клетками-мишенями СХС ХК являются, в основном, нейтрофилы и лимфоциты, СС ХК – моноциты и лимфоциты. Среди СХС ХК особую подгруппу образуют СХС10/МІР-1 (monokine induced by IFN- γ), СХС10/ІР-10 (IFN- γ -induced peptide-10) и СХС11/І-ТАС (IFN- γ -induced T-cell α -chemoattractant), имеющие один рецептор (СХС2). Клетками-мишенями этих ХК являются не только нейтрофилы, но и моноциты, а также активированные Т-лимфоциты и Т-клетки памяти. Рецепторы провоспалительных ХК (СХС1, СХС2, СХС3, СС1, СС2, СС3 и СС5) конститутивно экспрессируются на клетках разного типа [3].

Хемокины и их рецепторы в центральной нервной системе

В последнее время стало очевидно, что биологическая роль ХК далеко не исчерпывается их хемоаттрактантными свойствами. Уже 15 лет назад было известно, что ХК и их рецепторы представляют собой семейство полифункциональных протеинов, обеспечивающих коммуникации клеток разного типа, что наглядно проявляется в ЦНС [4]. В норме ХК конститутивно экспрессируются клетками глии и нейронами, и их экспрессия может возрастать под влиянием медиаторов воспаления. Показано, что ХК участвуют в развитии мозга – в миграции, дифференцировке и пролиферации клеток глии и нейронов, а также в поддержании нормального гомеостаза зрелой ЦНС [4]. Выделяют три ХК, играющих особо важную роль в ЦНС – СХС12/SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), СС2/МСР-1 (monocyte chemotactic protein-1) и СХС1/фракталкин. Эти ХК и их рецепторы – СХС4, СС2 и СХС3 – поразному распределены в клетках нормального мозга и контролируют процессы нейротрансмиссии и нейромодуляции [5]. Кроме того, гомеостатические ХК СХС12/SDF-1 и СХС1 поддерживают выживаемость нейронов и их коммуникации с нейроглией [6]. Изменения

экспрессии этих ХК и их рецепторов, очевидно, вносят весомый вклад в патогенез воспалительно-дегенеративных заболеваний ЦНС, в том числе РС [5, 6]. Semple В. с соавторами [7] обсуждают участие в поддержании гомеостаза мозга и развитии патологии двух ведущих провоспалительных ХК, СС2/МСР-1 и СХС8/ІЛ-8, привлекающих в ЦНС моноциты/макрофаги (Мо/Мф) и нейтрофилы соответственно. Известно, что эти ХК и их рецепторы СС2 и СХС2 конститутивно экспрессируются в ЦНС и участвуют в нейропротекции, нейрогенезе и нейротрансмиссии [7].

Главные патологические процессы при РС – деструкция миелиновых оболочек аксонов, гибель олигодендроцитов (ОД) и поражение нейронов – могут происходить под влиянием цитокинов и хемокинов, секретируемых клетками врожденного иммунитета мозга – микроглией и астроцитами [2]. С другой стороны и сами клетки-мишени – ОД – экспрессируют широкий спектр иммунорегуляторных молекул, в том числе ХК СС2/МСР-1 и СХС10/ІР-10. Таким образом, ОД способны к иммуномодуляции, особенно на стадиях инициации или разрешения иммунного процесса, когда слабый сигнал может склонить чашу весов в ту или иную сторону [8]. Ключевым механизмом ремиелинизации и восстановления функций ЦНС при РС является дифференцировка предшественников ОД (пОД), которая изменяется под влиянием множества факторов, в частности ХК СХС12/SDF-1. Установлено, что стимуляция первичной культуры пОД плода человека этим ХК ведет к усилению дифференцировки этих клеток. Эти же авторы показали, что ОД мозга человека при РС экспрессируют СХС7 (рецептор для СХС12/SDF-1), что предполагает участие этой пары молекул в ремиелинизации очагов РС [9]. Однако восстановлению может препятствовать СХС10/ІР-10, секретируемый астроцитами под действием цитокинов Th1/Th17 или активированных макрофагов/микроглии провоспалительного фенотипа М1. Показано, что добавление СХС10/ІР-10 в культуру ранних невральных предшественников ведет к торможению дифференцировки пОД [10].

Нейроны, как и ОД, также не являются лишь пассивными мишенями патологического процесса, обладая определенным защитным потенциалом, в частности, способностью к продукции ряда цитокинов и хемокинов [2].

При этом реакции нейронов зависят от присутствия других регуляторных молекул в микроокружении. К примеру, в опытах *in vitro* обнаружено, что смеси цитокинов Th1, Мо/Мф и Th2 по-разному влияют на экспрессию генов цитокинов/ХК в нейронах. Продукты Th1 и Мо/Мф активируют в нейронах большой спектр генов цитокинов, в частности, Мо/Мф стимулируют экспрессию ХК CXCL5/ENA-78 (epithelial neutrophil-activated protein-78), тогда как цитокины Th2 – экспрессию ХК CCL11 (эотаксин-1), но не других цитокинов [11]. Parajuli B. с соавторами [12] установили, что CCL11 продуцируют также астроциты, тогда как микроглия экспрессирует рецептор этого лиганда CCR3. При взаимодействии этих клеток CCL11, секретируемый астроцитами, активирует микроглию, вызывая в ней продукцию реактивных кислородных радикалов, что приводит к эксцитотоксической (опосредованной глутаматом) гибели нейронов [12]. Представляет интерес, что CCL11 принимает участие и в возрастных изменениях функций ЦНС. Этот ХК с возрастом накапливается в крови и ЦСЖ, подавляя нейрогенез и способствуя снижению памяти [12]. Другой ХК – CCL1/I-309/TCA-3 (T cell activation gen-3), тоже продуцируют не только Т-лимфоциты, но и клетки ЦНС разного типа, а его специфический рецептор CCR8 экспрессируют клетки первичной культуры микроглии, астроцитов и нейронов, с усилением экспрессии в присутствии CCL1 [13]. Авторы [13] выявили множественные эффекты активации микроглии при добавлении разных доз CCL1 в культуру: индукцию хемотаксиса, увеличение подвижности, пролиферации, фагоцитоза, уровней мРНК для мозгового нейротрофического фактора и IL-6, высвобождения нитритов. Эти два сообщения [12, 13] позволяют рассматривать ХК CCL1 и CCL11 как модуляторы взаимодействия нейрон-глия, которые могут внести существенный вклад в развитие РС.

Важный механизм демиелинизации при РС прояснили недавно van Noort J. и Bsibsi M. с соавторами, изучая ответ микроглии на один из белков, ассоциированных с миелином человека – $\alpha\beta$ кристаллин (CRYAB), который накапливается ОД в пред активных бляшках РС [14, 15]. Являясь мишенью адаптивного иммунного ответа при РС и одновременно агонистом TLR2 на поверхности окружающей микроглии, CRYAB индуцирует в ней продук-

цию целого ряда цитокинов и среди них ХК CCL1/I-309 и CCL5/RANTES (Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), привлекающих аутореактивные Т-лимфоциты в очаги воспаления [14]. В свою очередь, секретируемый Т-клетками IFN- γ стимулирует провоспалительный ответ микроглии на связанный с ОД CRYAB, который дополняется продукцией ХК CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, вызывающих дополнительный приток патогенных Т-клеток с поражением ОД и трансформацией пред активного очага РС в очаг демиелинизации [15].

Хемокины в гематоэнцефалическом барьере

Нет сомнения, что инфильтрация ЦНС лейкоцитами представляет собой ключевой этап нейропатогенеза РС. Экстравазация лейкоцитов из сосудов – это многоступенчатый процесс, который зависит от динамики кровотока и взаимодействия циркулирующих лейкоцитов с сосудистым эндотелием. В этом взаимодействии важную роль играют присутствующие на поверхности клеток эндотелия ХК, которые связывают свои рецепторы на лейкоцитах, запуская в них каскад внутриклеточных сигналов, результатом чего являются активация интегринов, арест и экстравазация клеток. Экспрессия на эндотелии гомеостатических или провоспалительных ХК определяет, какие именно субпопуляции лейкоцитов выходят из сосудов и проникают в ткани в норме или при воспалении. Однако лейкоциты, которые пересекали слой эндотелия сосудов в ЦНС, имеют дополнительную преграду для входа в паренхиму мозга – гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который препятствует их выходу из периваскулярного пространства [16]. Известно, что в сосудах ГЭБ экспрессированы многие гомеостатические ХК, включая CXCL12/SDF-1, CCL19/MIP-3 β /ELC (macrophage inflammation protein-3 β /Epstein-Barr virus induced molecule-1 ligand chemokine), CCL20/MIP-3 α /LARC (macrophage inflammation protein-3 α /liver and activation regulated chemokine), и CCL21/SLC (second lymphoid tissues chemokine), регулирующие проникновение лейкоцитов в ЦНС в ходе постоянного иммунного надзора [6]. К примеру, в модели ГЭБ *in vitro* с использованием эндотелиальных клеток (ЭК) микрососудов мозга человека Man S. с соавторами [17] показали, что добавление в систему CXCL12/SDF-1 приводит к усилению трансмиграции CD14⁺ Мо,

CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и CD19⁺ В-клеток. При этом преимущественно Мо подвергаются индуцированной ХК адгезии к слою эндотелия ГЭБ, теряя в ходе трансмиграции часть своих рецепторов CXCR4. По-видимому, индуцированное CXCL12/SDF-1 взаимодействие Мо с ЭК содействует трансмиграции лимфоцитов через ГЭБ в его модели *in vitro* [17].

Однако не только гомеостатические, но и некоторые провоспалительные ХК конститутивно экспрессируются ЭК нормального мозга. Так, Subileau E. и соавторы [18] в первичной культуре ЭК мозга человека обнаружили постоянное высвобождение ХК CCL2/MCP-1 и CXCL8/IL-8, которое усиливалось и дополнялось продукцией CCL5/RANTES под действием TNF- α и CXCL10/IP-10 под действием IFN- γ . Очевидно, при воспалительных заболеваниях ЦНС, в частности, при РС продукция ХК клетками эндотелия сосудов ГЭБ изменяется, что способствует инфильтрации ЦНС иммунными клетками из периферии [6, 16, 17, 18].

Важный вопрос состоит в том, как и где именно проникают в ЦНС аутореактивные Т-лимфоциты. Современная концепция иммунного надзора нормального мозга предполагает, что недавно активированные Т-клетки центральной памяти попадают прямо в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) через хороидальное сплетение (ХС) и «инспектируют» мозг на присутствие родственных антигенов. Этот же путь превалирует на ранних стадиях нейровоспалительного процесса. Рекрутирование клеток через ХС представляет собой двухступенчатый процесс. На первом этапе Т-клетки выходят в хороидальную строму через эндотелий сосудов ХС, на втором – проникают в ЦСЖ через хороидальный эпителий, формирующий барьер кровь-ЦСЖ [19]. Авторы [19], используя экспериментальную модель *in vitro* барьера кровь-ЦСЖ, представили прямые доказательства миграции Т-клеток через хороидальный эпителий, которая значительно (~ в 6 раз) возрастала при добавлении смеси трех ХК – CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES и CXCL10/IP-10. Таким образом, рекрутирование активированных лимфоцитов в ЦНС через барьер кровь-ЦСЖ в ХС может существенно усиливаться под влиянием ХК, присутствующих в ЦСЖ. Такая ситуация характерна для различных нейроинфекций и воспалительных заболеваний ЦНС, которые сопровождаются ростом уровня ХК в ЦСЖ [19].

Хемокины в клинике рассеянного склероза

В клинике РС важной задачей является поиск надежных биомаркеров воспалительного процесса в ЦНС, тесно связанных с клиническими характеристиками процесса и ответом на терапию. У пациентов с РС было проведено определение уровня различных ХК в сыворотке крови [20, 21], ЦСЖ [22, 23] или в обеих средах [24], в сопоставлении с характером течения и тяжестью болезни. Comini-Frota E. с соавторами [20] в иммуноферментном анализе (ELISA) каждые 2 месяца определяли сывороточные уровни ХК CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β (macrophage inflammation protein-1 β) и CCL5/RANTES у 28 пациентов с РС в течение 1 года терапии IFN- β и у 28 здоровых лиц. Одновременно с первым и последним взятием крови исследовали состояние ЦНС пациентов в магнитно-резонансной томографии (МРТ) и по расширенной шкале недееспособности (EDSS). Уровень CXCL10/IP-10 у пациентов с РС был выше, чем в группе контроля, позитивно коррелировал с числом очагов T2 при МРТ и слегка нарастал в периодах обострения. Концентрации в крови CXCL9/MIG повышались после периодов обострения РС, а уровни CCL2/MCP-1 превышали «норму» у пациентов со стабильным течением РС. Содержание в крови CCL4/MIP-1 β и CCL5/RANTES сильно варьировало в зависимости от пола пациента и способа IFN-терапии. Авторы [20] заключают, что уровень ХК в циркуляции отражает течение РС и связан с характеристиками пациента и способом IFN-терапии. Позднее Tejera-Alhambra M. с соавторами [21] в поиске биомаркеров прогрессирования РС определили концентрации 30 цитокинов, ХК и факторов роста в плазме пациентов двух независимых когорт с различными вариантами течения РС – РРРС, ВПРС и ППРС. Выделили 4 циркулирующих биомаркера, наиболее точно предсказывающих течение РС – два ХК (CCL4/MIP-1 β и CCL11/эотаксин-1) и два фактора роста: HGF (hepatocyte growth factor) и EGF (epidermal growth factor).

Изучив предварительно содержание 18 биомаркеров воспаления в ЦСЖ небольшой группы пациентов с активным РС, Bielekova E. с соавторами [22] выбрали для дальнейшего исследования три из них – IL-12p40, CXCL13/BLC (B-lymphocyte chemoattractant) и CXCL8/IL-8. Оценили диагностическую ценность всех трех маркеров в двух больших когортах

не леченных пациентов, поступивших для диагностики возможного неврологического заболевания и подвергнутых клиническому и лабораторному обследованию, исследованию мозга в МРТ и длительному наблюдению. Значительный рост концентраций каждого из трех маркеров в ЦСЖ наблюдали в группе пациентов с РС и другими воспалительными заболеваниями ЦНС по сравнению с контрольной группой больных невоспалительными заболеваниями ЦНС. При этом совместный учет результатов по всем трем маркерам значительно повышал точность диагностики интратекального воспаления. Matsushita T. с соавторами [23], измерив концентрации 27 цитокинов/хемокинов и ростовых факторов в ЦСЖ пациентов с РППС, ПППС и оптическим нейромиелитом (ОНМ), установили, что РППС только в фазе обострения характеризуется небольшим подъемом ХК CXCL8/IL-8 и CXCL10/IP-10, тогда как в ЦСЖ пациентов с ОНМ содержание трех ХК – CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10 и CCL4/MIP-1 β , а при ПППС двух ХК – CXCL10/IP-10 и CCL4/MIP-1 β – постоянно превышают показатели в контроле. При этом у пациентов с ОНМ уровень CXCL8/IL-8 позитивно коррелировал с недееспособностью, содержанием белка и числом нейтрофилов в ЦСЖ, в то время как у пациентов с РППС в периоде обострения число нейтрофилов в ЦСЖ негативно коррелировало с уровнем CCL2/MCP-1. Авторы заключают, что различия модуляций уровня цитокинов/ХК в ЦСЖ пациентов свидетельствуют об участии этих факторов в патогенезе РППС, ПППС и ОНМ, подтверждая особенности иммунопатогенеза этих заболеваний [23].

Edwards K. с соавторами [24] предприняли малое пилотное исследование с целью выявления различий экспрессии лимфоидных (гомеостатических) и провоспалительных ХК в крови и ЦСЖ пациентов с РППС и ВППС. Часть пациентов с РППС была обследована в периоде обострения. Обнаружили повышение уровня как лимфоидных (CXCL12/SDF-1, CXCL13/BLC, CCL19/MIP-3 β /ELC и CCL21/SLC), так и провоспалительных (CCL2/MCP-1, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 и CXCL11/I-TAC) ХК относительно показателей в группе здоровых лиц. Наибольшие концентрации ХК отмечены в периоде обострения РППС, но различия между РППС в стабильной фазе и ВППС не выявлены.

Изучая экспрессию ХК и их рецепторов в ЭК постмортальных образцов мозга паци-

ентов с РС, Subileau E. и соавторы [18] обнаружили 4 ХК – CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL8/IL-8 и CXCL10/IP-10. ЭК мозга человека в очагах РС экспрессировали также рецепторы CXCR1 (для CXCL8/IL-8) и CXCR3 (для CXCL10/IP-10), причем экспрессия CXCR3 была редуцирована в неактивных бляшках РС. Полагают, что экспрессия ХК в эндотелии сосудов мозга вносит существенный вклад в локальный воспалительный ответ при РС [18].

Большинство исследований последних лет было направлено на выяснение роли конкретных хемокинов в рекрутировании клеток системного иммунитета из периферии в мозг пациентов с РС.

Хемоаттрактанты клеток врожденного иммунитета

В любом воспалительном и иммунном ответе существенную роль играют моноциты/макрофаги (Мо/Мф), обладающие способностью к фагоцитозу, представлению антигена Т-лимфоцитам и продукции большого спектра цитокинов и ХК. Известны классический (провоспалительный) и альтернативный (антивоспалительный) варианты активации Мф, которые *in vitro* индуцируются под влиянием IFN- γ и IL-4 соответственно. Мф, активированные по первому типу, обозначают как М1, по второму – как М2. М1 и М2 различаются между собой по уровню экспрессии поверхностных маркеров и спектру секретируемых цитокинов и ХК. В частности, М1 секретируют ХК CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 и CCL3/MIP-1 α , тогда как М2 – CCL17/TARC (thymus and activation regulated chemokine), CCL18/MIP-4 и CCL22/MDC (macrophage-derived chemokine) [3].

При РС М1 и М2 могут оказывать различное влияние на воспалительный процесс в ЦНС и состояние нейронов. Так, М1 способствуют повреждению нейронов, а М2 – нейропротекции и репарации [25]. Имея ввиду важную роль в патогенезе РС инфильтрации мозга иммунными клетками, в том числе Мо/Мф, авторы [25] изучили в тесте *in vitro* способность неактивированных (М0) и активированных М1 и М2 к миграции под действием ХК CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10 и CXCL12/SDF-1. Оказалось, что М2 мигрируют на гораздо большее расстояние по направлению ко всем перечисленным ХК, чем М0 или М1, хотя различий экспрессии этими клетками рецепторов ХК не выявлено.

Хемотаксис Мо/Мф в локус воспаления обеспечивает прежде всего CCL2/MCP-1 в паре со своим рецептором CCR2 на клетках-мишенях [3]. Большое число наблюдений свидетельствует об участии этой пары молекул в патогенезе повреждения ЦНС при черепномозговой травме, ишемии мозга или РС [7]. Однако, несмотря на избыток CCL2 в очагах РС, постоянно отмечают низкий уровень CCL2 в ЦСЖ пациентов с РС и другими хроническими воспалительными заболеваниями ЦНС [26]. Авторы [26] предположили, что уровень CCL2 снижается при пересечении CCR2⁺ клетками ГЭБ, и проверили эту гипотезу в модели ГЭБ *in vitro*. Действительно, оказалось, что CCR2⁺ Мо и Т-клетки селективно мигрируют через ГЭБ *in vitro*, при этом CCL2 аккумулирует на стороне ткани. Кроме того, в ходе трансмиграции в ответ на CCL2 (но не другие ХК) снижается плотность CCR2 на поверхности мигрирующих клеток, что может объяснить нечастое выявление CCR2⁺ клеток в бляшках РС [26]. Известно, что очаги РС в сером веществе мозга (GML) отличаются слабой инфильтрацией лейкоцитами по сравнению с очагами в белом веществе (WML). С целью выявления причин этих различий Prins M. и соавторы [27] изучили экспрессию CCL2 и CCR2 в GML и WML в постмортальных образцах гиппокампа пациентов с РС. Установлен более высокий уровень мРНК CCL2 и CCR2 в гиппокампе пациентов по сравнению с контрольными образцами. Только в активных WML иммунохимическим методом выявлен CCL2 в астроцитах. Повышенная экспрессия CCR2 отмечена в Мо/Мф или амeboидной (фагоцитирующей) микроглии активных WML и, в меньшей степени, рамифицированной (покоящейся) микроглии GML. Кроме того, наблюдали повышенную продукцию CCL2 астроцитами из WML (но не GML) при их стимуляции *in vitro*. По-видимому, экспрессия ХК CCL2 характерна только для WML, тогда как уровень его рецептора CCR2 в разной степени повышен в WML и GML. Отсутствие CCL2 в GML может объяснить недостаток инфильтрации этих очагов иммунными клетками из периферии, а различия экспрессии CCL2 и CCR2 в целом, вероятно, вносят свой вклад в особенности формирования очагов РС в белом и сером веществе мозга [27].

Важно, что СС и СХС ХК могут в синергизме взаимодействовать между собой в хемотаксисе Мо/Мф. Установлено, к примеру, что

миграция Мо по направлению к субоптимальным концентрациям CCL2/MCP-1 или CCL7/MCP-3 может значительно усиливаться под влиянием CXCL12/SDF-1 и CXCL8/IL-8 при условии экспрессии Мо их рецепторов CXCR4 и CXCR2 [28].

Неоднократно отмечена важная роль гомеостатического ХК CXCL12/SDF-1 в поддержании гомеостаза и иммунном надзоре мозга, содействии коммуникации клеток ЦНС и дифференцировке ОД [5, 6, 9, 17]. Уникальна регуляция синтеза этого ХК, который способен повышать уровень собственной экспрессии через связывание своего «рецептора-мусорщика» (SR) CXCR7/ACKR3 на клетках-продуцентах [6]. В последние годы накоплены факты, убедительно свидетельствующие об участии CXCL12/SDF-1 в патофизиологии РС, в первую очередь за счет усиления инфильтрации очагов воспаления Мо/Мф и лимфоцитами [29]. Как уже упоминалось, взаимосвязь Мо с ЭК микрососудов усиливается под воздействием CXCL12/SDF-1, что способствует трансмиграции Т- и В-лимфоцитов через ГЭБ в модели *in vitro* [17].

Установлено повышение уровня этого ХК в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов с РС [24]. Изучая экспрессию CXCL12/SDF-1 и его рецептора CXCR4 в микрососудах мозга пациентов с РС (по сравнению с контрольными образцами) McCandless E. и соавторы [30] в активных очагах РС обнаружили перераспределение CXCL12/SDF-1 в направлении к просвету сосудов одновременно с активацией CXCR4 на инфильтрирующих лейкоцитах. Выявлена позитивная корреляция между перераспределением CXCL12/SDF-1, инфильтрацией лейкоцитов и тяжестью гистологических изменений в ЦНС пациентов с РС. В норме CXCL12/SDF-1 в микрососудах ГЭБ экспрессирован базолатерально, задерживая CXCR4⁺ клетки в периваскулярном пространстве и препятствуя их выходу в паренхиму мозга. При РС перераспределение CXCL12/SDF-1, по-видимому, облегчает выход CXCR4⁺ мононуклеаров из периваскулярного пространства, способствуя прогрессированию болезни [30]. Moll N. с соавторами [31] сравнили инфильтрацию лейкоцитами и экспрессию CXCR4 и CXCL12 в трех различных зонах белого вещества мозга 5 пациентов с ВППС, представленных в картине МРТ: нормального (normal-appearing) белого вещества (NAWM), с изменениями толь-

ко в режиме T2 (T2) или в режимах T2 и T1 с отклонением отношения переноса намагниченности (T2/T1/MTR). Хроническими активными или неактивными очагами демиелинизации были 8 из 10 зон T2/T1/MTR против 2 из 10 зон T2. В зонах T2 с очагами демиелинизации и в NAWM выявлено эквивалентное количество лейкоцитов, но число T-клеток было значительно повышено в зонах T2/T1/MTR по сравнению с зонами T2 и NAWM. Экспрессия CXCR4 была обнаружена в Мф и реактивной микроглии очагов РС в зонах T2 и T2/T1/MTR, тогда как CXCL12 – в астроцитах и сосудистых элементах очагов РС. Присутствие CXCR4 и CXCL12 в воспалительных элементах очагов РС проливает свет на участие этой пары рецептор-ХК в их образовании [31].

В привлечении в мозг нейтрофилов главную роль играет CXCL8/IL-8, который отмечен выше как один из ключевых факторов контроля гомеостаза мозга и развития его патологии [7]. Продуцируют CXCL8/IL-8, в основном, Мо/Мф и ЭК, в том числе ЭК мозга, что обеспечивает участие этого ХК в регуляции функций ГЭБ [18].

Almasi S. с соавторами [32] изучили экспрессию генов CXCL8/IL-8, CXCR1 и CXCR2 в клетках крови пациентов с РППС в стадии ремиссии (n=49) и 60 здоровых лиц. Оказалось, что средний уровень мРНК CXCL8/IL-8 в клетках крови пациентов более чем втрое снижен относительно контроля, при отсутствии различий в экспрессии генов обоих рецепторов. Кроме того, уровень мРНК CXCR2 находился в обратной корреляции с тяжестью неврологического дефицита по шкале EDSS. Авторы [32] высказывают предположение, что недостаток в крови CXCL8/IL-8 может служить фактором риска развития РС или его обострений. В пилотном исследовании [33] пациенты с первично установленным РС были обследованы на наличие в сыворотке крови и ЦСЖ 6 маркеров воспаления (IL-6, IL-8, IL-10, beta-2-microglobulin /β2-MG/, orosomucoid). Сывороточные концентрации всех 6 факторов не различались в группах пациентов с РС и контрольной, в то время как в ЦСЖ содержание двух маркеров (IL-8 и β2-MG) у пациентов с РС было значительно повышено, при этом их накопление в ЦСЖ отмечено уже при первых клинических симптомах РС. С другой стороны, изучение нами сывороточного уровня ряда цитокинов у детей с РППС в периоде обостре-

ния обнаружило нарастание средних концентраций IL-8 с усугублением тяжести обострения по шкале EDSS. Поскольку обострение РС сопровождалось выявлением в крови и ЦСЖ ДНК герпесвирусов, чаще всего EBV, мы предположили, что накопление в крови цитокинов, в том числе IL-8, отражает системный ответ на реактивацию латентной EBV-инфекции у детей с РС [34]. Изучая условия перехода в РС радиологически или клинически изолированного синдрома (РИС и КИС соответственно), Rossi S. и соавторы [35] определяли уровень IL-8 в ЦСЖ 193 пациентов с РИС, КИС или РППС относительно уровня в контроле (n=76). По истечении 2 лет наблюдения установили, что высокий уровень IL-8 в ЦСЖ ассоциирован с появлением клинических симптомов РС у пациентов с РИС, риском перехода в РС у больных с КИС, высокой активностью болезни при повышенной частоте обострений и коротких промежутках между обострениями у пациентов с РППС. Авторы [35] заключили, что содержание IL-8 в ликворе может служить маркером активного интракратального воспаления на разных стадиях РС.

Инфильтрация нейтрофилов в мозг может происходить под влиянием других CXC ХК, например, CXCL1/MIP-2α и CXCL5/ENA-78. Rumble J. с соавторами [36] описали подъем уровня CXCL5/ENA-78 в плазме пациентов одновременно с образованием активных очагов РС. При этом системная экспрессия CXCL1/MIP-2α, CXCL5/ENA-78 и нейтрофильной эластазы коррелировала с числом очагов РС и неврологической недееспособностью больных. В качестве фактора хемотаксиса и активации нейтрофилов упоминают также CCL4/MIP-1β, который в паре с эотаксином-1/CCL11 выступает как надежный сывороточный маркер различных вариантов течения РС [21] или дифференцировки между ОНМ и РС [37].

Рекрутирование в мозг натуральных киллеров (НК) происходит под контролем фракталкина/CX3CL1, а экспрессия его рецептора CX3CR1 характеризует способность НК к миграции. Изучая роль НК в патогенезе РС Hamann I. et al. (2011) обнаружили прямую корреляцию между частотой в циркуляции CX3CR1⁺НК и активностью болезни [2]. Кроме того, трафик НК может быть направлен к градиенту CXCL12/SDF-1. Serrano-Pertiera E. и соавторы [38] анализировали способность мигрировать *in vitro* по направлению

к CXCL12/SDF-1 лимфоцитов от пациентов с КИС и РППС в периодах ремиссии или обострения по сравнению с клетками здоровых доноров. CD16/56⁺ NK от пациентов с КИС или РППС в ремиссии мигрировали с большей скоростью, чем NK здоровых лиц или пациентов с РППС в периоде обострения.

Хемоаттрактанты клеток адаптивного иммунитета

Известно участие в патогенезе РС функционально различных субпопуляций Т-лимфоцитов: CD4⁺Th1, Th17, Th2, CD8⁺ Т-клеток и индуцибельных Treg [2]. Наиболее изученные субпопуляции Th1 и Th2 характеризуются экспрессией различных хемокиновых рецепторов: CXCR3 и CCR5 (Th1) или CCR3 и CCR4 (Th2). Это свидетельствует о селективной регуляции хемотаксиса Т-клеток этих субпопуляций и используется для их дифференцировки [3]. Основную субпопуляцию Th1 в крови как здоровых лиц, так и пациентов с РС составляют CD4⁺CXCR3⁺Th1, а Th2 – CD4⁺CCR4⁺Th2. При этом у больных РС до лечения число (%) CD4⁺CXCR3⁺Th1 значительно выше уровня контроля, возвращаясь к нормальному балансу с преобладанием CD4⁺CCR4⁺Th2 после курса терапии IFN-β [39].

Миграцию в ЦНС и активацию Т-клеток регулируют как α-ХК (СХС), так и β-ХК (СС). Важным этапом пересечения Т-клетками ГЭБ является их адгезия к ЭК микрососудов мозга. Изучая этот процесс в системе хемотаксиса *in vitro*, Liu K. с соавторами [40] установили, что адгезия CD4⁺ Т-лимфоцитов к ЭК зависит от состояния (покоящиеся/активированные) тех и других, при этом два β-ХК – CCL2/MCP-1 и CCL3/MIP-1α по-разному влияют на результат. CCL2 стимулирует адгезию активированных CD4⁺ Т-клеток к активированным цитокинами (TNF-α и IFN-γ), но не покоящимся ЭК, тогда как CCL3 усиливает адгезию Т-клеток памяти и к покоящимся, и к активированным ЭК.

Замечено, что рецептор Th1 CXCR3 экспрессируется большинством Т-клеток ЦСЖ пациентов с РС, возможно, являясь главным медиатором трафика Th1 в ЦНС. Это предположение подтверждается усилением экспрессии CXCR3 CD4⁺ Т-клетками крови и накоплением в ЦСЖ пациентов его лигандов CXCL10/IP-10 и CXCL9/MIG в периоде обострения РС, а также обнаружением этих ХК в активных

очагах демиелинизации. Кроме того, успешная терапия препаратом Natalizumab сопровождается значительной редукцией уровня ХК Th1 (CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 и CXCL11/I-TAC) в ЦСЖ пациентов с РС [41]. Совсем недавно Jatzak-Pawlik I. с соавторами [42] изучили в модели хемотаксиса *in vitro* эффект двух ХК – CXCL10/IP-10 и CCL3/MIP-1α на миграцию эффекторных CD4⁺ Т-клеток, выделенных от пациентов с РС. Оба ХК значительно усиливали миграцию CD4⁺ Т-клеток, особенно выделенных от пациентов в периоде обострения РППС, без влияния на экспрессию CXCR3 или CCR1.

Проведенное ранее сравнение уровня трех ХК (CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC и CCL5/RANTES) в ЦСЖ пациентов с РППС в периодах обострения или ремиссии относительно контроля показало, что содержание CXCL10 в обе фазы болезни в среднем вдвое превышает «норму», CCL5 накапливается в ликворе в периоде обострения, а уровень CXCL11 вообще не отличается от контрольного. Результаты демонстрируют вовлечение в патогенез РС двух ХК – CXCL10 и CCL5 (но не CXCL11) и тесную связь CCL5/RANTES с обострением болезни [43]. В одной из последних работ подтверждено, что подъем уровня CCL5 в ЦСЖ ассоциирован только с активной стадией РС, а также с синаптической возбудимостью (но не пластичностью) коры, измеренной методом транскраниальной магнитной стимуляции [44]. Другие авторы ранее сообщили, что сывороточный уровень CCL5/RANTES повышен у пациентов с РППС в стадии обострения или ремиссии и не изменяется после курса терапии метилпреднизолоном [45].

В последние годы особое внимание привлекает фракталкин/СХ3СЛ1, который является важным фактором поддержания гомеостаза ЦНС [5,6], как и патогенеза различных воспалительных и дегенеративных заболеваний мозга [46]. СХ3СЛ1 секретируется, в частности, нейронами и модулирует активацию микроглии благодаря связыванию его рецептора СХ3СР1, экспрессируемого клетками микроглии [46]. Broux V. et al. (2012) обнаружили повышенный уровень фракталкина в ЦСЖ пациентов с РС и его раннее накопление в очагах РС у некоторых пациентов. Кроме того, эти авторы выделили СХ3СР1 как маркер CD4⁺CD28⁻ Т-клеток памяти, секретирующих IFN-γ и проявляющих цитотоксические свойства в ответ на стимуляцию антигенами

миелина. По-видимому, CD4⁺CD28⁻ Т-клетки фенотипа Th1 мигрируют в ответ на градиент фракталкина к очагам воспаления в ЦНС, внося вклад в их развитие по крайней мере у части пациентов с РС [2]. По данным Blauth K. с соавторами [47], уровень CX3CL1 повышен в ЦСЖ пациентов с КИС, а также в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов с РППС. В сравнении со здоровыми лицами у пациентов с РППС среди циркулирующих CD4⁺ Т-лимфоцитов увеличена также доля клеток, экспрессирующих CX3CR1 и молекулу межклеточной адгезии ICAM-1. Накопление этих клеток выявлено и в ЦСЖ пациентов. Показано, что CX3CL1 значительно повышает экспрессию ICAM-1, а также генов IFN- γ и TNF- α , как и секрецию IFN- γ CD4⁺ Т-клетками пациентов с РППС. Авторы [47] полагают, что CX3CL1 рекрутирует CX3CR1⁺ICAM-1⁺CD4⁺ Т-лимфоциты в ЦНС на раннем этапе развития РС.

Хемокиновые рецепторы Th17 полностью не изучены, но наиболее типичным маркером этих клеток считают CCR6 [48]. Установлена роль взаимодействия CCR6-CCL20 в миграции Т-клеток через хороидальное сплетение в иммунном надзоре или при РС. Гомеостатический ХК CCL20/MIP-3 α /LARC причисляют к цитокинам Th17-типа, так как Th17, наряду с ЭК, являются продуцентами этого ХК [2]. Изучая содержание ХК Th17 CCL17 и CCL20 в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов с РППС, авторы [49] нашли более высокий уровень CCL20 в сыворотке пациентов в ремиссии, чем в периоде обострения, при отсутствии CCL17 и CCL20 в ЦСЖ пациентов обеих групп. Jafarzadeh A. и соавторы [50] подтвердили, что циркулирующий уровень CCL20 при РС значительно выше, чем у здоровых лиц, без заметных различий между пациентами с первично или ранее установленным диагнозом, а также пациентами с РППС, ВПРС и ППРС. Значение полиморфизма гена CCL20 выявлено только в группе больных ВПРС: частота полиморфизма rs6749704 в этой группе была вдвое ниже, чем в других группах пациентов, при отсутствии различий уровня ХК. Терапия IFN- β , метилпреднизолоном или их комбинацией не влияла на содержание CCL20 в крови пациентов. Другие исследователи [51] впервые обратили внимание на подъем в циркуляции другого гомеостатического ХК – CCL27/STACK (cutaneous T cell attracting chemokine) наряду с цитокинами Th17 (IL-17, IL-23, IL-22),

выраженный у пациентов с первично установленным диагнозом и острым течением РС. Авторы [51] предположили, что CCL27, ассоциированный с хомингом Т-клеток памяти в очаги воспаления, также вовлечен в ответ Th17-типа при РС. В дополнение, Paterka M. и соавторы [52] методом прижизненной двухфотонной микроскопии обнаружили в ЦНС пациентов с РС CD11c⁺ ДК, преимущественно взаимодействующие с Th17. Аккумуляция в ЦНС CD11c⁺ ДК была ассоциирована с экспрессией IL-17 Т-клетками. Эти ДК были организованы в периваскулярные кластеры, окруженные Т-лимфоцитами, и экспрессировали провоспалительные ХК CCL5/RANTES, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10. Авторы [52] предполагают, что CD11c⁺ ДК выполняют роль «привратника» (gatekeeper), привлекая с помощью продуцируемых ими ХК патогенные Т-клетки в ЦНС больных РС.

В контексте РС Th2 приписывают в основном противовоспалительные, нейропротективные функции [2]. Однако значительное накопление Th2 в циркуляции может отражать неадекватный иммунный ответ на сопутствующую герпесвирусную инфекцию, неблагоприятно влияя на течение основного иммунопатологического процесса [1, 34]. Хемоаттрактантами для Th2 могут быть СС ХК – CCL1/I-309/TCA-3, CCL11/Eotaxin-1, CCL17/TARC, CCL22/MDC, CCL24/Eotaxin-2 и CCL26/Eotaxin-3, являющиеся лигандами рецепторов Th2 CCR8, CCR3 и CCR4 [3]. Из них CCL1, CCL11 и CCL22 уже рассматриваются как предполагаемые факторы патогенеза РС [12, 13, 14, 21, 53, 54]. Известно, что у пациентов с РС повышено содержание CCL11 в крови и ЦСЖ [12]. Но оба ХК – CCL1 и CCL11 привлекли внимание исследователей скорее не как аттрактанты для Th2, а как эффективные модуляторы взаимодействия между резидентными клетками ЦНС. Микроглия оснащена CCR3 и CCR8 (рецепторами CCL11 и CCL1 соответственно), и оба ХК могут индуцировать ее активацию, способствуя повреждению нейронов и развитию нейродегенерации при РС [12, 13]. Представляет интерес, что сами нейроны продуцируют CCL11 в ответ на цитокины Th2 или аутоантиген CRYAB [11, 14].

Сообщают об уникальных различиях содержания гомеостатического ХК CCL22/MDC в ЦСЖ и крови мужчин и женщин с РС [53, 54]. У пациентов с РС Galimberti D. и соавторы не

обнаружили отклонений среднего интраклеточного уровня CCL22 от контроля или его различий в зависимости от типа течения РС. Однако разделение больных по полу выявило, что у женщин с РС содержание CCL22 в ЦСЖ значительно выше, чем у пациентов-мужчин или здоровых женщин [53]. Напротив, средний сывороточный уровень CCL22 у женщин (но не у мужчин) с первично установленным диагнозом РС оказался существенно сниженным относительно контроля, заметно возрастая после курса терапии IFN- β или его комбинацией с метилпреднизолоном [54]. По-видимому, редукция уровня CCL22 в циркуляции и накопление его в ЦСЖ играют особую роль в патогенезе РС у женщин [53, 54].

Менее всего изучены ХК, определяющие миграцию Treg в ЦНС при РС. Важную закономерность установили Schneider-Hohendorf T. и соавторы [55], изучившие в тесте *in vitro* миграционную активность CD4⁺FoxP3⁺Treg, выделенных от здоровых доноров или пациентов с РС. Оказалось, что в норме Treg обладают повышенной активностью в преодолении слоя первичного эндотелия мозга по сравнению с Т-клетками других субпопуляций, что связывают с их участием в иммунном надзоре паренхимы мозга. Однако Treg, выделенные от пациентов с РРРС в периоде ремиссии, проявляют сниженную скорость миграции, чем может быть обусловлен дефицит этих клеток в ЦНС при интактном ГЭБ – в ранней фазе развития очагов РС или в периоде ремиссии РРРС [55]. В исследовании Correale J. и Villa A. (2010), приведенном в обзоре [2], установлено, что CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg, подавляющие функции аутореактивных CD4⁺ Т-клеток пациентов с РС, экспрессируют CCR7, что предполагает участие гомеостатических ХК CCL19/ELC и CCL21/SLC в регуляции трафика этих клеток [3].

Результаты многолетних экспериментов группы авторов свидетельствуют о том, что по крайней мере два ХК – CXCL12/SDF-1 и CXCL11/I-TAC могут функционировать как негативные регуляторы воспаления в ЦНС, изменяя фенотип Т-клеток в сторону Treg [56]. Установлено, что CXCL12 через свой рецептор CXCR4 на Th1, способен перенаправлять их поляризацию в CD4⁺CD25⁻Foxp3⁻IL10^{high} антиген-специфичные Treg (Tr1), а CXCL11 не только поляризует наивные CD4⁺ Т-клетки в Tr1, но и реполяризует CXCR3⁺CD4⁺Th1

в Tr1. Важно, что действуя через один и тот же рецептор CXCR3 на Т-клетках, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 индуцируют эффекторные Th1/Th17 клетки, усиливающие воспаление в мышечной модели РС, тогда как CXCL11, активируя другой сигнальный каскад, вызывает развитие Tr1, ограничивающих воспаление [56].

Растущий интерес к роли В-лимфоцитов в патогенезе РС явился толчком к изучению факторов их трафика в ЦНС, прежде всего, главного медиатора активации и миграции В-клеток ХК CXCL13/BLC [2, 22, 24]. Гомеостатический ХК CXCL13 конститутивно экспрессируется в лимфоидных органах, контролируя миграцию CXCR5⁺ В-лимфоцитов в лимфоидные фолликулы [3]. Изучив сывороточный уровень CXCL13 у 74 пациентов с обострением РС, Festa E. с соавторами сообщили, что концентрации ХК существенно выше у больных, ни разу за 2 года наблюдения не имевших ремиссии по результатам МРТ, по сравнению с имевшими полную или частичную ремиссию [57]. Авторы [57] заключили, что подъем уровня CXCL13 в крови при РС ассоциирован с активным нейрорепаративным процессом. Однако сообщают также об отсутствии отклонений сывороточного уровня CXCL13 у пациентов с РРРС в периодах обострения или ремиссии от показателей в группе контроля (другие неврологические заболевания) [49]. Позднее, в поисках биомаркеров дифференцировки между ОНМ и РС, Alvares E. с соавторами установили, что сывороточный уровень CXCL13 повышен у пациентов с ОНМ, но не РС [58].

Более однозначные результаты были получены при оценке содержания CXCL13 в ЦСЖ. У пациентов с РРРС уровень ХК в ЦСЖ повышен относительно контроля в периодах как обострения, так и ремиссии [49]. По данным Ragheb S. с соавторами [59], рост уровня CXCL13 в ликворе характеризует период обострения у пациентов с РРРС или ВПРС, в корреляции с ростом индекса (ЦСЖ/кровь) IgG. Сравнив содержание CXCL13 в ликворе пациентов с РС, нейроборрелиозом Лайма и другими воспалительными заболеваниями ЦНС, Kowarik M. и соавторы [60] обобщили, что подъем уровня ХК в ЦСЖ характерен для любого воспалительного процесса в ЦНС и коррелирует с подъемом числа В-клеток и плазмобластов, а также с интраклеточной продукцией Ig. К сходному выводу приш-

ли и другие авторы [22, 58]. Однако Zhong X. с соавторами обнаружили значительно более высокий уровень CXCL13 в ЦСЖ пациентов с ОНМ, чем с РС, при этом выявлена прямая корреляция показателя с активностью ОНМ по частоте обострений и тяжести болезни по шкале EDSS [61]. В одной из последних работ Kothur K. и соавторы [62] показали связь между уровнем ХК и наличием антител (АТ) к MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein). Сравнив содержание 34 цитокинов/ХК в ЦСЖ детей с острым демиелинизирующим энцефаломиелитом или поперечным миелитом, имеющих в сыворотке MOG-АТ (n=10) и не имеющих MOG-АТ (n=9), авторы [62] обнаружили, что у пациентов первой группы уровни факторов активации В-лимфоцитов, в частности, ХК CXCL13 и CCL19/MIP-3 β /ELC в ЦСЖ значительно выше, чем у пациентов второй группы. Кроме того, пациенты с наличием MOG-АТ в ликворе имели в нем и более высокие концентрации CXCL13, CXCL12, CCL19, IL-17A и G-CSF. Авторы [62] заключают, что пациенты с АТ против MOG имеют более выраженный воспалительный ответ в ЦНС с преобладанием цитокинов, ассоциированных с В-клетками и Th17.

В ряде работ прослежен интратекальный уровень CXCL13 в разные стадии развития РС начиная с КИС. Sellebjerg F. и соавторы [63] установили, что концентрации в ЦСЖ пациентов с КИС, РППС, ВППС и ПППС значительно превышают уровень контроля (невоспалительные заболевания ЦНС), коррелируя у пациентов с КИС и РППС с активностью болезни. Выявлена прямая взаимосвязь подъема CXCL13 с низкой экспрессией в ЦСЖ мРНК иммунорегуляторных цитокинов IL-10 и TGF- β , но не с экспрессией факторов, связанных с Th1 или Th17. Далее та же группа исследователей к вышеперечисленным группам пациентов добавила контроль в виде вирусных или бактериальных инфекций ЦНС [64]. Оказалось, что пациенты с инфекциями ЦНС имели максимально высокий уровень CXCL13 в ЦСЖ, превышающий показатели в основных группах. Однако подъем ХК выделял также случаи конверсии КИС в РППС, а также коррелировал с частотой обострений, неврологическим статусом больных по шкале EDSS, числом очагов РС в МРТ и наличием в ЦСЖ олигоклональных цепей Ig. Авторы считают полезным определение CXCL13 в ликворе пациентов для

прогноза конверсии КИС в РС и дальнейшего течения РС [64]. Сходные результаты получили и другие группы исследователей. Изучая уровень CXCL13 в ЦСЖ пациентов с КИС, Brettschneider J. с соавторами [65] по результатам двухлетнего наблюдения разделили их на две группы – с конверсией КИС в РППС (n=45) и без конверсии (n=46). Выяснилось, что содержание CXCL13 в ЦСЖ пациентов первой группы значительно выше, чем второй, коррелируя с изменениями в МРТ, а также с числом лейкоцитов, величиной индекса IgG, наличием олигоклональных цепей Ig и антител против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы в ЦСЖ. По данным авторов [65], подъем уровня CXCL13 в ЦСЖ может быть надежным критерием прогноза перехода КИС в РС, а сам ХК является важным медиатором воспаления в ЦНС, ассоциированного с полиспецифическим интратекальным В-клеточным ответом. Еще одно подтверждение эти выводы получили в недавней работе с обследованием 110 пациентов с КИС, в которой авторы установили, что концентрация CXCL13 в ликворе более 15 пг/мл имеет хорошую прогностическую ценность и специфичность для диагноза «РС» с обострением в течение 1 года от начала наблюдения [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кроме хемоаттрактантных свойств, ХК обладают способностью поддерживать гомеостаз нормальной ЦНС и являются медиаторами взаимодействия между резидентными клетками мозга [4, 5, 6]. Клетки мозга, включая эндотелий ГЭБ, в норме экспрессируют не только гомеостатические, но и некоторые провоспалительные (CCL2/MCP-1 и CXCL8/IL-8) ХК [7, 18]. В условиях воспаления и демиелинизации, характерных для РС, клетки глии и сами клетки-мишени – олигодендроциты и нейроны способны модулировать процесс, секретировав ряд ХК и привлекая в очаг воспаления иммунные клетки из циркуляции [2, 8, 11, 12, 13, 14, 15].

Сообщают о повышении уровня ряда ХК в крови и/или ЦСЖ пациентов с РС в ассоциации с клиническими характеристиками процесса [20-24]. Детально изучена роль ХК CCL2/MCP-1 [26, 27] и CXCL12/SDF-1 [29-31] в инфильтрации мозга пациентов с РС моноцитами/макрофагами. Важно, что разные ХК

(например, CCL2 и CXCL12 или CXCL8) могут проявлять синергизм в усилении миграции Мо [28]. Главный хемоаттрактант нейтрофилов CXCL8/IL-8 в контексте РС интересен также своим участием в регуляции функции ГЭБ [18]. Выявленный у пациентов с РС недостаток экспрессии этого ХК лейкоцитами крови, возможно, служит фактором риска развития РС или его обострений [32]. С другой стороны, обнаружено значительное повышение сывороточного уровня CXCL8 в корреляции с тяжестью обострения РППС у детей [34]. Показано, что накопление CXCL8 в ликворе может служить маркером активного интратекального воспаления на разных стадиях РС [33, 35]. Миграция нейтрофилов в ЦНС при РС может происходить также под влиянием CXCL1/MIP-2 α , CXCL5/ENA-78 и CCL4/MIP-1 β [36, 37].

Инфильтрация мозга Т-клетками значительно усиливается под действием ХК CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES и CXCL10/IP-10 [19, 40]. Привлечение в ЦНС Th1 обусловлено повышенной экспрессией ими рецептора CXCR3 и присутствием его лигандов CXCL10/IP-10 и CXCL9/MIG в ЦСЖ и активных бляшках РС [41, 42]. Отмечают также подъем уровня CCL5/RANTES в ЦСЖ пациентов, чаще в ассоциации с обострением РС [43-45]. Кроме того, выделяют CX3CL1/фракталкин как возможный медиатор миграции Th1 в очаги РС на ранних стадиях развития болезни [2, 47]. С рекрутированием в ЦНС Th17 при РС связывают ХК CCL20/MIP-3 α /LARC [49, 50], а также CCL27/СТАСК [51]. Изучается роль в патогенезе РС хемоаттрактантов Th2 CCL1/I-309/TCA-3, CCL11/эотаксин-1 и CCL22/MDC [12, 13, 14, 21, 53, 54]. В экспериментальной модели РС установлено, что ХК CXCL12/SDF-1 и CXCL11/I-TAC способны модулировать фенотип Т-клеток в Treg [56]. Большое число работ посвящено изучению главного активатора В-лимфоцитов CXCL13/BLC [22, 24, 49, 57-62]. Подъем уровня этого ХК в ЦСЖ не специфичен для РС, но может служить надежным маркером инверсии КИС в РС [63-66].

В целом, уже имеющиеся фактические данные свидетельствуют о важном месте ХК в общем ответе системы цитокинов при РС, обусловленном их способностью не только привлекать в мозг иммунные клетки из периферии, но и модулировать функции резидентных клеток мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Суворцева А. В., Скрипченко Е. Ю. Герпесвирусы и рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2016, 9, 125-135. [Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Surovzeva A. V., Skripchenko E. Y. Herpes viruses and multiple sclerosis. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova 2016, 9, 125-135].
2. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Суворцева А. В., Скрипченко Е. Ю. Факторы иммунопатогенеза рассеянного склероза. Российский иммунологический журнал 2015, 9(3), 261-282. [Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Surovzeva A. V., Skripchenko E. Y. Immunopathogenesis factors of multiple sclerosis. Russian Journal of Immunology 2015, 9(3), 261-282.]
3. Ярилин А. А. Иммунология: учебник. ГЭОТАР-Медиа, Москва 2010, 752 с. [Yarilin A. A. Immunologia: uchebnik. GEOTAR-Media, Moskva 2010, 752 s.]
4. Bajetto A., Bonavia R., Barbero S., Florio T., Schettini G. Chemokines and their receptors in the central nervous system. Front Neuroendocrinol. 2001, 22(3), 147-184.
5. Réaux-Le Goazigo A., Van Steenwinckel J., Ros-tène W., Mélik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. Prog. Neurobiol. 2013, 104, 67-92.
6. Williams J., Holman D., Klein R. Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers. Front Cell Neurosci. 2014, 28(8), 154.
7. Semple B., Kossmann T., Morganti-Kossmann M. Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2010, 30(3), 459-473.
8. Zeis T., Enz L., Schaeren-Wiemers N. The immunomodulatory oligodendrocyte. Brain Res. 2016, 1641(Pt A), 139-148.
9. Kremer D., Cui Q., Göttle P., Kuhlmann T., Hartung H., Antel J., Küry P. CXCR7 Is Involved in Human Oligodendroglial Precursor Cell Maturation. PLoS One. 2016, 11(1), e0146503.
10. Moore C., Cui Q., Warsi N., Durafourt B., Zorko N., Owen D., Antel J., Bar-Or A. Direct and indirect effects of immune and central nervous system-resident cells on human oligodendrocyte progenitor cell differentiation. J. Immunol. 2015, 194(2), 761-772.
11. Lisak R., Nedelkoska L., Studzinski D., Bealmear B., Xu W., Benjamins J. Cytokines regulate neuronal gene expression: differential effects of Th1, Th2 and monocyte/macrophage cytokines. J. Neuroimmunol. 2011, 238(1-2), 19-33.
12. Parajuli B., Horiuchi H., Mizuno T., Takeuchi H., Suzumura A. CCL11 enhances excitotoxic neuronal death by producing reactive oxygen species in microglia. Glia. 2015, 63(12), 2274-2284.

13. Akimoto N., Ifuku M., Mori Y., Noda M. Effects of chemokine (C-C motif) ligand 1 on microglial function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013, 436(3), 455-461.
14. van Noort J., Bsibsi M., Gerritsen W., van der Valk P., Bajramovic J., Steinman L., Amor S. Alpha-crystallin is a target for adaptive immune responses and a trigger of innate responses in preactive multiple sclerosis lesions. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2010, 69(7), 694-703.
15. Bsibsi M., Peferoen L., Holtman I., Nacken P., Gerritsen W., Witte M., van Horssen J., Eggen B., van der Valk P., Amor S., van Noort J. Demyelination during multiple sclerosis is associated with combined activation of microglia/macrophages by IFN- γ and alpha B-crystallin. *Acta Neuropathol.* 2014, 128(2), 215-229.
16. Holman D., Klein R., Ransohoff R. The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011, 1812(2), 220-230.
17. Man S., Tucky B., Cotleur A., Drazba J., Takeshita Y., Ransohoff R. CXCL12-induced monocyte-endothelial interactions promote lymphocyte transmigration across an in vitro blood-brain barrier. *Sci. Transl. Med.* 2012, 4(119), 119ra14.
18. Subileau E., Rezaie P., Davies H., Colyer F., Greenwood J., Male D., Romero I. Expression of chemokines and their receptors by human brain endothelium: implications for multiple sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009, 68(3), 227-240.
19. Strazielle N., Creidy R., Malcus C., Boucraut J., Ghersi-Egea J. T-lymphocytes traffic into the brain across the blood-CSF barrier: evidence using a reconstituted choroid plexus epithelium. *PLoS One.* 2016, 11(3), e0150945.
20. Comini-Frota E., Teixeira A., Angelo J., Andrade M., Brum D., Kaimen-Maciel D., Foss N., Donadi E. Evaluation of serum levels of chemokines during interferon- β treatment in multiple sclerosis patients: a 1-year, observational cohort study. *CNS Drugs.* 2011, 25(11), 971-981.
21. Tejera-Alhambra M., Casrouge A., de Andrés C., Seyfferth A., Ramos-Medina R., Alonso B., Vega J., Fernández-Paredes L., Albert M., Sánchez-Ramón S. Plasma biomarkers discriminate clinical forms of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2015, 10(6), e0128952.
22. Bielekova B., Komori M., Xu Q., Reich D., Wu T. Cerebrospinal fluid IL-12p40, CXCL13 and IL-8 as a combinatorial biomarker of active intrathecal inflammation. *PLoS One.* 2012, 7(11), e48370.
23. Matsushita T., Tateishi T., Isobe N., Yonekawa T., Yamasaki R., Matsuse D., Murai H., Kira J. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013, 8(4), e61835.
24. Edwards K., Goyal J., Plavina T., Czerkowicz J., Goelz S., Ranger A., Cadavid D., Browning J. Feasibility of the use of combinatorial chemokine arrays to study blood and CSF in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013, 8(11), e81007.
25. Vogel D., Heijnen P., Breur M., de Vries H., Tool A., Amor S., Dijkstra C. Macrophages migrate in an activation-dependent manner to chemokines involved in neuroinflammation. *J. Neuroinflammation* 2014, 11, 23.
26. Mahad D., Callahan M., Williams K., Ubogu E., Kivisäkk P., Tucky B., Kidd G., Kingsbury G., Chang A., Fox R., Mack M., Sniderman M., Ravid R., Staugaitis S., Stins M., Ransohoff R. Modulating CCR2 and CCL2 at the blood-brain barrier: relevance for multiple sclerosis pathogenesis. *Brain* 2006, 129(Pt 1), 212-223.
27. Prins M., Dutta R., Baselmans B., Brevé J., Bol J., Deckard S., van der Valk P., Amor S., Trapp B., de Vries H., Drukarch B., van Dam A. Discrepancy in CCL2 and CCR2 expression in white versus grey matter hippocampal lesions of multiple sclerosis patients. *Acta Neuropathol. Commun.* 2014, 2, 98.
28. Gouwy M., Struyf S., Noppen S., Schutyser E., Springael J., Parmentier M., Proost P., Van Damme J. Synergy between coproduced CC and CXC chemokines in monocyte chemotaxis through receptor-mediated events. *Mol. Pharmacol.* 2008, 74(2), 485-495.
29. Khorramdelazad H., Bagheri V., Hassanshahi G., Zeinali M., Vakilian A. New insights into the role of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) in the pathophysiology of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2016, 290, 70-75.
30. McCandless E., Piccio L., Woerner B., Schmidt R., Rubin J., Cross A., Klein R. Pathological expression of CXCL12 at the blood-brain barrier correlates with severity of multiple sclerosis. *Am. J. Pathol.* 2008, 172(3), 799-808.
31. Moll N., Cossoy M., Fisher E., Staugaitis S., Tucky B., Rietsch A., Chang A., Fox R., Trapp B., Ransohoff R. Imaging correlates of leukocyte accumulation and CXCR4/CXCL12 in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009, 66(1), 44-53.
32. Almasi S., Aliparasti M., Farhoudi M., Babaloo Z., Baradaran B., Zamani F., Sadeghi-Bazargani H., Mostafaei S., Hokmabadi E. Quantitative evaluation of CXCL8 and its receptors (CXCR1 and CXCR2) gene expression in Iranian patients with multiple sclerosis. *Immunol. Invest.* 2013, 42(8), 737-748.
33. Matejčíková Z., Mareš J., Přikrylová Vranová H., Klosová J., Sládková V., Doláková J., Zapletalová J., Kaňovský P. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J. Neural. Transm. (Vienna)* 2015, 122(2), 273-277.
34. Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Иванова Г. П., Суровцева А. В., Монахова Н. Е. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей. *Инфекция и иммунитет* 2015, 5(4), 349-358. [Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Surovtseva A. V., Monakhova N. E. Cytokines and herpesviruses in children with multiple sclerosis. *Infektsiya i immunitet* 2015, 5(4), 349-358.]

35. Rossi S., Motta C., Studer V., Macchiarulo G., Germani G., Finardi A., Furlan R., Martino G., Centonze D. Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS. *Mult. Scler.* 2015, 21(11), 1443-1452.
36. Rumble J., Huber A., Krishnamoorthy G., Srinivasan A., Giles D., Zhang X., Wang L., Segal B. Neutrophil-related factors as biomarkers in EAE and MS. *J. Exp. Med.* 2015, 212(1), 23-35.
37. Michael B., Elson L., Griffiths M., Faragher B., Borrow R., Solomon T., Jacob A. Post-acute serum eosinophil and neutrophil-associated cytokine/chemokine profile can distinguish between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis; and identifies potential pathophysiological mechanisms – a pilot study. *Cytokine* 2013, 64(1), 90-96.
38. Serrano-Pertierra E., Blanco-Gelaz M., Oliva-Nacarino P., Martínez-Cambor P., Villafani J., López-Larrea C., Cernuda-Morollón E. Increased natural killer cell chemotaxis to CXCL12 in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2015, 282, 39-44.
39. Andalib A., Doulabi H., Najafi M., Tazhibi M., Rezaie A. Expression of chemokine receptors on Th1/Th2 CD4⁺ lymphocytes in patients with multiple sclerosis. *Iran. J. Immunol.* 2011, 8(1), 1-10.
40. Liu K., Dorovini-Zis K. Differential regulation of CD4⁺ T cell adhesion to cerebral microvascular endothelium by the β -chemokines CCL2 and CCL3. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13(12), 16119-16140.
41. Mazzi V. Cytokines and chemokines in multiple sclerosis. *Clin. Ter.* 2015, 166(1), e62-66.
42. Jatzczak-Pawlik I., Książek-Winiarek D., Wojkowska D., Józwiak K., Jastrzębski K., Pietruczuk M., Głąbiński A. The impact of multiple sclerosis relapse treatment on migration of effector T cells. Preliminary study. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2016, 50(3), 155-162.
43. Szczuciński A., Losy J. CCL5, CXCL10 and CXCL11 chemokines in patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 2011, 18(1), 67-72.
44. Mori F., Nisticò R., Nicoletti C., Zagaglia S., Mandolese G., Piccinin S., Martino G., Finardi A., Rossini P., Marfia G., Furlan R., Centonze D. RANTES correlates with inflammatory activity and synaptic excitability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2016, 22(11), 1405-1412.
45. Rentzos M., Nikolaou C., Rombos A., Evangelopoulos M., Dimitrakopoulos A., Kararizou E., Koutsis G., Zoga M., Tsoutsou A., Sfingos K. Circulating interleukin-15 and RANTES chemokine in MS patients: effect of treatment with methylprednisolone in patients with relapse. *Neurol. Res.* 2010, 32(7), 684-689.
46. Chen P., Zhao W., Guo Y., Xu J., Yin M. CX3CL1/CX3CR1 in Alzheimer's Disease: A Target for Neuroprotection. *Biomed. Res. Int.* 2016, 2016, 8090918.
47. Blauth K., Zhang X., Chopra M., Rogan S., Markovic-Plese S. The role of fractalkine (CX3CL1) in regulation of CD4(+) cell migration to the central nervous system in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* 2015, 157(2), 121-132.
48. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., Parente E., Fili L., Ferri S., Frosali F., Giudici F., Romagnani P., Parronchi P., Tonelli F., Maggi E., Romagnani S. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.* 2007, 204(8), 1849-61.
49. Kalinowska-Lyszczarz A., Szczuciński A., Pawlak M., Losy J. Clinical study on CXCL13, CCL17, CCL20 and IL-17 as immune cell migration navigators in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.* 2011, 300(1-2), 81-85.
50. Jafarzadeh A., Bagherzadeh S., Ebrahimi H., Hajghani H., Bazrafshani M., Khosravimashizi A., Nemati M., Gadari F., Sabahi A., Iranmanesh F., Mohammadi M., Daneshvar H. Higher circulating levels of chemokine CCL20 in patients with multiple sclerosis: evaluation of the influences of chemokine gene polymorphism, gender, treatment and disease pattern. *J. Mol. Neurosci.* 2014, 53(3), 500-505.
51. Khaiboullina S., Gumerova A., Khafizova I., Martynova E., Lombardi V., Bellusci S., Rizvanov A. CCL27: Novel Cytokine with Potential Role in Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Biomed. Res. Int.* 2015, 2015, 189638.
52. Paterka M., Siffrin V., Voss J., Werr J., Hoppmann N., Gollan R., Belikan P., Bruttger J., Birkenstock J., Jung S., Esplugues E., Yogev N., Flavell R., Bopp T., Zipp F. Gatekeeper role of brain antigen-presenting CD11c⁺ cells in neuroinflammation. *EMBO J.* 2016, 35(1), 89-101.
53. Galimberti D., Fenoglio C., Comi C., Scalabrini D., De Riz M., Leone M., Venturelli E., Cortini F., Piola M., Monaco F., Bresolin N., Scarpini E. MDC/CCL22 intrathecal levels in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008, 14(4), 547-549.
54. Jafarzadeh A., Ebrahimi H., Bagherzadeh S., Zarkesh F., Iranmanesh F., Najafzadeh A., Khosravimashizi A., Nemati M., Sabahi A., Hajghani H., Daneshvar H., Mohammadi M. Lower serum levels of Th2-related chemokine CCL22 in women patients with multiple sclerosis: a comparison between patients and healthy women. *Inflammation* 2014, 37(2), 604-610.
55. Schneider-Hohendorf T., Stenner M., Weidenfeller C., Zozulya A., Simon O., Schwab N., Wiendl H. Regulatory T cells exhibit enhanced migratory characteristics, a feature impaired in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Immunol.* 2010, 40(12), 3581-3590.
56. Karin N., Wildbaum G., Thelen M. Biased signaling pathways via CXCR3 control the development and function of CD4⁺ T cell subsets. *J. Leukoc. Biol.* 2016, 99(6), 857-862.
57. Festa E., Hankiewicz K., Kim S., Skurnick J., Wolansky L., Cook S., Cadavid D. Serum levels of CXCL13 are elevated in active multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2009, 15(11), 1271-1279.
58. Alvarez E., Piccio L., Mikesell R., Klawiter E., Parks B., Naismith R., Cross A. CXCL13 is a biomarker of in-

- flammation in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and other neurological conditions. *Mult. Scler.* 2013, 19(9), 1204-1208.
59. Ragheb S., Li Y., Simon K., VanHaerents S., Galimberti D., De Riz M., Fenoglio C., Scarpini E., Lisak R. Multiple sclerosis: BAFF and CXCL13 in cerebrospinal fluid. *Mult. Scler.* 2011, 17(7), 819-829.
60. Kowarik M., Cepok S., Sellner J., Grummel V., Weber M., Korn T., Berthele A., Hemmer B. CXCL13 is the major determinant for B cell recruitment to the CSF during neuroinflammation. *J. Neuroinflammation* 2012, 9, 93.
61. Zhong X., Wang H., Dai Y., Wu A., Bao J., Xu W., Cheng C., Lu Z., Qiu W., Hu X. Cerebrospinal fluid levels of CXCL13 are elevated in neuromyelitis optica. *J. Neuroimmunol.* 2011, 240-241, 104-108.
62. Kothur K., Wienholt L., Tantsis E., Earl J., Bandodkar S., Prelog K., Tea F., Ramanathan S., Brilot F., Dale R. B Cell, Th17, and Neutrophil Related Cerebrospinal Fluid Cytokine/Chemokines Are Elevated in MOG Antibody Associated Demyelination. *PLoS One.* 2016, 11(2), e0149411.
63. Sellebjerg F., Börnsen L., Khademi M., Krakauer M., Olsson T., Frederiksen J., Sörensen P. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS. *Neurology* 2009, 73(23), 2003-2010.
64. Khademi M., Kockum I., Andersson M.L., Iacobaeus E., Brundin L., Sellebjerg F., Hillert J., Piehl F., Olsson T. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult. Scler.* 2011, 17(3), 335-343.
65. Brettschneider J., Czerwoniak A., Senel M., Fang L., Kassubek J., Pinkhardt E., Lauda F., Kapfer T., Jesse S., Lehmsiek V., Ludolph A., Otto M., Tumani H. The chemokine CXCL13 is a prognostic marker in clinically isolated syndrome (CIS). *PLoS One.* 2010, 5(8), e11986.
66. Ferraro D., Galli V., Vitetta F., Simone A., Bedin R., Del Giovane C., Morselli F7., Filippini M., Nichelli P., Sola P. Cerebrospinal fluid CXCL13 in clinically isolated syndrome patients: Association with oligoclonal IgM bands and prediction of Multiple Sclerosis diagnosis. *J. Neuroimmunol.* 2015, 283, 64-69.

CHEMOKINES IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

© 2017 G. F. Zheleznikova, N. V. Skripchenko, L. A. Alekseeva,
E. Y. Skripchenko

*Research Institute of Children Infections of the Federal Medico-Biological
Agency of Russia, Saint-Petersburg, Russia*

Received: 23.11.2016. **Accepted:** 11.05.2017

The review content the publications of the previous 5-7 years mainly from Pubmed devoted to the role of chemokines in the infiltration of innate and adaptive immunity cells into the brain with multiple sclerosis.

Kew words: review, multiple sclerosis, immunity, cytokines, chemokines

Authors:

Zheleznikova G. F. ✉ MD, PhD, Professor, Senior Research Associate of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic of Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation. 197022, Saint-Petersburg, ul. Prof. Popova 9, Research Institute of Children Infections of the Federal Medico-Biological Agency of Russia. Tel. (812)-234-90-06 (office), 89052674132 (mobile). **E-mail:** zheleznikova.galina@gmail.com

Skripchenko N. V., Doctor of Medical Science, Professor, Vice-Director for Scientific Work, Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation;

Alekseyeva L. A., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic of Federal State Budgetary Institution Scientific and Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation;

Skripchenko E. Yu., PhD, Head of Children's Neurologic Department, Federal State Budgetary Institution "Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences", Saint-Petersburg, Russian Federation.