

## ЦИТОКИНЫ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

© 2017 г. Г.Ф. Железникова<sup>1</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Л.А. Алексеева<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Скрипченко<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России;

<sup>3</sup>ФГБУ Институт мозга человека РАН им. Н. П. Бехтеревой,  
Санкт-Петербург, Россия

Поступила: 21.07.2016. Принята: 22.11.2016

В обзоре рассмотрены публикации в основном за последние 5–7 лет, касающиеся продукции цитокинов адаптивного иммунитета в клинике рассеянного склероза. Обсуждается возможное патогенетическое значение цитокинов различных субпопуляций Т-лимфоцитов: Th1, Th17, Th9, Th22, Th2 и Treg.

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, адаптивный иммунитет, цитокины

### ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС), хроническое иммуно-опосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), сопровождается появлением множественных очагов воспаления и демиелинизации в мозге и отличается разнообразием вариантов клинического течения. Наиболее распространенный вариант – ремиттирующе-рецидивирующий РС (РРРС), реже встречаются варианты с прогрессирующим типом течения: вторично прогрессирующий РС

(ВПРС) с обострениями или без обострений и самый неблагоприятный – первично прогрессирующий РС (ППРС) [1]. Общеизвестна аутоиммунная природа РС с образованием аутоантител и Т-клеток, распознающих антигены миелина и другие аутоантигены мозга. Однако широкое распространение получила также гипотеза об участии вирусов группы герпеса, особенно вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), в развитии и поддержании патологического процесса при РС [2].

Роль в патогенезе РС резидентных клеток ЦНС (микроглия, астроциты, олигодендроциты и нейроны), а также клеток иммунной системы, рекрутированных из периферии в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) была освещена нами ранее [3]. Ключевую роль в иммунологических событиях играют цитокины, регулирующие воспалительные реакции и адаптивный иммунный ответ против аутоили чужеродных антигенов. Настоящий обзор посвящен исследованию цитокинов, секретируемых Т-лимфоцитами различных субпопуляций при РС, и поиску их патогенетического значения в условиях данной патологии ЦНС.

Внимание исследователей иммунопатогенеза РС в разной степени привлекают основные известные к настоящему времени субпопуляции Th (Th1, Th2, Th17), некоторые недавно выделенные минорные субпопуляции Th (Th9 и Th22), а также регуляторные

**Адрес:** 197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9. ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, отдел клинической лабораторной диагностики и отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы. Железникова Галина Федоровна. Тел. (812)-234-90-06, 89052674132 (моб.).

**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.**, з.д.н. РФ, 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.

Т-клетки, натуральные и индуцибельные (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg и Tr1) [3].

Принципиальное значение имеют различия эффектов цитокинов разных субпопуляций Т-клеток в отношении клеток ЦНС, в частности, нейронов. Предположив, что экспрессия генов нейронов неодинаково регулируется иммунными клетками разных типов, Lisak R. и соавторы [4] оценили влияние смесей цитокинов Th1, Th2 и моноцитов/макрофагов (Мо/Мф) на раннюю экспрессию генов в культуре нейронов. Обнаружили, что цитокины Th1 и Мо/Мф активируют в нейронах широкий спектр генов цитокинов. В убиквитин-протеасомном пути смеси провоспалительных цитокинов Th1 или Мо/Мф повышали экспрессию генов убиквитина D (Ubd/FAT10), лигазы убиквитина и ряда протеасомных белков. Вероятно, эти ранние события могут в дальнейшем приводить к нейродегенерации, сопровождающей РС [4].

### Цитокины различных субпопуляций Т-клеток

В контексте РС наибольшее внимание исследователей направлено на провоспалительные субпопуляции Т-лимфоцитов. Хотя в последние годы пик интереса сместился к менее изученной субпопуляции Th17, продолжается выяснение механизмов действия Th1, часто в сравнительном с Th17 аспекте [3].

### Цитокины Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ )

Интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), главный медиатор иммунного воспаления и противовирусной иммунной защиты, на пике ответа продуцируется, в основном, CD4<sup>+</sup>Th1 и CD8<sup>+</sup> цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ), хотя в ранней фазе иммуногенеза важным источником этого цитокина служат натуральные киллеры (NK). IFN- $\gamma$  является главным активатором макрофагов (М), индуцируя классический провоспалительный фенотип M1, который характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-23 и участием в иммунном ответе Th1-типа [5]. Еще более 10 лет назад, когда главенствовала концепция ключевой роли миелинспецифических Th1 в патогенезе РС, Moldovan I. с соавторами [6] показали, что мононуклеары периферической крови (МПК) пациентов с РРРС в ответ на стимуляцию *in vitro* основным белком миелина (МВР) продуцируют гораздо больше IFN- $\gamma$ , чем МПК здоровых доноров, причем в значительной корреляции с уровнем недееспособности. Эти данные подтвердили

антигенспецифическую связь между Т-клеточным иммунным ответом на миелин и функциональными нарушениями ЦНС при РС [6].

Frisullo G. с соавторами (2008) сравнили спонтанную продукцию IFN- $\gamma$ , IL-17 и IL-10 МПК пациентов с дебютом РС в виде клинически изолированного синдрома (КИС), РРРС в периоде обострения и ремиссии или ВПРС без обострений. Оказалось, что концентрации IFN- $\gamma$  гораздо выше в периоде обострения, чем ремиссии у пациентов с КИС или РРРС, в то время как данные пациентов с ВПРС не отличаются от контроля (здоровые лица). Авторы полагают, что IFN- $\gamma$  участвует в развитии обострений процесса с начала заболевания и далее, с переходом КИС в РРРС [3]. Позднее отечественные авторы [7] показали, что наибольшие изменения синтеза IFN- $\gamma$  МПК характерны для пациентов с ВП и ПП РС. По сравнению с РРРС в периоде ремиссии и контролем (здоровые доноры) при ВПРС отмечена явная тенденция к усилению как спонтанной, так и стимулированной митогеном (ФГА) продукции IFN- $\gamma$ , а у пациентов с ППРС – напротив, к снижению его спонтанной продукции. В недавнем исследовании Simpson S. с соавторами [8] проведена оценка взаимосвязи между уровнем стимулированной продукции цитокинов IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 и IL-4 МПК *in vitro* и частотой обострений в группе пациентов с РРРС. Анализ данных показал, что повышенная продукция IFN- $\gamma$  ассоциирована с повышенным риском обострений РС, причем эта связь ослабевает под воздействием таких факторов как иммуномодулирующая терапия, летний сезон и высокий уровень витамина D в сыворотке крови [8].

Показана прямая корреляция между сывороточным уровнем IFN- $\gamma$  и активностью болезни по картине МРТ у пациентов в периоде ремиссии РРРС [9]. Сравнив сывороточные уровни цитокинов IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4 и IL-10 у женщин с РРРС после курса терапии IFN- $\beta$  и нелеченных, Trenova A. с соавторами [10] выяснили, что содержание IFN- $\gamma$  у пациентов в ремиссии, не получавших терапию IFN- $\beta$ , превышает уровень контроля (здоровые женщины), а положительный эффект терапии IFN- $\beta$  ассоциирован с меньшим подъемом уровня IFN- $\gamma$  в периоде обострения, в корреляции с меньшей степенью недееспособности. Авторы [10] полагают, что IFN- $\gamma$  может служить важным индикатором интенсивности иммунного ответа при РРРС и потенциальным биомаркером эффекта терапии IFN- $\beta$ . Tang S. и соавторы [11] не

обнаружили отличий экспрессии мРНК IFN- $\gamma$  в МПК и уровня IFN- $\gamma$  в плазме крови пациентов с прогрессирующим течением РС от показателей у здоровых лиц. По нашим наблюдениям, у детей с РС подъем сывороточного уровня IFN- $\gamma$  ассоциирован только с тяжелым обострением РРРС и особенно обострением при прогрессирующем течении РС [12].

IFN- $\gamma$  оказывает широкий спектр биологических эффектов. Провоспалительное действие IFN- $\gamma$  может быть связано и с его способностью стимулировать в клетках человека продукцию IL-1 $\beta$  [13]. Наряду с эффективной защитой от возбудителей инфекции IFN- $\gamma$  осуществляет контроль аутоиммунитета, активируя Treg и усиливая апоптоз эффекторных Т-клеток. Косвенным доказательством протективной роли IFN- $\gamma$  служат данные о том, что генетические дефекты самого IFN- $\gamma$  или его рецепторов сопряжены с развитием аутоиммунных заболеваний, в частности, РС [14]. Этот факт согласуется с концепцией участия в развитии и обострениях РС персистирующей герпесвирусной инфекции [2], контроль которой может быть ослаблен в условиях дефицита IFN- $\gamma$  или дефекта его восприятия клетками-мишенями. В связи с этим IFN- $\gamma$  в принципе может играть двоякую роль в патогенезе РС, усиливая или ослабляя иммунопатологический процесс.

Особое значение имеют эффекты воздействия IFN- $\gamma$  непосредственно на клетки ЦНС. В опытах на культурах астроцитов, клеток астроцитомы и нейрональных клеток человека Hashioka S. с соавторами [15] показали, что астроциты и клетки астроцитомы, несущие IFN- $\gamma$ R и стимулированные IFN- $\gamma$ , но не LPS, TNF- $\alpha$  или IL-1 $\beta$ , приобретают нейротоксичность. Кроме того, авторы [15] на постмортальных образцах мозга обнаружили резкое усиление экспрессии IFN- $\gamma$ R астроцитами в очагах РС. Есть доказательства повреждающего эффекта IFN- $\gamma$  на клетки-предшественники олигодендроцитов (ПОД). Уточняя механизмы этого эффекта, Wang Y. и соавторы [16] установили, что IFN- $\gamma$  индуцирует гибель ПОД в культуре через сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции-1 (STAT-1) и фактор регуляции транскрипции IFN-1 (IRF-1). Авторы [16] идентифицировали также два проапоптотических гена – каспазы-1 и протеинкиназы R, экспрессия которых усиливается под влиянием IFN- $\gamma$  и контролируется IRF-1.

Активированные микроглия и макрофаги играют важную роль в демиелинизации при РС, но факторы, отвечающие за их активацию,

мало изучены. В измененной мозговой ткани пациентов с РС часто обнаруживают аккумуляцию активированными ОД альфа Б кристаллина (HSPB5) – белка, принадлежащего к семейству малых белков теплового шока. Этот белок в нормальной ткани мозга вызывает в окружающей микроглии протективный ответ, обусловленный индукцией противовоспалительного цитокина IL-10. Изучая механизмы демиелинизации при РС, Bsibsi M. и соавторы [17] установили, что IFN- $\gamma$ , источником которого могут быть рекрутированные в ЦНС Т-лимфоциты, вызывает изменение ответа микроглии-макрофагов на HSPB5 с протективного на воспалительный. Так, экспозиция культур микроглии и макрофагов с IFN- $\gamma$  отменяла последующую индукцию IL-10 в ответ на HSPB5, вызывая высвобождение TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$ , ряда хемокинов, реактивных кислородных и азотных радикалов, гуанилатсвязывающих белков и убиквитинподобного протеина FAT10. По мнению авторов, воспалительная демиелинизация при РС селективно ассоциирована с IFN- $\gamma$ , который способен индуцировать мощный воспалительный ответ микроглии на HSPB5, эндогенный агонист TLR2 [17]. Однако Pusik A. и соавторы [18] обнаружили, что IFN- $\gamma$  в малых дозах может стимулировать в дендритных клетках (ДК) высвобождение экзосом, содержащих микро-РНК факторов, способных повышать базальный уровень миелинизации, редуцировать оксидативный стресс и стимулировать ремиелинизацию. Эти экзосомы поглощаются преимущественно ОД, прямо побуждая эти клетки к усилению образования миелина и, возможно, имеют потенциал применения в качестве средств усиления ремиелинизации при РС [18].

Небольшое число сообщений касается другого типичного для Th1 цитокина – IL-2. В поиске новых диагностических критериев дифференцировки между РС и оптиконейромиелитом (ОНМ), имеющим как черты сходства, так и отличия от РС, Wang K. с соавторами [19] обнаружили, что системный ответ цитокинов Th1 и Th2 (но не Th17) более выражен у пациентов с ОНМ, чем с РС. Особенно показательными оказались различия сывороточного уровня IL-2: содержание этого цитокина  $\geq 5$  пг/мл может дифференцировать ОНМ от РС [19]. Известно, что результатом лечения РС препаратом Daclizumab (мАТ к IL-2R $\alpha$ ) является подавление воспалительного процесса в ЦНС одновременно с экспансией *in vivo* иммунорегуляторных CD56<sup>bright</sup> NK. Выясняя механизм этого

феномена, Martin J. и соавторы [20] установили, что терапия Daclizumab приводит к снижению передачи сигнала от IL-2 во всех Т-клетках, в том числе в FoxP3<sup>+</sup> Treg, но не в CD56<sup>bright</sup> NK, пролиферация и цитотоксичность которых заметно возрастает. Активация CD56<sup>bright</sup> NK производилась *in vitro* малыми дозами IL-2, но не IL-15. Таким образом, IL-2 и IL-2R $\alpha$  (CD25) при РС играют важную роль в регуляции функций клеток двух субпопуляций – FoxP3<sup>+</sup>Treg и CD56<sup>bright</sup> NK [20]. В подтверждение, Pandya A. с соавторами (2011) из МПК здоровых доноров, активированных одним только IL-2, выделили новую субпопуляцию NK, экспрессирующих CD56 и продуцирующих одновременно IFN- $\gamma$  и IL-17, которая, как предполагают авторы, участвует в патогенезе РС [3].

Основным источником TNF- $\alpha$  являются клетки врожденного иммунитета, но здесь даны сообщения, связывающие TNF- $\alpha$  с Т-клетками фенотипа Th1. Так, Shi N. и соавторы (2009) показали, что в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных РС, особенно в периоде обострения, доминируют CD4<sup>+</sup>T-лимфоциты, продуцирующие при активации *in vitro* TNF- $\alpha$ , но не IL-2 [3]. Оценивая связь между продукцией активированными *in vitro* МПК больных РС цитокинов Th1-типа (IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ) или Th2-типа (IL-4 и IL-10) и риском развития обострения РС, Simpson S. с соавторами в уже упомянутом исследовании [8] обнаружили сниженный риск обострения у пациентов с высоким уровнем продукции TNF- $\alpha$ , но только среди лиц, несущих полиморфизм единичного нуклеотида rs1800693 локуса рецептора TNF- $\alpha$  (TNFRSF1A). Установлено [21], что этот аллель изменяет реактивность моноцитов, которые более мощно отвечают на TNF- $\alpha$  продукцией хемокина CXCL10. Два эти сообщения в совокупности указывают на возможную протективную роль TNF- $\alpha$  в патогенезе РС. В этом случае TNF- $\alpha$  может функционировать как критический фактор контроля персистирующей ВЭБ-инфекции, реактивация которой обычно сопровождает обострение РС у детей [12].

### Цитокины Th17 (IL-17A, IL-17F)

Семейство IL-17 включает большой набор цитокинов (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F), из которых IL-17A и IL-17F являются основными цитокинами провоспалительной субпопуляции Th17. Кроме IL-17, Th17 продуцируют также TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-21, IL-22, IL-23 и IL-26 [22]. Продуцируя столь большой

набор цитокинов, Th17 выступают как связующее звено между адаптивным и врожденным иммунитетом при развитии воспаления в различных органах и тканях [22]. К тому же в программе дифференцировки Th17 участвует целый ряд цитокинов врожденного иммунитета – TGF- $\beta$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-21 и IL-23. Считают, что среди эффекторных цитокинов Th17 ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЦНС, включая РС, играет IL-17A [23].

Ранее было показано, что под воздействием МВР МПК пациентов с КИС, РРРС или ВПРС без обострений продуцируют *in vitro* не только IFN- $\gamma$ , но и IL-17 (Frisullo G. et al., 2008 [3]). Позднее Huber A. и соавторы [24] установили, что число МВР-реактивных МПК, продуцирующих IL-17 или IFN- $\gamma$ , в одинаковой степени повышено у пациентов с РРРС или ВПРС, но в плазме пациентов с ВПРС обнаружен высокий уровень IL-17-индуцибельных хемокинов, которые активируют и рекрутируют клетки миелоидного ряда [24]. Сао Y. с соавторами выявили важные функциональные различия между CCR6<sup>+</sup> миелинреактивными Т-клетками здоровых лиц и больных РС. Клетки от пациентов с РС проявляли значительно большую способность к продукции IFN- $\gamma$ , IL-17 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), тогда как клетки здоровых доноров секретировали больше IL-10 [25]. Совсем недавно Wing A. и соавторы [26] оценили способность миелинспецифических CD4<sup>+</sup>T-клеток к продукции цитокинов Th1 и Th17, а также их чувствительность к гидрокортизону на ранних стадиях РС. Хотя Т-клетки пациентов в ответ на стимуляцию МВР секретировали в среду большие количества цитокинов обеих субпопуляций, продукция цитокинов Th17 (IL-17, IL-6, IL-22, GM-CSF) оказалась менее чувствительной, чем цитокинов Th1, к ингибирующему влиянию гидрокортизона. Более того, уровни продукции IL-17 и IL-22 находились в прямой, а чувствительность их продукции к гидрокортизону – в обратной корреляции с числом активных очагов поражения мозга [26].

Babaloo Z. с соавторами [27], сравнивая экспрессию мРНК IL-17A и IL-17F в МПК пациентов с РРРС и здоровых доноров, определили 20-кратное усиление экспрессии IL-17A и 33-кратное – IL-17F, оценив эти результаты как первое доказательство роли в иммунопатогенезе РС не только IL-17A, но и IL-17F. С другой стороны, Muls N. и соавторы [28] обнаружили рост экспрессии IL-17A CD3<sup>+</sup>T-клетками

пациентов лишь в периоде обострения КИС или РРРС. Однако позднее Ferreira T. и соавторы [29] показали, что активированные через IL-6R T-клетки пациентов с РРРС даже в периоде ремиссии продуцируют большие количества IL-17, в прямой корреляции с тяжестью болезни по шкале недееспособности EDSS (Expanded Disability Status Scale). В дополнение, активированные IL-6 CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-клетки пациентов становились менее чувствительными к ингибирующему действию гидрокортизона [29]. Важным источником IL-17 при РС могут быть CD8<sup>+</sup> T-лимфоциты [3]. Действительно, в исследовании Tao Y. и соавторов [30] показано, что у пациентов с РРРС до лечения относительное количество CD8<sup>+</sup> T-клеток, продуцирующих IL-17, прямо коррелировало с объемом очагов поражения мозга в картине МРТ. Содержание T-клеток, продуцирующих IL-17A или IL-17F, значительно снижалось у пациентов, получавших в течение 6 месяцев терапию IFN- $\beta$ , параллельно с клиническим улучшением [30].

В ряде исследований проведена оценка содержания в крови цитокинов, относящихся к Th17, во взаимосвязи с клиническим течением РС. Так, Babaloo Z. и соавторы [27], обнаружив в сыворотке пациентов с РРРС повышенные уровни IL-17A и IL-17F, выявили значительную позитивную корреляцию между уровнем IL-17F и числом обострений, однако не нашли достоверных взаимосвязей между содержанием обоих цитокинов и тяжестью РС по шкале EDSS или прогрессией болезни [27]. Сравнивая у пациентов с РС сывороточные уровни трех связанных с Th17 цитокинов (IL-17, IL-23 и IL-26) до и после терапии IFN- $\beta$ , Esendagli G. и соавторы [31] отметили высокий уровень IL-17 у пациентов с прогрессирующим течением РС, а также различия динамики показателей в течение курса терапии IFN- $\beta$ . Если концентрации IL-17 стабильно снижались, то содержание IL-23 и IL-26, напротив, постепенно нарастало в течение 2 лет лечения [31]. Исследуя роль ответа IL-17F в чувствительности пациентов с РРРС к терапии IFN- $\beta$ , Hartung H. с соавторами [32] обнаружили, что все пациенты с содержанием IL-17F более 200 пг/мл имели слабый эффект терапии IFN- $\beta$ , с сохранением признаков активности процесса по клиническим симптомам и картине МРТ [32]. Balasa R. и соавторы [33] описали динамику сывороточных уровней IL-17A и различия ответа на терапию препаратом IFN- $\beta$ -1a (Avonex) в зависимости от стадии РРРС. В группе пациентов, не

получавших Avonex, концентрации IL-17A находились в обратной связи с продолжительностью болезни (и уровнем TGF- $\beta$ ). Пациенты, леченные на ранних стадиях РС (1 год и менее после постановки диагноза), после терапии имели значительно более выраженную редукцию ответа IL-17A, чем пациенты, получившие IFN-терапию позднее. По-видимому, ответ IL-17 играет важную роль в течение первого года развития РРРС, и в этот же период он более чувствителен к модуляции под влиянием IFN- $\beta$  [33].

Zhang X. и соавторы [34] сосредоточили внимание на дебюте РС в форме КИС, считая этот начальный период критическим для выяснения иммунопатогенеза заболевания. Среди всех изученных цитокинов у пациентов с КИС в сыворотке крови и ЦСЖ самым высоким содержанием отличался IL-11, который ранее не связывали с развитием РС. Высокий ответ IL-11 сохранялся и после перехода КИС в РРРС, с превалированием в периодах клинических обострений относительно ремиссий у тех же пациентов. Главным источником IL-11 среди МПК пациентов были CD4<sup>+</sup>T-клетки, и число IL-11<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T-клеток у пациентов с КИС было значительно выше, чем у здоровых лиц. Авторы отнесли IL-11 к цитокинам, стимулирующим Th17-ответ, так как он индуцировал дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup>T-клеток в Th17 и экспансию Th17 клеток памяти. Поскольку известно, что цитокины Th17 (IL-17F, IL-21 и TNF- $\alpha$ ) способны индуцировать из наивных CD4<sup>+</sup>T-клеток IL-11-секретирующие CD4<sup>+</sup>T-клетки, авторы предположили, что взаимодействие между субпопуляциями IL-11<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T-клеток и Th17 играет существенную роль в патогенезе КИС и РРРС [34].

Известны отдельные конкретные механизмы воздействия IL-17 на воспалительные процессы в ЦНС: индукция активации и мобилизации нейтрофилов в очаги воспаления, способность нарушать целостность ГЭБ, активировать астроциты и микроглию [3, 22]. Пока мало изучено непосредственное влияние IL-17 на клетки-мишени иммунопатологического процесса при РС. Среди немногих исследований такого рода Paintlia M. и соавторы изучали прямое воздействие IL-17 и TNF- $\alpha$  на ОД в культуре [35]. Оказалось, что сам по себе IL-17 не влияет на выживаемость ОД, однако в комбинации с TNF- $\alpha$  усиливает индуцированный последним апоптоз ОД. Этот эффект был отнесен к нарушению клеточных механизмов выживаемости: ко-локализации Bid/Bax протеинов на

митохондриальной мембране ОД и усиленному высвобождению фактора апоптоза из митохондрий ОД. В дополнение, воздействие этих цитокинов нарушало мембранный потенциал митохондрий ОД с последующим ростом генерации кислородных активных радикалов. Кроме того, авторы показали, что IL-17 в сочетании с TNF- $\alpha$  вызывает в ОД-подобных клетках остановку клеточного цикла в фазе G1/S, а также подавляет созревание пОД. Таким образом, получено первое доказательство способности IL-17 усугублять вызванную TNF- $\alpha$  потерю ОД при РС [35].

### Цитокины Th9 и Th22 (IL-9, IL-22)

Открытый более двух десятилетий назад, IL-9 первоначально был причислен к цитокинам Th2-типа на основании сходства функций IL-9 и Th2 в защите от паразитарных инфекций, переключении синтеза иммуноглобулинов на IgE, участии в патогенезе астмы [36]. Позднее выяснилось, что источником IL-9 могут быть Т-клетки всех известных субпопуляций, включая Th17, и была показана функциональная связь между IL-9 и Th17 [37, 38]. Несмотря на то, что дискретная субпопуляция Th9, селективно продуцирующая IL-9, была выделена более 10 лет назад, некоторые исследователи все еще относят IL-9 к цитокинам Th2 [39] или Th17 [28, 37].

В последние годы активно изучается участие IL-9 в патогенезе аллергических и аутоиммунных заболеваний человека, в том числе РС [37, 38]. Провоспалительное действие IL-9 доказано в экспериментальной (мышинной) модели РС [37, 38]. Однако среди публикаций 2009–2015 годов нам не встретились клинические исследования с указанием на возможное провоспалительное действие IL-9 в патогенезе РС. Напротив, у пациентов с РС в периоде обострения обнаружено усиление экспрессии Т-лимфоцитами IL-17A, но не IL-9 [28]. Более того, результаты недавнего исследования Ruocco G. с соавторами свидетельствуют скорее о конкурентных взаимоотношениях Th17 и Th9 при РС [40]. Изучая способность ДК пациентов с РС и доноров индуцировать *in vitro* дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup>Т-клеток в Th различного типа, авторы [40] установили, что миелоидные ДК (мДК) здоровых лиц стимулируют дифференцировку Th17, тогда как плазмацитоидные ДК (пДК) индуцируют Tr1, продуцирующие IL-10. Неожиданно оказалось, что пДК пациентов с РС значительно активируют также генерацию Th9, продуцирующих IL-9. Изучение

молекулярных механизмов действия IL-9 на клетки-мишени показало, что этот цитокин усиливает фосфорилирование STAT1 и STAT5, интерферируя с экспрессией IL-17 и IRF-4 в поляризованных Th17. Знаменательно, что содержание IL-9 в ЦСЖ пациентов с РППС находилось в обратной корреляции с тяжестью болезни по индексам активности воспаления, нейродегенерации и нарастания недееспособности. Вдобавок высокие уровни IL-9 были ассоциированы с отсутствием IL-17 в ЦСЖ пациентов с РППС. Эти результаты демонстрируют иммунорегуляторную роль IL-9, ведущую к ослаблению повреждающего действия Th17 при РС [40]. Представляет интерес сообщение о том, что сывороточный уровень IL-9 значительно выше у пациентов с ОНМ, имеющих антитела (АТ) к аквапорины-4 (AQP-4), чем у не имеющих этих АТ [41]. Анти-AQP-4 АТ, способные связываться с астроцитами, экспрессирующими AQP-4, были найдены также у пациентов с оптикоспинальным РС (ОСРС). Изучая взаимосвязь наличия этих АТ с другими иммунологическими показателями у пациентов с ОСРС, Matsushita T. с соавторами (2009) пришли к заключению, что их образование ассоциировано с переключением на Th2-тип иммунного ответа [3]. Сопоставляя эти сведения, можно предположить, что IL-9 при РС функционирует в альянсе с цитокинами Th2, как это установлено при астме и другой иммунопатологии человека [36].

Как и IL-9, IL-22 – член семейства IL-10 – при аутоиммунных заболеваниях человека может играть как патогенную, так и защитную роль. Растущее число клинических наблюдений удостоверяет вовлечение IL-22 в патогенез многих неврологических и аутоиммунных болезней, включая РС [42]. Продуцируют IL-22 не только Th22 и Th17, но и клетки врожденного иммунитета – НКТ,  $\gamma\delta$ Т-клетки и одна из субпопуляций врожденных лимфоидных клеток (ILC22). Биологическая активность IL-22 обусловлена его способностью связываться с гетеродимерным рецептором, состоящим из IL-22R1 и IL-10R2, а включение IL-22 в патологический процесс может быть ассоциировано с Th17, которые также участвуют в его продукции. Вариабельность эффектов IL-22 при разных заболеваниях открывает возможность развития различных терапевтических стратегий в лечении неврологических и аутоиммунных болезней [42].

Изучение роли Th22 и IL-22 в патогенезе РС находится на начальном этапе, и сообщения,

касающиеся продукции IL-22 у пациентов с РС, пока единичны. Так, Xu W. и соавторы установили, что уровень IL-22 в сыворотке пациентов с РС или ОНМ значительно выше, чем у здоровых лиц [43]. Как сказано выше, миелинреактивные CD4<sup>+</sup>Т-лимфоциты пациентов с РС, обследованных на ранней стадии болезни, продуцируют *in vitro* повышенные количества ряда цитокинов Th17, причем только с уровнями продукции IL-17 и IL-22 позитивно коррелирует число активных очагов поражения мозга [26]. В еще одной упомянутой работе [30] авторы обнаружили у пациентов с РППС повышенные пропорции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток, продуцирующих IL-17 или IL-22. При этом число IL-22<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов позитивно коррелировало с объемом очагов демиелинизации в картине МРТ. Эффект терапии IFN-β-1a в течение 6 месяцев ассоциирован с уменьшением пропорций Т-клеток-продуцентов IL-17 или IL-22 в корреляции с ослаблением процесса демиелинизации в ЦНС [30].

### Цитокины Th2 (IL-4, IL-5, IL-13)

Цитокины Th2-типа опосредуют защиту против гельминтов, нейтрализацию токсинов, участвуют в метаболическом гомеостазе, регулируют заживление ран и регенерацию тканей после инфекции или повреждения. Особенно важно их участие в регенерации ЦНС, которая затруднена накоплением вокруг очага повреждения факторов ингибиции роста [44]. Кроме того, они обладают и патогенной активностью, вызывая комплекс воспалительных ответов с участием тучных клеток (ТК), базофилов, эозинофилов, макрофагов (Мф) и ILC 2-го типа, поддерживающих хроническое воспаление при аллергических заболеваниях [39]. В то же время цитокины Th2 за счет антагонизма с Th1 облегчают течение аутоиммунных болезней, индуцированных Th1, в том числе РС [3, 39].

Исследуя действие смесей цитокинов Th1, Мо/Мф и Th2 на раннюю регуляцию генов в нейрональных культурах, Lisak R. и соавторы установили, что цитокины Th2, в отличие от цитокинов Th1 и Мо/Мф, не усиливают экспрессию множества генов, относящихся к системе цитокинов. Вместо этого они уникально регулируют гены, относящиеся к нейроактивным лиганд/рецепторам, а также активируют ген аргиназы 1, снижающей генерацию NO и способствующей росту нервов [4]. В итоге IL-4 и IL-13 (а также IL-10 и TGF-β), модулирующие пластичность и рост нервов, могут

ускорять процесс регенерации в очагах повреждения ЦНС [44].

Главный цитокин Th2 – IL-4, член семейства IL-2, влияет на функциональную активность клеток врожденного иммунитета, обладающих его рецептором, участвует в индукции аллергических IgE-зависимых реакций в коже и слизистых респираторного и пищеварительного трактов. В то же время IL-4 функционирует как антагонист IFN-γ, ингибируя продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов и вызывая их поляризацию в альтернативный фенотип M2 [5], препятствуя развитию и реализации Th1-ответа. Как выяснилось в условиях эксперимента, этот механизм может функционировать и в ткани мозга благодаря тому, что сами нейроны, локализованные на периферии очага повреждения, способны продуцировать IL-4, который переключает фенотип окружающей микроглии (макрофагов мозга) с повреждающего M1 на протективный M2 [45].

Присутствие IL-4 в ЦНС пациентов с РС было установлено еще в начале века, когда Hulshof S. и соавторы исследовали постмортальные образцы мозга пациентов с РС в области очагов демиелинизации [46]. Наибольшая экспрессия IL-4 была обнаружена на реактивных фибриллярных астроцитах гипоклеточной области хронических активных и неактивных очагов РС. Установлено также наличие IL-4R на периваскулярных и паренхимальных макрофагах и на реактивных астроцитах в активных и хронических очагах РС [46]. Однако более современные сведения о продукции IL-4 *in vivo* или *in vitro* при РС немногочисленны и противоречивы. Так, Martins T. с соавторами обнаружили повышенный сывороточный уровень IL-4 у пациентов с РС [47], тогда как Trenova A. и соавторы у женщин с РППС отметили рост содержания в крови IL-4 только в периоде ремиссии [48]. Сывороточный уровень IL-4 значительно ниже у пациентов с РС по сравнению с ОНМ [19]. Obradović D. и соавторы [49] установили, что уровень IL-4 в плазме больных РППС не отличается от контроля, тогда как в ЦСЖ он значительно ниже контрольного. У пациентов с РППС в периоде ремиссии содержание IL-4 в плазме и ЦСЖ было выше, чем в периоде обострения [49]. Результаты нашего собственного исследования демонстрируют очень низкий сывороточный уровень IL-4 у детей с РППС в периоде ремиссии или обострения разной степени тяжести [12]. Отмечен низкий уровень

экспрессии IL-4 CD4<sup>+</sup>T-клетками пациентов с PPPC [30].

Поиск взаимосвязей между уровнем продукции IL-4 *in vivo* и тяжестью болезни по шкале EDSS или картине МРТ чаще демонстрирует их отсутствие [12, 48]. Это же касается и продукции IL-4 *in vitro*. К примеру, Nedegaard С. и соавторы (2008) обнаружили повышенную продукцию IL-4 (наряду с IFN- $\gamma$ , IL-17 и IL-5) МВР-стимулированными МПК пациентов с РС, но уровень IL-4 не коррелировал с признаками активности процесса по картине МРТ [3]. Таким же образом Simpson S. с соавторами [8] не нашли взаимосвязи между уровнем продукции IL-4 (и IL-10), стимулированными МПК и частотой обострений у пациентов с PPPC. Лишь в одной публикации сообщают, что у пациентов с PPPC в периоде ремиссии концентрации IL-4 в крови негативно коррелировали с уровнем неврологического дефицита [9].

Другой цитокин Th2 – IL-5 – поначалу был обозначен, аналогично IL-4, как фактор роста В-лимфоцитов (BCGFI и BCGFII соответственно). Вскоре пришло понимание полифункциональных свойств этого цитокина, и в настоящее время его относят к членам малого семейства цитокинов, обладающих субъединицей С рецептора II типа ( $\beta$ c) (GM-CSF, IL-3 и IL-5) [50]. Эти цитокины регулируют рост, дифференцировку, миграцию и функции гемопоэтических клеток разного типа в костном мозге, крови и местах воспаления. Клетками-продуцентами IL-5, кроме Th2, могут быть ILC2, В-лимфоциты и базофилы [50].

Известны лишь фрагментарные сведения о продукции IL-5 *in vivo* или *in vitro* у больных РС и отдельные косвенные указания на существенную роль этого цитокина в патогенезе РС. Так, результаты уже упомянутой работы Nedegaard С. с соавторами [3] свидетельствуют, что у пациентов с РС уровень продукции не только IL-17, но и IL-5 МПК, стимулированными МВР *in vitro*, находится в прямой взаимосвязи с активностью процесса в картине МРТ. Moldovan I. с соавторами [51] выявили у пациентов с РС половые различия синтеза цитокинов МПК, стимулированными различными антигенами миеллина (МВР, PLP /proteolipid protein/, MOG /myelin oligodendrocyte glycoprotein/). При этом различия касались продукции *in vitro* IFN- $\gamma$  и IL-5, но не TNF- $\alpha$  и IL-10. Авторы полагают, что с более выраженным ответом этих цитокинов на миелин могут быть связаны большая

чувствительность к РС и большая тяжесть болезни у женщин по сравнению с мужчинами [51].

Третий цитокин Th2 – IL-13 – сходен с IL-4 по структуре, имеет общую с ним субъединицу рецептора IL-4R $\alpha$ , разделяет с IL-4 ряд биологических эффектов, действуя на клетки разного типа через рецепторный комплекс IL-13R $\alpha$ /IL-4R $\alpha$ . Вместе с IL-4 обеспечивает основные механизмы действия Th2, участвуя как в физиологическом иммунном ответе, так и в патогенезе Th2-опосредованных аллергических и аутоиммунных заболеваний. Как и IL-4, проявляет противовоспалительные свойства, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Однако, несмотря на сходство рецептора и многих сигнальных путей, эти два цитокина осуществляют и отдельные функции в ходе ответа Th2-типа, прежде всего за счет различий дифференцировки, экспрессии и неканонической регуляции в иммунных клетках разного типа. Кроме Th2 и ILC2 (основных источников IL-4 и IL-13 в ответе Th2-типа), эти цитокины синтезируются НК, ДК, ТК, базофилами и эозинофилами [52].

В аспекте патогенеза РС важно, что к продукции IL-13 способна микроглия. Van Noort J. с соавторами установили, что альфа Б кристаллин (одна из мишеней адаптивного иммунитета при РС), стимулирует в микроглии синтез как провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-17, CCL5, CCL1), так и иммунорегуляторных (IL-10, TGF $\beta$  и IL-13) цитокинов, что, по-видимому, происходит в очагах поражения мозга при взаимодействии микроглии с ОД, накапливающими этот антиген [53]. Результат этого взаимодействия зависит от присутствия *in situ* других цитокинов адаптивного иммунитета, например, IFN- $\gamma$  [17].

В соответствии с двойственной ролью IL-13 в иммунном ответе немногие публикации, касающиеся продукции этого цитокина при РС, акцентируют внимание на его возможном провоспалительном или иммунорегуляторном эффекте. Еще в начале века Ochi H. с соавторами [54], изучая внутриклеточную продукцию IL-5 и IL-13 в Т-клетках пациентов с РС, обнаружили значительное повышение числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-13 (но не IL-5), в периоде обострения обычной формы РС и, в меньшей степени, оптикоспинальной формы. В периоде ремиссии показатели возвращались к норме [54]. Позднее эти же авторы, исследуя иммунологические механизмы терапии IFN- $\beta$ , установили, что содержание (%) CD4<sup>+</sup>Т-клеток-продуцентов IL-4 или IL-13

растет уже через 1 неделю после начала терапии, сохраняясь на высоком уровне до 6 месяцев и постепенно снижаясь к базальному уровню через 1 год. Сравнение экспрессии IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5 и IL-13 в CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>T-клетках пациентов с обострением РС или без обострения в течение курса терапии показало, что только значительное повышение числа CD4<sup>+</sup>IL-13<sup>+</sup> T-клеток выделяло больных с обострением РС [55]. В дополнение, Jensen J. и соавторы обнаружили, что у пациентов с КИС терапия IFN- $\beta$  приводит к росту числа CD8<sup>+</sup> T-клеток, экспрессирующих IL-10 и IL-13 [56].

Musabak U. и соавторы [57] подтвердили важную роль IL-13 в патогенезе РС, сравнив терапевтический и иммуномодулирующий эффекты двух способов терапии РС – IFN- $\beta$  и glatiramer acetate (GA). После курса терапии констатировали сохранение повышенных (относительно нормы) сывороточных уровней IL-12p70 и IL-13 только у пациентов, леченных IFN- $\beta$ , но не GA. При этом через 2 года наблюдения только у больных, получавших терапию IFN- $\beta$ , зафиксировали ухудшение неврологического статуса по шкале EDSS. Таким образом, бóльшая клиническая эффективность терапии GA по сравнению с IFN- $\beta$  ассоциирована с уменьшением уровней в крови IL-12p70 и IL-13 [57], в противоречии с прежними данными Wiesemann E. и соавторов, которые показали значительное накопление IL-13 в крови пациентов с РС, леченных GA и имевших клиническое улучшение [58]. Изучая механизмы вторичной нейродегенерации при РС, Rossi S. с соавторами [59] сопоставили содержание противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ с результатами клинических, физических и нейрофизиологических методов оценки повреждения нейронов у пациентов с РС. Установили прямые корреляции между уровнем в ЦСЖ IL-13 и индексами интегративности аксонов и нейронов при оптической когерентной томографии. Более того, высокие уровни IL-13 были связаны с лучшими результатами оценки функционального состояния ЦНС в MSFCS (Multiple Sclerosis Functional Composite scoring). Путем транскраниальной магнетической стимуляции установлено, что опосредованное через рецептор A  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (GABA<sub>A</sub>) торможение коры более выражено у пациентов с высоким уровнем IL-13 в ЦСЖ, что характерно для антиэксцитотоксического эффекта. Выявленные взаимосвязи свидетельствуют о том, что при РС IL-13 выполняет

нейропротективные функции, замедляя процессы дегенерации ЦНС [59].

### Цитокины Treg (IL-10, TGF- $\beta$ )

Из разных субпопуляций T-клеток с регуляторными функциями к адаптивному иммунитету относятся индуцибельные Treg – CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>T-клетки, продуцирующие IL-10 и/или TGF- $\beta$ . Секретируемые Treg цитокины IL-10 и TGF- $\beta$  способны, в свою очередь, повышать генерацию и супрессорную активность Treg [60].

У пациентов с РС выделены отдельные субпопуляции CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg, различающиеся уровнем экспрессии CD25(IL-2R $\alpha$ ), CD127(IL-7R $\alpha$ ) и рецептора апоптоза PD-1, а также CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg, продуцирующие *in vitro* IL-10 и TGF- $\beta$  [3], но особенности продукции регуляторных цитокинов в этих субпопуляциях Treg при РС, по-видимому, не изучались. В ранней работе с использованием МПК пациентов показано, что МПК больных РС по сравнению с МПК здоровых лиц сильнее отвечают продукцией IL-10 *ex vivo* на стимуляцию PLP, но не MBP. Вероятно, это свидетельствует о различиях генерации Treg при иммунном ответе на разные антигены миелина [6].

Лечебный эффект метилпреднизолона ассоциирован с повышением экспрессии мРНК IL-10, TGF- $\beta$ 1 и IL-27p28 в CD3<sup>+</sup>T-лимфоцитах пациентов с РС [28]. После курса терапии IFN- $\beta$  рост числа (%) CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> T-клеток, экспрессирующих IL-10, коррелировал с признаками ремиелинизации в картине МРТ [30]. Сопоставляя число Th17 и Treg, а также экспрессию IL-17 или IL-10/TGF- $\beta$  CD4<sup>+</sup>T-клетками в крови пациентов с РС и соотношение концентраций IL-17 и IL-10/TGF- $\beta$  в их ЦСЖ, Edwards L. и соавторы [61] установили наличие прямой корреляции между уровнями Th17 и Treg, а также их цитокинов в крови, но не в ликворе пациентов. Более того, в ЦСЖ корреляции между уровнями IL-17 и IL-10 в периоде обострения РС приближались к негативным, а между уровнями IL-17 и TGF- $\beta$  оставались негативными в обе фазы болезни. Авторы делают вывод об отсутствии баланса между цитокинами Th17 и Treg в ЦНС пациентов при его наличии в системном иммунном ответе [61]. Результаты этого исследования косвенно подтверждают важную роль дефицита IL-10 и TGF- $\beta$  в поддержании локального воспаления при РС. Недостаток в ЦСЖ цитокинов Treg, вероятно, обусловлен сниженной миграционной активностью Treg по сравнению

с Т-клетками-эффекторами воспаления. Факты свидетельствуют, что способность к миграции в ЦНС различных субпопуляций Т-клеток регулируется в соответствии с их эффекторными функциями [3].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы подтверждена роль IFN- $\gamma$  и IL-17 как главных цитокинов провоспалительных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1 и Th17) в патогенезе РС. Общей закономерностью является рост продукции этих цитокинов *in vivo* и/или *in vitro* в ассоциации с обострениями РС [7, 8, 12, 27, 28, 30] и в прямой корреляции с активностью или тяжестью болезни [9, 10, 26, 29, 30]. Подтверждено мнение Frisullo G. с соавторами (2008) [3] о важной роли Th17 и IL-17 на ранних стадиях РС [33]. Впервые показано, что еще один цитокин CD4<sup>+</sup>Т-клеток – IL-11 – стимулирует ответ Th17, начиная с дебюта РС в виде КИС [34]. Появились первые сообщения о накоплении Th22 и провоспалительном действии IL-22 при РС [26, 30]. Однако IL-9, цитокин энцефалитогенной субпопуляции Th9 в экспериментальной модели РС, в клиническом исследовании [40] проявил себя скорее как иммунорегуляторный цитокин, конкурирующий с IL-17.

Установлена способность IFN- $\gamma$  вызывать нейротоксичность астроцитов [15], гибель предшественников ОД [16], изменение ответа микроглии с протективного на провоспалительный [17]. В то же время некоторые факты не укладываются в представление об исключительно повреждающей роли IFN- $\gamma$  (и TNF- $\alpha$ ) при РС [8, 14], что может быть связано с их участием в контроле латентной ВЭБ-инфекции, реактивация которой часто сопровождает обострение РС [2]. Неоднозначно и влияние IFN- $\gamma$  на процессы, происходящие непосредственно в тканях мозга [18].

Значительно меньшее внимание уделено противовоспалительным цитокинам Th2 и Treg, хотя стало известно, что IL-4, IL-13, IL-10 и TGF- $\beta$  позитивно влияют на процессы регенерации в ЦНС [44]. Отмечен слабый ответ IL-4 *in vivo* и *in vitro* [12, 30, 48, 49] и не найдено взаимосвязи между уровнем продукции IL-4 и клинической активностью РС [8, 12, 48], но есть указания на роль в патогенезе РС другого цитокина Th2 – IL-5 [3, 51]. Показан рост числа Т-клеток-продуцентов IL-13 в периоде обострения РС и модуляции уровня IL-13 в крови

после терапии IFN- $\beta$  или GA [54, 55, 56, 57, 58]. Большой интерес вызывает исследование Rossi S. с соавторами, демонстрирующее нейропротективные свойства IL-13 [59]. Протективную роль цитокинов Treg IL-10 и TGF- $\beta$  в патогенезе РС иллюстрирует ассоциация лечебного эффекта метилпреднизолона или IFN- $\beta$  с ростом экспрессии этих цитокинов Т-клетками пациентов с РС [28, 30].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Миклош, Москва 2004, 540 с. [Gusev E. I., Zavalishin I. A., Bojko A. N. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Miklosh, Moscow 2004, 540 p.]
2. Попова Е.В., Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Шаранова С.Н. Вирус Эпштейна–Барр в патогенезе рассеянного склероза. Журн. неврол. и психиатр. 2014, 114(2–2), 29–34. [Popova E. V., Boyko A. N., Hachanova N. V., Sharanova S. N. Epstein–Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. Zhurn. neurologii i psikiatrii 2014, 114(2–2), 29–34.]
3. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суrowцева А.В., Скрипченко Е.Ю. Факторы иммунопатогенеза рассеянного склероза. Рос. иммунол. журн. 2015, 9(3), 261–282. [Zheleznikova G. F., Scripchenko N. V., Ivanova G. P., Surovceva A. V., Scripchenko E. Yu. Immunopathogenesis factors of multiple sclerosis. Rus. Journal of Immunology 2015, 9(3), 261–282.]
4. 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.
5. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и при патологии. Патогенез 2008, 6(4), 31–39. [Monastyrskaya E. A., Lyamina S. V., Malyshev I. Yu. M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology. Pathogenesis 2008, 6(4), 31–39.]
6. Moldovan I., Rudick R., Coteleur A., Born S., Lee J., Karafa M., Pelfrey C. Interferon gamma responses to myelin peptides in multiple sclerosis correlate with a new clinical measure of disease progression. J. Neuroimmunol. 2003, 141(1–2), 132–140.
7. Ханох Е.В., Рождественский А.С., Долгих Т.И., Ершов А.В., Какуля А.В., Делов Р.А. Фагоцитарная активность и система интерферона у больных с различными типами течения рассеянного склероза. Журн. неврол. и психиатр. 2011, 2–2. С. 21–24. [Khanokh E. V., Rozhdestvensky A. S.,

- Dolgikh T. I., Ershov A. V., Kakulia A. V., Delov R. A.* Phagocyte activity and the interferon system in patients with different types of multiple sclerosis. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii* 2011, 111(2–2), 21–24.]
8. *Simpson S., Stewart N., van der Mei I., Otahal P., Charlesworth J., Ponsonby A., Blizzard L., Dwyer T., Pittas F., Gies P., Taylor B.* Stimulated PBMC-produced IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  are associated with altered relapse risk in multiple sclerosis: results from a prospective cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015, 86(2), 200–207.
  9. *Kallaur A., Oliveira S., Colado Simão A., Delicato de Almeida E., Kaminami Morimoto H., Lopes J., de Carvalho Jennings Pereira W., Marques Andrade R., Muliterno Pelegrino L., Donizete Borelli S., Kaimen-Maciel D., Reiche E.* Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Mol. Med. Rep.* 2013, 7(3), 1010–1020.
  10. *Trenova A., Slavov G., Manova M., Kostadinova I.* Cytokines and disability in interferon- $\beta$ -1b treated and untreated women with multiple sclerosis. *Arch. Med. Res.* 2014, 45(6), 495–500.
  11. *Tang S., Fan X., Pan Q., Sun Q., Liu Y.* Decreased expression of IL-27 and its correlation with Th1 and Th17 cells in progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2015, 348(1–2), 174–180.
  12. *Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суrowцева 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.]
  13. *Masters S., Mielke L., Cornish A., Sutton C., O'Donnell J., Cengia L., Roberts A., Wicks I., Mills K., Croker B.* Regulation of interleukin-1beta by interferon-gamma is species specific, limited by suppressor of cytokine signalling 1 and influences interleukin-17 production. *EMBO Rep.* 2010, 11(8), 640–646.
  14. *Chen J., Liu X.* The role of interferon gamma in regulation of CD4<sup>+</sup> T-cells and its clinical implications. *Cell. Immunol.* 2009, 254(2), 85–90.
  15. *Hashioka S., Klegeris A., Schwab C., McGeer P.* Interferon-gamma-dependent cytotoxic activation of human astrocytes and astrocytoma cells. *Neurobiol Aging* 2009, 30(12), 1924–1935.
  16. *Wang Y., Ren Z., Tao D., Tilwalli S., Goswami R., Balabanov R.* STAT1/IRF-1 signaling pathway mediates the injurious effect of interferon-gamma on oligodendrocyte progenitor cells. *Glia* 2010, 58(2), 195–208.
  17. *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- $\gamma$  and alpha B-crystallin. *Acta Neuropathol.* 2014, 128(2), 215–229.
  18. *Pusic A., Pusic K., Clayton B., Kraig R.* IFN $\gamma$ -stimulated dendritic cell exosomes as a potential therapeutic for remyelination. *J. Neuroimmunol.* 2014, 266(1–2), 12–23.
  19. *Wang K., Lee C., Chen S., Chen J., Yang C., Chen S., Tsai C.* Distinct serum cytokine profiles in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J. Interferon Cytokine Res.* 2013, 33(2), 58–64.
  20. *Martin J., Perry J., Jakhete N., Wang X., Bielekova B.* An IL-2 paradox: blocking CD25 on T-cells induces IL-2-driven activation of CD56(bright) NK cells. *J. Immunol.* 2010, 185(2), 1311–1320.
  21. *Ottoboni L., Frohlich I., Lee M., Healy B., Keenan B., Xia Z., Chitnis T., Guttmann C., Khoury S., Weiner H., Hafler D., De Jager P.* Clinical relevance and functional consequences of the TNFRSF1A multiple sclerosis locus. *Neurology* 2013, 81(22), 1891–1899.
  22. *Shabgah A., Fattahi E., Shahneh F.* Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2014, 31(4), 256–261.
  23. *Wang X., Ma C., Wu J., Zhu J.* Roles of T helper 17 cells and interleukin-17 in neuroautoimmune diseases with emphasis on multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome as well as their animal models. *J. Neurosci. Res.* 2013, 91(7), 871–881.
  24. *Huber A., Wang L., Han P., Zhang X., Ekholm S., Srinivasan A., Irani D., Segal B.* Dysregulation of the IL-23/IL-17 axis and myeloid factors in secondary progressive MS. *Neurology* 2014, 83(17), 1500–1507.
  25. *Cao Y., Goods B., Raddassi K., Nepom G., Kwok W., Love J., Hafler D.* Functional inflammatory profiles distinguish myelin-reactive T-cells from patients with multiple sclerosis. *Sci. Transl. Med.* 2015, 7(287), 287ra74.
  26. *Wing A., Hygino J., Ferreira T., Kasahara T., Barros P., Sacramento P., Andrade R., Camargo S., Rueda F., Alves-Leon S., Vasconcelos C., Alvarenga R., Bento C.* Interleukin-17- and interleukin-22-secreting myelin-specific CD4(+) T cells resistant to corticoids are related with active brain lesions in multiple sclerosis patients. *Immunology* 2016, 147(2), 212–220.
  27. *Babaloo Z., Aliparasti M., Babaiea F., Almasi S., Baradaran B., Farhoudi M.* The role of Th17 cells in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: interleukin-17A and interleukin-17F serum levels. *Immunol. Lett.* 2015, 164(2), 76–80.
  28. *Muls N., Jnaoui K., Dang H., Wauters A., Van Snick J., Sindic C., van Pesch V.* Upregulation of IL-17, but not of IL-9, in circulating cells of CIS and relapsing MS patients. Impact of corticosteroid therapy on the cytokine network. *J. Neuroimmunol.* 2012, 243(1–2), 73–80.
  29. *Ferreira T., Hygino J., Barros P., Teixeira B., Kasahara T., Linhares U., Lopes L., Vasconcelos C., Alvarenga R., Wing A., Andrade R., Andrade A., Bento C.* Endogenous interleukin-6 amplifies interleukin-17 production and corticoid-resistance in peripheral T-cells from patients with multiple sclerosis. *Immunology.* 2014, 143(4), 560–568.

30. Tao Y., Zhang X., Zivadinov R., Dwyer M., Kennedy C., Bergsland N., Ramasamy D., Durfee J., Hojnacki D., Hayward B., Dangond F., Weinstock-Guttman B., Markovic-Plese S. Immunologic and MRI markers of the therapeutic effect of IFN- $\beta$ -1a in relapsing-remitting MS. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015, 2(6), e176.
31. Esendagli G., Kurne A., Sayat G., Kilic A., Guc D., Karabudak R. Evaluation of Th17-related cytokines and receptors in multiple sclerosis patients under interferon beta-1 therapy. *J. Neuroimmunol.* 2013, 255(1–2), 81–84.
32. Hartung H., Steinman L., Goodin D., Comi G., Cook S., Filippi M., O'Connor P., Jeffery D., Kappos L., Axtell R., Knappertz V., Bogumil T., Schwenke S., Croze E., Sandbrink R., Pohl C. Interleukin 17F level and interferon  $\beta$  response in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013, 70(8), 1017–1021.
33. Balasa R., Maier S., Voidazan S., Hutanu A., Bajko Z., Motataianu A. An Intricate Mechanism of Action of Avonex in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Patients: Variation of Serum Titre of Interleukin-17A, Interleukin-10 and Transforming Growth Factor- $\beta$ . *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015, 14(6), 804–810.
34. Zhang X., Tao Y., Chopra M., Dujmovic-Basuroski I., Jin J., Tang Y., Drulovic J., Markovic-Plese S. IL-11 Induces Th17 Cell Responses in Patients with Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J. Immunol.* 2015, 194(11), 5139–5149.
35. Paintlia M., Paintlia A., Singh A., Singh I. Synergistic activity of interleukin-17 and tumor necrosis factor- $\alpha$  enhances oxidative stress-mediated oligodendrocyte apoptosis. *J. Neurochem.* 2011, 116(4), 508–521.
36. Stassen M., Schmitt E., Bopp T. From interleukin-9 to T helper 9 cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012, 1247, 56–68.
37. Nowak E., Weaver C., Turner H., Begum-Haque S., Becher B., Schreiner B., Coyle A., Kasper L., Noelle R. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J. Exp. Med.* 2009, 206(8), 1653–1660.
38. Zhou Y., Sonobe Y., Akahori T., Jin S., Kawanokuchi J., Noda M., Iwakura Y., Mizuno T., Suzumura A. IL-9 promotes Th17 cell migration into the central nervous system via CC chemokine ligand-20 produced by astrocytes. *J. Immunol.* 2011, 186(7), 4415–4421.
39. Wynn T. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015, 15(5), 271–282.
40. Ruocco G., Rossi S., Motta C., Macchiarulo G., Barbieri F., De Bardi M., Borsellino G., Finardi A., Grasso M., Ruggieri S., Gasperini C., Furlan R., Centonze D., Battistini L., Volpe E. T helper 9 cells induced by plasmacytoid dendritic cells regulate interleukin-17 in multiple sclerosis. *Clin. Sci (Lond).* 2015, 129(4), 291–303.
41. Ulusoy C., Tüzün E., Kürtüncü M., Türkoğlu R., Akman-Demir G., Eraksoy M. Comparison of the cytokine profiles of patients with neuronal-antibody-associated central nervous system disorders. *Int. J. Neurosci.* 2012, 122(6), 284–289.
42. Xin N., Namaka M., Dou C., Zhang Y. Exploring the role of interleukin-22 in neurological and autoimmune disorders. *Int. Immunopharmacol.* 2015, 28(2), 1076–1083.
43. Xu W., Li R., Dai Y., Wu A., Wang H., Cheng C., Qiu W., Lu Z., Zhong X., Shu Y., Kermode A., Hu X. IL-22 secreting CD4<sup>+</sup> T-cells in the patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2013, 261(1–2), 87–91.
44. Vidal P., Lemmens E., Dooley D., Hendrix S. The role of “anti-inflammatory” cytokines in axon regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013, 24(1), 1–12.
45. Zhao X., Wang H., Sun G., Zhang J., Edwards N., Aronowski J. Neuronal Interleukin-4 as a Modulator of Microglial Pathways and Ischemic Brain Damage. *J. Neurosci.* 2015, 35(32), 11281–11291.
46. Hulshof S., Montagne L., De Groot C., Van Der Valk P. Cellular localization and expression patterns of interleukin-10, interleukin-4, and their receptors in multiple sclerosis lesions. *Glia* 2002, 38(1), 24–35.
47. Martins T., Rose J., Jaskowski T., Wilson A., Husebye D., Seraj H., Hill H. Analysis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine serum concentrations in patients with multiple sclerosis by using a multiplexed immunoassay. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011, 136(5), 696–704.
48. Trenova A., Manova M., Kostadinova I., Murdjeva M., Hristova D., Vasileva T.V., Zahariev Z. Clinical and laboratory study of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in women with multiple sclerosis. *Folia Med. (Plovdiv).* 2011, 53(2), 29–35.
49. Obradović D., Kataranovski M., Dincić E., Obradović S., Colić M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-4 in cerebrospinal fluid and plasma in different clinical forms of multiple sclerosis. *Vojnosanit. Pregl.* 2012, 69(2), 151–156.
50. Broughton S., Nero T., Dhagat U., Kan W., Hercus T., Tvorogov D., Lopez A., Parker M. The  $\beta$ c receptor family – Structural insights and their functional implications. *Cytokine* 2015, 74(2), 247–258.
51. Moldovan I., Coteleur A., Zamor N., Butler R., Pelfrey C. Multiple sclerosis patients show sexual dimorphism in cytokine responses to myelin antigens. *J. Neuroimmunol.* 2008, 193(1–2), 161–169.
52. Bao K., Reinhardt R. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine* 2015, 75(1), 25–37.
53. van Noort J., Bsibsi M., Gerritsen W., van der Valk P., Bajramovic J., Steinman L., Amor S. Alpha b-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.
54. Ochi H., Osoegawa M., Wu X., Minohara M., Horiuchi I., Murai H., Furuya H., Kira J. Increased IL-13 but not IL-5 production by CD4-positive T-cells and CD8-positive T-cells in multiple sclerosis during relapse phase. *J. Neurol. Sci.* 2002, 201(1–2), 45–51.

55. Ochi H., Feng-Jun M., Osoegawa M., Minohara M., Murai H., Taniwaki T., Kira J. Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. *J. Neurol. Sci.* 2004, 222(1–2), 65–73.
56. Jensen J., Langkilde A., Frederiksen J., Sellebjerg F. CD8<sup>+</sup> T-cell activation correlates with disease activity in clinically isolated syndromes and is regulated by interferon-beta treatment. *J. Neuroimmunol.* 2006, 179(1–2), 163–172.
57. Musabak U., Demirkaya S., Genç G., Ilikci R., Odabasi Z. Serum adiponectin, TNF- $\alpha$ , IL-12p70, and IL-13 levels in multiple sclerosis and the effects of different therapy regimens. *Neuroimmunomodulation.* 2011, 18(1), 57–66.
58. Wiesemann E., Klatt J., Wenzel C., Heidenreich F., Windhagen A. Correlation of serum IL-13 and IL-5 levels with clinical response to Glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2003, 133(3), 454–460.
59. Rossi S., Mancino R., Bergami A., Mori F., Castelli M., De Chiara V., Studer V., Mataluni G., Sancesario G., Parisi V., Kusayanagi H., Bernardi G., Nucci C., Bernardini S., Martino G., Furlan R., Centonze D. Potential role of IL-13 in neuroprotection and cortical excitability regulation in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2011, 17(11), 1301–1312.
60. Bettini M., Vignali D. Regulatory T-cells and inhibitory cytokines in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2009, 21(6), 612–618.
61. Edwards L., Sharrack B., Ismail A., Tumani H., Constantinescu C. Central inflammation versus peripheral regulation in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011, 258(8), 1518–1527.

## CYTOKINES OF ADAPTIVE IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

G.F. Zheleznikova<sup>1</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, L.A. Alekseeva<sup>1</sup>,  
E.Yu. Skripchenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Children Infections of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Institution “Institute of Human Brain named after N. P. Bekhtereva, Russian Academy of Sciences”, Saint Petersburg, Russia

Received: 21.07.2016. Accepted: 22.11.2016

The review presents the publications mainly of the previous 5–7 years concerned to the production of adaptive immunity cytokines in multiple sclerosis clinical picture. There is discussed the possible pathogenetic value of cytokines produced by different T-lymphocyte subpopulations: Th1, Th17, Th9, Th22, Th2 and Treg.

*Key words:* multiple sclerosis, adaptive immunity, cytokines

### 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, Russia.

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, Russia;

**Alekseeva 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, Russia;

**Skripchenko E. Yu.**, PhD, Head of Children's Neurologic Department, Federal State Budgetary Institution “Institute of Human Brain named after N. P. Bekhtereva, Russian Academy of Sciences”, Saint Petersburg, Russia.