

УДК 616.8 – 002: 616.8 – 091.93: 612.017.1

DOI: 10.14427/jipai.2018.4.27

## Иммунологические механизмы нейровоспаления и нейродегенерации

Д.Б. Нижегородова<sup>1,2</sup>, А.Н. Левковская<sup>1</sup>, М.М. Зафранская<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

## Immunological mechanisms of neuroinflammation and neurodegeneration

D.B. Nizheharodava<sup>1,2</sup>, A.N. Liaukouskaya<sup>1</sup>, M.M. Zafranskaya<sup>1,2</sup><sup>1</sup> International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup> Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

### Аннотация

Нейродегенеративные заболевания характеризуются мультифакториальной этиологией и возникают в результате случайного сочетания у конкретного индивидуума неблагоприятных эндогенных (генетическая предрасположенность, пожилой возраст) и внешних факторов окружающей среды (инфекционные агенты, техногенные факторы цивилизации, стресс, образ жизни), что сопровождается необратимым процессом гибели нейронов. Несмотря на различия этиологии и патогенеза, выявлены схожие черты основных иммунологических и нейрпатологических процессов при нейродегенеративных заболеваниях. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что именно хроническое нейровоспаление, формирующееся с участием клеточных и гуморальных компонентов врожденного и адаптивного иммунного ответа, является основным триггерным процессом развития нейродегенерации. В связи с этим понимание и контроль взаимодействия между иммунной и нервной системами может являться ключевым моментом в профилактике развития, диагностике и терапии нейродегенеративных заболеваний. В данной статье детально представлены механизмы формирования нейровоспалительной реакции и нарушения иммуопривелигированности центральной нервной системы, продемонстрирована роль врожденных и адаптивных факторов иммунной системы в развитии нейродегенеративных процессов, а также описаны основные биомаркеры нейровоспаления, которые могут быть использованы не только для определения степени нейродегенерации, но и для прогнозирования механизмов ее развития.

### Ключевые слова

Нейродегенерация, нейровоспаление, Т-клетки памяти, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз.

### Summary

Neurodegenerative diseases are characterized by multifactorial etiology resulting from a sporadic combination of endogenous (genetic predisposition, old age) and external environmental factors (infectious agents, technological factors of civilization, stress, lifestyle) in a particular individual and accompanied by an irreversible neuron death process. Despite differences in etiology and pathogenesis similar features of immunological and neuropathological processes in neurodegenerative diseases have been identified. Numerous data suggest that chronic neuroinflammation assisted by cellular and humoral components of the innate and adaptive immune response is the main trigger process of neurodegeneration. In this regard, understanding and controlling the interaction between the immune and nervous systems can be a key point in preventing the development, diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. In this article the mechanisms of the neuroinflammation and impaired immunoprivilege of the central nervous system have been detailed, the role of innate and adaptive factors of the immune system in the development of neurodegenerative processes has been demonstrated, and neuroinflammatory biomarkers that can be used not only to determine the degree of neurodegeneration, but also to predict the mechanisms of its development have been suggested.

### Keywords

Neurodegeneration, neuroinflammation, memory T-cells, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis.

## **Центральная нервная система как иммунопривилегированная ткань организма**

Статус «иммунной привилегии» для центральной нервной системы (ЦНС) впервые описан в середине XX века Питером Медавара и заключается в строгой регуляции адаптивных иммунных реакций, что обусловлено анатомическими и иммунологическими особенностями организма [1]. Одной из основных физиологических структур, которая определяет иммунопривилегированность ЦНС, является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), представленный эндотелиальными клетками с плотными контактами, перicyтами и астроцитами. ГЭБ ограничивает миграцию иммунных клеток или гуморальных факторов из системной циркуляции в паренхиму нервной ткани, за счет чего поддерживается постоянство химического баланса, необходимого для нормального функционирования нейронов [2, 3]. Иммунологические особенности ЦНС характеризуются отсутствием резидентных профессиональных дендритных клеток и недостаточностью антиген-презентирующей функции, низким уровнем экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса и недостатком классического лимфодренажа антигенов из ЦНС. Кроме того, в ЦНС постоянно поддерживается противовоспалительное микроокружение за счет синтеза трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF $\beta$ ) и интерлейкина-10 (IL-10), необходимых для выживания нейрональных и глиальных клеток [1, 2].

Несмотря на это, иммунопривилегированность ЦНС не является абсолютной и представляет собой достаточно динамичную структуру, осуществляющую активное нейроиммунное взаимодействие в физиологических и патологических условиях организма. Доказательством этого является миграция в норму небольшого количества лимфоцитов в ЦНС через хороидное сплетение и осуществление постоянного иммунологического надзора, положительные и отрицательные эффекты иммунного ответа в ЦНС на ткань мозга, а также наличие функциональной лимфатической системы внутри мозговых оболочек, осуществляющую лимфодренаж клеточных и гуморальных компонентов из цереброспинальной жидкости в глубокие цервикальные лимфоузлы [4]. При этом иммунопривилегированность ЦНС модулирует свои свойства при изменении локального микроокружения. В частности, физические свойства ГЭБ могут определяться действием цитокинов и хемокинов,

способных индуцировать экспрессию молекул клеточной адгезии и инициировать миграцию клеток через посткапиллярные венулы, приводя к формированию воспалительной реакции и, как следствие, инициации патофизиологических процессов в ЦНС, сопровождающихся нейродегенерацией [2, 5].

## **Нейровоспаление – триггерный механизм развития нейродегенеративных заболеваний**

Воспалительная реакция в нервной системе (нейровоспаление) представляет собой врожденную реакцию организма, которая, с одной стороны, является защитным механизмом от инфекции или повреждения, обеспечивая тем самым гомеостаз в ЦНС, а с другой стороны, способствует восстановлению нормальной структуры и функции нервной системы до определенной степени [2, 6, 7]. В отличие от острой воспалительной реакции, направленной на локализацию и элиминацию повреждающего агента с последующим восстановлением тканевого гомеостаза, хроническое не разрешающееся воспаление может привести к деструкции ткани из-за дефекта регуляции воспалительного ответа или в результате неадекватной реакции иммунной системы [8]. В связи с этим хроническое нейровоспаление считается основной причиной деструкции нервной ткани при наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваниях. У данной группы (НДЗ) относят болезни Альцгеймера (БА), Паркинсона (БП), а также склерозы, боковой амиотрофический (БАС) и рассеянный (РС). Последний служит прототипом нейровоспалительного заболевания [9, 10].

НДЗ представляют собой группу медленно прогрессирующих, наследственных или приобретенных заболеваний нервной системы, возникающие в результате структурных или функциональных нарушений нервных клеток и приводящие к прогрессирующей дегенерации и гибели нейронов, входящих в определенные структуры ЦНС, и, как результат, к нарушению функций и ментальных, и физических [3, 8, 9, 10]. Есть данные прогноза ВОЗ, в соответствии с которыми к 2030 г. количество выявленных НДЗ составит 70 миллионов, а к 2050 г. – 106 миллионов [1].

Современной медициной достигнут определенный прогресс в понимании молекулярных и биохимических механизмов развития НДЗ, однако истинная этиология остается не установленной, так как заболевания являются мультифакто-

риальными и возникают в результате случайного сочетания у конкретного индивидуума неблагоприятных эндогенных (генетических) и внешних факторов окружающей среды, способствующих в дальнейшем развитию нейровоспалению или нейродегенерации [9]. При этом данные современных клинических и экспериментальных исследований показывают, что основу большинства НДЗ составляют генетические факторы: заболевание либо передается по наследству, либо возникает в результате патологической мутации соответствующих генов (табл. 1) [11].

Вирусная инфекция может являться одним из основных триггерных факторов в развитии НДЗ. Известно, что многие вирусные антигены обладают свойством молекулярной мимикрии, вследствие контакта с которыми цитотоксические Т-лимфоциты и антитела начинают перекрестно реагировать на собственные структуры организма [1–3]. Так, паркинсонизм описан у пациентов, инфицированных такими вирусами, как вирус Эпштейна-Барр, Коксаки, вирус иммунодефицита человека и др. [3, 13]. Известно, что в ликворе некоторых пациентов с РС обнаруживались антитела к вирусам герпеса, ветряной оспы, краснухи, цитомегаловируса, гриппа С, некоторым штаммам вируса парагриппа [12]. У 70-80 % пациентов с РС началу заболевания предшествовала тонзиллогенная инфекция [3].

Важную роль в развитии нейродегенерации играют факторы внешней среды (техногенные факторы цивилизации, использование пестицидов, хронический контакт с некоторыми химическими веществами, недостаток витамина D, обладающего нейропротективными свойствами), а также образ жизни (питание,

курение, стресс, профессиональные факторы риска, избыток нитратов и нитритов во многих пищевых продуктах) и пожилой возраст [2, 14]. Кроме того, в условиях физиологического старения, как и при хронических заболеваниях обмена веществ, может наблюдаться постоянная стимуляция провоспалительных сигналов, что в свою очередь повышает восприимчивость к развитию НДЗ [4, 5].

При различных НДЗ нейровоспаление может быть дифференцировано в зависимости от того, какие основные его патогенетические компоненты преимущественно участвуют в нейродегенерации. В частности, если при классических НДЗ (БА, БП) нейровоспаление инициируется повреждением нейронов и является закономерным результатом нейродегенеративных процессов с ключевым вовлечением ЦНС-резидентных клеток (микроглия и периваскулярные макрофаги) в совокупности с миелиоидными клетками врожденного иммунитета из системной циркуляции (дендритные клетки, моноциты), то в случае с РС аутоиммунная воспалительная реакция в ЦНС является первичной и опосредуется мигрирующими периферическими клетками адаптивной иммунной системы (Т- и В-лимфоциты), которые приводят к повреждению и дегенерации олигодендроцитов и нейронов (рис. 1) [9, 15].

Однако, несмотря на различия патогенетических механизмов НДЗ, многими авторами выявлены схожие черты основных иммунологических и нейропатологических процессов, лежащих в основе нейродегенерации [16, 17], что может быть успешно использовано для понимания молекулярно-клеточных механизмов повреждения

**Таблица 1. Гены, ассоциированные с нейродегенеративными заболеваниями [11]**

РС			БА	БП	БАС
Иммунные	Нейрональные	Другие	APOE	SNCA	SOD1
HLA-DR	ACCN1	RPL5	GALP	LRRK2	VEGF
HLA-A	ALK	CLEC16A	GRB2	GBA	NEFH
IL7R	ANKRD	DBC1	GOLPH2		TDP43
Tyk2		FAM69A	LARAT		ANG
CD226		EV15	TRPC4AP		SETX
PDE4B			PCDH11X		
			CLU		
			PICALM		

Примечание: БА – болезнь Альцгеймера, БАС – боковой амиотрофический склероз, БП – болезнь Паркинсона, РС – рассеянный склероз.

нейронов, а также при диагностике, профилактике и терапии НДЗ.

### Роль резидентных клеток ЦНС в молекулярно-клеточных механизмах нейровоспаления и нейродегенерации

Среди резидентных клеток ЦНС основную роль в регуляции нейровоспаления играют мононуклеарные фагоциты (клетки микроглии и периваскулярные макрофаги) и астроциты, в то время как нейроны и олигодендроциты являются преимущественно пассивным объектом иммунных реакций [1]. При этом агрессивное микроокружение, сформированное в результате нейровоспаления, не всегда способствует повреждению нейронов.

#### Микроглия

Клетки микроглии впервые были описаны del Rio-Hortega в 1932 г. и представляют собой резидентные иммунные клетки в ЦНС моноцит-макрофагального происхождения, составляющие 5-20% от всех глиальных клеток, которые локализованы по всему головному и спинному мозгу с преобладанием в гипокампе и черной субстанции. Контактная с астроцитами и нейронами, микроглия синтезирует факторы, моделирующие

микроокружение, регулирует клеточную гибель и нейрогенез, поглощает синаптический материал, а также осуществляет постоянный иммунологический надзор, являясь первой линией защиты при инфекции, воспалении, стрессе и травме [8, 18, 19].

Для клеток микроглии характерна функциональная пластичность, которая проявляется различной экспрессией фенотипических маркеров: М1-фенотип (классический/провоспалительный) направлен на развитие воспаления и характеризуется высокой экспрессией CD16, CD32, CD64, CD86, вовлечением в реализацию антиген-презентирующей функции и синтезом цитотоксических факторов (L-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23, TNF- $\alpha$  и др.), в то время как М2-фенотип (альтернативный/нейропротективный) экспрессируют клетки микроглии со способностью к фагоцитозу, повышенным уровнем аргиназы 1 (Arg-1), маннозных рецепторов (CD206), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и др., которые участвуют в репарации и подавлении воспалительной реакции [19, 20] (рис. 2). Развитие провоспалительного либо противовоспалительного фенотипа определяется межклеточными взаимодействиями

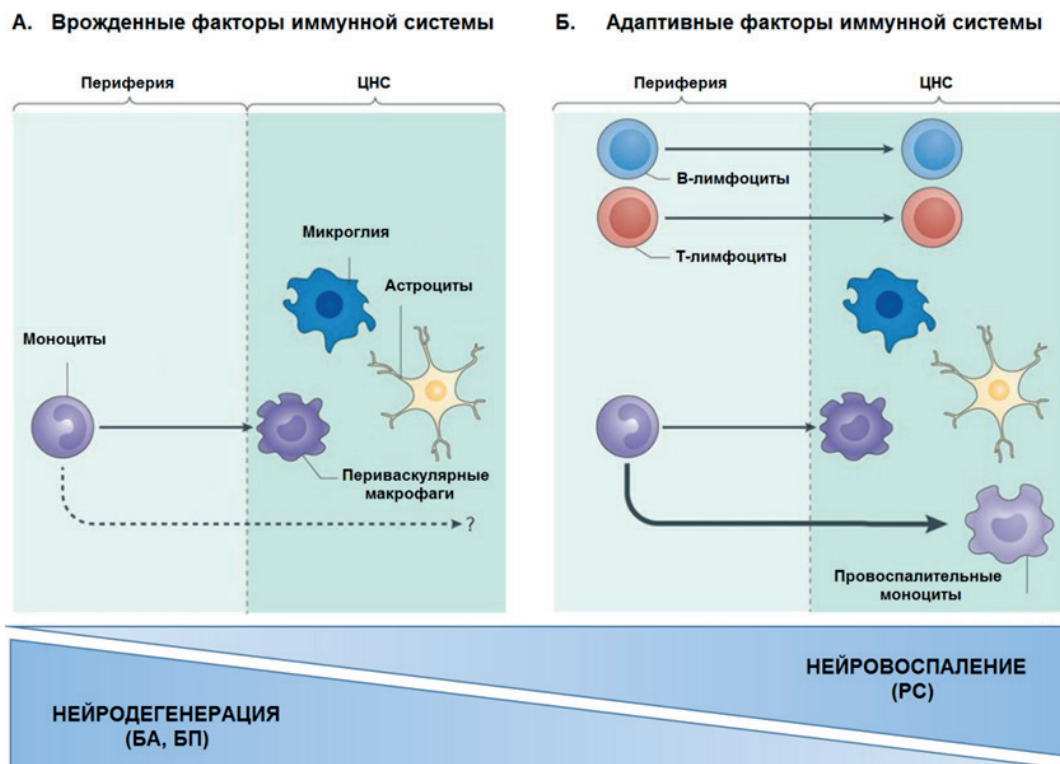


Рис. 1. Динамика иммунологических процессов при НДЗ с различным первичным патофизиологическим триггерным механизмом: А – первичная дегенерация нейронов, инициированная факторами врожденной иммунной системы, Б – первичная нейровоспалительная реакция, опосредованная факторами адаптивной иммунной системы

микроглии с астроцитами, нейронами, цитокинами, эпителиальными клетками ГЭБ, проникшими в ЦНС Т-лимфоцитами и является достаточно динамичным и обратимым процессом [7, 8].

В ответ на повреждение, инвазию возбудителя (бактерии, вирусы, грибы), либо на специфическое микроокружение (патологические эндогенные протеины, факторы системы комплемента, антитела и др.), покоящаяся микроглия переходит в активное состояние и инициирует воспалительные реакции с целью восстановления тканей или элиминации чужеродного объекта (фагоцитарный клиренс патогенов и клеточного дебриса) [3, 6]. При этом активация микроглии может играть ключевую роль в повреждении нейронов как на начальных стадиях развития НДЗ, так и при прогрессировании заболевания. В частности, ЛПС, являющийся эндотоксином бактериальной клеточной стенки, не оказывает прямого токсического эффекта на нервные клетки. Его эффект обусловлен активацией микроглии M1-фенотипа. В ней вырабатываются факторы, обладающие высокой степенью нейротоксичности и приводящие к повреждению и гибели нейронов при большинстве НДЗ. Это провоспалительные

медиаторы, активные формы кислорода и азота, разные цитокины, а также глутамат (рис. 2) [19]. В этом случае повреждаются структурно и функционально не только нейроны, но и ГЭБ, что приводит к инфильтрации клеток иммунной системы в ЦНС и усилению дегенеративного и воспалительного процесса. Сенсибилизированная и гиперактивированная микроглия обнаруживается не только при нейродегенеративных процессах, но и при заболеваниях обмена веществ и нормальном старении головного мозга. При этом в отличие от периферических макрофагов, микроглия может также играть противоположную роль, ограничивая воспаление путем синтеза противовоспалительных медиаторов и нейротрофических факторов (M2 фенотип), включая IGF-1, и нейротрофические факторы, включая мозговой (BDNF) и глиальный клеточный (GDNF) [1, 7, 19].

#### Астроциты

Астроциты являются наиболее распространенным и гетерогенным типом глиальных клеток в ЦНС. Основными функциями астроцитов является поддержание интегративности ГЭБ за счет формирования астроцитарных стоп вокруг эндотелиальных клеток, участие в миелинизации

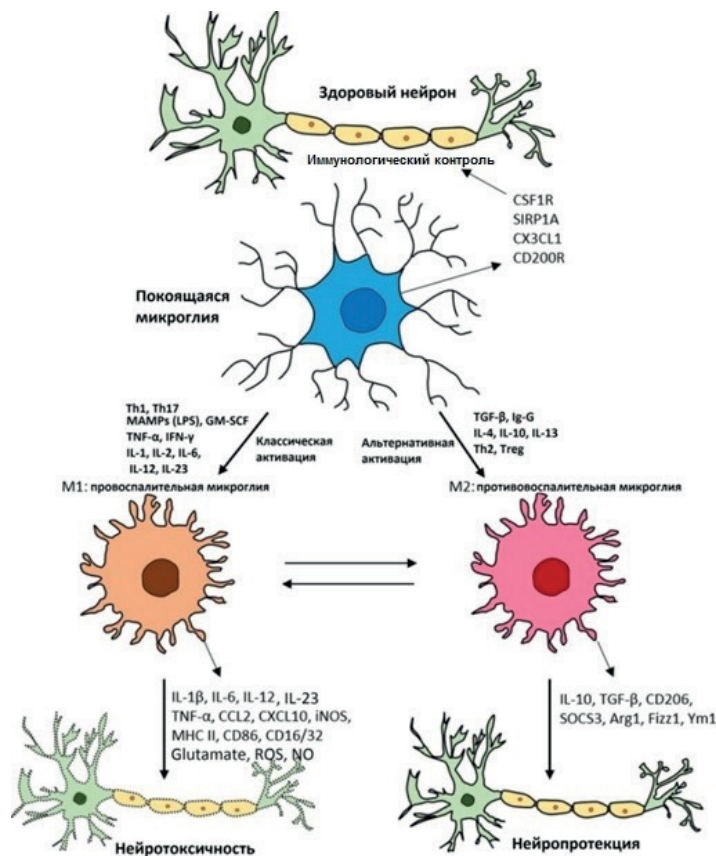


Рис. 2. Активация и функциональные состояния микроглии [21]

аксонов и регуляции синаптической передачи информации, обеспечение гомеостаза в ЦНС, а также трофической и метаболической функции нейронов. Как и микроглия, астроциты тонко реагируют на все изменения в ЦНС и отвечают развитием воспаления и процессом реактивного астроглиоза, который характеризуется увеличением экспрессии GFAP – основного белка цитоскелета астроцитов, являющийся специфическим функциональным маркером повреждения структур и развития патологического процесса в ЦНС [2]. В результате развития реактивного глиоза астроциты теряют свою функциональную состоятельность, что приводит к усугублению нейровоспаления и нейродегенерации. Более того, активированные астроциты экспрессируют воспалительные факторы, например, пептид S100 $\beta$ , который выполняет в физиологических условиях нейротрофическую роль, однако его повышенная экспрессия коррелирует с прогрессированием некоторых НДЗ (БА, БП и тяжелое повреждение мозга) [1, 22].

Сравнительно недавно описаны различные фенотипы астроцитов: А1-фенотип доминирует в очаге воспалительных повреждений (при РС, БП, БА, БАС), в то время как А2-фенотип преобладает при ишемически-индуцированных патологических состояниях ЦНС. Показано, что экспрессия А1-фенотипа астроцитов поддерживается TLR4-индуцированной микроглией и наличием IL-1 $\alpha$ , TNF и C1q компонента комплемента [23]. С другой стороны, астроциты способны выполнять регуляторную функцию за счет прямой индукции регуляторных Т-клеток (Treg). Это влияние негативно сказывается и на активации Th1 и Th2, и на пролиферации и функционировании активированных Т-эффекторов. Известны и различные молекулярные механизмы индукции апоптоза активированных Т-лимфоцитов. На начальных стадиях нейровоспаления астроциты выполняют протективную роль за счет метаболизма глутамата [1].

#### Олигодендроциты

Олигодендроциты ответственны за выработку миелина в ЦНС и образуются в зародышевой зоне из клеток-предшественников мигрирующих биполярных олигодендроцитов. Миелинизирующие олигодендроциты не только обеспечивают трофическую поддержку аксонов, но и высвобождают лактат через транспортер монокарбоксилата 1, который затем используется аксонами для генерации митохондриального АТФ. По мере созревания олигодендроциты приобретают поверхностные маркеры и специфически реагиру-

ют на факторы, регулирующие пролиферацию, миграцию, дифференцировку и выживаемость. Кроме того, они экспрессируют и реагируют на широкий спектр рецептор-лигандных пар, включая глутаминовую кислоту,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту, АТФ, серотонин, ацетилхолин, оксид азота, опиоиды, простагландины, пролактин, каннабиноиды и ядерные рецепторы. Благодаря своей способности поддерживать функции аксонов и долгосрочной целостности, олигодендроциты участвуют в нейропротекции [8].

#### Нейроны

Функциональные повреждения нейронов связаны, прежде всего, с изменением свойств хронически активированной микроглии, которая, в связи с процессами ретракции при воспалительной реакции, не может полноценно моделировать синапс и взаимодействовать с нейронами. Кроме того, стойкая иммунная активация подавляет синтез нейротрофических факторов, а присутствующие в окружающей среде провоспалительные цитокины либо напрямую модифицируют нейрофизиологические процессы (ингибирование митохондриального дыхания при БП), либо вызывают посттрансляционные изменения синаптических белков. Структурные нарушения связаны с демиелинизацией и накоплением патологических белков ( $\tau$ -белков,  $\beta$ -амилоида при БА), образование которых предшествует активации микроглии, что в конечном итоге приводит к синаптическим потерям и гибели нейронов [1, 24].

На различных этапах нейродегенеративного каскада могут регистрироваться несколько механизмов повреждения клеток: апоптоз, некроптоз, нейрональная аутофагия, ретроградная дегенерация, демиелинизация, астроглиопатия (табл. 2) [23].

#### Регуляция и поддержание гомеостаза в ЦНС резидентными клетками

Существует ряд ключевых факторов, экспрессируемых резидентными клетками ЦНС, которые участвуют в регуляции и поддержания гомеостаза в ткани мозга за счет подавления активации микроглии, созревания АПК и ограничения функциональных возможностей активированных лимфоцитов. К ним относятся CX3CL1 (фракталин), CD22, CD27, CD47, CD200 и нейрональные молекулы клеточной адгезии, экспрессируемые нейронами и глией (табл. 3) [1]. Несмотря на то, что нейроны играют только пассивную роль, многие из их продуктов, например, нейропептиды, нейротрансмиттеры, нейротрофины хемокины, а также белки мембраны

**Таблица 2. Типы нейродегенеративных повреждений в ЦНС**

Тип	Определение	Механизм	Эффекторные молекулы	Заболевания
Апоптоз	Каспаза-медиированная запрограммированная клеточная гибель	Формирование апоптотических телец, окруженных мембраной, которые быстро фагоцитируются макрофагами или другими близлежащими клетками	Активация каспазы-1,-3,-8,-9 и высвобождение цитохрома С	Болезнь Хантингтона, БАС, ВИЧ-ассоциированная нейродегенерация
Некроптоз	Запрограммированная клеточная гибель	Не зависит от активации каспаз и характеризуется потерей интегративности плазматической мембраны	Астроциты высвобождают TNF $\alpha$ , FasL, TRAIL, которые активируют рецептор-взаимодействующую серин/треонин-протеинкиназу 1 (RIPK1) и смешанную домено-подобную киназу (MLKL)	БАС, РС
Нейрональная аутофагия	Запрограммированная клеточная гибель II типа	Накопление аутофагических вакуолей и токсических компонентов (белки и поврежденные органеллы)	Аутофагосома, формированию которой способствует недостаток питательных веществ, митохондриальные токсины, гипоксия, окислительный стресс	БА, БП, Болезнь Хантингтона
Ретроградная дегенерация проксимальной части тела нейрона	Воспалительно-индуцированная аксотомия, индуцирующая ретроградную гибель тела нейронов путем апоптоза	Ассоциирована с апоптозом и хроматолизом нейронального перикариона		Аксональное повреждение или трансекция
Валлерова дегенерация	Проксимальное повреждение нейрона или аксона, приводящее к антероградной дегенерации дистального аксона	Гранулярная дегенерация аксонального цитоскелета, накопление активированных макрофагов и микроглии		РС
Демиелинизация	Дезинтеграция миелиновой оболочки	Нарушение олигодендроцит-аксонального комплекса	Дефект трансдукции сигналов, отвечающих за трофическую поддержку аксонов, миелин-специфические лимфоциты и антитела	РС
Астроглиалатия	Дисфункция астроцитов	Накопление патологически фосфорилированного $\tau$ -протеина, деменция, кортикобазальная дегенерация	Антитела к аквапорину-4 (AQP-4), глиальному фибриллярному белку (GFAP) повреждают ионные каналы астроцитов, периваскулярное отложение иммуноглобулинов, активация системы комплемента	БА, оптикомиелит

Примечание: БА – болезнь Альцгеймера, БАС – боковой амиотрофический склероз, БП – болезнь Паркинсона, РС – рассеянный склероз.

**Таблица 3. Мембраносвязанные и секреторные молекулы, обеспечивающие иммунорегуляцию в ЦНС**

Микроглия	Нейроны	Астроциты	Олигодендроциты
CD200R	CD200	CD200	CD200
CX3CR1	CX3CL1	CX3CL1	?
CD172a/Sirp1 $\alpha$ тромбоспондин	CD47	CD47	CD47
TREM2	HSP60 TREM2L	HSP60	HSP60
Плексины	Семафорины	?	Плексин-4 (миграция предшественников олигодендроцитов), патогенные семафорины
ICAM	sICAM-5 (секреторный)	?	?
Csf1r	IL-34	IL-34	?
CD45	CD22	-	?
NCAM/CD56	NCAM/CD56	NCAM/CD56	?
Комплемент, MAC, C3, C5	Регуляторы активации комплемента, CD46, фактор Н	CD46, фактор Н	?
IL-4, IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , TGF $\beta$ , BDNF, GDNF, TIMPs, IDO	CX3CL1, TGF $\beta$ , C22, NT3 нейротропный пептид, sCD95L, IL-10, Sema-3A дофамин, GABA	IL-4, IL-10, IFN $\gamma$ , TGF $\beta$ , протеогликаны, фактор Н	Изоформы TGF $\beta$ , экспрессируемые <i>in vitro</i>

Примечание: BDNF – нейротрофический фактор мозга, Csf1R – колониестимулирующий фактор 1, GABA –  $\gamma$ -аминомасляная кислота, GDNF – глиальный нейротрофический фактор, HSP – белки теплового шока, ICAM – молекула клеточной адгезии 1, IDO – индолеамин-2,3-диоксигеназа, IFN $\gamma$  – интерферон- $\gamma$ , IL – интерлейкин, MAC – мембрано-атакующий комплекс, NCAM – невральная молекула клеточной адгезии, NT – нейротрофин, Sirp1 $\alpha$  – сигнальный регуляторный протеин  $\alpha$ , TGF $\beta$  – трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ , TIMPs – тканевые ингибиторы металлопротеиназ, TREM – триггерный рецептор миелоидных клеток 2.

нейронов CD22, CD47, CD200, CX3CL1 (фракталкин), молекулы клеточной адгезии (ICAM-5), молекулы адгезии нейронных клеток (NCAM), рецепторы каннабиноидов (CB1), семафорины и лектины вовлекаются в регуляцию локального иммунного ответа и ингибируют воспаление. В частности, лиганды TREM2 на нейронах сохраняют иммунопривилегированность микроокружения, нейрональные семафорины участвуют в регуляции и репарации путем инициирования миграции клеток-предшественников олигодендроцитов. Кроме того, нейроны и астроциты экспрессируют низкий уровень МНС и активно способствуют апоптозу активированных Т-клеток посредством Fas–FasL (CD95–CD95L) взаимодействия. Нейроны также способствуют дифференцировке регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), обеспечивая локальное микроокружение, в котором преобладает TGF $\beta$ 1 [1, 8, 25].

Нарушения вышеуказанных механизмов регуляции приводит к развитию воспалительной нейродегенерации, а также, наоборот, поврежденные нейроны генерируют неадекватные иммунорегуляторные сигналы и не способны в полной

мере поддерживать защитные механизмы, что способствует дальнейшему развитию поражения ткани [1, 2, 8].

#### **Врожденный иммунитет и нейродегенерация**

В ЦНС могут развиваться как врожденные, так и адаптивные воспалительные иммунные реакции. Активация врожденной иммунной системы представляет собой первую линию защиты организма, участвующую в опсонизации чужеродных объектов и удалении апоптотических клеток, а также в привлечении клеток адаптивной иммунной системы посредством синтеза хемокинов, экспрессии молекул клеточной адгезии на ГЭБ и стимулирующих молекул на микроглии. В таблице 4 представлены факторы врожденного и приобретенного иммунитета, играющие ключевую роль в патогенезе НДЗ [1, 9].

#### **PAMP и DAMP**

Развитие врожденных иммунных реакций в ЦНС осуществляется посредством паттерн-распознающих рецепторов (PRR): толл-подобных TLR, NLR (NOD-подобные), RLR (RIG-1-подобные), а также SR (фагоцитарные),



**Таблица 4. Врожденные и адаптивные иммунологические реакции при НДЗ**

Заболевание	Врожденные иммунологические реакции	Адаптивные иммунологические реакции
БА	↑ экспрессии TLR2 и TLR4 на клетках микроглии. ↑ продукции провоспалительных цитокинов и компонентов системы комплемента вокруг бляшек β-амилоида (Aβ). Aβ-индуцированная экспрессия TLR in vitro.	Aβ-индуцированная миграция Т-клеток. Синтез цитокинов TNFα и IFNγ. ↑ количества CD4+, Th17, Treg, Т-клеток памяти ↓ количества CD8+ Т-лимфоцитов и наивных Т-клеток
БП	↑ экспрессии TLR2, TLR5 и CD14 в ЦНС. Активация NK и микроглии. ↑ экспрессии CD14 и TLR4 в черной субстанции на экспериментальной модели у животных.	Инфильтрация CD3+ Т-клеток в области черной субстанции среднего мозга. Антитела к меланину, α-синуклеину и ганглиозиду GM1. ↓ количества CD4+ Т-клеток, наивных Т-клеток и функции Treg.
БАС	Экспрессия TLR3 в волокнах Пуркинью. ↑ Экспрессии TLR 1, 2, 7, 9 и CD14.	↑ компонентов системы комплемента. Изменение удельного содержания периферических CD4+ и CD8+ Т-клеток.
Травматическое повреждение мозга	Вовлечение Myd88 в воспаление независимо от TLR2/4.	Инфильтрация CD4+ и CD8+ Т-клетками в острой и хронической фазах.
Инсульт	↑ регуляции TLR на эндотелии, нейронах и глии.	Переключение на Th2 иммунный ответ.
РС	↑ NK-клеток, активация микроглии.	↓ количества Т-лимфоцитов (кроме Th1 и Th17) в периферической крови. CD4+(↑) и CD8+ (↑ ↑) Т-клеточная инфильтрация вокруг нейронов. Аутоантитела к белкам миелина.

Примечание: БА – болезнь Альцгеймера, БАС – боковой амиотрофический склероз, БП – болезнь Паркинсона, РС – рассеянный склероз.

маннозных и др., экспрессирующихся на разных клетках и способных связывать молекулярные структуры, ассоциированные с патогенами (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) либо клеточным стрессом (danger-associated molecular pattern, DAMP). DAMP включают поверхностно-активные белки А и D, гиалуронан, фибриноген и агрегированные, модифицированные или неправильно упакованные белки, такие как Aβ, α-синуклеин и τ-белок. Некоторые DAMP, включая белки теплового шока, мочевую кислоту, хроматин, аденозин и АТФ, галектины и тиоредоксин, обладают адьювантной и провоспалительной активностью. В связи с этим, врожденные иммунные реакции в ЦНС могут протекать не только в ответ на чужеродные объекты, но и на эндогенные молекулы [1, 3, 8].

На фоне неврологических расстройств TLR могут активироваться на микроглии, астроци-

тах, олигодендроцитах и нейронах (табл. 4) и стимулировать выработку провоспалительных цитокинов, формируя тем самым локальное микроокружение, способствующее повреждению нейронов. Рядом авторов установлено, что экспрессия TLR2, TLR3 и TLR4 увеличивается при БП, инсульте и БАС. При БА микроглия ассоциирована с нейронами, экспрессирующими Aβ, на бляшках которого представлены TLR2 и TLR4. Аналогичная экспрессия TLR увеличивается при РС и его экспериментальной модели. Кроме патогенных реакций, некоторые TLR принимают участие в восстановлении при нейродегенеративных расстройствах в неинфекционных условиях: нокаутные по TLR4 мыши являются устойчивыми к экспериментальному аутоиммунному энцефаломиелиту, а у дефицитных по TLR9 мышей развивается менее тяжелое клиническое заболевание и воспаление [1, 20, 25]. В связи с

этим активация TLR может быть использована в качестве терапевтической стратегии при НДЗ.

Помимо TLR, в формирование нейровоспалительных реакций могут вовлекаться NLR – внутриклеточные растворимые белки, экспрессирующиеся в глиальных клетках и распознающие внутриклеточные молекулярные структуры. На сегодняшний момент доказательств их участия в НДЗ недостаточно, однако высказано предположение, что при БА NLR активируют врожденную иммунную систему [1].

Еще одной группой рецепторов, вовлекаемых в нейровоспаление и нейродегенерацию, являются рецепторы конечных продуктов повышенного гликозилирования (RAGE), накопление которых характерно при физиологическом старении, а также при РС и БА. Вовлечение RAGE вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, тем самым поддерживая цикл повреждений [8].

Маркерами иммунной активации в ЦНС могут являться аденозиновые рецепторы на клетках микроглии. Эта группа участвует в регуляции нейронных и синаптических функций, а также секреции цитокинов. Эта способность объясняет модуляцию нейровоспалительных реакций в микроглии [1, 2].

#### Цитокины и другие медиаторы нейротоксичности

Для многих нейродегенеративных нарушений характерна врожденная иммунная активация. Ее отражением служит повышение уровней провоспалительных цитокинов, включая TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, а также хемокинов CXCL8 (табл. 4) [1, 20]. Однако характер взаимодействия цитокинов с определенным типом своих рецепторов и локальное микроокружение могут приводить к различным и даже противоположным (нейротоксическому/нейрорепаративному) эффектам.

IL-1 синтезируется активированными мононуклеарными фагоцитами и повышается на начальных стадиях развития нейровоспаления, инициируя нейрональную и аксональную гибель клеток посредством апоптоза и развития отека. Нейротоксический эффект IL-1 зависит от экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS). С другой стороны, IL-1 индуцирует синтез фактора роста нервов (NGF) *in vitro* и поэтому может играть роль в нейропротективных реакциях [8].

IL-3 представляет собой ростовой фактор, синтезируемый CD4<sup>+</sup> Т-хелперами и клетками микроглии, способный оказывать как трофическое, так и токсическое действие на нейроны. В экспериментальных моделях продемонстриро-

вано, что системное увеличение IL-3 в ЦНС животных приводило к тяжелым неврологическим дисфункциям с развитием дегенерации и вакуолизации нейронов, преимущественно двигательных нейронов спинного мозга при отсутствии демиелинизации, в то время как экспрессия IL-3 наряду с повышением астроцитарного GFAP регистрировалась при демиелинизирующих заболеваниях с минимальной аксональной патологией [20].

IL-6 синтезируется мононуклеарными фагоцитами, Т-клетками, эндотелиальными клетками сосудов и фибробластами в ответ на стимуляцию IL-1 и TNF $\alpha$ . Увеличение продукции IL-6 ассоциируется с дендритной вакуолизацией и астроглиозом, а в комбинации с TGF $\beta$  данный цитокин способствует привлечению в очаг нейровоспаления Th17-клеток [7, 23, 26].

Локальная продукция TNF $\alpha$  в ЦНС индуцирует апоптоз олигодендроцитов и демиелинизацию, а также проявляет опосредованное нейротоксическое действие путем ингибирования ростовых факторов, например, IGF. Комбинирование TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и iNOS приводит к развитию нейротоксичности, в то время как в отсутствие iNOS эта комбинация цитокинов участвует в нейропротекции и репарации ткани. В то же время TNF $\alpha$  может инициировать пролиферацию предшественников олигодендроцитов. При этом нейротоксический или нейрорепаративный эффект определяется типом взаимодействия TNF $\alpha$  со своими рецепторами (TNFR1 или TNFR2) [2, 20].

Противовоспалительные цитокины, например IL-10, играют роль в ослаблении активации микроглии и снижении уровня провоспалительных факторов TNF $\alpha$ , NO и ROS, а, следовательно, уменьшении повреждения дофаминергических нейронов [7, 27].

Помимо цитокинов важными медиаторами нейровоспалительной реакции являются каспазы, внутриклеточный кальций и выработка реактивных радикалов кислорода (ROS) и азота. ROS, синтезируемые мононуклеарными фагоцитами, инициируют митохондриальное повреждение и апоптоз нейронов. При ряде НДЗ выявлены мутации в гене супероксид дисмутаза SOD, которая в физиологических условиях связывает свободные радикалы и превращает их в молекулярный кислород и пероксид водорода, утилизируемый каталазой [19, 25].

NO синтезируется из L-аргинина с участием NOS, индуцибельная форма которой (iNOS) экспрессируется в макрофагах и клетках микроглии в ответ на воспалительные сигналы. Вовлекаясь

в регуляцию большинства клеточных процессов NO является ключевым медиатором нейротоксичности, включая медиирование образования высоко цитотоксичного супероксидного аниона (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и пероксинитритного аниона (ONOO<sup>-</sup>), ингибирование митохондриального и нейронального дыхания, что приводит к высвобождению глутамата и эксайтотоксической гибели нейронов. [3, 25].

Уровень компонентов системы комплемента и их рецепторов увеличивается в ЦНС при большинстве НДЗ (БА, БАС, болезнь Хантингтона, РС, БП и церебральная ишемическая травма), что указывает на их важную роль в элиминации агрегированных белков и дегенерации нейронов. Показано, что глиоз, гибель аксонов и аномалии базальных ганглиев связаны с осаждением IgG и компонента комплемента C4 на некротических клетках [2, 8]. Однако исследования на экспериментальных моделях демонстрируют не только патогенную роль комплемента, но и доказывают его участие в нейропротекции и нейрорегенерации [1, 28]: C3a защищает нейроны от N-метил-D-аспартат медиированной токсичности, C5a защищает нейроны от апоптоза, индуцированного каининовой кислотой, путем ингибирования глутамат-опосредованной индукцией апоптоза. Некоторые нейроны экспрессируют рецепторы к C3a и C5a, что может играть роль в их развитии, а также экспрессируют особенно низкие уровни CD59 и DAF – молекулы, которые ответственны за резистентность клеток к комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности в других органах [23].

#### Тучные клетки

Вовлечение глиальных клеток в нейропатологические реакции происходит не только за счет их собственных воспалительных сигналов. Значительную роль играют медиаторы, вырабатываемые иммунными клетками костномозгового происхождения (дендритные клетки, разные лейкоциты), а также тучными клетками (резидентные) [6]. Благодаря повсеместной локализации в мозговых оболочках и вблизи сосудов мозга тучные клетки являются одной из основных сенсорных субпопуляций врожденного иммунитета, которые быстро реагируют на чужеродные объекты. При активации тучные клетки секретируют готовые или синтезированные *de novo* вазоактивные, нейрочувствительные и провоспалительные медиаторы, включающие биогенные амины (гистамин, серотонин), цитокины (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-18, IL-33, TNF $\alpha$ , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), гранулоцит-ма-

крофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), протеолитические ферменты (химаза, триптаза, кислая гиберолаза и др.), липидные метаболиты (простагландин D<sub>2</sub>, лейкотриен C<sub>4</sub>, тромбоцит-активирующий фактор), АТФ, и нейрорактивные медиаторы, которые могут повышать проницаемость ГЭБ и активировать нейроны и глиальные клетки [8]. Тучные клетки способны выступать в качестве АПК, представляя антигены Т-лимфоцитам, индуцируя их активацию, пролиферацию и цитокиновую продукцию [3]. С другой стороны, тучные клетки синтезируют нейротрофические факторы, такие как NGF, который участвует в нейротрансмиссии и росте нейронов [6].

### Адаптивные реакции иммунной системы в ЦНС и нейродегенерация

В отличие от врожденных иммунных реакций, которые часто возникают в ЦНС, адаптивный иммунный ответ инициировать сложнее. Отчасти это связано с активной противовоспалительной средой, что подтверждается выживанием чужеродных тканевых трансплантатов в ЦНС. Для многих НДЗ не установлено, как адаптивные иммунные реакции участвуют в повреждении нейронов, и является ли такая активация вторичной или первичной [7, 18].

#### Т-лимфоциты

Доказательства участия клеточных иммунных реакций при нейродегенеративных нарушениях возникли на основании данных о превалировании Т-клеточного ответа (но не В-клеточном) на специфические антигены ЦНС или сдвигов в популяциях CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов на периферии и в ЦНС. Однако экстраполяция результатов исследования периферической крови на события, происходящие в ЦНС, чрезвычайно затруднена в связи с тем, что антиген-специфические Т-лимфоциты обнаружены и у здоровых людей, поэтому трудно обосновать их непосредственное участие в качестве причинного фактора при НДЗ [7].

Несмотря на иммуносупрессивное микроокружение, Т-клетки проникают в ЦНС и способны выживать там. Еще в 1988 г. Mc Geer P. et al. в посмертных образцах ЦНС пациентов с БП обнаружили CD3<sup>+</sup>Т-лимфоциты, а позднее это подтвердили другие исследования, выявив в черной субстанции CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоциты, но не NK- и В-клетки [1, 9]. Эксперименты на животных моделях паркинсонизма показали инфильтрацию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток в среднем мозге и их связь с гибелью nigrostriальных

нейронов [29, 30]. В связи с этим установлено, что инфильтрация Т-клеток является скорее сайт-специфичной, чем системной.

Изменения уровней CD4+ и CD8+ Т-клеток в периферической крови пациентов с НДЗ потенциально важны и могут отражать стойкую антигенную стимуляцию [1, 9]. Исследования Saunders J. et al. и Bas J. et al. выявили нарушение соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов: снижение CD4+ Т-клеток и увеличение CD8+ Т-клеток в патогенезе БП (и противоположные результаты у пациентов с БА), а также снижение наивных CD4+CD45RA+ Т-клеток и увеличение CD4+CD45RO+ Т-клеток памяти в периферической крови у пациентов с БП и БА, что коррелировало с тяжестью моторной дисфункции [31, 32]. Vaba Y. et al. показали превалирование Th1-профиля иммунного ответа и повышение синтеза IFN $\gamma$ , что может обуславливать присоединение аутоиммунного компонента при нейродегенерации [33]. Кроме того, зарегистрировано увеличение Th17-лимфоцитов у пациентов с РС, БП и БА

(рис. 3), однако данная популяция до сих пор подробно не изучена в патогенезе НДЗ [7, 19]. Наряду с этим количество Treg снижается, что считается причиной несбалансированной иммунологической толерантности и повышает активность аутоиммунных реакций и восприимчивость к НДЗ [9]. При БА и БП описаны противоречивые результаты о количественных характеристиках Treg, что может объясняться гетерогенностью течения НДЗ и, в связи с этим, различной степенью вовлеченности иммунных клеток в нейродегенерацию. Тем не менее достоверно выявлено нарушение функции Treg в отношении супрессии пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов [31, 33].

Помимо патологической функции, Т-лимфоциты, главным образом Treg, участвуют в нейропротекции и нейрорепарации. Подавляя синтез ROS активированными клетками микроглии, они препятствуют повреждению нейронов [7, 9, 34]. также синтезируют Источником нейротрофических факторов типа BDNF могут являться Treg и Th2. Эти клетки активируют фагоцитарную

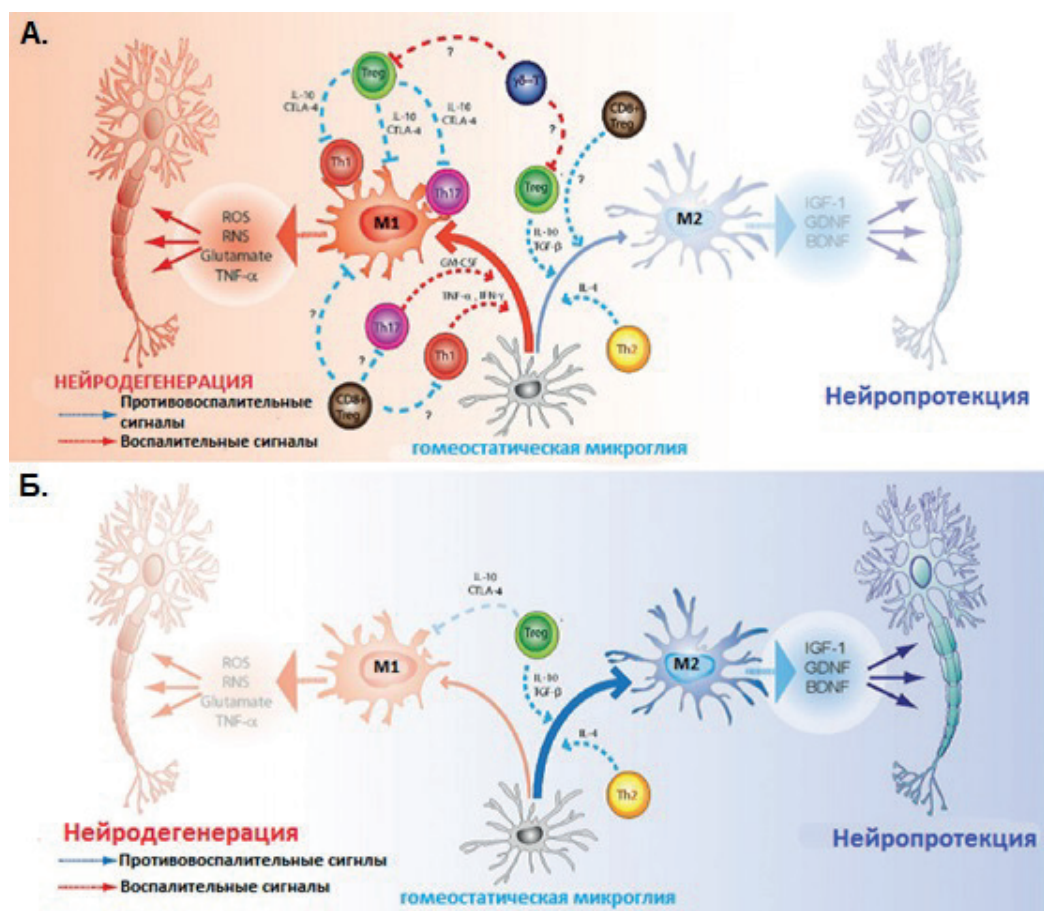


Рис. 3. Функции Т-лимфоцитов при нейродегенерации (А) и нейропротекции (Б) [7]

активность микроглии, способствуя снижению количества агрегированных белков (рис. 3) [1, 7, 9].

#### Т-клетки памяти как основные эффекторы нейродегенерации

Важной характеристикой адаптивного иммунного ответа является формирование иммунологической памяти и пула Т-клеток памяти после первичного воздействия антигена, которые характеризуются продолжительным сроком существования, фактически сходным со сроком жизни макроорганизма. Однако, при развитии нейровоспаления и аутоиммунной реакции, клетки памяти вызывают высокоэффективный патогенный ответ против собственных тканей организма, постоянно поддерживающийся и усугубляющийся со временем [35].

По функциональной активности предложены различные классификации Т-клеток памяти. Одни из них берут за основу экспрессию молекул ко-стимуляции типа CD27 и/или CD28, и молекул, связанных с миграцией клеток (CD62L, CCR7). Методом проточной цитофлуориметрии выделены 3 ключевые популяции CD3+Т-клеток. Первая из них – это «наивные» Т-клетки CD45RA+CD27+CD28+, синтезирующие IL-2. Вторая представлена клетками памяти CD45RA-CD27+CD28+, способными к синтезу как IL-2, так и эффекторных цитокинов (IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ ). Третья группа включает эффекторные клетки CD45RA+CD27-CD28-, синтезирующие IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ , но не IL-2 и обладающие высокой цитотоксической активностью. По экспрессии рецептора хемокинов CCR7 (CD197) клетки CD45R0+ подразделяют на клетки центральной памяти (T<sub>CM</sub>), экспрессирующие CCR7, и клетки эффекторной памяти (T<sub>EM</sub>), у которых ее нет [36, 37].

Для T<sub>CM</sub> характерен фенотип CD3+CD4/8+CD45R0+CD62L+CD27+CD28+. Наличие мембранных молекул CCR7 и CD62L отличает их от T<sub>EM</sub>. Это объясняет также их способность к длительной циркуляции и присутствию во вторичных лимфоидных органах. Благодаря наличию ко-стимулирующих рецепторов данная популяция клеток способна быстро активироваться и развивать антиген-специфический ответ. Кроме того, T<sub>CM</sub> в большей степени секретируют IL-2. В отличие от T<sub>CM</sub>, T<sub>EM</sub> не способны проникать во вторичные лимфоидные органы из-за отсутствия CD62L и CCR7, однако могут мигрировать через активированный эндотелий в очаги воспаления за счет тканеспецифических «адресинов», где будут осуществлять свои основные функции [7, 30, 36].

При длительном культивировании *in vitro* T<sub>CM</sub>-клетки теряют молекулу CCR7, что характерно для T<sub>EM</sub>, а также часть клеток вновь начинает экспрессировать CD45RA, что свойственно для популяции T<sub>EMRA</sub> – терминально-дифференцированные CD45RA-положительные клетки (CD3+CD8+CD45RA+CCR7-), которые выделены позже как дополнительная популяция цитотоксических Т-клеток. Это последняя стадия созревания Т-лимфоцитов, которую можно найти в периферической крови. На клетках T<sub>EMRA</sub> уже нет ко-стимулирующих молекул. Это указывает на активацию эффекторов либо непрофессиональными АПК (для CD4+), либо клетками-мишенями (для CD8+). Если ко-стимуляции нет, то эффекторные функции выполняются под влиянием цитокинов клеток врожденного иммунитета (IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF $\alpha$ ) или PAMP воспаленной ткани, куда T<sub>EMRA</sub> активно мигрируют благодаря экспрессии на своей поверхности адгезивных и хемокиновых рецепторов [36]. На рис. 4 представлен фенотип и основные функции субпопуляций Т-клеток памяти [38].

Показано, что у пациентов с НДЗ наблюдаются изменения в популяциях лимфоцитов, как в периферической крови, так и в ЦНС, однако механизмы повреждения нейронов Т-лимфоцитами до сих пор дискутируются. Исследования посмертных образцов нервной ткани пациентов отражают только последние стадии заболевания и не дают информации о начале и прогрессировании заболевания. В связи с этим основные результаты о вовлеченности и механизмах повреждения нейронов Т-лимфоцитами получены на экспериментальных моделях [9].

Установлено, что в ЦНС Т-лимфоциты (Th1/Th17) вызывают дифференцировку покоящейся микроглии в M1-провоспалительный фенотип, тем самым иницируя синтез провоспалительных медиаторов (IL-1, IL-6, IL-12, TNF $\alpha$ , ROS, NO), презентацию антигенов и снижение ее фагоцитарной активности, что приводит к накоплению патологических белков ( $\tau$ -белков/А $\beta$ / $\alpha$ -синуклеина) [1, 2, 6, 7, 9]. Liu Z. et al. показали Th17-медиированную нейротоксичность в результате прямого контакта лимфоцитов с нейронами с участием молекул адгезии (LFA-1 и ICAM-1) [19]. Кроме того, Т-клетки повреждают нейроны посредством перфоринового пути и доставки гранзимов в нейрон [1]. Установлено, что гибель нейронов при БП опосредована CD4+Т-клетками (в большей степени, чем CD8+Т-клетками, и наоборот при БА) за счет Fas-FasL взаимодействия [9]. При БА А $\beta$ -

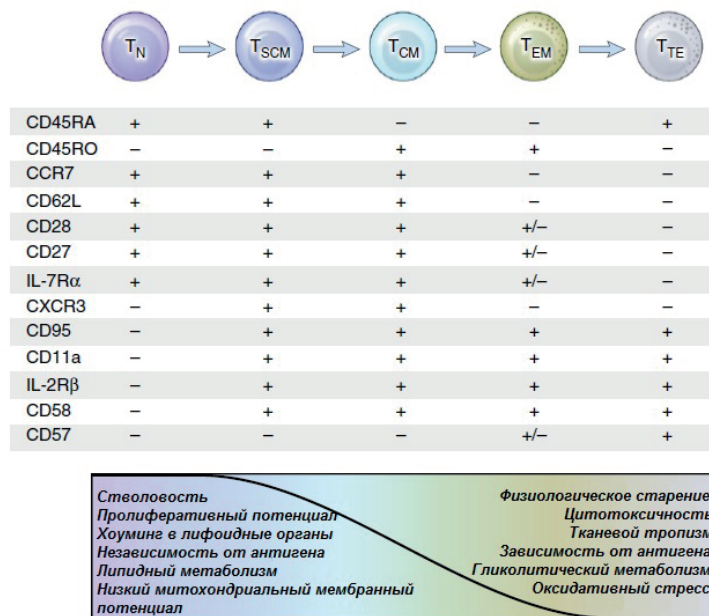


Рис. 4. Фенотип и основные функции субпопуляций Т-клеток памяти [38]

Примечание: T<sub>N</sub> – наивные Т-клетки, T<sub>SCM</sub> – стволовые Т-клетки памяти, T<sub>CM</sub> – центральные Т-клетки памяти, T<sub>EM</sub> – эффекторные Т-клетки памяти, T<sub>TE</sub> – терминально-дифференцированные Т-клетки памяти.

реактивные Т-клетки способствуют прогрессированию заболевания путем продукции провоспалительных цитокинов, вызывая хроническое воспаление. К тому же IFN $\gamma$ , синтезирующийся Th1-лимфоцитами, способствует накоплению A $\beta$  и активации микроглии в сторону M1-фенотипа [1, 9]. При РС в иммунопатологические процессы демиелинизации первично вовлекаются, главным образом, Th1 и Th17. Th17 посредством выработки GM-CSF активируют макрофаги и микроглию, и наряду с IFN $\gamma$ , секретирующимся CD4+Th1-клетками, стимулируют продукцию IL-12, NO, ONOO- и O<sub>2</sub>-, которые способны повреждать окружающие клетки, в том числе миелиновую оболочку и аксоны. Кроме того, IFN $\gamma$  повышает экспрессию МНС I на поверхности резидентных клеток ЦНС, потенциально провоцируя CD8+ Т-клеточные иммунные реакции [23].

#### В-лимфоциты и антитела

Наряду с Т-клеточными реакциями в патогенез НДЗ вовлекаются также В-лимфоциты и синтезируемые ими антитела против нейрональных антигенов или структур ЦНС, которые детектируются практически при всех НДЗ: при РС вырабатываются аутоантитела против ганглиозидов мозга и белков миелина. К последней группе относят основной белок миелина, миелин-ассоциированный и миелин-олигодендроцитарный гликопротеины, а также протеолипидный протеин. В крови пациентов с

БП обнаружены аутоантитела против меланина,  $\alpha$ -синуклеина и ганглиозида GM1, а у пациентов с БА- против A $\beta$  [9]. Однако механизм образования антител против структурных компонентов нейронов до сих пор не известен.

Нейродегенеративные эффекты антител опосредованы двумя основными механизмами: антитело-зависимая и комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность. При антитело-зависимой клеточной цитотоксичности лизис опсонизированных специфическими антителами клеток-мишеней происходит с участием НК-клеток, увеличение которых регистрируется при многих НДЗ, однако макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы также могут вовлекаться в этот процесс. При комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности регистрируется коллоид-индуцированное осмотическое набухание и летальное повреждение клеточной мембраны [9, 23].

#### Заключение

Несмотря на многочисленные данные, все еще недостаточно исследований, способных дать полное представление об иммунных механизмах нейровоспаления в ЦНС. Большинство лабораторий, работающих в данной области, несмотря на имеющиеся экспериментально подтвержденные результаты, занимаются изучением физиологических механизмов в ЦНС и не рассматривают связь нейродегенерации с активацией иммунной

системы, нейровоспалением и иммунологической памятью. Однако понимание данных механизмов и их связи между собой необходимы для поиска ключевого маркера, фактора или процесса, который позволил бы управлять заболеваемостью, своевременно диагностировать патологический процесс до наступления необратимых последствий нейродегенерации, а также разработать успешные методы лечения. В связи

с этим клеточные или гуморальные факторы иммунной системы, являющиеся потенциальными индукторами и сенсорами нейровоспалительной реакции могут быть использованы в качестве ключевых биомаркеров, которые бы позволили прогнозировать нейродегенеративные процессы, диагностировать заболевание до клинических проявлений и оценивать терапевтическую эффективность протоколов лечения.

## Литература

1. Amor S., Puentes F., Baker D. Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*. 2010; 129(2): 154–169. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03225.x.
2. Cappellano G., Carecchio M., Fleetwood T. Immunity and inflammation in neurodegenerative diseases. *Am J Neurodegener Dis*. 2013; 2(2): 89–107.
3. Tohidpour A., Morgun A.V., Boitsova E.B. Neuroinflammation and infection: molecular mechanisms associated with dysfunction of neurovascular unit. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7: 276. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00276.
4. Louveau A., Harris T.H., Kipnis J. Revisiting the concept of CNS immune privilege. *Trends Immunol*. 2015; 36(10): 569–577. DOI:10.1016/j.it.2015.08.006.
5. Harris M.G., Hulseberg P., Ling C. Immune privilege of the CNS is not the consequence of limited antigen sampling. *Sci Rep*. 2014; 4: 4422. DOI: 10.1038/srep04422.
6. Kempuraj D., Thangavel R., Govindhasamy P. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 216. DOI: 10.3389/fncel.2017.00216.
7. González H., Pacheco R. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *J of Neuroinflammation*. 2014; 11: 201. DOI: 10.1186/s12974-014-0201-8.
8. Skaper S.D., Facci L., Zusso M. An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 72. DOI: 10.3389/fncel.2018.00072.
9. Sommer A., Winner B., Protz I. The Trojan horse-neuroinflammatory impact of T cells in neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegeneration*. 2017; 12: 78. DOI: 10.1186/s13024-017-0222-8.
10. Chen W.-W., Zhang X., Huang W.-J. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Mol Med Rep*. 2016; 13: 3391–3396. DOI: 10.3892/mmr.2016.4948.
11. Xu X., Warrington A.E., Bieber A.J. Enhancing central nervous system repair - the challenges. *CNS Drugs*. 2011; 25 (7): 555–573. DOI:10.2165/11587830-000000000-000.
12. Шевченко П.П., Карпов С.М., Рзаева О.А. Рассеянный склероз: этиопатогенез с позиции современной науки. Успехи соврем естествознания. 2014; 6: 123–124.
13. Карданова К. А. Актуальные вопросы в изучении паркинсонизма с точки зрения медицинской статистики. *Международ студ науч вестн*. 2015; 2-1.
14. Авакян Г.Н., Алехин А.В., Арустамян С.Р. Неврология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
15. Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2015; 16: 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.
16. Guillaume D. Neuroinflammation in neurodegeneration: role in pathophysiology, therapeutic opportunities and clinical perspectives. *J Neural Transm*. 2018; 125: 749–750. DOI: 10.1007/s00702-018-1880-6.
17. Guillot-Sestier M.V., Town T. Let's make microglia great again in neurodegenerative disorders. *J Neural Transm*. 2018; 125(5): 751–770. DOI: 10.1007/s00702-017-1792-x.
18. Doty K.R., Guillot-Sestier M.-V., Town T. The role of the immune system in neurodegenerative disorders: adaptive or maladaptive? *Brain Res*. 2015; 1617: 155–173. DOI:10.1016/j.brainres.2014.09.008.
19. Liu B., Hong J.-S. Role of microglia in inflammation-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 304(1): 1–7. DOI: 10.1124/jpet.102.035048.
20. Fernandes A., Miller-Fleming L., Pais T. F. Microglia and inflammation: conspiracy, controversy or control? *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(20): 3969–3985. DOI: 10.1007/s00018-014-1670-8.
21. Subramaniam S.R., Federoff H.J. Targeting microglial activation states as a therapeutic avenue in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 176. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00176.
22. Medeiros R., La Ferla F.M. Astrocytes: conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony. *Exp Neurol*. 2013; 239: 133–138. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.10.007.
23. Chitnis T., Weiner H. L. CNS inflammation and neurodegeneration. *J Clin Invest*. 2017; 127(10): 3577–3587. DOI: 10.1172/JCI90609.
24. Ising C., Heneka M.T. Functional and structural damage of neuron by innate immune mechanisms during neurodegeneration. *Cell Death Dis*. 2018; 25(9): 120. DOI: 10.1038/s41419-017-0153-x.
25. Glass C.K., Saijo K., Winner B. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010; 140(6): 918–934. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016.
26. Li M.O., Wan Y., Flavell R.A. T cell-produced transforming growth factor-beta 1 controls T-cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity*. 2007; 26(5): 579–591. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.03.014.
27. Mosser D. M., Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev*. 2008; 226: 205–218. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x.
28. Gasque P., Dean Y.D., McGreal E.P., Van Beek J. Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology*. 2000; 49: 171–186. DOI: 10.1016/S0162-3109(00)80302-1.
29. Brochard V., Combadière B., Prigent A. Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J Clin Invest*. 2009; 119(1): 182–192. DOI: 10.1172/JCI36470.
30. Neumann H., Medana I.M., Bauer J. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci*. 2002; 25: 313–319. DOI:10.1016/S0166-2236(02)02154-9.

31. Saunders J.A., Estes K.A., Kosloski L. M. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease. *J NeuroImmune Pharmacol.* 2012; 7(4): 927–938. DOI: 10.1007/s11481-012-9402-z.
32. Bas J., Calopa M., Mestre M. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *J Neuroimmunol.* 2001; 113(1): 146–152. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(00\)00422-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(00)00422-7).
33. Baba Y., Kuroiwa A., Uitti R.J. Alterations of T-lymphocyte populations in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11(8): 493–498. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2005.07.005.
34. Belkaid Y., Piccirillo C. A., Mendez S. CD4+CD25+ regulatory T cells control *Leishmania major* persistence and immunity. *Nature.* 2002; 420(6915): 502–507. DOI: 10.1038/nature01152.
35. Devarajan P. Autoimmune effector memory T cells: the bad and the good. *Immunol Res.* 2013; 57(1-3): 12–22. DOI: 10.1007/s12026-013-8448-1.
36. Кудрявцев И.В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки. *Рос иммунол журн.* 2014; 8(4): 947–964.
37. Larbi A., Fulop T. From «truly naive» to «exhausted senescent» T cells: when markers predict functionality. *Cytometry A.* 2014; 85(1): 25–35. DOI: 10.1002/cyto.a.22351.
38. Gattinoni L., Speiser D., Lichterfeld M., Bonini C. T memory stem cells in health and disease. *Nature Medicine.* 2017; 23(1): 18–27. DOI: 10.1038/nm.4241.

#### Сведения об авторах:

Дарья Борисовна Нижегородова – кандидат биологических наук, доцент; ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий НИЛ БелМАПО, доцент кафедры иммунологии и экологической эпидемиологии МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ. [nzh@tut.by](mailto:nzh@tut.by). +375296089994.

Анастасия Николаевна Левковская – магистрант кафедры иммунологии и экологической эпидемиологии МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ. [anastasiya.levkovskaya@inbox.ru](mailto:anastasiya.levkovskaya@inbox.ru). +375336820178.

Марина Михайловна Зафранская – доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой иммунологии и экологической эпидемиологии МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, главный научный сотрудник отдела иммунологии и биомедицинских технологий НИЛ БелМАПО. [zafanskaya@gmail.com](mailto:zafanskaya@gmail.com). +375296312548.

Поступила 22.11.2018 г.