

УДК 616.832-004.21

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

М. М. ЗАФРАНСКАЯ^{1), 2)}

¹⁾Международный государственный институт имени А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾Белорусская медицинская академия последипломного образования,
ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Беларусь

Рассеянный склероз (РС) – классическое нейровоспалительное заболевание, вовлекающее в патогенез аберрантный баланс Т-, В- и миелоидных клеток (включающих микроглию), которые являются потенциальными мишенями для проявления биомаркеров. В настоящее время на основании проспективных рандомизированных клинических исследований валидизированы генетические и клеточные биомаркеры, позволяющие адекватно оценить / отразить все аспекты повреждения при РС со стороны иммунной системы и осуществить персонифицированный подход к назначению селективной иммунотерапии с учетом воспалительного статуса, клеточной и гуморальной сенсibilизации пациента. Однако для трансляции полученных результатов в клиническую практику необходимы дополнительные исследования.

Биомаркеры – объективные индикаторы физиологических и патологических процессов и могут быть использованы для диагностики, прогноза и терапевтических целей в клинической ситуации. Идентификация подтвержденных биомаркеров при РС может представлять собой исключительный интерес с точки зрения разработки специфических методов прогнозирования терапевтической эффективности и персонификации протокола лечения.

Образец цитирования:

Зафранская М. М. Диагностическое значение биомаркеров при рассеянном склерозе // Журн. Белорус. гос. ун-та. Экология. 2019. № 1. С. 56–64.

For citation:

Zafranskaya M. M. Diagnostic value of biomarkers in multiple sclerosis. *J. Belarus. State Univ. Ecol.* 2019. No. 1. P. 56–64 (in Russ.).

Автор:

Марина Михайловна Зафранская – доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой иммунологии и экологической эпидемиологии; главный научный сотрудник НИЛ.

Author:

Marina M. Zafranskaya, doctor of science (medicine), docent; head at the department of immunology and environmental epidemiology; principal researcher at the research of laboratory zafranskaya@gmail.com

Ключевые слова: биомаркеры; рассеянный склероз; персонификация.

DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS IN MULTIPLE SCLEROSIS

M. M. ZAFRANSKAYA^{a, b}

^a*International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus*

^b*Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
3/3 P. Broŭki Street, Minsk 220013, Belarus*

Multiple sclerosis (MS) is a classic neuroinflammatory disease involving the aberrant balance of T-, B- and myeloid cells (including microglia), which are potential targets for the manifestation of biomarkers. Presently, based on prospective randomized clinical trials, genetic and cell biomarkers allowing adequately disclosing / assessing all aspects of the immune system damage due to MS and to personalize the selective immunotherapy taking into account the inflammatory status, cellular and humoral sensitization of a patient have been validated. However, additional studies are required to implement the obtained results into clinical practice.

Biomarkers are objective indicators of physiological and pathological processes; in clinical settings, they can be used as a diagnostic, prognostic and therapeutic tool. In MS, the identification of definite biomarkers may be of exceptional interest for developing specific prognostic methods to predict therapeutic efficacy and personalize the treatment protocol.

Keywords: biomarkers; multiple sclerosis; personification.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое мультифакториальное прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с выраженными воспалительным, миелин- и аксон-дегенеративным компонентами и вовлечением клеток иммунной системы в развитие патологического процесса [1–4]. Ассоциация заболевания с генами главного комплекса гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex), наличие клеточных инфильтратов в ЦНС, возможность создания экспериментальной модели болезни, а также эффект иммуносупрессивной терапии свидетельствуют о ведущей роли аутоиммунных процессов в патогенезе РС.

Для РС характерно нарушение баланса между регуляторными и потенциально миелин-реактивными клонами Т-лимфоцитов с последующим развитием специфического Т-клеточного иммунного ответа, эффекторные реакции которого направлены на повреждение компонентов миелиновой оболочки аксонов [1; 5]. В связи с этим новые подходы к терапии РС должны заключаться в отмене иммуномодулированного повреждения посредством модулирования или индукции толерантности в сочетании с обеспечением защиты ткани ЦНС и, в идеале, с поддержкой функциональной регенерации как невральных клеток, так и процессов миелинизации.

Разнообразие клинических и патологических проявлений у пациентов с РС свидетельствует о сложных и комплексных механизмах активации Т-лимфоцитов и иммунной реакции в ЦНС [6; 7]. Для инициации воспалительных процессов в ЦНС миелин-специфические Т-клетки должны активироваться на периферии, проникнуть в ЦНС и впоследствии реактивироваться антиген-презентирующими клетками (АПК), представляющими миелиновые аутоантигены (аутоАг) Т-лимфоцитам. Реактивация Т-лимфоцитов приводит к продукции различными клетками провоспалительных медиаторов, дополнительно привлекающих клетки иммунной системы в очаг воспаления, и развитию демиелинизирующих процессов (рис.) [8].

Биомаркеры в оценке эффективности лечения и прогноза течения рассеянного склероза

В последние десятилетия пациентам с РС стали доступны разнообразные новые терапевтические технологии, направленные на модификацию клинического течения заболевания. Однако эффективность терапии у конкретного пациента оценить сложно вследствие отсутствия объективных методов контроля результативности. С недавних пор предложено несколько биомаркеров, позволяющих оценить терапевтический эффект: определение концентрации белков, отражающих активность заболевания и другие аспекты патофизиологического процесса, такие как оксидативный стресс, иммунная дисрегуляция/регуляция и нейродегенерация. Практическое использование этих биомаркеров позволит оптимизировать тактику терапевтического ведения [9; 10].

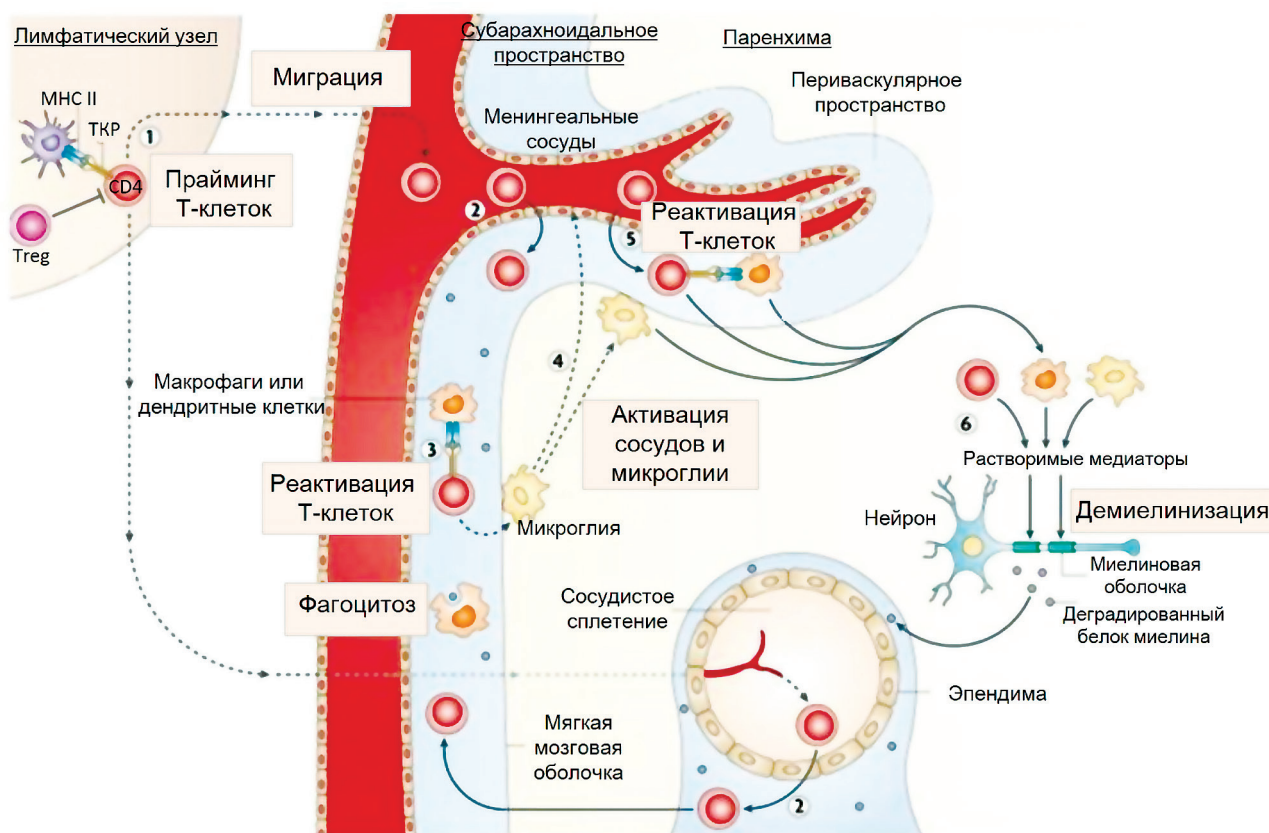


Рис. Периферическая и центральная активация миелин-специфических лимфоцитов [8]:

Т-лимфоциты праймируются на периферии дендритными клетками (ДК), презентующими миелиновые (или кросс-реактивные) эпитопы. Антиген-презентирующие клетки (АПК) в ЦНС поглощают аутоАг *in situ* и мигрируют в цервикальные лимфатические узлы. Кроме того, растворимые миелиновые Аг могут дренироваться из ЦНС в лимфатические узлы, где фагоцитируются локальными АПК (1). Т-клетки проникают в субарахноидальное пространство (2). Т-клетки реактивируются макрофагами и ДК, экспрессирующими миелиновые эпитопы в комплексе с молекулами МНС II (3). Реактивированные Т-лимфоциты стимулируют расположенные под мягкой мозговой оболочкой клетки микроглия, активируя тем самым дистальные клетки и кровеносные сосуды (4). Активированные Т-клетки прикрепляются и пересекают ГЭБ, проникают в периваскулярное пространство и реактивируются периваскулярными макрофагами и ДК (5). Т-клетки проникают в паренхиму и, совместно с активированными макрофагами и клетками микроглия, секретируют растворимые медиаторы, индуцирующие механизмы демиелинизации (6). T_{Reg} – регуляторные Т-лимфоциты

Fig. Peripheral and CnS activation of myelin-specific lymphocytes [8]:

T cells are primed in the periphery by dendritic cells (DCs) presenting myelin (or myelin crossreactive) epitopes. Antigen-presenting cells (APCs) residing in the CNS can capture myelin antigens *in situ* and migrate to the cervical lymph nodes. Alternatively, soluble myelin antigens can drain from the CNS to lymph nodes to be phagocytized by local APCs (1). T cells enter the subarachnoid space (2); the T cells are re-activated within the subarachnoid space by MHC class II-expressing macrophages and DCs expressing myelin epitopes (3). Reactivated T cells activate microglial cells in the subpial region, triggering activation of distal microglial cells and blood vessels (4). Activated T cells adhere to and cross the activated blood–brain barrier, enter the perivascular space and are reactivated by perivascular macrophages and DCs (5). T cells enter the parenchyma and, together with activated macrophages and microglial cells, secrete soluble mediators that trigger demyelination (6). T_{Reg} , regulatory T

Патологический процесс при РС является гетерогенным: на ранних стадиях заболевания преобладают воспалительные процессы (рецидивно-ремиттирующая форма РС), но по истечении определенного времени болезнь переходит в дегенеративную стадию, ассоциированную с разрушением аксонов и образованием бляшек. Для лечения рецидивно-ремиттирующей формы РС существует большое количество препаратов, модифицирующих течение заболевания с различной индивидуальной эффективностью в уменьшении числа обострений, стабилизации неврологических показателей, улучшением данных МРТ и т. д. Однако предсказать клинический эффект и принять адекватное терапевтическое решение нередко бывает чрезвычайно сложно.

Гетерогенное течение РС не позволяет прогнозировать терапевтический эффект препаратов, модифицирующих течение. До настоящего времени оценка эффективности проводится с использованием

клинических параметров: нейровизуализации (МРТ), нейрофизиологических исследований, метода оптической когерентной томографии (ОКТ). В случае субклинического течения болезни, особенно при вовлечении серого вещества и спинного мозга, чувствительность данных параметров снижается. Таким образом, возникает потребность в идентификации чувствительных, недорогих и специфических суррогатных маркеров терапевтической эффективности. Идентификация и валидация биомаркеров чрезвычайно важна для оптимальной стратегии терапии РС [11].

Современные научные исследования направлены на поиск и валидацию биомаркеров, которые позволили бы реально оценить развитие заболевания и эффективность применяемой терапии. В настоящее время в качестве биомаркеров рассматривают нейтрализующие антитела (Ат) к препаратам, модифицирующим лечение, – это остеоопонтин [12–14], лиганды к хемокинам (С-ХС motif CXCL13) [15], легкие и тяжелые нейрофиламенты [16; 17], HGF [18], хитиназа 3-подобный белок. Таким образом, применение более современных технологий (изучение экспрессии генов и аутоантител, исследование микроРНК) может выявить новых кандидатов. Идентификация клинически пригодных биомаркеров позволит не только усовершенствовать практику индивидуализированной медицины, но и получить определенный экономический эффект в рамках разработки инновационных технологий при проведении клинических испытаний.

При исследовании сыворотки и спинномозговой жидкости (СМЖ) можно получить дополнительную информацию. Например, олигоклональные полосы и иммуноглобулин G в СМЖ позволяет диагностировать нейровоспаление в ЦНС. Сывороточные биомаркеры, которые позволяют отделить РС от других воспалительных заболеваний ЦНС, включают Ат к аквапорину 4 (aquaporin, AQP4). Другие биомаркеры, которые могут определяться до начала терапии или в случае изменении терапевтического подхода, включают IFN- β -нейтрализующие Ат, анти-JC Ат, лимфопению и количество В-лимфоцитов. По результатам проведенного метаанализа показано, что продукция интратекального IgG и уровень легких цепей нейрофиламентов (NFL – neurofilament light chain) в СМЖ отражают ранние процессы нейродегенерации при РС и имеют диагностическую ценность в прогнозе заболевания [17].

Прогресс в изучении биомаркеров наметился с 2009 г. [19]. В случае валидации биомаркеров их применение в клинике приведет к сокращению сроков и стоимости фазы III клинического испытания. Используемые в настоящее время показатели клинической эффективности (данные МРТ, частота обострений и т. д.) требуют наблюдения в течение 2–3 лет, тогда как биомаркеры способны предсказать существенные изменения спустя 6 месяцев. Использование периферической крови и спинномозговой жидкости для определения биомаркеров имеет явные преимущества при мониторинге многих заболеваний, включая РС. Сывороточными биомаркерами можно охарактеризовать иммунологические процессы на периферии, но когда речь идет о процессах в ЦНС, прогностическая ценность показателей снижается. Определяемые показатели в СМЖ связаны с местом поражения, что повышает значимость и специфичность исследования.

В настоящее время к биомаркерам терапевтической эффективности относят нейтрализующие Ат к препаратам, модифицирующим течение заболевания. Около 60 % пациентов отвечают на терапию IFN- β , у большинства из них спустя 4–6 мес. после начала лечения появляются нейтрализующие Ат, что впоследствии приводит к потере терапевтической эффективности. Ат к натализумабу появляются через 6 месяцев после начала терапии.

Наиболее признанным/одобренным в настоящее время лечением РС является окрелизумаб (ocrelizumab), селективно связывающий CD20 на В-клетках. Однако лечение данным моноклональным Ат не оказывает влияния на уровень специфических Ат в СМЖ, и это дает основание полагать, что важная функция В-лимфоцитов не связана с продукцией иммуноглобулинов/Ат [20]. Показано, что В-клетки продуцируют различные цитокины в зависимости от способа активации. В сравнении со здоровыми донорами, В-клетки пациентов с РС продуцируют повышенное количество провоспалительных цитокинов и сниженный уровень противовоспалительных цитокинов, которые регулируют функцию Т-лимфоцитов и аутоиммунитет [21]. Показано, что у пациентов с РС увеличено количество В-клеток, продуцирующих GM-CSF (macrophage-colony stimulating factor) – цитокин, который индуцирует миелоидные клетки к продукции провоспалительных цитокинов. С точки зрения перспективы биомаркеров, это означает, что измерение про- и противовоспалительных цитокинов может позволить внести ясность в функциональный иммунный профиль конкретного пациента.

Гистопатологические исследования показали, что иммунные клетки аккумулируются в оболочках головного мозга. Существуют доказательства повреждения иммунными клетками нейронов и активации микроглии. Такая активация микроглии дает основание полагать, что секретирующие факторы, выделяемые менингеальными иммунными клетками, вовлекаются в нейрональное повреждение [22], что позволяет рассматривать данный фактор как биомаркер.

Фетуин-А (alfa-2-HS-glicoprotein) также относят к биомаркеру активности процесса при РС. Изменение уровня данного секретируемого гликопротеина, первоначально найденного с применением метода протеомной технологии в СМЖ у пациентов с РС и здоровых доноров, коррелирует с ранней конверсией рецидивно-ремиттирующей формы РС, а повышение – с активностью заболевания [23].

Кроме того, идентифицированы биомаркеры оксидативного стресса (isoprostane 8-iso-prostaglandin F2a (8-iso-PGF2a)) вследствие перекисного окисления арахидоновой кислоты и мембранных фосфолипидов; маркеры вовлечения В-клеток в патогенез ЦНС (CXCL13 – потенциальный хемоаттрактант для В-лимфоцитов [24; 25]; маркеры аксонального повреждения (нейрофиламенты – основной компонент аксонального цитоскелета, представленные как гетерополимеры низкой (NFL), средней (NFM) и высокой (NFH) мм субъединицы [26]; прогностические биомаркеры – хитиназа 3-подобный 1 (CHI3L1) изо-хитин-связывающий протеин, который теряет ферментативную активность при хроническом процессе и тканевом повреждении [27].

На сегодняшний день значимую патогенетическую роль при РС играют инфламماسомы. Инфламмасомы (inflammasomes) представляют собой большой макромолекулярный комплекс, который включает множество копий рецептора молекулярных паттернов патогена или повреждения и приводит к запуску воспалительной реакции. Показано, что инфламмасомы модулируют нейровоспалительные клетки и начальные этапы нейровоспаления [28]. Ключевой активатор воспалительных заболеваний известен как NLRP3-инфламмасома. NLRP3 или криопирин (cryopyrin) – цитозольный белок, NOD-подобный рецептор семейства NALP, вовлечен в активацию каспаз 1 и 5, что приводит к внутриклеточному процессингу и образованию зрелой активной формы ИЛ-1 β и ИЛ-18. NLR – нуклеотидная последовательность, связывающая лейцин, известная также как NOD-подобная, представляет собой класс цитозольных рецепторов, реагирующих на разнообразные PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), которые принадлежат микроорганизмам, и на DAMPs (damage-associated molecular patterns), появляющимся при тканевом повреждении. Наиболее интенсивно изучаемый класс NLRs – инфламмасом-формирующие NLRs. При распознавании DAMPs и PAMPs эти NLRs, включающие NLRP1, NLRP3, NLRC4, NLRC5, NLRP6, NLRP7 и NLRP12, медируют высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18.

Гиперактивация ИЛ-1 β и ИЛ-18 инфламмасом-формирующим белковым комплексом вовлекается в патогенез РС. ИЛ-1 β и ИЛ-18 побуждают дифференцировку наивных CD4⁺Т-клеток в Th17 и Th1, которые приводят к демиелинизации и гибели нейронов при РС. Клинические исследования свидетельствуют о наличии ассоциации повышенной экспрессии каспазы-1, ИЛ-1 β и ИЛ-18 с восприимчивостью, прогрессией и тяжестью течения РС [29; 30].

ИЛ-1 β и ИЛ-18 – цитокины врожденного иммунитета являются критическими в пролиферации нейро-иммунореактивных клеток нервной ткани микроглии и астроцитов, которые реагируют немедленно на нейрональное повреждение и гибель. ИЛ-18, первоначально охарактеризованный как ИФН- γ индуцирующий фактор, действует синергично с ИЛ-12, обеспечивая дифференцировку наивных CD4⁺Т-клеток в Th1 лимфоциты [31].

На экспериментальной модели показано, что присутствие таких протеинов, как ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain), каспаза-1, ИЛ-1 β и ИЛ-18, ассоциированных с инфламмасомами, может приводить к обострениям в патогенезе РС [32]. В последнее время доказано, что NLRP3 способствует развитию РС, ускоряя демиелинизацию на экспериментальной модели, вызванной купризоном, и индуцируя миграцию Т-лимфоцитов в ЦНС [33; 34].

У пациентов с рецидивно-ремиттирующей формой РС при сравнении со здоровыми донорами определены чувствительные и специфичные протеины инфламмасом в качестве биомаркеров. Показано, что caspase-1, ASC and IL-18 увеличены в сыворотке крови пациентов и рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров начала РС [35]. Caspase-1 и IL-1 β присутствуют в бляшках, эти протеины также увеличены в сыворотке крови. В дополнение, NOD-подобный рецептор протеина-3 (NLRP3) играет роль в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) у мышей (у NLRP3 дефектных мышей не развивался ЭАЭ) [36].

Основываясь на прочных доказательствах, предлагаемые биомаркеры при РС подразделяются на поисковые или потенциальные биомаркеры, валидизированные биомаркеры и клинически применимые, к которым относятся воспалительные биомаркеры, такие как IL-1, TNF- α и остеоопонтин [14; 37; 38]. Остеопонтин – внеклеточный матриксный протеин, вовлеченный в различные физиологические и патологические процессы (ремоделирование костной ткани, заживление ран, биология опухоли, заболевания сосудов и воспалительные заболевания [39; 40]. Остеопонтин широко экспрессируется в иммунных клетках (Т-клетки, ДК, макрофаги и НК) и вовлекается в воспалительные реакции, усиливая продукцию IL-12, IL17, IFN- γ и ингибируя IL-10 [41]. Усиление экспрессии гена остеоопонтина обнаружено

в головном мозге пациентов с РС [42]. Показано, что и у человека и животных уровень остеопонтина в сыворотке и СМЖ связан с прогрессированием заболевания и повторяющимися обострениями.

В качестве биологических маркеров, характеризующих процессы ремиелинизации и эндогенного олигодендрогенеза, рассматриваются различные ростовые и невральные факторы. В настоящее время широко обсуждается ремиелинизирующая роль иммуноглобулинов и тромбоцитарного ростового фактора (PDGF – Platelet-derived growth factor) [43]. PDGF входит в число многочисленных ростовых факторов, регулирующих миграцию, пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток-предшественников олигодендроцитов (OPCs – Oligodendrocyte progenitor cells) [44; 45]. Mathisen с соавт. (1999) продемонстрировали, что у иммунизированных мышей линии SWXJ аутореактивные Т-хелперы (CD4⁺)₂-го типа с антиген-индуцибельным трансгеном PDGF-А способны продуцировать биологически активный PDGF. После системного введения клетки мигрировали в ЦНС, что приводило к улучшению состояния мышей с ЭАЭ [46].

Механизм иммуноглобулин-опосредованной ремиелинизации до конца не установлен. Известно, что выраженной способностью активировать синтез миелина обладают иммуноглобулины класса М (IgM). Существуют две гипотезы механизма их действия:

- 1) антитела способны распознавать OPCs и инициировать синтез нового миелина;
- 2) антитела активируют в ЦНС иммунные клетки, отличные от олигодендроцитарной линии, которые в свою очередь стимулируют OPCs (или сами олигодендроциты) за счет секреции стимулирующих ремиелинизацию факторов [43; 47]. Watzlawik с соавт. (2013) показали, что рекомбинантный человеческий IgM (rHIgM22) связывает миелин и олигодендроциты и способствует ремиелинизации при экспериментальной модели РС. При этом ремиелинизирующий эффект (антиапоптотическое действие на олигодендроциты) rHIgM22 зависел от присутствия PDGF, экспрессия рецепторов которого (PDGF α R) на олигодендроцитах также медируется IgM [48].

Заключение

За последние десятилетия терапевтические подходы к лечению РС кардинально изменились. Ранее активно разрабатывалось направление иммуносупрессивной терапии, однако впоследствии было установлено, что, наряду с пассивной элиминацией аутореактивных клонов лимфоцитов, удаляются и необходимые регуляторные клетки. В связи с этим в настоящее время основной терапевтической целью является разработка методов лечения, основанных на индукции толерантности и активации собственных иммунорегуляторных механизмов.

Выбор метода лечения, который будет наилучшим способом подходить конкретному пациенту, остается открытой проблемой. Биомаркеры, предоставляющие возможность охарактеризовать значимые особенности конкретного пациента, позволят клиницистам выбрать наиболее подходящее лечение (эффективность и безопасность) и осуществлять мониторинг ответа на лечение. Внедрение в клиническую практику молекулярных биомаркеров при РС относится к трансляционной медицине и является основой персонифицированной терапии.

Библиографические ссылки

1. Hafler D., Slavik J., Anderson D., et al. Multiple sclerosis // *Immunol. Rev.* 2005. Vol. 204. P. 208–231. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00240.x.
2. Sospedra M., Martin R. Immunology of multiple sclerosis // *Semin. Neurol.* 2016. Vol. 32, № 2. P. 115–127. DOI: 10.1055/s-0036-1579739.
3. Hohlfeld R., Dornmair K., Meinl E., et al. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4⁺ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15, № 2. P. 198–209. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00313-0.
4. Hohlfeld R., Dornmair K., Meinl E., et al. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8⁺ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research // *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15, № 3. P. 317–331. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00313-0.
5. Sobottka B., Harrer M. D., Ziegler U., et al. Collateral bystander damage by myelin-directed CD8 T cells causes axonal loss // *Am. J. Pathol.* 2009. Vol. 175, № 3. P. 1160–1166. DOI: 10.2353/ajpath.2009.090340.
6. Mohammad M. G., Tsai V. W., Ruitenberg M. J., et al. Immune cell trafficking from the brain maintains CNS immune tolerance // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, № 3. P. 1228–1241. DOI: 10.1172/JCI71544.
7. Ortiz G. G., Pacheco-Moisés F. P., Bitzer-Quintero O. K., et al. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach [Electronic resource] // *Clin. Dev. Immunol.* 2013. Vol. 2013. DOI: 10.1155/2013/708659.
8. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system // *J. Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9, № 6. P. 393–407. DOI: 10.1038/nri2550.
9. Bielekova B., Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis // *Brain.* 2004. Vol. 127, part 7. P. 1463–1478. DOI: 10.1093/brain/awh176.
10. Galetta M., Calabresi P., Frohman E., et al. Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration // *Neurotherapeutics.* 2011. Vol. 8, № 1. P. 117–132. DOI: 10.1007/s13311-010-0005-1.

11. Harris V. K., Sadiq S. A. Biomarkers of Therapeutic Response in Multiple Sclerosis: Current Status // *Mol. Diagn. Ther.* 2014. Vol. 18, № 6. P. 605–617. DOI: 10.1007/s40291-014-0117-0.
12. Bornsen L., Khademi M., Olsson T., et al. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2011. Vol. 17, № 1. P. 32–42. DOI: 10.1177/1352458510382247.
13. Khademi M., Bornsen L., Rafatnia F., et al. The effects of natalizumab on inflammatory mediators in multiple sclerosis: prospects for treatment-sensitive biomarkers // *Eur. J. Neurol.* 2009. Vol. 16, № 4. P. 528–536. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02532.x.
14. Agah E., Zardoui A., Saghazadeh A., et al. Osteopontin (OPN) as a CFS and blood biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13, issue 1. DOI: org/10.1371/journal.pone.0190252.
15. Sellebjerg F., Bornsen L., Khademi M., et al. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS // *Neurology*. 2009. Vol. 73, № 23. P. 2003–2010. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b457.
16. Christensen R. J., Ratzer R., Bornsen L., et al. Natalizumab in progressive MS: Results of an open-label, phase 2A, proof-of-concept trial // *Neurology*. 2014. Vol. 82, № 17. P. 1499–1507. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000361.
17. Novakova L., Axelsson M., Malmerstrom C., et al. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: Diagnostic value of biomarkers // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13, issue 4. DOI: org/10.1371/journal.pone.0194828.
18. Muller A. M., Jun E., Conlon H., et al. Cerebrospinal hepatocyte growth factor levels correlate negatively with disease activity in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2012. Vol. 251, № 1/2. P. 80–86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.06.008.
19. Harris V. K., Sadiq S. A. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making // *Mol. Diagn. Ther.* 2009. Vol. 13, № 4. P. 225–244. DOI: 10.2165/11313470-000000000-00000.
20. Hauser S. L., Bar-Or A., Comi G., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, № 3. P. 221–234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.
21. Bar-Or A., Fawaz L., Fan B., et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 67, № 4. P. 452–461. DOI: 10.1002/ana.21939.
22. Magliozzi R., Howell O. W., Reeves C., et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68, № 4. P. 477–493. DOI: 10.1002/ana.22230.
23. Harris V. K., Donelan N., Yan Q. J., et al. Cerebrospinal fluid fetuin-A is a biomarker of active multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, № 11. P. 1462–1472. DOI: 10.1177/1352458513477923.
24. Khademi M., Kockum I., Andersson M. L., et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course // *Mult. Scler.* 2011. Vol. 17, № 3. P. 335–343. DOI: 10.1177/1352458510389102.
25. Alvarez E., Piccio L., Mikessel R. J., et al. CXCL13 is a biomarker of inflammation in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and other neurological conditions // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, № 9. P. 1204–1208. DOI: 10.1177/1352458512473362.
26. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss // *J. Neurol. Sci.* 2005. Vol. 233, № 1/2. P. 183–198. DOI: 10.1016/j.jns.2005.03.015.
27. Lee C. G., Da Silva C. A., Dela Cruz C. S., et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury // *Annu. Rev. Physiol.* 2011. Vol. 73. P. 479–501. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142250.
28. Freeman L. C., Ting J. P. The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases // *J. Neurochem.* 2016. Vol. 136, issue 1. P. 29–38. DOI: 10.1111/jnc.13217.
29. Losy J., Niezgoda A. IL-18 in patients with multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* 2001. Vol. 104, № 3. P. 171–173.
30. Mann C. L., Davies M. B., Stevenson V. L. Interleukin 1 genotypes in multiple sclerosis and relationship to disease severity // *J. Neuroimmunol.* 2002. Vol. 129, № 1/2. P. 197–204.
31. Shaw P. J., McDermott M. F., Kanneganti N. D. Inflammasomes and autoimmunity // *Trends Mol. Med.* 2011. Vol. 17, № 2. P. 57–64. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.11.001.
32. Laver S. J., Dungan L. S., Sutton C. E., et al. Caspase-1-processed cytokines IL-1 β and IL-18 promote IL-17 production by gamma delta and CD4 T cells that mediate autoimmunity // *J. Immunol.* 2011. Vol. 186, № 10. P. 5738–5748. DOI: 10.4049/jimmunol.1003597.
33. Inoue M., Williams K. L., Gunn M. D., et al. NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109, № 26. P. 10480–10485. DOI: 10.1073/pnas.1201836109.
34. Gris D., Ye Z., Iocca H. A., et al. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, № 2. P. 974–981. DOI: 10.4049/jimmunol.0904145.
35. Keane R. W., Dietrich W. D., Rivero Vaccari J. P. Inflammasome Proteins As Biomarkers of Multiple Sclerosis // *Front. Neurol.* 2018. Vol. 9:135. DOI: 10.3389/fneur.2018.00135.
36. Inoue M., Williams K. L., Gunn M. D., et al. NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. P. 10480–10485. DOI: 10.1073/pnas.1201836109.
37. Comabella M., Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13, № 1. P. 113–126. DOI: org/10.1016/S1474-4422(13)70233-3.
38. Housley W. J., Pitt D., Hafler D. A. Biomarkers in multiple sclerosis // *Clin. Immunol. (Orlando, Fla.)*. 2015. Vol. 161, № 1. P. 51–58. DOI: org/10.1016/j.clim.2015.06.015.
39. Bandopadhyay M., Bulbule A., Butti R., et al. Osteopontin as a therapeutic target for cancer // *Exp. Opin. Ther. Targets*. 2014. Vol. 18, № 8. P. 883–895. DOI: 10.1517/14728222.2014.925447.
40. Lund S. A., Giachelli C. M., Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes // *J. Cell. Comm. Signaling*. 2009. Vol. 3, № 3–4. P. 311–322. DOI: 10.1517/14728222.2014.925447.
41. Rittling S. R., Singh R. Osteopontin in Immune-mediated Diseases // *J. Dent. Res.* 2015. Vol. 94, № 12. P. 1638–1645. DOI: org/10.1177/0022034515605270.
42. Chabas D., Baranzini S. E., Mitchell D., et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease // *Science*. 2001. Vol. 294, № 5547. P. 1731–1735. DOI: org/10.1126/science.1062960.
43. Watzlawik J., Warrington A., Rodriguez M. PDGF is required for remyelination-promoting IgM stimulation of oligodendrocyte progenitor cell proliferation [Electronic resource] // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 2, doi: org/10.1371/journal.pone.0055149.

44. Allamargot C., Pouplard-Barthelais A., Fressinaud C. A single intracerebral microinjection of platelet-derived growth factor (PDGF) accelerates the rate of remyelination in vivo // *Brain Res.* 2001. Vol. 918, № 1/2. P. 28–39.
45. Vana A. C., Flint N. C., Harwood N. E., et al. Platelet-derived growth factor promotes repair of chronically demyelinated white matter // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007. Vol. 66, № 11. P. 975–988. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181587d46.
46. Mathisen P. M., Yu M., Yin L., et al. Th2 T cells expressing transgene PDGF-A serve as vectors for gene therapy in autoimmune demyelinating disease // *J. Autoimmun.* 1999. Vol. 13, № 1. P. 31–38. DOI: 10.1006/jaut.1999.0287.
47. Linington C., Lassmann H. Antibody responses in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: correlation of serum demyelinating activity with antibody titre to the myelin/oligodendrocyte glycoprotein (MOG) // *J. Neuroimmunol.* 1987. Vol. 17, № 1. P. 61–69.
48. Watzlawik J. O., Wootla B., Painter M. M., et al. Cellular targets and mechanistic strategies of remyelination-promoting IgMs as part of the naturally occurring autoantibody repertoire // *Expert Rev. Neurother.* 2013. Vol. 13, № 9. P. 1017–1029. DOI: 10.1586/14737175.2013.835601.

References

1. Hafler D., Slavik J., Anderson D., et al. Multiple sclerosis. *Immunol. Rev.* 2005. Vol. 204. P. 208–231. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00240.x.
2. Sospedra M., Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Semin. Neurol.* 2016. Vol. 32, No. 2. P. 115–127. DOI: 10.1055/s-0036-1579739.
3. Hohlfeld R., Dornmair K., Meinl E., et al. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15, No 2. P. 198–209. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00313-0.
4. Hohlfeld R., Dornmair K., Meinl E., et al. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15, No 3. P. 317–331. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00313-0.
5. Sobottka B., Harrer M. D., Ziegler U., et al. Collateral bystander damage by myelin-directed CD8 T cells causes axonal loss. *Am. J. Pathol.* 2009. Vol. 175, No 3. P. 1160–1166. DOI: 10.2353/ajpath.2009.090340.
6. Mohammad M. G., Tsai V. W., Ruitenberg M. J., et al. Immune cell trafficking from the brain maintains CNS immune tolerance. *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, No 3. P. 1228–1241. DOI: 10.1172/JCI71544.
7. Ortiz G. G., Pacheco-Moisés F. P., Bitzer-Quintero O. K., et al. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach [Electronic resource]. *Clin. Dev. Immunol.* 2013. Vol. 2013. DOI: 10.1155/2013/708659.
8. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *J. Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9, No 6. P. 393–407. DOI: 10.1038/nri2550.
9. Bielekova B., Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain.* 2004. Vol. 127, part 7. P. 1463–1478. DOI: 10.1093/brain/awh176.
10. Galetta M., Calabresi P., Frohman E., et al. Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration. *Neurotherapeutics.* 2011. Vol. 8, No 1. P. 117–132. DOI: 10.1007/s13311-010-0005-1.
11. Harris V. K., Sadiq S. A. Biomarkers of Therapeutic Response in Multiple Sclerosis: Current Status. *Mol. Diagn. Ther.* 2014. Vol. 18, No 6. P. 605–617. DOI: 10.1007/s40291-014-0117-0.
12. Bornsen L., Khademi M., Olsson T., et al. Osteopontin concentrations are increased in cerebrospinal fluid during attacks of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2011. Vol. 17, No 1. P. 32–42. DOI: 10.1177/1352458510382247.
13. Khademi M., Bornsen L., Rafatnia F., et al. The effects of natalizumab on inflammatory mediators in multiple sclerosis: prospects for treatment-sensitive biomarkers. *Eur. J. Neurol.* 2009. Vol. 16, No 4. P. 528–536. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02532.x.
14. Agah E., Zardoui A., Saghaideh A., et al. Osteopontin (OPN) as a CFS and blood biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, issue 1. DOI: org/10.1371/journal.pone.0190252.
15. Sellebjerg F., Bornsen L., Khademi M., et al. Increased cerebrospinal fluid concentrations of the chemokine CXCL13 in active MS. *Neurology.* 2009. Vol. 73, No 23. P. 2003–2010. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b457.
16. Christensen R. J., Ratzer R., Bornsen L., et al. Natalizumab in progressive MS: Results of an open-label, phase 2A, proof-of-concept trial. *Neurology.* 2014. Vol. 82, No 17. P. 1499–1507. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000361.
17. Novakova L., Axelsson M., Malmerstrom C., et al. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: Diagnostic value of biomarkers // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, issue 4. DOI: org/10.1371/journal.pone.0194828.
18. Muller A. M., Jun E., Conlon H., et al. Cerebrospinal hepatocyte growth factor levels correlate negatively with disease activity in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2012. Vol. 251, No 1/2. P. 80–86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.06.008.
19. Harris V. K., Sadiq S. A. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Mol. Diagn. Ther.* 2009. Vol. 13, No 4. P. 225–244. DOI: 10.2165/11313470-000000000-00000.
20. Hauser S. L., Bar-Or A., Comi G., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, No 3. P. 221–234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.
21. Bar-Or A., Fawaz L., Fan B., et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 67, No 4. P. 452–461. DOI: 10.1002/ana.21939.
22. Magliozzi R., Howell O. W., Reeves C., et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68, No 4. P. 477–493. DOI: 10.1002/ana.22230.
23. Harris V. K., Donelan N., Yan Q. J., et al. Cerebrospinal fluid fetuin-A is a biomarker of active multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, No 11. P. 1462–1472. DOI: 10.1177/1352458513477923.
24. Khademi M., Kockum I., Andersson M. L., et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult. Scler.* 2011. Vol. 17, No 3. P. 335–343. DOI: 10.1177/1352458510389102.
25. Alvarez E., Piccio L., Mikessel R. J., et al. CXCL13 is a biomarker of inflammation in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and other neurological conditions. *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, No 9. P. 1204–1208. DOI: 10.1177/1352458512473362.

26. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J. Neurol. Sci.* 2005. Vol. 233, No 1/2. P. 183–198. DOI: 10.1016/j.jns.2005.03.015.
27. Lee C. G., Da Silva C. A., Dela Cruz C. S., et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu. Rev. Physiol.* 2011. Vol. 73. P. 479–501. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142250.
28. Freeman L. C., Ting J. P. The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 2016. Vol. 136, issue 1. P. 29–38. DOI: 10.1111/jnc.13217.
29. Losy J., Niezgoda A. IL-18 in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2001. Vol. 104, No 3. P. 171–173.
30. Mann C. L., Davies M. B., Stevenson V. L. Interleukin 1 genotypes in multiple sclerosis and relationship to disease severity. *J. Neuroimmunol.* 2002. Vol. 129, No 1/2. P. 197–204.
31. Shaw P. J., McDermott M. F., Kanneganti N. D. Inflammasomes and autoimmunity. *Trends Mol. Med.* 2011. Vol. 17, No 2. P. 57–64. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.11.001.
32. Laver S. J., Dungan L. S., Sutton C. E., et al. Caspase-1-processed cytokines IL-1 β and IL-18 promote IL-17 production by gamma delta and CD4 T cells that mediate autoimmunity. *J. Immunol.* 2011. Vol. 186, No 10. P. 5738–5748. DOI: 10.4049/jimmunol.1003597.
33. Inoue M., Williams K. L., Gunn M. D., et al. NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109, No 26. P. 10480–10485. DOI: 10.1073/pnas.1201836109.
34. Gris D., Ye Z., Iocca H. A., et al. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses. *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, No 2. P. 974–981. DOI: 10.4049/jimmunol.0904145.
35. Keane R. W., Dietrich W. D., Rivero Vaccari J. P. Inflammasome Proteins As Biomarkers of Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 2018. Vol. 9:135. DOI: 10.3389/fneur.2018.00135.
36. Inoue M., Williams K. L., Gunn M. D., et al. NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. P. 10480–10485. DOI:10.1073/pnas.1201836109.
37. Comabella M., Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13, No 1. P. 113–126. DOI: org/10.1016/S1474-4422(13)70233-3.
38. Housley W. J., Pitt D., Hafler D. A. Biomarkers in multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* (Orlando, Fla). 2015. Vol. 161, No 1. P. 51–58. DOI: org/10.1016/j.clim.2015.06.015.
39. Bandopadhyay M., Bulbule A., Butti R., et al. Osteopontin as a therapeutic target for cancer. *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2014. Vol. 18, No 8. P. 883–895. DOI: 10.1517/14728222.2014.925447.
40. Lund S. A., Giachelli C. M., Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J. Cell. Comm. Signaling.* 2009. Vol. 3, No 3–4. P. 311–322. DOI: 10.1517/14728222.2014.925447.
41. Rittling S. R., Singh R. Osteopontin in Immune-mediated Diseases. *J. Dent. Res.* 2015. Vol. 94, No 12. P. 1638–1645. DOI: org/10.1177/0022034515605270.
42. Chabas D., Baranzini S. E., Mitchell D., et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science.* 2001. Vol. 294, No 5547. P. 1731–1735. DOI: org/10.1126/science.1062960.
43. Watzlawik J., Warrington A., Rodriguez M. PDGF is required for remyelination-promoting IgM stimulation of oligodendrocyte progenitor cell proliferation [Electronic resource]. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No 2, doi: org/10.1371/journal.pone.0055149.
44. Allamargot C., Pouplard-Barthelaix A., Fressinaud C. A single intracerebral microinjection of platelet-derived growth factor (PDGF) accelerates the rate of remyelination in vivo. *Brain Res.* 2001. Vol. 918, No 1/2. P. 28–39.
45. Vana A. C., Flint N. C., Harwood N. E., et al. Platelet-derived growth factor promotes repair of chronically demyelinated white matter. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007. Vol. 66, No 11. P. 975–988. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181587d46.
46. Mathisen P. M., Yu M., Yin L., et al. Th2 T cells expressing transgene PDGF-A serve as vectors for gene therapy in autoimmune demyelinating disease. *J. Autoimmun.* 1999. Vol. 13, No 1. P. 31–38. DOI: 10.1006/jaut.1999.0287.
47. Linington C., Lassmann H. Antibody responses in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: correlation of serum demyelinating activity with antibody titre to the myelin/oligodendrocyte glycoprotein (MOG). *J. Neuroimmunol.* 1987. Vol. 17, No 1. P. 61–69.
48. Watzlawik J. O., Wootla B., Painter M. M., et al. Cellular targets and mechanistic strategies of remyelination-promoting IgMs as part of the naturally occurring autoantibody repertoire. *Expert Rev. Neurother.* 2013. Vol. 13, No 9. P. 1017–1029. DOI: 10.1586/14737175.2013.835601.