

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н. С. Баранова<sup>1</sup>✉, М. С. Грись<sup>1</sup>, А. А. Баранов<sup>1</sup>, Н. Н. Спиринов<sup>1</sup>, А. С. Артюхов<sup>2</sup>, К. М. Шакирова<sup>2</sup>, Е. Л. Насонов<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, Москва, Россия

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

В возникновении и развитии обострений рассеянного склероза (РС) участвуют персистирующие инфекции: вирусы Эпштейна–Барр, герпеса 6-го типа, простого герпеса 1-го и 2-го типов, варицелла-зостер-вирус. Выработка цитокинов имеет ключевое значение в ограничении распространения герпетической инфекции в организме человека, а дисбаланс их продукции является фактором прогрессирования РС. Целью исследования было определить уровень цитокинов в сыворотке крови у пациентов РС, оценить их клиническое значение и взаимосвязь с реактивацией герпетической инфекции. Обследовано 36 пациентов (12 мужчин и 24 женщины), с достоверным РС (критерии McDonald) и ремитирующим течением. У 18 человек выявлена реактивация периферической герпес-вирусной инфекции. Сывороточный уровень 15 цитокинов: IL1 $\beta$ , IL4, IL6, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , IL10, IL17A, IL17F, IL21, IL22, IL23, IL25, IL31, IL33, sCD40L исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP. При РС, в сравнении с контролем, выявлено увеличение IL10, IL33 ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто выявляли высокие значения IL33 — у 20 (52,8%) пациентов. При обострении заболевания средний уровень IL10 был выше ( $p < 0,01$ ), достоверно чаще встречались высокие значения IL31 (соответственно 42,8 и 6,9%;  $p = 0,04$ ) и превалировало сочетанное повышение IL33 с другими цитокинами (IL17A, IL17F, IL21, IL31) (соответственно в 57,1 и 6,9% случаев;  $p = 0,008$ ). При реактивации герпес-вирусной инфекции уровень IL1 $\beta$ , IL23 и IL33 был выше, чем без нее ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). Высокие значения IL33 значимо чаще регистрировали в этой группе пациентов (77,7 и 33,3%;  $p = 0,008$ ). Обсуждается участие IL10, IL31, IL33 и других цитокинов в патогенезе ассоциированного с вирусами герпеса РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, герпес, цитокины, интерлейкин 10, интерлейкин 31, интерлейкин 33

**Финансирование:** работа выполнена при финансовой поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) в рамках программы УМНИК: Участник молодежного научно-инновационного конкурса (договоры №3560ГУ1/2014 от 23.09.2014, № 8815ГУ2/2015 от 17.12.2015).

**Вклад авторов:** Н. С. Баранова, М. С. Грись — планирование, дизайн исследования, анализ данных, подготовка рукописи; М. С. Грись, А. С. Артюхов, К. М. Шакирова — сбор данных, проведение исследования; А. А. Баранов — анализ данных; все авторы — редактирование рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ (протокол № 1 от 1 октября 2013 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Наталья Сергеевна Баранова  
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; baranova\_ns@mail.ru

**Статья получена:** 24.07.2023 **Статья принята к печати:** 20.08.2023 **Опубликована онлайн:** 31.08.2023

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2023.032

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYTOKINE COUNTING IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND ITS RELATIONSHIP WITH HERPES INFECTION

Baranova NS<sup>1</sup>✉, Gris MS<sup>1</sup>, Baranov AA<sup>1</sup>, Spirin NN<sup>1</sup>, Artyukhov AS<sup>2</sup>, Shakirova KM<sup>2</sup>, Nasonov EL<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

There are persistent infections that contribute to the emergence and development of multiple sclerosis (MS) exacerbations; they are triggered by the Epstein–Barr, herpes type 6, herpes simplex types 1 and 2, varicella-zoster viruses. Cytokines are crucial to arresting the spread of a herpes infection in a body. If their production is out of balance, MS can progress faster. This study aimed at determining the level of cytokines in the blood serum of MS patients, assessing their clinical significance and how they affect reactivation of herpes infection. We examined 36 patients (12 male and 24 female) with confirmed MS (McDonald criteria) in remission. In 18 of them, we diagnosed reactivation of peripheral herpes virus. Serum levels of 15 cytokines (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL10, IL17A, IL17F, IL21, IL22, IL23, IL25, IL31, IL33, sCD40L) were determined with the help of xMAP multiplexing. Compared to the control group, MS patients had increased levels of IL10, IL33 ( $p < 0.001$ ), with high IL33 identified most often (20 patients; 52.8%). During exacerbations, the average level of IL10 grew up ( $p < 0.01$ ), as did that of IL31, the high levels of which were detected significantly more often (42.8 and 6.9%, respectively;  $p = 0.04$ ). In addition, a prevailing scenario was the increased levels of IL33 and other cytokines (IL17A, IL17F, IL21, IL31) (57.1 and 6.9% of cases, respectively;  $p = 0.008$ ). Reactivation of herpes translated into higher levels of IL1 $\beta$ , IL23 and IL33 compared to cases without reactivation ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ , respectively). High levels of IL33 were significantly more frequently recorded in this group of patients (77.7 and 33.3%;  $p = 0.008$ ). We discuss involvement of IL10, IL31, IL33 and other cytokines in the pathogenesis of herpes-associated MS.

**Keywords:** multiple sclerosis, herpes, cytokines, interleukin 10, interleukin 31, interleukin 33

**Funding:** the work was supported by the Innovations Assistance Fund within the framework of the UMNIC program: Participant of the youth scientific and innovative competition (contracts № 3560GU1/2014 of 23.09.2014, № 8815GU2/2015 of 17.12.2015).

**Author contribution:** NS Baranova, MC Gris — study planning and design, data analysis, manuscript authoring; MC Gris, AS Artyukhov, KM Shakirova — data collection and research; AA Baranov — data analysis; all authors — manuscript editing.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Yaroslavl State Medical University (Minutes № 1 of October 1, 2013). All patients signed a voluntary informed consent.

✉ **Correspondence should be addressed:** Natalia S. Baranova  
Revolutionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; baranova\_ns@mail.ru

**Received:** 24.07.2023 **Accepted:** 20.08.2023 **Published online:** 31.08.2023

**DOI:** 10.24075/brsmu.2023.032

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы с аутоиммунно-воспалительными и нейродегенеративными механизмами развития [1]. В иммунопатогенезе болезни большое значение имеют процессы, связанные с проникновением через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга активированных Т-клеток (Т-хелперы 1-го типа (Th1), Th17-клетки) и макрофагов, местной активацией астроцитов и микроглии, выработкой ими противовоспалительных цитокинов [2, 3], которые приводят к демиелинизации и дегенерации нейронов. Этиология РС остается неизвестной. Полагают, что в его развитии, кроме генетических факторов, принимают участие различные персистирующие инфекции [4]. Вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1 и ВПГ2) [5], варицелла-зостер-вирусу (ВЗВ) [6], вирусу герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) [7] и вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) отводится основная роль в возникновении РС, развитии обострений и прогрессировании патологического процесса [8–11].

Известно, что выработка цитокинов клетками врожденного иммунитета имеет ключевое значение в ограничении распространения герпетической инфекции в организме человека [11, 12]. При РС в качестве основного фактора развития его обострений и прогрессирования иммуновоспалительного процесса рассматривают также дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Наиболее хорошо изучены интерлейкины (IL) IL1- $\beta$ , IL2, IL4, IL6, IL10, IL17, IL23, фактор некроза опухоли — (ФНО- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ) с применением как стандартных, так и мультиплексных технологий [2, 3, 13–15]. Значение других цитокинов, в частности IL31 и IL33, в патогенезе РС изучено недостаточно и представлено только данными из зарубежных источников [16–21]. Кроме того, как в России, так и за рубежом не проводили определение цитокинов в сыворотке крови при реактивации герпетической инфекции у пациентов РС и оценку их клинического значения. Отсутствие в доступной литературе данных по этим вопросам послужило

основанием для настоящего исследования. Цель работы — определение уровня цитокинов в сыворотке крови у пациентов с РС, оценка их клинического значения и взаимосвязи с реактивацией герпетической инфекции.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе Научно-образовательного центра демиелинизирующих заболеваний ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России и Центра рассеянного склероза в ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2» г. Ярославля (Россия).

В исследование было включено 36 пациентов (12 мужчин и 24 женщины) с достоверным диагнозом РС по критериям McDonald [22] (табл.1). Средний возраст пациентов на момент исследования составил 38,5 (28,0; 48,5) года, возраст дебюта — 27,00 (21,5; 38,0) лет и длительность заболевания — 9,50 (3,5; 12,5) года. У всех пациентов было ремитирующее течение РС (PPC), 29 (80,6%) человек находились в стадии ремиссии, у 7 (19,4%) имело место обострение заболевания.

У 30 (83,3%) пациентов проводили терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) (у 14 пациентов — глатирамера ацетатом (ГА), у 16 — высокодозными интерферонами (ИНФ)), длительность лечения составила в среднем 30,0 (9,0; 67,0) месяцев. Шесть (16,7%) человек на момент осмотра были без терапии ПИТРС.

Клиническую оценку неврологического статуса проводили с использованием двойной оценочной системы J. F. Kurtzke [23]: шкалы неврологического дефицита (FSS) и расширенной шкалы инвалидности (EDSS). Средний балл по шкале EDSS составил 3,25 (2,00; 4,50), а сумма неврологического дефицита — 6,50 (3,00; 9,00) балла. В соответствии с классификацией F. Lublin [24] пациенты PPC были разделены на группы с активным РС — 17 (47,2%) и неактивным РС — 19 человек (52,8%). Среди пациентов с активным РС дополнительно выделялись пациенты с высоко активным РС (шесть человек (35,3%), имеющие два и более обострений в год.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов РС (Ме (25-й, 75-й перцентили),  $n = 36$ )

Признак	Значение
Пол, м/ж, $n$ (%)	12/24 (33,3/66,7)
Возраст (годы)	38,50 (28,0; 48,5)
Возраст дебюта (годы)	27,00 (21,5; 38,0)
Длительность заболевания (лет)	9,50 (3,5; 12,5)
MPT+ обострения (активность при PPC), $n$ (%)	17 (47,2)
Высокоактивный, $n$ (%)	6 (35,3)
Наличие обострения, $n$ (%)	7/29 (19,4/80,6)
EDSS на момент осмотра (баллы)	3,25 (2,00; 4,50)
Общее число обострений	4,00 (3,00; 6,00)
Среднегодовая частота обострений	0,58 (0,33; 1,00)
Скорость прогрессирования (балл/год)	0,40 (0,21; 0,75)
Продолжительность 1-й ремиссии (месяцы)	12,00 (6,00; 24,00)
Индекс прогрессирования	0,78 (0,35; 1,50)
Сроки достижения инвалидизации EDSS=3 (лет)	2,25 (0,00; 7,00)
Выраженность гриппоподобного синдрома (баллы)	6,00 (2,00; 11,00)
Сумма неврологического дефицита по шкале FS (баллы)	6,50 (3,00; 9,00)
Проходили терапию ПИТРС на момент исследования, $n$ (%)	30 (83,3)
Длительность терапии ПИТРС (месяцы)	30,00 (9,00; 67,00)
ПИТРС ( $n = 30$ ): ИНФ/ГА, $n$ (%)	16/14 (53,3/46,7)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с РС с клиническими проявлениями реактивации ПГВИ и без таковых (Ме (25-й, 75-й перцентили))

Признак	РС с клиническими проявлениями ПГВИ (n = 18)	РС без клинических проявлений ПГВИ (n = 18)
Пол, мужчины, n (%)	4 (22,2)	8 (44,4)
Женщины, n (%)	14 (77,8)	10 (55,6)
Возраст на момент осмотра (годы)	36,50 (28,00; 43,00)	39,00 (28,00; 57,00)
Возраст дебюта (годы)	24,00* (19,00; 30,00)	33,00 (23,00; 41,00)
Длительность заболевания (лет)	8,50 (3,00; 20,00)	10,50 (4,00; 12,00)
МРТ + обострение (активность при РС), n (%)	8 (44,4)	9 (50,0)
Высокоактивный, n (%)	3 (16,7)	3 (16,7)
Наличие обострений, n (%)	5 (27,8)	2 (11,1)
Число обострений	4,50 (3,00; 6,00)	4,00 (3,00; 5,00)
Среднегодовая частота обострений	0,67 (0,32; 1,00)	0,42 (0,33; 1,00)
EDSS на момент осмотра (баллы)	3,25 (2,00; 4,00)	3,25 (2,00; 4,50)
Скорость прогрессирования (балл/год)	0,44 (0,19; 0,75)	0,40 (0,23; 0,65)
Продолжительность 1-й ремиссии (месяцы)	12,50 (8,00; 36,00)	12,00 (6,00; 20,00)
СННД (баллы)	0,65 (0,25; 1,50)	0,91 (0,36; 1,50)
Сроки достижения инвалидизации EDSS=3 (лет)	3,00 (0,00; 8,00)	1,00 (0,00; 7,00)
СНД Куртцке (баллы)	6,50 (3,00; 9,00)	6,50 (4,00; 8,00)
Получали ПИТРС на момент исследования, n (%)	16 (88,9)	14 (77,8)
Длительность ПИТРС (месяцы)	29,50 (5,00; 69,00)	34,50 (14,00; 63,00)
ПИТРС: ИНФ, n (%)	10 (62,5)	6 (42,9)
ПИТРС: ГА, n (%)	6 (37,5)	8 (57,1)
Гриппоподобный синдром на ПИТРС (баллы)	8,00 (1,00; 12,00)	5,00 (2,00; 6,00)
Наличие серологических маркеров перенесенной инфекции ВПГ1 и ВПГ2, ВЗВ, n (%)	18 (100)	18 (100)
Наличие серологических маркеров перенесенной инфекции ВЭБ, n (%)	18 (100)	18 (100)
Наличие серологических маркеров перенесенной инфекции ЦМВ, n (%)	14 (77,8)	17 (94,4)
Наличие серологических маркеров перенесенной микст-инфекции двумя вирусами ВПГ1, ВПГ2/ВЗВ и ВЭБ, n (%)	3 (16,7)	0
Наличие серологических маркеров перенесенной микст-инфекции тремя вирусами ВПГ1, ВПГ2/ВЗВ, ВЭБ или ЦМВ, n (%)	4 (22,2)	8 (44,4)
Наличие серологических маркеров перенесенной микст-инфекции четырьмя вирусами ВПГ1, ВПГ2, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ, n (%)	11 (61,1)	10 (55,6)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между группами.

Учитывали также основные показатели течения заболевания: первые симптомы, длительность первой ремиссии, возраст больного к периоду начала болезни, сумму баллов неврологического дефицита по шкале Куртцке (СНД), количество и тяжесть обострений. Обострения РС классифицировали как легкие при увеличении неврологического дефицита по шкале EDSS на 0,5–1 балл; средние — на 1–2 балла; тяжелые — более чем на 2 балла [25]. Среднегодовая частота обострений была равна отношению количества обострений заболевания к длительности этого периода, выраженного в годах. Скорость прогрессирования болезни рассчитывали как отношение степени инвалидизации (EDSS) в баллах к длительности болезни в годах (балл/год).

Индекс прогрессирования, отражающий скорость нарастания неврологического дефицита (СННД), рассчитывали как отношение показателя FSS (СНД) к длительности заболевания, выраженной в годах. Для оценки прогноза РС вычисляли временной интервал до наступления стойкой инвалидности (оценка по шкале EDSS = 3 балла), продолжительность первой ремиссии, время до наступления вторичного прогрессирования.

В анамнезе заболевания особое внимание уделяли перенесенным герпесвирусным заболеваниям. С целью

уточнения факторов риска развития и обострений РС был разработан специальный опросник (наличие/отсутствие частых обострений лабиального и генитального герпеса, наличие вирус-ассоциированных обострений РС, наличие хронического стресса, субфебрилитета, хронических очагов инфекции, частых респираторных вирусных заболеваний и их связь с обострениями РС), производили также осмотр на наличие герпетических высыпаний.

На основании полученных данных пациенты были разделены на две группы. В первую вошли пациенты с достоверным РС и реактивацией периферической герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) (вирус-ассоциированная форма РС) — 18 (50%) человек. Критерии включения: достоверный РС в сочетании с признаками ПГВИ — наличие одновременно клинических (типичные везикулезные высыпания, субфебрилитет, лимфаденопатия, артралгии, миалгии и др.) и серологических признаков активной герпесвирусной инфекции; наличие только клинических признаков герпесвирусной инфекции на момент обострения или в интервале двух недель до и после него. Серологические признаки: низкий индекс avidности типоспецифичных антител IgG (менее 50%) и повышение коэффициента позитивности (КП) IgG в три и более раза или появление в крови специфичных IgM-антител. Вторую

Таблица 3. Концентрация (Ме (25-й, 75-й перцентили)) цитокинов в сыворотке крови пациентов с РС и доноров

Показатель (пг/мл)	Контроль (n = 18)	Пациенты РС (n = 36)	РС обострение (n = 7)	РС без обострения (n = 29)
IL1 $\beta$	1,45 (0,16; 2,18)	0,04 (0,00; 0,08)*	0,06 (0,00; 0,12)	0,04 (0,00; 0,05)
IL4	0,01 (0,73; 3,24)	4,43 (2,22; 10,95)	12,33 (2,89; 16,36)	5,51 (2,22; 5,75)
IL6	1,36 (0,27; 3,68)	0,59 (0,30; 1,07)	0,81 (0,15; 1,48)	0,59 (0,30; 0,96)
IL10	0,01 (0,00; 0,01)	2,03 (0,90; 2,73)*	3,67 (1,80; 5,25) <sup>o</sup>	1,80 (0,90; 2,73)
IL17A	0,58 (0,00; 1,74)	0,57 (0,28; 0,89)	0,92 (0,42; 1,56)	0,57 (0,28; 0,78)
IL17 F	6,76 (4,02; 10,6)	0,01 (0,00; 0,78)*	0,01 (0,01; 5,10)	0,01 (0,01; 0,62)
IL21	0,01 (0,00; 0,49)	0,01 (0,00; 0,01)	0,01 (0,00; 0,01)	0,01 (0,00; 0,01)
IL22	47,43 (38,42; 72,64)	0,01 (0,00; 0,32)*	0,63 (0,00; 2,21)	0,01 (0,00; 0,32)
IL23	80,11 (0,00; 114,44)	2,94 (0,00; 8,81)	10,26 (0,00; 19,74)	2,94 (0,00; 7,34)
IL25	13,73 (6,1; 28,99)	0,11 (0,00; 0,32)*	0,32 (0,11; 0,84)	0,11 (0,00; 0,32)
IL31	6,28 (2,87; 8,62)	6,33 (3,85; 10,37)	8,81 (6,33; 15,73)	6,33 (3,00; 9,43)
IL33	0,52 (0,17; 0,78)	4,32 (1,40; 7,49)*	6,67 (2,79; 11,60)	4,18 (1,12; 6,67)
ИНФ- $\gamma$	0,45 (0,00; 5,33)	0,49 (0,49; 1,36)	0,49 (0,49; 1,48)	0,49 (0,49; 0,99)
ФНО- $\alpha$	17,38 (13,65; 31,61)	0,53 (0,45; 1,04)*	1,01 (0,49; 1,39)	0,51 (0,44; 0,68)
sCD40L	110,81 (83,58; 122,55)	76,77 (36,82; 115,04)	115,00 (69,49; 158,01)	69,02 (34,36; 110,35)

Примечание: \* —  $p < 0,001$  по сравнению с контролем, <sup>o</sup> —  $p < 0,01$  по сравнению с группой РС без обострения.

группу составили 18 (50%) пациентов с достоверным РС без признаков реактивации ПГВИ по данным клиники, анамнеза и результатов серологических исследований. В табл. 2 представлена клиническая характеристика данных групп.

При реактивации ПГВИ заболевание дебютировало достоверно в более раннем возрасте ( $p < 0,05$ ), преимущественно у женщин, с меньшей длительностью болезни. Был отмечен более выраженный гриппоподобный синдром на терапию ПИТРС, а обострения заболевания возникали практически в два раза чаще (в 27,8%), чем в сравниваемой группе (11,1%). Не выявлено различий между данными группами пациентов по другим признакам, включая возраст на момент осмотра, активность заболевания, степень инвалидизации, наличие терапии ПИТРС. В обеих группах в большинстве случаев имела место герпесвирусная микст-инфекция, но только у пациентов с ПГВИ выявлено наличие серологических маркеров двух инфекций (ВПГ1, ВПГ2/ВЗВ и ВЭБ).

В качестве контроля обследовано 18 практически здоровых доноров без клинико-анамнестических и серологических признаков ПГВИ. В нее вошли лица без хронических неврологических заболеваний и соматической патологии в стадии обострения. Всем проводили стандартный неврологический осмотр и тщательный сбор анамнеза с целью исключения заболеваний, способных повлиять на результаты обследования. Группа была сопоставима по полу — семь (38,9%) мужчин и 11 (61,1%) женщин; возрасту — 39,10 (29,00; 49,60) лет с группой пациентов РС.

Всем пациентам РС и группе контроля было проведено исследование сыворотки крови для определения уровня типоспецифичных антител IgM и IgG к ВПГ 1-го и 2-го типов, IgM и IgG к ВВЗ, IgM и IgG к капсидному антигену VCA ВЭБ, IgG к ранним антигенам EA и ядерному антигену NA ВЭБ, IgM и IgG к ЦМВ с помощью иммуноферментного метода (ИФМ) с использованием стандартных наборов («Вектор-Бест»; Россия) в клинико-диагностической лаборатории ООО «Сеть» (г. Ярославль) в соответствии с инструкцией производителя. При определении антител к ВПГ 1-го и 2-го типов, ВВЗ, ВЭБ и IgM к ЦМВ

референтными значениями считали КП более 1 ЕД/мл, при определении IgG к ЦМВ — 0,25 РЕ/мл. Положительным результатом считали превышение КП специфичных иммуноглобулинов класса G (IgG) в 3 и более раза, низкий индекс avidности IgG (менее 50%) или появление в крови специфичных иммуноглобулинов класса M (IgM) в сочетании с клиническими данными активация латентной герпетической инфекции.

Концентрацию 15 цитокинов в сыворотке крови (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL10, IL17A, IL17F, IL21, IL22, IL23, IL25, IL31, IL33, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , sCD40L) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (Bio-Rad; США) с использованием реагентов производителя в лаборатории НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России. Анализировали как средний уровень каждого цитокина, так и частоту его повышения (превышение верхней границы нормы  $M+3\sigma$  в группе контроля).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft; США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна-Уитни, а при сравнении трех и более групп — критерий Краскела-Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й, 75-й перцентили]. Для сравнения выборок по качественному признаку и при оценке долей встречаемости признака использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Результаты исследования цитокинов в общей группе пациентов с РС, при обострении и ремиссии заболевания

У пациентов с РС не отмечено различий в среднем уровне цитокинов между мужчинами и женщинами.

**Таблица 4.** Концентрация (Ме (25-й, 75-й перцентили) цитокинов в сыворотке крови пациентов с РС с клиническими проявлениями реактивации ПГВИ и без таковых

Показатель (пг/мл)	РС с клиническими проявлениями ПГВИ ( <i>n</i> = 18)	РС без клинических проявлений ПГВИ ( <i>n</i> = 18)
IL1 $\beta$	0,05 (0,01; 0,08) *	0,01 (0,00; 0,05)
IL4	4,88 (2,35; 0,05)	2,66 (1,75; 6,04)
IL6	0,78 (0,30; 1,55)	0,44 (0,30; 0,74)
IL10	2,73 (1,80; 2,73)	1,50 (0,60; 2,26)
IL17A	0,75 (0,42; 0,99)	0,50 (0,14; 0,57)
IL17 F	0,16 (0,00; 0,93)	0,01 (0,00; 0,01)
IL21	0,01 (0,00; 2,37)	0,01 (0,00; 0,01)
IL22	0,32 (0,00; 0,63)	0,01 (0,00; 0,32)
IL23	8,80 (0,00; 11,72)*	1,10 (0,00; 5,87)
IL25	0,27 (0,11; 0,53)	0,11 (0,00; 0,21)
IL31	6,95 (5,09; 9,43)	6,33 (3,00; 13,78)
IL33	6,26 (3,63; 9,96) **	2,37 (1,12; 5,02)
ИНФ- $\gamma$	0,74 (0,49; 1,48)	0,49 (0,49; 0,99)
ФНО- $\alpha$	0,56 (0,44; 1,06)	0,52 (0,45; 0,74)
sCD40L	76,77 (34,36; 110,35)	74,66 (39,5; 127,72)

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  между группами.

Обнаружены значимые положительные связи между возрастом пациентов на момент осмотра и концентрацией IL6 ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и sCD40L ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), длительность болезни не коррелировала с уровнем ни одного цитокина.

В общей группе пациентов с РС, в сравнении с контролем, выявлено достоверное увеличение средних значений IL10 и IL33 ( $p < 0,001$ ) и тенденция к повышению IL4 ( $p > 0,05$ ) (табл. 3). Концентрации IL1- $\beta$ , IL17F, IL22, IL25 и ФНО- $\alpha$  при РС были достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем у доноров, а снижение IL23 не достигало значимых различий ( $p > 0,05$ ). Уровни IL6, IL17A, IL21, IL31, ИНФ- $\gamma$  и sCD40L не различались в сравниваемых группах.

Среди всех изучаемых цитокинов наиболее часто наблюдали гиперпродукцию IL33 — у 20 (52,8%) пациентов. Значительно реже регистрировали высокие значения IL17A, IL17F, IL21, IL31 (соответственно в 2,8, 5,6, 5,6 и 13,8% случаев). Уровень других цитокинов ни в одном случае не превышал верхнюю границу нормы. Повышение IL17A, IL17F, IL21 всегда сочеталось с увеличением IL33. Гиперпродукция IL31 только у одного из пяти пациентов носила изолированный характер, а у остальных происходила совместно с IL33. Напротив, у большинства (14 (70%) из 20 пациентов) имело место изолированное увеличение концентрации IL33, а у шести пациентов вместе с другими цитокинами наиболее часто (четыре случая) с IL31. Высокие значения IL33 достоверно ассоциировались с повышением концентрации IL17A ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), IL17F ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), IL21 ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) и IL31 ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,001$ ).

При обострении РС средний уровень IL10 был достоверно выше, чем без него ( $p < 0,01$ ). В эту фазу болезни отмечена также тенденция к увеличению IL4, IL23, IL31, IL33 и sCD40L ( $p > 0,05$ ). Средние значения IL1 $\beta$ , IL6, IL17A, IL17F, IL21, IL22, IL25, ФНО $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  не различались между сравниваемыми группами.

Высокие значения IL31 регистрировали достоверно чаще при обострении (соответственно в 42,8% и 6,9% случаев;  $p = 0,04$ ), преобладала и продукция IL33 (71,4 и 51,7%;  $p > 0,05$ ). При этом превалировало сочетанное

повышение уровня IL33 с другими цитокинами (IL17A, IL17F, IL21, IL31) (соответственно в 57,1 и 6,9% случаев;  $p = 0,008$ ). Выявлены положительные ассоциации между обострением заболевания и высокими значениями IL17A ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), IL17F ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и IL31 ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ). Сочетанная гиперпродукция IL33 также достоверно коррелировала с обострением болезни ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,001$ ).

#### Результаты исследования цитокинов у пациентов с РС в зависимости от клинических проявлений реактивации ПГВИ

У пациентов с РС с клиническими проявлениями ПГВИ средний уровень IL1 $\beta$ , IL23 и IL33 был достоверно выше, чем без ПГВИ ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно, отмечена также тенденция к увеличению средних значений IL4 ( $p > 0,05$ ; табл. 4). Не выявлено различий в сравниваемых группах концентраций IL6, IL10, IL17A, IL17F, IL21, IL22, IL25, IL31, ИНФ- $\gamma$ , ФНО $\alpha$  и sCD40L.

Повышение IL31 одинаково часто происходило в обеих группах пациентов (16,7 и 11,1%;  $p > 0,05$ ). Напротив, высокие значения IL33 достоверно чаще (77,7%) регистрировали при реактивации ПГВИ, чем без таковой (33,3%;  $p = 0,008$ ). Клинические проявления ПГВИ несколько чаще выявлялись при сочетанном, чем при изолированном, повышении IL33 (соответственно в 83,3 и 64,3% случаев), а при его нормальной концентрации их частота составила только 25,0% ( $p = 0,02$ ). Гиперпродукция IL33 достоверно ассоциировалась с реактивацией ПГВИ ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,006$ ), подобной закономерности не выявлено для IL17A, IL17F, IL21 и IL31 (соответственно  $r = 0,17$ ,  $r = 0,17$ ,  $r = 0,24$  и  $r = 0,08$ ;  $p > 0,05$  во всех случаях).

Изолированное или сочетанное повышение IL33 достоверно ассоциировалось с частыми (более одного раза в год) проявлениями Herpes labialis ( $r = 0,42$  и  $r = 0,38$ ,  $p < 0,01$  в обоих случаях), а одновременное увеличение IL33 с другими цитокинами — с повторными эпизодами опоясывающего герпеса во взрослом возрасте ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ).

Значения АТ к капсидному белку ВЭБ IgG достоверно положительно коррелировали только с концентрацией IL1 $\beta$  ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Взаимосвязей между уровнем других цитокинов и лабораторными маркерами герпетической инфекции выявлено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клиническое значение определения цитокинов при РС неоднозначно. В ряде работ отмечено влияние на их уровень гендерных различий: обнаружено повышение IL31 и sCD40L у мужчин с РС [26] и увеличение IL33 у женщин [18]. По данным других исследователей, концентрация IL33 в сыворотке не зависит от пола и возраста пациентов с РС [27], или его повышение наблюдается преимущественно у пожилых пациентов [28]. Отмечено увеличение IL31 и sCD40L в ранние (до 5 лет) сроки болезни [19]. Подобную закономерность выявили и другие авторы [21]. Они установили достоверные отрицательные корреляции между длительностью заболевания и значениями IL1 $\beta$ , IL17, IL21, IL23, IL31 и IL33. В нашем исследовании не выявлено различий в концентрациях цитокинов между мужчинами и женщинами, также не обнаружено связи с длительностью болезни, возраст пациентов положительно коррелировал только со значениями IL6, ФНО $\alpha$  и sCD40L.

У наших пациентов, по сравнению с контролем, наблюдалось значимое повышение концентраций IL10, IL33 и тенденция увеличения уровня IL4, при одновременном снижении IL1- $\beta$ , IL17F, IL22, IL25 и ФНО- $\alpha$ . Эти результаты в определенной мере согласуются с данными других авторов. Так, при исследовании с помощью мультиплексного анализа 15-ти цитокинов у пациентов с РС, по сравнению с донорами, было выявлено повышение в плазме крови концентраций IL4, IL33, sCD40L и снижении ФНО- $\alpha$ , а в спинномозговой жидкости отмечены высокие значения IL1 $\beta$ , IL10, IL33 и низкий уровень sCD40L [17].

Низкий уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с РС связывают с влиянием терапии ПИТРС [26, 29]. Большинство наших пациентов (83,3%) тоже находилось на терапии ПИТРС. Однако есть исследование, в котором все пациенты с PPC на момент обследования не получали данные препараты [17]. Кроме того, авторы другой работы зарегистрировали у 32 пациентов PPC высокую концентрацию IL33 до начала терапии ГК или ПИТРС [16]. При исследовании с помощью мультиплексного анализа концентрации 41-го цитокина у 56 наивных пациентов РС было обнаружено снижение, по сравнению со здоровыми донорами, значений IL2, IL4, IL7, IL8, IL17A, ФНО- $\alpha$  и sCD40L [15].

Во время обострения РС, как правило, повышены уровни IL1 $\beta$ , IL2, IL6, IL17, IL23, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и снижены IL4 и IL10 [2, 3, 30]. Однако, по некоторым данным, в эту фазу болезни имело место снижение IL17, а уровень ФНО- $\alpha$  и IL10 не отличался от контроля [31], а у пациентов с PPC в период ремиссии обнаружено достоверное снижение концентрации IL10 [32]. У наших пациентов при обострении концентрация IL10 значимо выше, чем в ремиссию, наблюдались также гиперпродукция IL31 и повышение уровня IL33 вместе с уровнем других (IL17A, IL17F, IL21, IL31) цитокинов.

Одной из основных задач настоящего исследования была оценка влияния герпетической инфекции на уровень цитокинов у пациентов с РС. В доступной нам литературе не найдены исследования взаимосвязи их продукции с реактивацией герпес-вирусной инфекции.

При РС наибольшие доказательства участия в качестве этиологического фактора получены для  $\gamma$ -герпесвирусов, в частности ВЭБ [10, 33] и ВГЧ-6 [7], которые вызывают хроническую латентную инфекцию в В-клетках и Т-клетках [12]. Инфицирование этими вирусами пациентов подросткового возраста, имеющих генетическую предрасположенность, приводит к развитию РС [11, 12, 33]. Рецидивы РС, возможно, связаны с дефектным контролем реактивации ВЭБ со стороны CD8<sup>+</sup>-Т-клеток [34]. Напротив,  $\beta$ -герпесвирусная инфекция ЦМВ может играть защитную роль при РС и снижает риск его возникновения [35].

Однако  $\alpha$ -герпесвирусы (ВПГ 1- и 2-го типа и ВЗВ) тоже участвуют в патогенезе РС. Вирусы данной группы способны к длительной персистенции в нейронах, периодической реактивации и литической репликации, что сопровождается развитием рецидивов с коротким репродуктивным циклом и быстрым разрушением инфицированных клеток-хозяев [36]. В исследовании «случай–контроль» ДНК ВПГ-1 в моноцитах периферической крови была обнаружена у 45,1% пациентов с PPC и только у 3,4% здоровых людей [37]. ВПГ-1 чаще обнаруживают в ткани мозга пациентов с РС, чем у здоровых [38].

У пациентов с РС отмечается преобладание герпесвирусной микст-инфекции над моноинфекцией. Наиболее распространено сочетание четырех герпесвирусов: ВПГ-1 и -2 + ВЗВ + ВЭБ + ЦМВ [39]. Во время развития клинических обострений PPC обнаружена реактивация ВПГ-1 в моноцитах периферической крови [40]. Серопозитивность по ВПГ-1 связана с повышенным риском развития РС у лиц, не имеющих аллеля DRB1\*15 [41]. Эти данные подтверждают возможное участие ВПГ-1 и ВПГ-2 и ВЗВ в развитии РС и его обострений у пациентов с определенной генетической предрасположенностью.

При анализе клинических признаков группы пациентов с реактивацией ПГВИ нами был выявлен ряд характерных для нее особенностей, который заключался в более раннем возрасте дебюта заболевания и наличии частых обострений. Это согласуется с данными других исследователей [42] и результатами, опубликованными нами ранее [39]. У наших пациентов с PPC с клиническими проявлениями ПГВИ были достоверно выше средние значения IL1 $\beta$ , IL23 и IL33, а также преобладала продукция IL4. При этом повышение IL1 $\beta$  и IL23 не обнаружено в других группах пациентов. При ПГВИ значимо чаще встречались высокие значения IL33, как изолированно, так и в сочетании с IL17A, IL17F, IL21 или IL31. Высокие значения IL33 достоверно ассоциировались с клиническими проявлениями рецидивов инфекции, характерными для группы  $\alpha$ -герпесвирусов ВПГ-1 и ПВПГ-2 и ВЗВ.

Полученные нами результаты позволяют обсуждать особое участие цитокинов в патогенезе РС, ассоциированного с вирусом герпеса, что очевидно связано с реализацией их биологических функций. Так, IL10 обладает мощным противовоспалительным эффектом, влияет на врожденный и на приобретенный иммунный ответ. Под его воздействием происходит снижение выработки IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL12, IL23 и ФНО- $\alpha$ , который тоже обладает нейропротективным действием [43]. Традиционно повышение концентрации IL10 при РС связывают с развитием ремиссии заболевания, на фоне подавления продукции IL17, IL23 и IL25 [2]. По нашим данным, при обострении PPC одновременно можно наблюдать увеличение IL10 и провоспалительных цитокинов.

Эти отличия могут быть обусловлены использованием нами для определения цитокинов технологии мультиплексного анализа, которая в отличие от наиболее распространенных униплексных методик, применяемых ранее, позволяет одновременно определять комплекс молекул, а не отдельные показатели. Например, при использовании техники мультиплексного анализа у пациентов РС в стадии ремиссии обнаружено как увеличение IL10, так и повышение IL17 и IL23 [21].

В то же время избыточный синтез IL10 можно наблюдать при вирусных инфекциях, что имеет особое значение при РС. В активную фазу воспаления его выработка направлена на ограничение нежелательных для организма последствий, возникающих при чрезмерной активации механизмов врожденного иммунитета в ответ на патоген [44]. Тем не менее, в процессе эволюции вирусы разработали механизмы, использующие иммунорегуляторную функцию IL10 для уклонения от иммунной системы хозяина и способствующие их собственному выживанию. В активную фазу воспаления противовирусные CD4- и CD8-Т-клетки становятся основными источниками IL10 [45], который, подавляя функцию Th1-клеток, уменьшает их способность к представлению антигена. Повышенный синтез IL10 в условиях длительного воздействия антигена может истощить резервы противовирусных Т-клеток и переключить их фенотип в преимущественно IL10-продуцирующие клетки, которые неспособны активироваться при повторном представлении антигена [44].

Кроме того, ВЭБ кодирует синтез белка, который является гомологом человеческого IL10 (вирусный гомолог IL10 (vбIL10)), а также синтез клетками обычного IL10 (кIL10) [46]. ВЭБ IL10, белок поздней литической фазы, кодируемый геном BCRF-1, примерно на 80% гомологичен человеческому IL10. Гомологи IL10 позволяют вирусу ускользнуть или ограничить противовирусный ответ хозяина. ВЭБIL10 индуцирует значительно более низкое, чем IL10, фосфорилирование STAT3 в моноцитах периферической крови и менее эффективен в подавлении воспалительных генов [47]. Он снижает экспрессию CD163 на моноцитах, что сопровождается ингибированием их поляризации в M2-клетки, обладающие противовоспалительной активностью. Нарушается также участие моноцитов в процессе клиренса апоптотических клеток, накопление которых приводит к усилению вторичного некроза. Полагают, что IL10, синтезирующийся клетками при инфекции ВЭБ, и vбIL10 действуют одновременно и функционально скоординированным образом, помогая вирусу длительно находиться в В-лимфоцитах и нивелировать противовирусный потенциал Т-клеток [46]. ВЭБIL10 может активировать В-клетки [48]. Оба этих цитокина присутствуют в ЦНС и поддерживают резервуар латентно ВЭБ-инфицированных В-клеток, которые локально стимулируют патогенные Т-клетки. Учитывая наличие у всех пациентов РС серологических маркеров перенесенной инфекции ВЭБ, возможно, что эти механизмы вовлечены в продукцию IL10 и в нашем случае.

Известно, что IL17 является одним из ключевых цитокинов в патогенезе РС [2]. Он также играет важную роль в иммунном ответе на вирусные инфекции [12]. Стимуляция ВПГ Th17-клеток сопровождается выработкой ими IL17 [49]. Установлено, что экспрессия KIR2DL2-рецептора на NK-клетках у пациентов с РС делает их более восприимчивыми к инфекции ВПГ-1 [50]. При этом основное количество IL17A секретируется именно

KIR2DL2+NK-клетками [51]. В нашем исследовании при РС концентрации IL17A и IL17F не были повышены по сравнению с контролем, не различались между собой в фазу обострения или ремиссии заболевания, в группах пациентов с реактивацией ПГВИ и без таковой.

IL23 также участвует в патогенезе РС. Пациенты с РС имеют значительно более высокие значения IL23 в сыворотке крови по сравнению с донорами [52]. Кроме того, IL23 играет важную роль при инфекции ВПГ. Он индуцирует пролиферацию Т-клеток памяти [53] и может быть обнаружен уже на 3-й день заражения в нервных ганглиях мышей, инфицированных ВПГ [54]. IL23 стимулирует выработку IL17 NK-клетками, способствует привлечению нейтрофилов в очаг воспаления и локальному синтезу провоспалительных цитокинов IL1 $\beta$ , IL6 и ФНО- $\alpha$ . Нами зарегистрировано достоверное, в отличие от IL17, повышение IL23 в группе пациентов с реактивацией герпетической инфекции.

IL31 является членом семейства IL6, его синтез осуществляют преимущественно Th2-клетки и он зависит от IL4 [55, 56]. Действие IL31 опосредуется через гетеродимерный рецептор, состоящий из цепи IL31RA и  $\beta$ -цепи рецептора онкостатина М, и направлено на тучные клетки, которые присутствуют в периферических тканях, иннервируемых чувствительными нервными волокнами малого калибра, и в эндоневральном отделе периферических нервов, а также в мозговых оболочках и кровеносных сосудах головного мозга [57]. Экспрессия IL31RA выявлена на различных субпопуляциях лейкоцитов, эпителиальных, стромальных клетках, спинно-мозговых ганглиях, кератиноцитах и фибробластах [20, 58]. IL31 и его рецептор принимают важное участие в регуляции нейровоспаления. IL31 способствует ремоделированию тканей и воспалению за счет индукции синтеза IL6, хемокинов и матричных металлопротеиназ [59, 60]. У пациентов с РС выявлены высокие, по сравнению с донорами, значения IL31 в сыворотке крови, которые снижались во время ремиссии заболевания [19, 52]. У наших пациентов гиперпродукция IL31 тоже происходила в фазу обострения заболевания, но не была связана с реактивацией ПГВИ.

IL33, член семейства IL1, которое включает IL1 $\beta$  и IL18, играет важную роль в иммунопатогенезе различных заболеваний, включая РС [55]. У пациентов с РС, по сравнению с контролем, обнаружено достоверное увеличение уровня IL33 в сыворотке крови [16, 18] и спинномозговой жидкости [17, 61]. Действие IL33 реализуется через связывание со своим рецептором — ST2, который представлен растворимой (pST2) и мембранно-связанной (ST2) формами. Первая является рецептором-приманкой, изолирует свободный IL33, что приводит к локальному ограничению активности для внеклеточного IL33 и позволяет избежать нежелательных последствий воспалительных реакций [62]. IL33 оказывает влияние на разные типы клеток, имеющих на своей поверхности ST2-рецепторы, такие как эозинофилы и базофилы, тучные клетки, Th1- и Th2-лимфоциты, цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры (NK) и врожденные лимфоидные клетки типа 2 (ВЛК типа 2) [63]. Мембранно-связанная форма ST2 активирует сигнальный путь MyD88/NF- $\kappa$ B для усиления функций тучных клеток, Th2-клеток, регуляторных Т-клеток и ВЛК типа 2 [62].

Полагают, что важную роль в развитии РС играет полиморфизм генов IL33 и его рецептора ST2. По некоторым данным, однонуклеотидный полиморфизм

rs1929992 в гене IL33 связан с различными вариантами течения РС [64]. Другие авторы не выявили существенных различий, по сравнению с контролем, в частоте обнаружения трех однонуклеотидных полиморфизмов: IL4 (rs2070874), IL17A (rs2275913) и IL33 (rs7044343) у пациентов с РС [65]. Показано, что на фоне повышения уровня IL33 только генетический полиморфизм rs10204137 гена его рецептора ассоциирован с РС [66].

Несмотря на то что IL33 — один из наиболее изученных цитокинов при патологии нервной системы и РС, его участие в нейровоспалении и нейродегенерации неоднозначно. Экспрессию IL33 наблюдают не только на астроцитах и олигодендроцитах, но и на нейронах и клетках микроглии [67]. Его рецептор ST2 обнаруживают преимущественно на нейронах и олигодендроцитах. Наличие перекрестной экспрессии IL33 и ST2 на различных клетках ЦНС свидетельствует о сложных аутокринных и паракринных механизмах сигнализации IL33/ST2 в ЦНС в дополнение к его иммуномодулирующей роли при воспалении [67].

IL33 усиливает проникновение в ЦНС иммунных клеток из кровотока и активацию резидентных иммунных клеток [55]. IL33 оказывает прямое воздействие на олигодендроциты и активирует астроциты [67–69].

При РС периферические лейкоциты и астроциты являются важным источником повышенной продукции IL33, который активирует клетки микроглии [16, 70]. Высвобождаемый глиальными клетками IL33 активирует соседние клетки для производства воспалительных молекул, оказывающих неблагоприятное действие на нейроны [71, 72]. Фактор созревания глии также вызывает повышенную продукцию астроцитами IL33, который в свою очередь действует синергично с ним и способствует синтезу этими клетками ФНО- $\alpha$  [73]. Инкубация смешанных астроцитов и нейронов или только нейронов с IL33 приводит к уменьшению их количества, потере нейронами своих отростков, разрушению их сети и формированию невритоподобных внешних изменений клеток [73].

IL33 также принимает участие в повреждении и нарушении репарации миелина. В экспериментальных исследованиях, проводимых на кокультурах миелинизирующих клеток ЦНС крысы, показано, что IL33 не влияя на плотность аксонов, способен значительно подавлять их миелинизацию [67]. При РС уровни мРНК IL33 и самого IL33 резко повышены в очагах активных поражений [16]. В них также обнаружена усиленная локальная экспрессия ST2 в аксонах и в поврежденном миелине, в отличие от его диффузного распределения в нормальной коре головного мозга человека [67].

При этом обсуждаются и нейропротекторные эффекты IL33. Показано, что плазменные уровни IL33 повышены у пациентов с легкой формой PPC, а его концентрация в плазме крови отрицательно коррелирует с количеством T2-гиперинтенсивных поражений на МРТ [21]. Увеличение IL17A и IL33 в сыворотке крови пациентов с РС не связано с EDSS [65]. Известно, что макрофаги активно участвуют в воспалении при РС [74]. IL33 модулирует поляризацию микроглии в M2-фенотип и способствует нейропротекции [75].

Введение рекомбинантного IL33 мышам с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ) после начала заболевания переключает иммунный ответ с провоспалительного, опосредованного Th1 и Th17-клетками, на противовоспалительный Th2-зависимый. На фоне уменьшения выработки M2-поляризованными макрофагами IL17 и ИФН- $\gamma$  увеличивается продукция ими IL5 и IL13 [76]. При ЭАЭ высокие уровни циркулирующего IL33

рассматривают в качестве механизма самоограничения хронического воспаления. Недостаточные эффекты низкой концентрации IL33 могут быть компенсированы выработкой других цитокинов, таких как IL1. По-видимому, эти механизмы имеют универсальное значение и также важны для предотвращения развития генерализованного энцефалита на фоне герпетической инфекции, что подтверждается увеличением уровня IL1 $\beta$  и IL33 в группе пациентов РС с реактивацией ПГВИ.

Определенное значение имеют и гендерные различия. В экспериментах на мышах линии SJL (модели ЭАЭ) показано, что у самцов концентрация тестостерона увеличивается при иммунизации пептидом миелина (PLP139-151) и стимулирует выработку IL33 тучными клетками, несущими на своей поверхности андрогеновый рецептор [77]. IL33 активирует IL13-продуцирующие ВЛК типа 2, которые накапливаются в лимфатических узлах, мозговых оболочках и ЦНС и способствуют протективному Th2-зависимому ответу. У самцов IL33-чувствительные ST2+ тучные клетки и базофилы за счет выработки IL4 и IL13 усиливают поляризацию Th2-клеток.

В условиях низкого тестостерона тучные клетки самок экспрессируют вместо IL33 молекулы IL1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , а при его недостатке не происходит активация ВЛК типа 2. Известно, что ВЛК типа 2 способствуют восстановлению тканей, отличаются высокой экспрессией на своей мембране рецептора для IL33 и способностью вырабатывать IL4, IL5, IL9, IL13 [63, 78]. Без подавляющего влияния IL33 у самок преобладает энцефалитогенный Th17-зависимый иммунный ответ, который может быть ингибирован введением экзогенного IL33.

IL33 через активацию ВЛК-типа 2 контролирует накопление регуляторных T-клеток в очагах воспаления, их эффекторные функции и поляризацию макрофагов [79]. IL33 стимулирует также регуляторные B-клетки, которые играют важную роль в поддержании периферической толерантности и подавлении воспалительных аутоиммунных реакций, а введение IL33 мышам увеличивает количество IL10-продуцирующих B-клеток [80, 81].

IL33 участвует во врожденном иммунном ответе на повреждение тканей, возникающем при инфекциях. При этом механизмы появления в циркуляции и функциональные свойства IL33 отличны от тех, которые характерны для IL1 $\beta$  и IL18 [79]. IL33 в основном высвобождается из клеток в виде биологически активной полноразмерной молекулы в процессе некроза или некроптоза, но не апоптоза клеток [82, 83]. Для формирования биологически активной формы IL33, в отличие от IL1 $\beta$  и IL18, не требуется предварительная обработка каспазой-1 и участия инфламмосомы. Напротив, его молекула может подвергаться расщеплению каспазами-3 и -7, связанными с апоптозом, что приводит к сокращению периода полураспада IL33 и снижению его биологической активности [84]. Инактивация IL33 через каспазы подавляет, не усиливает иммунный ответ. IL33 содержится также в ядре клеток в виде хроматин-ассоциированного фактора, который быстро высвобождается при их некрозе [85, 86]. Взаимодействуя непосредственно с NF- $\kappa$ B, ядерный IL33 изолирует его и предотвращает передачу сигнала, действуя как ядерный супрессор транскрипции, чем снижает провоспалительную активность клеток [87].

Другие ферменты, такие как нейтрофильные сериновые протеазы, катепсин G и эластаза, способны расщеплять IL33 и, в отличие от каспаз, в 10–30 раз увеличивают его биологическую активность, по сравнению



с полноразмерной формой [88, 89]. Специфические для тучных клеток химаза и триптаза генерируют форму IL33 с повышенной способностью активировать ВЛК типа 2 [90], которые в отличие от ВКЛ типа 1 и типа 3 не присутствуют в активных очагах поражения при РС [12], но участвуют в ВПГ-IL2-индуцированной демиелинизации ЦНС на мышинной модели РС [91].

При РС обнаружены явления некроптоза [92]. Так, в образцах тканей из корковых поражений на фоне дефекта активации каспазы-8 установлены характерные для него медиаторы RIPK1, RIPK3, MLKL. Механизмы некроптоза, индуцированные ФНО-а, приводят к дегенерации олигодендроцитов, а ингибирование рецептора протеинкиназы-1 (RIPK1) предотвращает их гибель [92].

Некроз и некроптоз клеток характерны и для инфекции, вызванной ВПГ [93]. Во время нее различные молекулы, включая геном вирусной ДНК, виды РНК, полученные при транскрипции, некодирующие клеточные РНК, активируют трансмембранные (toll-подобные) и цитозольные рецепторы распознавания образов, связанные с патогенами, для передачи сигналов через отдельные адаптерные белки для инициации врожденного противовирусного иммунитета. Это приводит к выработке цитокинов, некроптозу клеток через механизмы, аналогичные для РС, связанные с протеинкиназой-3 ее рецептором (RIPK3), активацией пути NF-κB [94].

Запрограммированная некротическая гибель клеток ограничивает репликацию вируса и распространение вирионов [95]. При этом в циркуляции появляется IL33, который выступает в качестве «тревожного» сигнала, инициирует биологические эффекты, направленные на устранение угрозы для организма, включая увеличение продукции провоспалительных цитокинов [55]. Активация NF-κB через toll-подобные рецепторные сигнальные пути приводит к секреции ФНО-α и IL1-β, которые опосредуют транскрипцию IL33 [96, 97]. Сам IL33 также индуцирует экспрессию мРНК в микроглии ФНО-α и IL1-β.

Во многих случаях совместное повышение IL33 и IL31 коррелирует с выраженностью признаков воспаления [55]. Полагают, что IL33, секретируемый вследствие повреждения клеток, способствует IL4-зависимому высвобождению IL31 Th-2 клетками [98]. Эти данные, возможно, объясняют выявленную нами ассоциацию IL33 и IL31 при обострении РС, а также совместную продукцию IL33 и IL1-β, IL4, IL23 в группе пациентов с реактивацией герпетической инфекции.

Существует тонкий баланс между прямым повреждением (некрозом) клеток при инфекции ВПГ и иммунным ответом на нее [99]. При рецидивах инфекции избыточная продукция цитокинов может приводить не только к ограничению распространения вируса, но и

активировать механизмы некроптоза клеток с нарушением функции органов, что особенно важно для ЦНС, где условия для регенерации тканей снижены [12, 99, 100].

Отражением этих процессов, по-видимому, является обнаруженное нами увеличение концентрации IL33 преимущественно при реактивации ПГВИ. Возможно, что α-герпесвирусы, ВПГ-1 и ВПГ-2, а также ВЗВ в большинстве случаев следует рассматривать не в качестве этиологической причины РС, а, скорее, как фактор, способствующий чрезмерной активации иммунной системы у генетически предрасположенных лиц, что играет решающую роль в прогрессировании демиелинизирующих заболеваний. Такие процессы, как молекулярная мимикрия, регуляция эндогенных ретровирусов или нарушение ремиелинизации, могут быть опосредованы данным патогеном [101], а частые рецидивы этой инфекции создают условия для прогрессирования нейродегенерации и переходу течения РРС в ВПРС.

Наши данные согласуются с мнением других исследователей о важной роли оси IL31/IL33/ST2 в развитии РС, возможно, через ее участие в процессах демиелинизации в ЦНС, в отличие от защитной противовоспалительной функции вводимого рекомбинантного IL33. Кроме того, они расширяют наше представление об участии герпетических инфекций в иммуновоспалительных реакциях и процессах демиелинизации или нарушения ремиелинизации, характерных для РС. Дальнейшее изучение особенностей функционирования систем IL10, IL31 и IL33/ST2, являющихся важным связующим звеном между иммунными клетками, нервной системой и эпителиальными тканями, в условиях вирусной нагрузки герпесвирусами будет иметь решающее значение для развития новых подходов к терапии РС [102].

## ВЫВОДЫ

Результаты настоящей работы свидетельствуют о важном участии IL10, IL31 и IL33 в патогенезе РС, но их роль неоднозначна. Мы полагаем, что повышение IL10 при РС и при обострении в большей мере обусловлено реализацией его биологической роли в воспалении при инфекции ВЭБ. Напротив, совместное увеличение IL1β, IL23 и особенно IL33 при реактивации ПГВИ, по-видимому, обусловлено ВПГ и ВЗВ.

Наше исследование носило поисковый характер, без проведения формальной оценки размера выборки и поправки на множественное сравнение, в связи с чем полученные результаты/тенденции должны быть подтверждены в будущих работах. Тем не менее, в нем отражены данные реальной клинической практики ведения пациентов РРС, которые позволяют подойти к более полной расшифровке механизмов, участвующих в обострении РС и прогрессировании заболевания.

## Литература

1. Бойко А. Н., Хачанова Н. В., Мельников М. В., Сиверцева С. А., Евдошенко Е. П., Спиринов Н. Н. и др. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020; 120 (2): 103–9. DOI: 10.17116/jnevro2020120021103.
2. Göbel K, Ruck T, Meuth SG. Cytokine signaling in multiple sclerosis: Lost in translation. *Mult Scler J*. 2018; 24 (4): 432–9. DOI: 10.1177/1352458518763094.
3. D'Angelo C, Reale M, Costantini E, Di Nicola M, Porfilio I, de Andrés C, et al. Profiling of Canonical and Non-Traditional Cytokine Levels in Interferon-β-Treated Relapsing–Remitting–Multiple Sclerosis Patients. *Front Immunol*. 2018; 9: 1240. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01240.
4. Бойко А. Н., Смирнова Н. Ф., Золотова С. Н., Гусев Е. И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (7): 5–8.
5. Pietropaolo V, Fioriti D, Mischitelli M, Anzivino E, Santini M, Millefiorini E, et al. Detection of human herpesviruses and

- polyomaviruses DNA in a group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *New Microbiol.* 2005; 28 (3): 199–203.
6. Sotelo J, Ordonez G, Pineda B, Flores J. The participation of varicella zoster virus in relapses of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 119: 44–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.12.020.
  7. Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, Biström M, Lima Bomfim I, Stridh P, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019; 10: 2715. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02715.23.
  8. Полова Е. В., Бойко А. Н., Хачанова Н. В., Шаранова С. Н. Вирус Эпштейна–Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2014; 114 (2–2): 29–34.
  9. Attfeld KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 734–50. DOI: 10.1038/s41577-022-00718-z.
  10. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein–Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022; 375 (6578): 296–301. DOI: 10.1126/science.abj8222.
  11. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein–Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol.* 2023; 19 (3): 160–171. DOI: 10.1038/s41582-023-00775-5.
  12. Aghbash PS, Hemmat N, Nahand JS, Shamekh A, Memar MY, Babaei A, et al. The role of Th17 cells in viral infections. *Int Immunopharmacol.* 2021; 91: 107331. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107331.
  13. Воробьева А. А., Иванова М. В., Фоминых В. В., Захарова М. Н., Зигангирова Н. А., Гуляева Н. В. Биомаркеры рассеянного склероза (обзор и собственные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2013; 113 (10–2): 23–31.
  14. D'Ambrosio A, Pontecorvo S, Colasanti T, Zamboni S, Francia A, Margutti P. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 1097–110. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.014 1568-9972.
  15. Melamud MM, Ermakov EA, Boiko AS, Kamaeva DA, Sizikov AE, Ivanova SA, et al. Multiplex Analysis of Serum Cytokine Profiles in Systemic Lupus Erythematosus and Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 13829. DOI: 10.3390/ijms232213829.
  16. Christophi GP, Gruber RC, Panos M, Christophi RL, Jubelt B, Massa PT. Interleukin-33 upregulation in peripheral leukocytes and CNS of multiple sclerosis patients. *Clin Immunol.* 2012; 142 (3): 308–19. DOI: 10.1016/j.clim.2011.11.007.
  17. Sosvorova L, Kanceva R, Vcelak J, Kancheva L, Mohapl M, Starka L, et al. The comparison of selected cerebrospinal fluid and serum cytokine levels in patients with multiple sclerosis and normal pressure hydrocephalus. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015; 36 (6): 564–71. PMID: 26812299.
  18. Alsahebfsoul F, Rahimmanesh I, Shajarian M, Etemadifar M, Sedaghat N, Hejazi Z, et al. Interleukin-33 plasma levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioMol Concepts.* 2017; 8 (1): 55–60. DOI: 10.1515/bmc-2016-0026.
  19. de J Guerrero-García J, Rojas-Mayorquín AE, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, Castañeda-Moreno VA, Mireles-Ramírez MA, et al. Decreased serum levels of sCD40L and IL-31 correlate in treated patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Immunobiology.* 2018; 223: 135–41. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.001.
  20. Franzoi AEA, Gonçalves MVM, Nascimento O, Becker J. Interleukin 31 and Mast Cells: A New Piece in the Puzzle of the Pathophysiology of Multiple Sclerosis? *Int J Brain Disord Treat.* 2018; 4: 026. DOI: 10.23937/2469-5866/1410026.
  21. Maier S, Motataianu A, Barcutean L, Balint A, Hutanu A, Zoltan B, et al. A Interferon-β 1a, an immunomodulatory in relapsing remitting multiple sclerosis patients. The effect on pro-inflammatory cytokines. *Farmacologia.* 2020; 68 (1): 65–75. DOI: 10.31925/farmacologia.2020.1.10.
  22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69 (2): 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
  23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33: 1444–52. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444.
  24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83 (3): 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
  25. Бойко А. Н., Гусева М. П., Хачанова Н. В., Гусев Е. И. Вопросы современной терминологии при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2018; 118 (8–2): 121–7. DOI: 10.17116/jnevro2018118082121.
  26. Bărcuțean LI, Romaniuc A, Maier S, Bajko Z, Moțățianu A, Adina H, et al. Clinical and serological biomarkers of treatment's response in multiple sclerosis patients treated continuously with interferonβ-1b for more than a decade. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018; 17 (10): 780–92. DOI: 10.2174/1871527317666180917095256.
  27. Ad'hiyah AH, Salman ED. Predictive Significance of Interleukins 17A and 33 in Risk of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Baghdad Science J.* 2022; 1191–200. DOI: 10.21123/bsj.2022.6431.
  28. Mado H, Adamczyk-Sowa M, Bartman W, Wierzbicki K, Tadeusiak B, Sowa P. Plasma Interleukin-33 level in relapsing-remitting multiple sclerosis. Is it negatively correlated with central nervous system lesions in patients with mild disability? *Clin Neurol Neurosurg.* 2021; 206: 106700. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106700.
  29. Мельников М. В., Шаранова С. Н., Коновалова О. Е., Смирнова Н. Ф., Пашенков М. В., Бойко А. Н. Влияние глатирамера ацетата на функционирование Th1- и Th17-клеток у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2018; 8 (2): 151. DOI: 10.17116/jnevro2018118082121.
  30. Оспельникова Т. П., Морозова О. В., Исаева Е. И., Лиждвой В. Ю., Колодьяжная Л. В., Андреева С. А. и др. Мониторинг цитокинов у больных рассеянным склерозом в процессе лечения препаратом IFNβ-1a. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015; 115 (8–2): 71–71.
  31. Якушина Т. И., Лиждвой В. Ю., Василенко И. А., Андрюхина О. М., Котов С. В. Дополнительные показатели для оценки эффективности терапии рассеянного склероза (предварительные данные). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2013; 113 (2–2): 61–65.
  32. Сурсякова Н. В., Байдина Т. В., Куikliна Е. М., Трушников Т. Н., Ожигбесова Т. В. Факторы, регулирующие активность В-лимфоцитов, как потенциальные биомаркеры рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019; 119 (2–2): 24–27. DOI: 10.17116/jnevro20191192224.
  33. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21 (1): 51–64. DOI: 10.1038/s41579-022-00770-5;
  34. Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR. Defective T-cell control of Epstein–Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clin Transl Immunology.* 2017; 6 (1): e126. DOI: 10.1038/cti.2016.87.
  35. Grut V, Biström M, Salzer J, Stridh P, Jons D, Gustafsson R, et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with reduced risk of multiple sclerosis—a presymptomatic case-control study. *Eur J Neurol.* 2021; 28 (9): 3072–9. DOI: 10.1111/ene.14961.
  36. Zhao J, Qin C, Liu Y, Rao Y, Feng P. Herpes simplex virus and pattern recognition receptors: an arms race. *Front Immunol.* 2021; 11: 613799. DOI: 10.3389/fimmu.2020.613799.
  37. Najafi S, Ghane M, Poortahmasebi V, Jazayeri S, Yousefzadeh-Chabok S. Prevalence of herpes simplex virus in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a case-control study in the North of Iran. *Arch Clin Infect Dis.* 2016; 11: e36576. DOI: 10.5812/archcid.36576.
  38. Duarte LF, Farnas MA, A lvarez DM, Bueno SM, Riedel CA, González PA. Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: insights into proposed interrelationships with

- neurodegenerative disorders. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 46. DOI: 10.3389/fncel.2019.00046.
39. Грись М. С., Баранова Н. С., Спиринов Н. Н., Касаткин Д. С., Киселев Д. В., Шипова Е. Г. Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (Прил. 1): 21–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26.
  40. Ferrante P, Mancuso R, Pagani E, Guerini FR, Calvo MG, Saresella M, et al. Molecular evidences for a role of HSV-1 in multiple sclerosis clinical acute attack. *J Neurovirol.* 2000; 6 (2): 109–14. PMID: 10871797.
  41. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, Chitnis T, Yeh EA, Kuntz N, Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology.* 2011; 76 (23): 1989–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821e552a.
  42. Гончарова З. А., Беловолова Р. А., Мегерян В. А. Клинико-иммунологические особенности рассеянного склероза на фоне реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2018; 14 (1): 126–32.
  43. Kwilas AJ, Grace PM, Serbedzija P, Maier SF, Watkins LR. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases. *Neuropharmacology.* 2015; 96: 55–57. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.020.
  44. Rojas JM, Avia M, Martín V, Sevilla N. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J Immunol Res.* 2017; 2017: 6104054. DOI: 10.1155/2017/6104054.
  45. Zhang L, Yuan S, Cheng G, Guo B. Type I IFN promotes IL10 production from T cells to suppress Th17 cells and Th17-associated autoimmune inflammation. *PLoS One.* 2011; 6 (12): 1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0028432.
  46. Schönrich G, Abdelaziz MO, Raftery MJ. Epstein–Barr virus, interleukin-10 and multiple sclerosis: A ménage à trois. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1028972. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1028972.
  47. Jog NR, Chakravarty EF, Guthridge JM, James JA. Epstein Barr Virus Interleukin 10 Suppresses Anti-inflammatory Phenotype in Human Monocytes. *Front Immunol.* 2018; 9: 2198. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02198.
  48. Kang MS, Kieff E. Epstein–Barr virus latent genes. *Exp Mol Med.* 2015; 47 (1): e131. DOI: 10.1038/emm.2014.84.
  49. Maertzdorf J, Osterhaus AD, Verjans GM. IL-17 expression in human herpetic stromal keratitis: modulatory effects on chemokine production by corneal fibroblasts. *J Immunol.* 2002; 169 (10): 5897–903. DOI: 10.4049/jimmunol.169.10.5897.
  50. Fredj NB, Rizzo R, Bortolotti D, Nefzi F, Chebel S, Rotola A, et al., Evaluation of the implication of KIR2DL2 receptor in multiple sclerosis and herpesvirus susceptibility. *J Neuroimmunol.* 2014; 271 (1–2): 30–35. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.03.017.
  51. Rizzo R, Bortolotti D, Fainardi E, Gentili V, Bolzani S, Baldi E, et al. KIR2DL2 inhibitory pathway enhances Th17 cytokine secretion by NK cells in response to herpesvirus infection in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2016; 294: 1–5. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.03.007.
  52. Maier S, Simu M, Hutanu A, Barcutean L, Voidazan S, Bajko Z, et al. Clinical immunological correlations in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Brain Sci.* 2020; 10 (11): 802. DOI: 10.3390/brainsci10110802.
  53. Watford WT, Moriguchi M, Morinobu A, O'Shea JJ. The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 361–68. DOI: 10.1016/S1359-6101(03)00043-1.
  54. Broberg EK, Setälä N, Eralinna JP, Salmi AA, Roytta M, Hukkanen V. Herpes simplex virus type 1 infection induces upregulation of interleukin-23 (p19) mRNA expression in trigeminal ganglia of BALB/c mice. *J Interferon Cytokine Res.* 2004; 22: 641–51. DOI: 10.1089/10799900260100123.
  55. Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 axis: a potential inflammatory pathway. *Mediator. Inflamm.* 2018; 3858032. DOI: 10.1155/2018/3858032.
  56. Maier E, Werner D, Duschl A, Bohle B, Horejs-Hoeck J. Human Th2 but not Th9 cells release IL-31 in a STAT6/ NF- $\kappa$ B-dependent way. *J Immunol.* 2014; 193 (2): 645–54. DOI: 10.4049/jimmunol.1301836.
  57. Dong H, Zhang X, Qian Y. Mast cells and neuroinflammation. *Med Sci Monit Basic Res.* 2014; 20: 200–6. DOI: 10.12659/MSMBR.893093.
  58. Nemmer JM, Kuchner M, Datsi A, Oláh P, Julia V, Raap U, et al. Interleukin-31 signaling bridges the gap between immune cells, the nervous system and epithelial tissues. *Front Med.* 2021; 8: 639097. DOI: 10.3389/fmed.2021.639097.
  59. Singh B, Jegga AG, Shanmukhappa KS, Edukulla R, Khurana Hershey GH, Medvedovic M, et al. IL-31-driven skin remodeling involves epidermal cell proliferation and thickening that lead to impaired skin-barrier function. *PLoS One.* 2016; 11 (8): e0161877. DOI: 10.1371/journal.pone.0161877.
  60. Yagi Y, Andoh A, Nishida A, Shioya M, Nishimura T, et al. Interleukin-31 stimulates production of inflammatory mediators from human colonic subepithelial myofibroblasts. *Int J Mol Med.* 2007; 19: 941–6. DOI: 10.3892/ijmm.19.6.941.
  61. Jafarzadeh A, Mahdavi R, Jamali M, Hajghani H, Nemati M, Ebrahimi HA. Increased concentrations of Interleukin-33 in the serum and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Oman Med J.* 2016; 31 (1): 40–45. DOI: 10.5001/omj.2016.08.
  62. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017; 8: 475. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00475.
  63. Peine M, Marek RM, Löhning M. IL-33 in T Cell Differentiation, Function, and Immune Homeostasis. *Trends Immunol.* 2016; 37 (5): 321–33. DOI: 10.1016/j.it.2016.03.007.
  64. Jamali M, Rostami M, Gholamreza R, Sarab A, Mahdavi R. IL-33 polymorphism rs1929992 and its association with susceptibility to different pattern of multiple sclerosis. *Tehran Univ Med J.* 2018; 76 (7): 446–51.
  65. Al-Naseri MAS, Salman ED, Ad'hiah AH. Genetic analysis of IL4 (rs2070874), IL17A (rs2275913), and IL33 (rs7044343) polymorphisms in Iraqi multiple sclerosis patients by using T-plex real-time PCR method. *Meta Gene.* 2022; 31: 100986. DOI: 10.1016/j.mgene.2021.100986.
  66. Ahmadi M, Fathi F, Fouladi S, Alsahebhosul F, Manian M, Eskandari N. Serum IL-33 level and IL-33, IL1RL1 gene polymorphisms in asthma and multiple sclerosis patients. *Curr Mol Med.* 2019; 19 (5): 357–63. DOI: 10.2174/1566524019666190405120137.
  67. Allan D, Fairlie-Clarke KJ, Elliott CD, Schuh C, Barnett SC, Lassmann H, et al. Role of IL-33 and ST2 signalling pathway in multiple sclerosis: expression by oligodendrocytes and inhibition of myelination in central nervous system. *Acta Neuropathol. Commun.* 2016; 4 (1): 75. DOI: 10.1186/s40478-016-0344-1.
  68. Pei C, Barbour M, Fairlie-Clarke KJ, Allan D, Mu R, Jiang HR. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology.* 2014; 141: 9–1. DOI: 10.1111/imm.12174.
  69. Hudson CA, Christophi GP, Gruber RC, Wilmore JR, Lawrence DA, Massa PT. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J Leukocyte Biol.* 2008; 84: 631–43. DOI: 10.1189/jlb.1207830.
  70. Zhang F, Tossberg JT, Spurlock CF, Yao SY, Aune TM, Sriram S. Expression of IL-33 and its epigenetic regulation in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1: 307–18. DOI: 10.1002/acn3.47.
  71. Gadani SP, Walsh JT, Smirnov I, Zheng J, Kipnis J. The glia-derived alarmin IL-33 orchestrates the immune response and promotes recovery following CNS injury. *Neuron.* 2015; 85: 703–9. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.01.013.
  72. Yasuoka S, Kawanokuchi J, Parajuli B, Jin S, Doi Y, Noda M, et al. Production and functions of IL-33 in the central nervous system. *Brain Res.* 2011; 1385: 8–17. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.02.045.
  73. Kempuraj D, Khan MM, Thangavel R, Xiong Z, Yang E, Zaheer A. Glia maturation factor induces interleukin-33 release from astrocytes: implications for neurodegenerative diseases. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013; 8: 643–50. DOI: 10.1007/s11481-013-9439-7.
  74. Мельников М. В., Свиридова А. А., Роговский В. С., Бойко А. Н., Пащенко М. В. Роль макрофагов в развитии нейровоспаления при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2022; 122 (5):

- 51–56. DOI: 10.17116/jnevro202212205151.
75. Franco R, Fernández-Suárez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 2015; 131: 65–86. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.05.003.
  76. Jiang HR, Milovanović M, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN- $\gamma$  production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol.* 2012; 42: 1804–14. DOI: 10.1002/eji.20114194718.
  77. Russi AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA. Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility. *PNAS.* 2018; 115 (7): E1520–E1529. DOI: 10.1073/pnas.1710401115.
  78. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol.* 2016; 17 (7): 765–774. DOI: 10.1038/ni.3489.
  79. Braun H, Afonina IS, Mueller C, Beyaert R. Dichotomous function of IL-33 in health and disease: From biology to clinical implications. *Biochemical Pharmacology.* 2018; 148: 238–52. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.01.0100006-2952.
  80. Komai-Koma M, Gilchrist DS, McKenzie AN, Goodyear CS, Xu D, Liew FY. IL-33 activates B1 cells and exacerbates contact sensitivity. *J Immunol.* 2011; 186 (4): 2584–91. DOI: 10.4049/jimmunol.1002103.
  81. Sattler S, Ling GS, Xu D, Hussaarts L, Romaine A, Zhao H, et al. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (Breg(IL-33)) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun.* 2014; 50: 107–22. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.032.
  82. Cayrol C, Girard J-Ph. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev.* 2018; 281: 154–168. DOI: 10.1111/imr.12619.
  83. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol.* 2021; 18: 1106–21. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.
  84. Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity.* 2009; 31: 84–98. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.05.007.
  85. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacombe DA, Americh L, Aguilar L, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (1): 282–7. DOI: 10.1073/pnas.0606854104.
  86. Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol.* 2014; 31: 31–7. DOI: 10.1016/j.coi.2014.09.004.
  87. Ali S, Mohs A, Thomas M, Klare J, Ross R, Schmitz ML, et al. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF-kappaB to dampen NF-kappaB-stimulated gene transcription. *J Immunol.* 2011; 187 (4): 1609–16. DOI: 10.4049/jimmunol.1003080.
  88. Lefrancais E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Peredo A, Monsarrat B, Girard JP, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109 (5): 1673–8. DOI: 10.1073/pnas.1115884109.
  89. Waern I, Lundequist A, Pejler G, Wernersson S. Mast cell chymase modulates IL-33 levels and controls allergic sensitization in dust-mite induced airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 2013; 6 (5): 911–20. DOI: 10.1038/mi.2012.129.
  90. Lefrancais E, Duval A, Mirey E, Roga S, Espinosa E, Cayrol C, et al. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111 (43): 15502–7. DOI: 10.1073/pnas.1410700111.
  91. Hirose S, Jahani PS, Wang S, Jaggi U, Tormanen K, Yu J, et al. Type 2 innate lymphoid cells induce CNS demyelination in an HSV-IL-2 mouse model of multiple sclerosis. *iScience.* 2020; 23 (10): 101549. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101549.
  92. Ofengeim D, Ito Y, Najafov A, Zhang Y, Shan B, DeWitt JP, et al. Activation of necroptosis in multiple sclerosis. *Cell Rep.* 2015; 10: 1836–49. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.051.
  93. Verzosa AL, McGeever LA, Bhark SJ, Delgado T, Salazar N, Sanchez EL. Herpes simplex virus 1 infection of neuronal and nonneuronal cells elicits specific innate immune responses and immune evasion mechanisms. *Front Immunol.* 2021; 12: 644664. DOI: 10.3389/fimmu.2021.644664.
  94. Zhao J, Qin C, Liu Y, Rao Y, Feng P. Herpes simplex virus and pattern recognition receptors: an arms race. *Front Immunol.* 2021; 11: 613799. DOI: 10.3389/fimmu.2020.613799.
  95. Kaiser WJ, Upton JW, Mocarski ES. Receptor-interacting protein homotypic interaction motif-dependent control of NF-kappa B activation via the DNA dependent activator of IFN regulatory factors. *J Immunol.* 2008; 181: 6427–34. DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.6427.104.
  96. Nile CJ, Barksby E, Jitprasertwong P, Preshaw PM, Taylor JJ. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. *Immunology.* 2010; 130 (2): 172–80. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03221.x.
  97. Zhang L, Lu R, Zhao G, Pflugfelder SC, Li DQ. TLR-mediated induction of pro-allergic cytokine IL-33 in ocular mucosal epithelium. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011; 43: 1383–91. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.06.003.
  98. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy.* 2018; 73 (1): 29–36. DOI: 10.1111/all.13239.
  99. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus. *Virology J.* 2005; 2: 59. DOI: 10.1186/1743-422X-2-59.
  100. Roychoudhury P, Swan DA, Duke E, Corey L, Zhu J, Davé V, et al. Tissue-resident T cell-derived cytokines eliminate herpes simplex virus-2-infected cells. *J Clin Invest.* 2020; 130 (6): 2903–19. DOI: 10.1172/JCI132583.
  101. Bello-Morales R, Andreu S, López-Guerrero JA. The role of herpes simplex virus type 1 infection in demyelination of the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (14): 5026. DOI: 10.3390/ijms21145026.
  102. Sun Y, Wen Y, Wang L, Wen L, You W, Wei S, et al. Therapeutic opportunities of interleukin-33 in the central nervous system. *Front Immunol.* 2021; 12: 654626. DOI: 10.3389/fimmu.2021.654626.

## References

1. Boyko AN, Khachanova NV, Melnikov MV, Sivertseva SA, Evdoshenko EP, Spirin NN, i dr. Noveye napravleniya immunokorrekcii pri rasseyannom skleroze. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* 2020; 120 (2): 103–9. DOI: 10.17116/jnevro2020120021103. Russian.
2. Göbel K, Ruck T, Meuth SG. Cytokine signaling in multiple sclerosis: Lost in translation. *Mult Scler J.* 2018; 24 (4): 432–9. DOI: 10.1177/1352458518763094.
3. D'Angelo C, Reale M, Costantini E, Di Nicola M, Porfilio I, de Andrés C, et al. Profiling of Canonical and Non-Traditional Cytokine Levels in Interferon- $\beta$ -Treated Relapsing-Remitting-Multiple Sclerosis Patients. *Front Immunol.* 2018; 9: 1240. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01240.
4. Boyko AN, Smirnova NF, Zolotova SN, Gusev EI. Ehpideemiologiya i ehtiologiya rasseyannogo skleroza. *Consilium Medicum.* 2008; 10 (7): 5–8. Russian.
5. Pietropaolo V, Fioriti D, Mischitelli M, Anzivino E, Santini M, Millefiorini E, et al. Detection of human herpesviruses and polyomaviruses DNA in a group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *New Microbiol.* 2005; 28 (3): 199–203.
6. Sotelo J, Ordonez G, Pineda B, Flores J. The participation of varicella zoster virus in relapses of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 119: 44–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.12.020.
7. Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, Biström M, Lima Bomfim I, Stridh P, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019; 10: 2715. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02715.23.

8. Popova EV, Boyko AN, Khachanova NV, Sharanova SN. Virus Ehpshtejna–Barr v patogeneze rasseyannogo skleroza (obzor). Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2014; 114 (2–2): 29–34. Russian.
9. Attfeld KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 734–50. DOI: 10.1038/s41577-022-00718-z.
10. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein–Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022; 375 (6578): 296–301. DOI: 10.1126/science.abj8222.
11. Bjornevik K, Münz C, Cohen JL, Ascherio A. Epstein–Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol.* 2023; 19 (3): 160–171. DOI: 10.1038/s41582-023-00775-5.
12. Aghbash PS, Hemmat N, Nahand JS, Shamekh A, Memar MY, Babaei A, et al. The role of Th17 cells in viral infections. *Int Immunopharmacol.* 2021; 91: 107331. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107331.
13. Vorobeva AA, Ivanova MV, Fominyx VV, Zaharova MN, Zingangirova NA, Gulyaeva NV. Biomarkery rasseyannogo skleroza (obzor i sobstvennye dannye). Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski. 2013; 113 (10–2): 23–31. Russian.
14. D'Ambrosio A, Pontecorvo S, Colasanti T, Zamboni S, Francia A, Margutti P. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 1097–110. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.014 1568-9972.
15. Melamud MM, Ermakov EA, Boiko AS, Kamaeva DA, Sizikov AE, Ivanova SA, et al. Multiplex Analysis of Serum Cytokine Profiles in Systemic Lupus Erythematosus and Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 13829. DOI: 10.3390/ijms232213829.
16. Christophi GP, Gruber RC, Panos M, Christophi RL, Jubelt B, Massa PT. Interleukin-33 upregulation in peripheral leukocytes and CNS of multiple sclerosis patients. *Clin Immunol.* 2012; 142 (3): 308–19. DOI: 10.1016/j.clim.2011.11.007.
17. Sosvorova L, Kanceva R, Vcelak J, Kancheva L, Mohapl M, Starka L, et al. The comparison of selected cerebrospinal fluid and serum cytokine levels in patients with multiple sclerosis and normal pressure hydrocephalus. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015; 36 (6): 564–71. PMID: 26812299.
18. Alsahebhosoul F, Rahimmanesh I, Shajarian M, Etemadifar M, Sedaghat N, Hejazi Z, et al. Interleukin-33 plasma levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioMol Concepts.* 2017; 8 (1): 55–60. DOI: 10.1515/bmc-2016-0026.
19. de J Guerrero-García J, Rojas-Mayorquín AE, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, Castañeda-Moreno VA, Mireles-Ramírez MA, et al. Decreased serum levels of sCD40L and IL-31 correlate in treated patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Immunobiology.* 2018; 223: 135–41. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.10.001.
20. Franzoi AEA, Gonçalves MVM, Nascimento O, Becker J. Interleukin 31 and Mast Cells: A New Piece in the Puzzle of the Pathophysiology of Multiple Sclerosis? *Int J Brain Disord Treat.* 2018; 4: 026. DOI: 10.23937/2469-5866/1410026.
21. Maier S, Motataianu A, Barcutean L, Balint A, Hutanu A, Zoltan B, et al. A Interferon-β 1a, an immunomodulatory in relapsing remitting multiple sclerosis patients. The effect on pro-inflammatory cytokines. *Farmacía.* 2020; 68 (1): 65–75. DOI: 10.31925/farmacía.2020.1.10.
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69 (2): 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33: 1444–52. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444.
24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83 (3): 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560.
25. Boyko AN, Guseva MR, Khachanova NV, Gusev EI. Voprosy sovremennoj terminologii pri rasseyannom skleroze. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. Specvypuski. 2018; 118 (8–2): 121–7. DOI: 10.17116/jnevro2018118082121. Russian.
26. Bărcuțean LI, Romaniuc A, Maier S, Bajko Z, Moțățaiu A, Adina H, et al. Clinical and serological biomarkers of treatment's response in multiple sclerosis patients treated continuously with interferonβ-1b for more than a decade. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018; 17 (10): 780–92. DOI: 10.2174/1871527317666180917095256.
27. Ad'hiah AH, Salman ED. Predictive Significance of Interleukins 17A and 33 in Risk of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Baghdad Science J.* 2022; 1191–200. DOI: 10.21123/bsj.2022.6431.
28. Mado H, Adamczyk-Sowa M, Bartman W, Wierzbicki K, Tadeusiak B, Sowa P. Plasma Interleukin-33 level in relapsing-remitting multiple sclerosis. Is it negatively correlated with central nervous system lesions in patients with mild disability? *Clin Neurol Neurosurg.* 2021; 206: 106700. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106700.
29. Melnikov MV, Sharanova SN, Konovalova OE, Smirnova NF, Pashhenkov MV, Bojko AN. Vliyanie glatiramera acetata na funkcionirovanie Th1- i Th17-kletok u bol'nyh rasseyannym sklerozom. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. 2018; 8 (2): 151. DOI: 10.17116/jnevro2018118082121. Russian.
30. Ospelnikova TP, Morozova OV, Isaeva EI, Lizhdvoj VYu, Kolodyazhnaya LV, Andreeva SA, i dr. Monitoring citokinov u bol'nyh rasseyannym sklerozom v processe lecheniya preparatom IFNβ-1a. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. Specvypuski. 2015; 115 (8–2): 71–71. Russian.
31. Yakushina TI, Lizhdvoj VYu, Vasilenko IA, Andryuhina OM, Kotov SV. Dopolnitel'nye pokazateli dlya ocenki ehffektivnosti terapii rasseyannogo skleroza (predvaritel'nye dannye). Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. Specvypuski. 2013; 113 (2–2): 61–65. Russian.
32. Sursyakova NV, Bajdina TV, Kuklina EM, Trushnikova TN, Ozhgibesova TV. Faktory, reguliruyushhie aktivnost' V-limfocitov, kak potencial'nye biomarkery rasseyannogo skleroza. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. Specvypuski. 2019; 119 (2–2): 24–27. DOI: 10.17116/jnevro20191192224. Russian.
33. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21 (1): 51–64. DOI: 10.1038/s41579-022-00770-5;
34. Pender MP, Csurhes PA, Burrows JM, Burrows SR. Defective T-cell control of Epstein–Barr virus infection in multiple sclerosis. *Clin Transl Immunology.* 2017; 6 (1): e126. DOI: 10.1038/cti.2016.87.
35. Grut V, Biström M, Salzer J, Stridh P, Jons D, Gustafsson R, et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with reduced risk of multiple sclerosis—a presymptomatic case-control study. *Eur J Neurol.* 2021; 28 (9): 3072–9. DOI: 10.1111/ene.14961.
36. Zhao J, Qin C, Liu Y, Rao Y, Feng P. Herpes simplex virus and pattern recognition receptors: an arms race. *Front Immunol.* 2021; 11: 613799. DOI: 10.3389/fimmu.2020.613799.
37. Najafi S, Ghane M, Poortahmasebi V, Jazayeri S, Yousefzadeh-Chabok, S. Prevalence of herpes simplex virus in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a case-control study in the North of Iran. *Arch Clin Infect Dis.* 2016; 11: e36576. DOI: 10.5812/archcid.36576.
38. Duarte LF, Farias MA, A 'lvarez DM, Bueno SM, Riedel CA, González PA. Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: insights into proposed interrelationships with neurodegenerative disorders. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 46. DOI: 10.3389/fncel.2019.00046.
39. Gris MS, Baranova NS, Spirin NN, Kasatkin DS, Kiselev DV, Shipova EG. Rasseyannyj skleroz u pacientov s herpesvirusnoj infekciej: osobennosti klinicheskoy kartiny i techeniya. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika.* 2021; 13 (Pril. 1): 21–26. DOI: 10.14412/2074- 2711-2021-1S-21-26. Russian.
40. Ferrante P, Mancuso R, Pagani E, Guerini FR, Calvo MG, Saresella M, et al. Molecular evidences for a role of HSV-1 in multiple sclerosis clinical acute attack. *J Neurovirol.* 2000; 6 (2): 109–14. PMID: 10871797.
41. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, Chitnis T, Yeh EA, Kuntz N, Common viruses associated with lower pediatric multiple

- sclerosis risk. *Neurology*. 2011; 76 (23): 1989–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821e552a.
42. Goncharova ZA, Belovolova RA, Megeryan VA. Kliniko-immunologicheskie osobennosti rasseyannogo skleroza na fone reaktivacii persistiruyushhej gerpesvirusnoj infekcii. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* 2018; 14 (1): 126–32. Russian.
  43. Kwilas AJ, Grace PM, Serbedzija P, Maier SF, Watkins LR. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases. *Neuropharmacology*. 2015; 96: 55–57. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.020.
  44. Rojas JM, Avia M, Martín V, Sevilla N. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections. *J Immunol Res*. 2017; 2017: 6104054. DOI: 10.1155/2017/6104054.
  45. Zhang L, Yuan S, Cheng G, Guo B. Type I IFN promotes IL10 production from T cells to suppress Th17 cells and Th17-associated autoimmune inflammation. *PLoS One*. 2011; 6 (12): 1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0028432.
  46. Schönrich G, Abdelaziz MO, Raftery MJ. Epstein–Barr virus, interleukin-10 and multiple sclerosis: A ménage à trois. *Front. Immunol*. 2022; 13: 1028972. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1028972.
  47. Jog NR, Chakravarty EF, Guthridge JM, James JA. Epstein Barr Virus Interleukin 10 Suppresses Anti-inflammatory Phenotype in Human Monocytes. *Front Immunol*. 2018; 9: 2198. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02198.
  48. Kang MS, Kieff E. Epstein–Barr virus latent genes. *Exp Mol Med*. 2015; 47 (1): e131. DOI: 10.1038/emm.2014.84.
  49. Maertzdorf J, Osterhaus AD, Verjans GM. IL-17 expression in human herpetic stromal keratitis: modulatory effects on chemokine production by corneal fibroblasts. *J Immunol*. 2002; 169 (10): 5897–903. DOI: 10.4049/jimmunol.169.10.5897.
  50. Fredj NB, Rizzo R, Bortolotti D, Nefzi F, Chebel S, Rotola A, et al., Evaluation of the implication of KIR2DL2 receptor in multiple sclerosis and herpesvirus susceptibility. *J Neuroimmunol*. 2014; 271 (1–2): 30–35. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.03.017.
  51. Rizzo R, Bortolotti D, Fainardi E, Gentili V, Bolzani S, Baldi E, et al. KIR2DL2 inhibitory pathway enhances Th17 cytokine secretion by NK cells in response to herpesvirus infection in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2016; 294: 1–5. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.03.007.
  52. Maier S, Simu M, Hutanu A, Barcutean L, Voidazan S, Bajko Z, et al. Clinical immunological correlations in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Brain Sci*. 2020; 10 (11): 802. DOI: 10.3390/brainsci10110802.
  53. Watford WT, Moriguchi M, Morinobu A, O'Shea JJ. The biology of IL-12: coordinating innate and adaptive immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003; 14: 361–68. DOI: 10.1016/S1359-6101(03)00043-1.
  54. Broberg EK, Setälä N, Eralinna JP, Salmi AA, Roytta M, Hukkanen V. Herpes simplex virus type 1 infection induces upregulation of interleukin-23 (p19) mRNA expression in trigeminal ganglia of BALB/c mice. *J Interferon Cytokine Res*. 2004; 22: 641–51. DOI: 10.1089/10799900260100123.
  55. Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 axis: a potential inflammatory pathway. *Mediator. Inflamm*. 2018; 3858032. DOI: 10.1155/2018/3858032.
  56. Maier E, Werner D, Duschl A, Bohle B, Horejs-Hoeck J. Human Th2 but not Th9 cells release IL-31 in a STAT6/ NF- $\kappa$ B-dependent way. *J Immunol*. 2014; 193 (2): 645–54. DOI: 10.4049/jimmunol.1301836.
  57. Dong H, Zhang X, Qian Y. Mast cells and neuroinflammation. *Med Sci Monit Basic Res*. 2014; 20: 200–6. DOI: 10.12659/MSMBR.893093.
  58. Nemmer JM, Kuchner M, Datsi A, Oláh P, Julia V, Raap U, et al. Interleukin-31 signaling bridges the gap between immune cells, the nervous system and epithelial tissues. *Front Med*. 2021; 8: 639097. DOI: 10.3389/fmed.2021.639097.
  59. Singh B, Jegga AG, Shanmukhappa KS, Edukulla R, Khurana Hershey GH, Medvedovic M, et al. IL-31-driven skin remodeling involves epidermal cell proliferation and thickening that lead to impaired skin-barrier function. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0161877. DOI: 10.1371/journal.pone.0161877.
  60. Yagi Y, Andoh A, Nishida A, Shioya M, Nishimura T, et al. Interleukin-31 stimulates production of inflammatory mediators from human colonic subepithelial myofibroblasts. *Int J Mol Med*. 2007; 19: 941–6. DOI: 10.3892/ijmm.19.6.941.
  61. Jafarzadeh A, Mahdavi R, Jamali M, Hajghani H, Nemati M, Ebrahimi HA. Increased concentrations of Interleukin-33 in the serum and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Oman Med J*. 2016; 31 (1): 40–45. DOI: 10.5001/omj.2016.08.
  62. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017; 8: 475. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00475.
  63. Peine M, Marek RM, Löhning M. IL-33 in T Cell Differentiation, Function, and Immune Homeostasis. *Trends Immunol*. 2016; 37 (5): 321–33. DOI: 10.1016/j.it.2016.03.007.
  64. Jamali M, Rostami M, Gholamreza R, Sarab A, Mahdavi R. IL-33 polymorphism rs1929992 and its association with susceptibility to different pattern of multiple sclerosis. *Tehran Univ Med J*. 2018; 76 (7): 446–51.
  65. Al-Naseri MAS, Salman ED, Ad'hiah AH. Genetic analysis of IL4 (rs2070874), IL17A (rs2275913), and IL33 (rs7044343) polymorphisms in Iraqi multiple sclerosis patients by using T-plex real-time PCR method. *Meta Gene*. 2022; 31: 100986. DOI: 10.1016/j.mgene.2021.100986.
  66. Ahmadi M, Fathi F, Fouladi S, Alsahebfoosul F, Manian M, Eskandari N. Serum IL-33 level and IL-33, IL1RL1 gene polymorphisms in asthma and multiple sclerosis patients. *Curr Mol Med*. 2019; 19 (5): 357–63. DOI: 10.2174/1566524019666190405120137.
  67. Allan D, Fairlie-Clarke KJ, Elliott CD, Schuh C, Barnett SC, Lassmann H, et al. Role of IL-33 and ST2 signalling pathway in multiple sclerosis: expression by oligodendrocytes and inhibition of myelination in central nervous system. *Acta Neuropathol. Commun*. 2016; 4 (1): 75. DOI: 10.1186/s40478-016-0344-1.
  68. Pei C, Barbour M, Fairlie-Clarke KJ, Allan D, Mu R, Jiang HR. Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology*. 2014; 141: 9–1. DOI: 10.1111/imm.12174.
  69. Hudson CA, Christophi GP, Gruber RC, Wilmore JR, Lawrence DA, Massa PT. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J Leukocyte Biol*. 2008; 84: 631–43. DOI: 10.1189/jlb.1207830.
  70. Zhang F, Tossberg JT, Spurlock CF, Yao SY, Aune TM, Sriram S. Expression of IL-33 and its epigenetic regulation in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1: 307–18. DOI: 10.1002/acn3.47.
  71. Gadani SP, Walsh JT, Smirnov I, Zheng J, Kipnis J. The gliaderived alarmin IL-33 orchestrates the immune response and promotes recovery following CNS injury. *Neuron*. 2015; 85: 703–9. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.01.013.
  72. Yasuoka S, Kawanokuchi J, Parajuli B, Jin S, Doi Y, Noda M, et al. Production and functions of IL-33 in the central nervous system. *Brain Res*. 2011; 1385: 8–17. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.02.045.
  73. Kempuraj D, Khan MM, Thangavel R, Xiong Z, Yang E, Zaheer A. Glia maturation factor induces interleukin-33 release from astrocytes: implications for neurodegenerative diseases. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013; 8: 643–50. DOI: 10.1007/s11481-013-9439-7.
  74. Melnikov MV, Sviridova AA, Rogovskij VS, Boyko AN, Pashchenkov MV. Rol' makrofagov v razvitií nejrovospaleniya pri rasseyannom skleroze. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2022; 122 (5): 51–56. DOI: 10.17116/jnevro202212205151. Russian.
  75. Franco R, Fernández-Suárez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. *Prog Neurobiol*. 2015; 131: 65–86. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.05.003.
  76. Jiang HR, Milovanović M, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN- $\gamma$  production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol*. 2012; 42: 1804–14. DOI: 10.1002/eji.20114194718.
  77. Russi AE, Ebel ME, Yang Y, Brown MA. Male-specific IL-33 expression regulates sex-dimorphic EAE susceptibility. *PNAS*. 2018; 115 (7): E1520–E1529. DOI: 10.1073/pnas.1710401115.
  78. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol*. 2016; 17 (7): 765–774. DOI: 10.1038/ni.3489.
  79. Braun H, Afonina IS, Mueller C, Beyaert R. Dichotomous function

- of IL-33 in health and disease: From biology to clinical implications. *Biochemical Pharmacology*. 2018; 148: 238–52. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.01.0100006-2952.
80. Komai-Koma M, Gilchrist DS, McKenzie AN, Goodyear CS, Xu D, Liew FY. IL-33 activates B1 cells and exacerbates contact sensitivity. *J Immunol*. 2011; 186 (4): 2584–91. DOI: 10.4049/jimmunol.1002103.
  81. Sattler S, Ling GS, Xu D, Hussaarts L, Romaine A, Zhao H, et al. IL-10- producing regulatory B cells induced by IL-33 (Breg(IL-33)) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun*. 2014; 50: 107–22. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.032.
  82. Cayrol C, Girard J-Ph. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*. 2018; 281: 154–168. DOI: 10.1111/imr.12619.
  83. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18: 1106–21. DOI: 10.1038/s41423-020-00630-3.
  84. Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*. 2009; 31: 84–98. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.05.007.
  85. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (1): 282–7. DOI: 10.1073/pnas.0606854104.
  86. Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol*. 2014; 31: 31–7. DOI: 10.1016/j.coi.2014.09.004.
  87. Ali S, Mohs A, Thomas M, Klare J, Ross R, Schmitz ML, et al. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF-kappaB to dampen NF-kappaB-stimulated gene transcription. *J Immunol*. 2011; 187 (4): 1609–16. DOI: 10.4049/jimmunol.1003080.
  88. Lefrancais E, Roga S, Gautier V, Gonzalez-de-Paredo A, Monsarrat B, Girard JP, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (5): 1673–8. DOI: 10.1073/pnas.1115884109.
  89. Waern I, Lundequist A, Pejler G, Wernersson S. Mast cell chymase modulates IL-33 levels and controls allergic sensitization in dust-mite induced airway inflammation. *Mucosal Immunol*. 2013; 6 (5): 911–20. DOI: 10.1038/mi.2012.129.
  90. Lefrancais E, Duval A, Mirey E, Roga S, Espinosa E, Cayrol C, et al. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111 (43): 15502–7. DOI: 10.1073/pnas.1410700111.
  91. Hirose S, Jahani PS, Wang S, Jaggi U, Tormanen K, Yu J, et al. Type 2 innate lymphoid cells induce CNS demyelination in an HSV-IL-2 mouse model of multiple sclerosis. *iScience*. 2020; 23 (10): 101549. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101549.
  92. Ofengeim D, Ito Y, Najafov A, Zhang Y, Shan B, DeWitt JP, et al. Activation of necroptosis in multiple sclerosis. *Cell Rep*. 2015; 10: 1836–49. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.051.
  93. Verzosa AL, McGeever LA, Bhark SJ, Delgado T, Salazar N, Sanchez EL. Herpes simplex virus 1 infection of neuronal and nonneuronal cells elicits specific innate immune responses and immune evasion mechanisms. *Front Immunol*. 2021; 12: 644664. DOI: 10.3389/fimmu.2021.644664.
  94. Zhao J, Qin C, Liu Y, Rao Y, Feng P. Herpes simplex virus and pattern recognition receptors: an arms race. *Front Immunol*. 2021; 11: 613799. DOI: 10.3389/fimmu.2020.613799.
  95. Kaiser WJ, Upton JW, Mocarski ES. Receptor-interacting protein homotypic interaction motif-dependent control of NF-kappa B activation via the DNA dependent activator of IFN regulatory factors. *J Immunol*. 2008; 181: 6427–34. DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.6427.104.
  96. Nile CJ, Barksby E, Jitprasertwong P, Preshaw PM, Taylor JJ. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. *Immunology*. 2010; 130 (2): 172–80. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03221.x.
  97. Zhang L, Lu R, Zhao G, Pflugfelder SC, Li DQ. TLR-mediated induction of pro-allergic cytokine IL-33 in ocular mucosal epithelium. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011; 43: 1383–91. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.06.003.
  98. Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Fukui Y. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy*. 2018; 73 (1): 29–36. DOI: 10.1111/all.13239.
  99. Ellermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus. *Virology J*. 2005; 2: 59. DOI: 10.1186/1743-422X-2-59.
  100. Roychoudhury P, Swan DA, Duke E, Corey L, Zhu J, Davé V, et al. Tissue-resident T cell-derived cytokines eliminate herpes simplex virus-2-infected cells. *J Clin Invest*. 2020; 130 (6): 2903–19. DOI: 10.1172/JCI132583.
  101. Bello-Morales R, Andreu S, López-Guerrero JA. The role of herpes simplex virus type 1 infection in demyelination of the central nervous system. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (14): 5026. DOI: 10.3390/ijms21145026.
  102. Sun Y, Wen Y, Wang L, Wen L, You W, Wei S, et al. Therapeutic opportunities of interleukin-33 in the central nervous system. *Front Immunol*. 2021; 12: 654626. DOI: 10.3389/fimmu.2021.654626.