

ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПРЕПАРАТАМИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ: УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Н. С. Баранова¹✉, М. С. Грись¹, А. А. Баранов¹, Н. Н. Спири¹, А. С. Артюхов², Д. В. Киселев¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

При рассеянном склерозе (РС) недостаточно изучено влияние на уровень цитокинов терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) — интерферона-бета (ИНФ-β) и глатирамера ацетата (ГА). Не установлено влияние персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) на продукцию цитокинов на фоне терапии ПИТРС. Не определена роль цитокинов и ПГВИ в развитии нежелательных явлений (НЯ) при лечении. Целью исследования было провести оценку концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных РС, находящихся на терапии ПИТРС и без нее, определение связи между уровнем цитокинов, герпес-вирусной инфекцией и НЯ. Обследовано 36 больных (12 мужчин и 24 женщины, медиана возраста 38,50 (28,00; 48,50) года) с ремиттирующим течением РС (критерии McDonald, 2010). У 18 человек наблюдали реактивацию ПГВИ, у 10 она сопровождалась развитием вирус-ассоциированного обострения (ВАО) РС в анамнезе или при осмотре. Терапию ПИТРС проводили 30 пациентам: 16 человек — ИНФ-β, 14 человек — ГА. Системные НЯ были у 9 человек. Концентрацию 15 цитокинов в сыворотке крови определяли мультиплексной технологией xMAP. У пациентов с РС по сравнению с донорами были значимо повышены IL10 ($p < 0,01$) и IL33 ($p < 0,001$) при терапии ПИТРС и без нее, уровень IL31 возрос только у наивных больных ($p < 0,05$). Одновременно при РС были низкие значения IL1β, IL17F, IL22, IL25, IL23 и ФНО-α ($p < 0,01$). Не установлено различий в уровне цитокинов на фоне ИНФ-β или ГА. IL10 был повышен при реактивации ПГВИ ($p < 0,01$). Выявлены достоверные связи между высокими значениями IL31 и ВАО ($p < 0,01$), IL33 и ПГВИ ($p < 0,01$). На фоне терапии ИНФ-β при реактивации ПГВИ концентрация IL1β была значимо выше. Уровень цитокинов не различался при наличии или отсутствии системных НЯ. Последние преобладали при реактивации ПГВИ и ВАО. На уровень цитокинов при РС влияют терапия ПИТРС и герпес-вирусные инфекции.

Ключевые слова: рассеянный склероз, изменяющие течение рассеянного склероза препараты, цитокины, герпес, нежелательные явления

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 и дизайн исследования; М. С. Грись, А. С. Артюхов — сбор данных и проведение исследования; Н. С. Баранова, М. С. Грись, А. А. Баранов — анализ данных; все авторы — интерпретация данных; Н. С. Баранова, М. С. Грись — подготовка черновика рукописи; все авторы — редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава РФ (протокол № 1 от «10» 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: 23.04.2024 **Статья принята к печати:** 05.05.2024 **Опубликована онлайн:** 19.06.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.021

FIRST LINE THERAPY FOR MULTIPLE SCLEROSIS: CYTOKINE LEVELS AND THE IMPACT OF HERPESVIRUS INFECTION

Baranova NS¹✉, Gris MS¹, Baranov AA¹, Spirin NN¹, Artyuhov AS², Kiselev DV¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The effects of the disease modifying drugs (DMDs) for multiple sclerosis (MS), interferon beta (IFNβ) and glatiramer acetate (GA), on the cytokine levels of individuals with MS are poorly understood. The effects of persistent herpesvirus infection (PHVI) on the cytokine production during treatment with DMDs for MS have not been identified. The role of cytokines and PHVI in the development of the treatment-related adverse events (AEs) has not been determined. The study was aimed to assess serum cytokine levels in patients with MS treated or not treated with DMDs for MS, and to determine the relationships between the cytokine levels, herpesvirus infection, and AEs. A total of 36 patients (12 males and 24 females, median age 38.50 (28.00; 48.50) years) with relapsing-remitting MS (criteria by McDonald, 2010) were examined. PHVI reactivation was observed in 18 individuals; in 10 of them it was associated with the history of the virus-associated exacerbation (VAE) of MS or VAE detected during assessment. A total of 30 patients were treated with DMDs for MS: 16 individuals with IFNβ, 14 individuals with GA. Systemic AEs were reported in 9 individuals. Serum levels of 15 cytokines were determined using the xMAP multiplex technique. Patients with MS showed a significant increase in the levels of IL10 ($p < 0.01$) and IL33 ($p < 0.001$) relative to donors when treated or not treated with DMDs for MS; the increase in IL31 levels was reported only in naïve patients ($p < 0.05$). At the same time, individuals with MS had low levels of IL1β, IL17F, IL22, IL25, IL23, and TNFα ($p < 0.01$). We revealed no differences in cytokine levels in the context of taking IFNβ or GA. Elevated IL10 levels were associated with PHVI reactivation ($p < 0.01$). We revealed significant correlations between high levels of IL31 and VAE ($p < 0.01$), IL33 and PHVI ($p < 0.01$). The IL1β levels were significantly higher in individuals with PHVI reactivation treated with DMDs for MS. There were no differences in cytokine levels associated with the presence or absence of systemic AEs. The latter predominated in individuals with PHVI reactivation and VAE. The cytokine levels of individuals with MS are affected by treatment with DMDs for MS and herpesvirus infections.

Keywords: multiple sclerosis, disease modifying drugs for multiple sclerosis, cytokines, herpes, adverse events

Funding: the study was supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (Innovation Promotion Foundation) within the framework of the program UMNIIK: Participant of the Youth Research and Innovation Contest (contracts No. 3560GU1/2014 dated 23.09.2014, No. 8815GU2/2015 dated 17.12.2015).

Author contribution: Baranova NS, Gris MS — study planning and design; Gris MS, Artyuhov AS — data acquisition and research procedure; Baranova NS, Gris MS, Baranov AA — data analysis; all authors — data interpretation; Baranova NS, Gris MS — manuscript drafting; all authors — manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the local Ethics Committee of the Yaroslavl State Medical University (protocol No. 1 dated 10 October 2013). The informed consent was submitted by all patients.

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

Received: 23.04.2024 **Accepted:** 05.05.2024 **Published online:** 19.06.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.021

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с аутоиммунно-воспалительными и нейродегенеративными механизмами развития [1]. Основными препаратами первой линии, изменяющими течение РС (ПИТРС), являются интерфероны-бета (ИНФ-β) и глатирамера ацетат (ГА) [1–3]. В настоящее время, несмотря на длительное и эффективное применение в клинической практике высокодозных ИНФ-β и ГА, точные механизмы их действия до конца не известны [4, 5]. Наиболее изучено влияние ИНФ-β и ГА на уровень провоспалительных (интерлейкин (IL) IL1β, IL6, IL17, IL23, фактор некроза опухоли — (ФНО-α), интерферон-γ (ИНФ-γ)) и противовоспалительных (IL4, IL10) цитокинов [6–8]. Только отдельные работы посвящены сравнительной оценке профилей цитокинов у пациентов без лечения и на фоне применения ИНФ-β или ГА [9–13]. В зарубежной литературе имеется ряд исследований по оценке влияния этих препаратов на уровень IL31 и IL33 [10, 11, 12, 14–17], в России подобных работ не проводилось. Кроме того, недостаточно изучен вклад герпес-вирусной инфекции, являющейся одним из этиологических факторов заболевания и триггером обострений у части больных РС, в формирование цитокинового профиля при терапии ИНФ-β или ГА [18, 19].

Ранее нами были установлены различия уровней цитокинов при обострении и ремиссии заболевания, а также их взаимосвязь с клиническими проявлениями реактивации персистирующей герпес-вирусной инфекции (ПГВИ) [20], без оценки влияния проводимой терапии, применяемых препаратов и наличия системных нежелательных явлений (НЯ) лечения. Настоящая работа является продолжением научных изысканий по данной проблеме.

Цель исследования — оценить концентрацию цитокинов в сыворотке крови у больных РС, находящихся на терапии высокодозными ИНФ-β или ГА, и без нее, определить связи между уровнем цитокинов, герпес-вирусной инфекцией и НЯ лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 36 больных (12 мужчин и 24 женщины). Критерии включения в исследование: наличие достоверного диагноза РС по критериям McDonald и соавт. (2010). Набор пациентов проводили в период с ноября 2013 г. по июнь 2017 г. Медиана возраста пациентов на момент исследования составила 38,50 (28,00; 48,50) года, возраст дебюта — 27,00 (21,50; 38,00) лет, длительность заболевания — 9,50 (3,50; 12,50) года. У всех пациентов было ремиттирующее течение РС (PPC), 29 (80,6%) человек находились в стадии ремиссии, у 7 (19,4%) имело место обострение заболевания. В соответствии с классификацией F. Lublin (2013), пациенты с PPC были поделены на пациентов с активным и неактивным РС (17 (47,2%) и 19 (52,8%) человек соответственно). Кроме того, среди пациентов с активным РС дополнительно учитывали пациентов с высоко активным РС (6 человек (35,3%), имеющие два и более обострений в год). Клиническую оценку неврологического статуса проводили с использованием двойной оценочной системы J. F. Kurtzke: шкалы неврологического дефицита (FS) и расширенной шкалы инвалидизации (EDSS).

30 (83,3%) пациентам проводили терапию ПИТРС (16 — высокодозные ИНФ-β и 14 — ГА) и 6 (16,7%) человек были без нее. У 18 (50,0%) пациентов имела место реактивация ПГВИ, а у 10 (27,8%) реактивация ПГВИ сопровождалась

развитием вирус-ассоциированного обострения (ВАО) РС в анамнезе или при осмотре. Переносимость проводимой терапии ПИТРС оценивали у 28 пациентов, ответивших на анкету/опросник по выявлению НЯ лечения. Анализировали общие (системные) НЯ, которые отмечены у 9 (32,1%) человек.

Для решения поставленных задач мы провели сравнительный анализ клинических характеристик групп пациентов с РС без терапии ПИТРС и отдельно при применении ИНФ-β или ГА (табл. 1).

Сравниваемые группы не различались по полу, возрасту дебюта заболевания, наличию серологических маркеров перенесенной инфекции ВЭБ. Возраст пациентов на момент осмотра был значимо выше в группе пациентов, принимающих любую ПИТРС, чем без них ($p < 0,05$). Подобная тенденция отмечена и для групп с ИНФ-β или ГА ($p > 0,05$).

Как в общей группе пациентов, принимающих ПИТРС, так и на фоне приема ИНФ-β или ГА, длительность заболевания и общее число обострений были достоверно больше, чем без лечения. Сумма неврологического дефицита и сроки достижения инвалидизации (шкала EDSS = 3) также были выше на фоне терапии ПИТРС, но без значимых различий. Несколько чаще в этих группах встречались признаки реактивации ПГВИ и ВАО, серологические маркеры перенесенной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ).

У пациентов без терапии ПИТРС, по сравнению с лицами, принимающими их, наблюдалось более активное течение РС, чаще встречались обострение и высоко активный вариант болезни, появление новых очагов на МРТ. Были значимо больше среднегодовая частота обострений, выше скорость прогрессирования болезни и нарастания неврологического дефицита (СННД) ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Группы пациентов, принимавших ИНФ-β или ГА, не различались по большинству показателей. Однако выраженность системных НЯ была больше на фоне применения ИНФ-β, чем ГА.

В качестве контроля обследовано 18 практически здоровых доноров. Контрольная группа была сопоставима по полу — 7 (38,9%) мужчин и 11 (61,1%) женщин; возрасту — 39,10 (29,00; 49,60) лет с группой пациентов с РС. Критерии исключения: хронические неврологические заболевания; соматическая патология в стадии обострения. Всем проводили стандартный неврологический осмотр и тщательный сбор анамнеза с целью исключения заболеваний, способных повлиять на результаты обследования.

Всем больным РС и участникам группы контроля было проведено исследование сыворотки крови для определения уровня типоспецифических IgM и IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, IgM и IgG к вирусу варицелла-зостер (ВВЗ), IgM и IgG к капсидному антигену VCA вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ), IgG к ранним антигенам EA и ядерному антигену NA ВЭБ, IgM и IgG к ЦМВ твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов («Вектор-Бест»; г. Новосибирск, Россия) в клинико-диагностической лаборатории ООО «Сеть» (г. Ярославль) в соответствии с инструкцией производителя.

Концентрацию 15 цитокинов в сыворотке крови (IL1β, IL4, IL6, IL10, IL17A, IL17F, IL21, IL22, IL23, IL25, IL31, IL33, ИНФ-γ, ФНО-α, sCD40L) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (Bio-Rad; США), с использованием соответствующих реагентов (Bio-Rad; США) в лаборатории

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

| Показатель (пг/мл) | Без терапии ПИТРС ($n = 6$) | На фоне терапии ИНФ-β или ГА ($n = 30$) | На фоне терапии ИНФ-β ($n = 16$) | На фоне терапии ГА ($n = 14$) |
|--|-------------------------------|---|------------------------------------|---------------------------------|
| Пол: мужчины, n (%) | 2 (33,3) | 10 (33,3) | 6 (37,5) | 4 (28,6) |
| женщины, n (%) | 4 (66,7) | 20 (66,7) | 10 (62,5) | 10 (71,4) |
| Возраст (годы) | 24,50 (23,00; 39,00) | 39,00* (34,00; 51,00) | 38,50 (33,00; 45,00) | 39,00 (35,00; 55,00) |
| Возраст дебюта (годы) | 22,50 (22,00; 39,00) | 27,00 (21,00; 37,00) | 28,50 (22,00; 34,00) | 27,00 (21,00; 39,00) |
| Длительность заболевания (лет) | 1,00 (1,00; 4,00) | 11,00** (6,00; 18,00) | 11,00* (5,50; 12,50) | 11,00* (6,00; 20,00) |
| Длительность ПИТРС (месяцы) | | 30,00 (9,00; 67,00) | 30,00 (14,00; 73,00) | 38,00 (29,00; 74,00) |
| Высокоактивный, n (%) | 3 (50,0) | 3 (10,0)* | 2 (12,5) | 1 (7,1) |
| Наличие обострения (клинически + МРТ), n (%) | 3 (50,0) | 4 (13,3) | 3 (18,8) | 1 (7,1) |
| Появление новых очагов на МРТ, n (%) | 4 (66,7) | 8 (26,7) | 6 (37,5) | 2 (14,3)* |
| EDSS на момент осмотра (баллы) | 2,50 (1,50; 3,00) | 3,50 (2,00; 4,50) | 3,50 (2,50; 4,75) | 3,50 (2,00; 4,50) |
| Общее число обострений | 2,00 (1,00; 3,00) | 4,00** (3,00; 6,00) | 4,00* (3,00; 6,50) | 4,50** (4,00; 6,00) |
| Среднегодовая частота обострений | 1,50 (0,75; 2,00) | 0,42* (0,32; 0,83) | 0,58* (0,31; 0,90) | 0,37* (0,32; 0,83) |
| Скорость прогрессирования (балл/год) | 1,75 (0,75; 2,00) | 0,28** (0,21; 0,50) | 0,46* (0,22; 0,66) | 0,23** (0,19; 0,50) |
| Продолжительность 1-й ремиссии (месяцы) | 6,00 (2,00; 15,00) | 12,00 (8,00; 24,00) | 12,50 (9,00; 24,00) | 12,00 (8,00; 24,00) |
| Скорость нарастания неврологического дефицита (СННД), (баллы) | 3,00 (1,50; 5,00) | 0,53** (0,33; 1,00) | 0,73** (0,35; 1,00) | 0,39** (0,27; 1,08) |
| Сумма неврологического дефицита по шкале FS (СНД), (баллы) | 5,50 (2,00; 6,00) | 7,50 (3,00; 9,00) | 7,50 (4,00; 9,00) | 7,50 (3,00; 9,00) |
| Сроки достижения инвалидизации EDSS = 3 (лет) | 0,50 (0,00; 3,00) | 3,50 (0,00; 7,00) | 2,75 (0,00; 8,50) | 4,00 (0,00; 7,00) |
| Длительность ПИТРС (месяцы) | | 34,50 (20,00; 74,00) | 30,00 (14,00; 73,00) | 38,00 (29,00; 74,00) |
| Системные нежелательные явления на ПИТРС, ($n = 28$), n (%) | | 9 (32,1) ($n = 28$) | 5 (35,7) ($n = 14$) | 4 (28,6) |
| Выраженность системных нежелательных явлений на ПИТРС (баллы) | | 6,00 (1,50; 11,00) | 6,50 (5,00; 12,00) | 2,00 (0,00; 11,00) |
| Наличие реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции (ПГВИ), n (%) | 2 (33,3) | 16 (53,3) | 10 (62, %) | 6 (42,7) |
| Наличие вирус-ассоциированного обострения (ВАО), n (%) | 1 (16,7) | 9 (30,0) | 5 (31,3) | 4 (28,6%) |
| Наличие серологических маркеров перенесенной инфекции ВЭБ, n (%) | 6 (100) | 30 (100) | 16 (100) | 14 (100) |
| Наличие серологических маркеров перенесенной инфекции ЦМВ, n (%) | 4 (66,7) | 27 (90,0) | 15 (93,8) | 12 (85,7) |

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с группой без терапии ПИТРС.

НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России.

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 (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили], среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). 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

Концентрация цитокинов у больных РС и доноров

В табл. 2 представлены результаты исследования цитокинов в группах больных РС без терапии ПИТРС, на ее фоне, отдельно при применении высокодозных ИНФ-β или ГА и доноров.

Во всех группах больных РС, по сравнению с контролем, имело место значимое увеличение концентрации IL10 ($p < 0,01$) и IL33 ($p < 0,001$). Достоверно более высокий уровень IL31, в сравнении с донорами, выявлен только в группе пациентов без терапии ПИТРС ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к увеличению при РС концентрации IL4 ($p > 0,05$).

Напротив, концентрация IL1β, IL17F, IL22, IL25 и ФНО-α у доноров была достоверно выше, чем у больных. Значения IL6, IL17A, IL21, IL23, ИНФ-γ и sCD40L практически не различались между группами.

Таблица 2. Концентрация (Ме (25-й; 75-й перцентили)) цитокинов в сыворотке крови больных РС и доноров

| Показатель (пг/мл) | Доноры (n = 18) | Без терапии ПИ-ТРС (n = 6) | На фоне терапии ИНФ-β или ГА (n = 30) | На фоне терапии ИНФ-β (n = 16) | На фоне терапии ГА (n = 14) | p |
|--------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| IL1β | 1,45 (0,16; 2,18) | 0,04 (0,01; 0,05) | 0,04 (0,00; 0,08) | 0,04 (0,00; 0,09) | 0,05 (0,00; 0,06) | $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{1-5} < 0,01$ |
| IL4 | 0,01 (0;73; 3,24) | 2,39 (2,29; 2,89) | 4,71 (2,22; 11,34) | 4,88 (2,59; 8,30) | 4,40 (1,75; 12,33) | н/з |
| IL6 | 1,36 (0,27; 3,68) | 0,70 (0,44; 0,96) | 0,52 (0,30; 1,11) | 0,59 (0,37; 1,30) | 0,52 (0,15; 0,74) | н/з |
| IL10 | 0,01 (0,00; 0,01) | 3,52 (2,73; 5,25) | 1,80 (0,90; 2,73) | 2,26 (0,90; 2,73) | 1,80 (0,60; 2,10) | $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{1-5} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,01$ |
| IL17A | 0,58 (0,00; 1,74) | 0,64 (0,42; 0,99) | 0,57 (0,28; 0,85) | 0,54 (0,28; 0,82) | 0,57 (0,14; 0,92) | н/з |
| IL17 F | 6,76 (4,02; 10,6) | 0,01 (0,00; 0,93) | 0,01 (0,01; 0,62) | 0,01 (0,01; 0,62) | 0,01 (0,00; 1,25) | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ |
| IL21 | 0,01 (0,00; 0,49) | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,01 (0,00; 0,89) | 0,00 (0,00; 0,01) | н/з |
| IL22 | 47,43 (38,42; 72,64) | 0,00 (0,00; 0,00) | 0,24 (0,00; 0,32) | 0,08 (0,00; 0,32) | 0,32 (0,00; 0,63) | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ |
| IL23 | 80,11 (0,00; 114,44) | 0,00 (0,00; 2,94) | 5,51 (0,00; 8,81) | 4,41 (0,00; 10,63) | 5,51 (0,00; 8,81) | н/з |
| IL25 | 13,73 (6,10; 28,99) | 0,27 (0,11; 0,32) | 0,11 (0,00; 0,32) | 0,11 (0,00; 0,32) | 0,11 (0,00; 0,32) | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ |
| IL31 | 6,28 (2,87; 8,62) | 11,61 (8,81; 15,73) | 5,71 (3,00; 8,19) | 6,95 (3,85; 10,37) | 5,09 (2,63; 7,57) | $p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} = 0,06$ $p_{2-5} < 0,05$ |
| IL33 | 0,52 (0,17; 0,78) | 3,63 (2,51; 9,55) | 4,46 (1,12; 6,67) | 5,43 (1,95; 9,14) | 4,05 (1,12; 5,84) | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ |
| ИНФ-γ | 0,45 (0,00; 5,33) | 0,49 (0,49; 1,48) | 0,49 (0,49; 1,23) | 0,99 (0,49; 1,11) | 0,49 (0,00; 1,48) | н/з |
| ФНО-α | 17,38 (13,65; 31,61) | 0,82 (0,49; 1,17) | 0,52 (0,44; 0,74) | 0,53 (0,45; 0,88) | 0,51 (0,44; 0,68) | $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$ |
| sCD40L | 110,81 (83,58; 122,55) | 83,58 (34,36; 158,24) | 76,77 (39,27; 112,69) | 81,23 (44,29; 122,56) | 65,97 (25,41; 95,32) | н/з |

Примечание: н/з — различия между группами статистически не значимы.

Концентрация цитокинов у пациентов без терапии ПИТРС и на ее фоне

Обнаружено достоверное увеличение концентрации IL10 у наивных пациентов, в сравнении с больными, проходящими терапию ПИТРС. У пациентов без лечения выявлено значимое повышение IL31 в сравнении с общей группой пациентов, принимающих ПИТРС и ГА. При применении ИНФ-β данные различия имели уровень тенденции ($p = 0,06$). Уровни концентрации других цитокинов не различались между сравниваемыми группами ($p > 0,05$).

Не выявлено также различий в значениях исследуемых цитокинов в группах пациентов, принимавших ИНФ-β или ГА.

Повышение концентрации IL31 (более 15,08 пг/мл; $M + 3\sigma$ в группе доноров) имело место у 5 (13,8%) человек, чаще в группе пациентов, не принимающих ПИТРС. Высокие значения IL33 (более 3,40 пг/мл; $M + 3\sigma$ в группе доноров) отмечены у 20 (52,8%) пациентов, практически одинаково

часто во всех сравниваемых группах. Гиперпродукция IL31 только у одного из пяти пациентов носила изолированный характер, а в остальных (80,0%) случаях наблюдалось совместное повышение IL31 и IL33. Концентрация IL17A, IL17F и IL21 редко превышала нормальные референсные значения (соответственно, в 2,8%, 5,6% и 5,6% случаев) и всегда сочеталась с увеличением уровня IL33. Уровень других цитокинов ни в одном случае не превышал верхнюю границу нормы.

Герпес-вирусная инфекция, терапия ПИТРС и концентрация цитокинов

У 16 (53,3%) из 30 пациентов, принимающих ПИТРС, ИНФ-β или ГА, имела место реактивация ПГВИ. В 9 (30,8%) случаях она ассоциировалась с обострением РС (BAO+) в анамнезе или при осмотре. Значения IL10 были достоверно выше при реактивации ПГВИ, чем без нее (табл. 3). У этих

Таблица 3. Концентрация (Ме (25-й; 75-й перцентили)) цитокинов в сыворотке крови пациентов РС, находящихся на терапии ПИТРС, с клиническими проявлениями ПГВИ и без таковых

| Показатель (пг/мл) | РС с клиническими проявлениями ПГВИ (<i>n</i> = 16) | РС без клинических проявлений ПГВИ (<i>n</i> = 14) |
|--------------------|--|---|
| IL1 β | 0,06 (0,02;0,08) | 0,01 (0,00; 0,05) |
| IL4 | 4,88 (2;63;10,95) | 4,61 (1,75; 13,11) |
| IL6 | 0,74 (0,23;1,81) | 0,44 (0,30; 0,74) |
| IL10 | 2,57 (1,65;2,73)** | 1,05 (0,30; 1,95) |
| IL17A | 0,64 (0,35;0,96) | 0,43 (0,14; 0,57) |
| IL17 F | 0,01 (0,00;0,62) | 0,01 (0,00; 1,25) |
| IL21 | 0,01 (0,00;2,38) | 0,00 (0,00; 0,00) |
| IL22 | 0,32 (0,00;0,48) | 0,00 (0,00; 0,32) |
| IL23 | 8,80 (0,00;11,36) | 2,57 (0,00; 5,87) |
| IL25 | 0,22 (0,06;0,53) | 0,06 (0,00; 0,11) |
| IL31 | 6,33 (4,47;8,81) | 4,78 (2,63; 7,57) |
| IL33 | 5,43 (3,21;9,14) | 2,23 (1,12; 5,84) |
| ИНФ- γ | 0,74 (0,49;1,36) | 0,49 (0,49; 0,99) |
| ФНО- α | 0,53 (0,44;1,04) | 0,52 (0,45; 0,68) |
| sCD40L | 80,53 (41,85;111,52) | 65,97 (25,41; 117,39) |

Примечание: $p < 0,01$ между группами.

пациентов отмечена также тенденция к повышению уровня IL1 β , IL23 ($p > 0,05$). Различий в концентрации других цитокинов между сравниваемыми группами не выявлено. Значения концентрации всех цитокинов у пациентов с наличием или отсутствием ВАО не различались между собой.

При применении любого из препаратов ПИТРС выявлены достоверные связи между высокими значениями IL31 и ВАО+ ($r = 0,51$; $p < 0,01$) и IL33 и ПГВИ ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

На фоне терапии ИНФ- β при реактивации ПГВИ концентрация IL1 β была достоверно выше, чем без нее ($n = 10$, $0,07 \pm 0,06$ пг/мл и $n = 6$, $0,02 \pm 0,04$ пг/мл, $p < 0,05$, соответственно). В данной группе у пациентов с ВАО+ уровни IL17A и IL33 были выше, чем без него (соответственно, IL17A — $0,92 \pm 0,42$ пг/мл, $n = 5$; $0,49 \pm 0,52$ пг/мл, $n = 11$; IL33 — $10,70 \pm 5,79$ пг/мл, $n = 5$; и $5,63 \pm 7,83$ пг/мл, $n = 11$; $p < 0,05$ в обоих случаях). Выявлена также значимая связь между ВАО+ и высокими значениями IL31 и IL33 ($r = 0,56$ при $p < 0,05$ и $r = 0,52$ при $p < 0,05$ соответственно).

У пациентов, находящихся на терапии ГА, концентрация исследуемых цитокинов не различалась между группами пациентов с клиническими проявлениями реактивации ПГВИ или ВАО и без них. Кроме того, при ГА, в отличие от ИНФ- β , не выявлено связи высоких значений IL31, IL33 с ПГВИ или ВАО.

У пациентов без лечения ПИТРС анализ уровня цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия реактивации ПГВИ или ВАО не проводили ввиду малого количества пациентов в каждой из групп.

Терапия ПИТРС, нежелательные явления, герпес-вирусная инфекция и концентрация цитокинов

Системные НЯ были зарегистрированы у 9 (32,1%) из 28 пациентов, находящихся на терапии ПИТРС. На фоне терапии ИНФ- β у 5 человек (35,7%; $n = 14$) имел место гриппоподобный синдром (ГПС), а у 4 пациентов (28,6%; $n = 14$), принимающих ГА, системная вазомоторная реакция. На фоне приема ИНФ- β , а также ГА при наличии или отсутствии системных НЯ не установлено различий

в концентрациях исследуемых цитокинов и частоте повышения уровня отдельных из них. Выраженность системных НЯ также не коррелировала со значениями цитокинов.

Отмечено преобладание системных НЯ в группах пациентов с реактивацией ПГВИ и ВАО+. Так, на фоне лечения ИНФ- β или ГА, НЯ встречались у 7 (46,7%) из 15 пациентов с ПГВИ и у 2 (15,4%) из 13 без него ($p = 0,08$). При ВАО их частота составила 44,4% (у 4 из 9 человек) и 26,3% (у 5 из 19 человек) ($p > 0,05$).

На фоне лечения ИНФ- β частота НЯ в группе с ПГВИ и без нее составила соответственно 44,4% (4 из 9 человек) и 20,0% (1 из 5 человек) (у 5 (35,7%; $n = 14$), а для ВАО — 40,0% (2 из 5 человек) и 33,0% (3 из 9 человек) ($p > 0,05$). При применении ГА частота НЯ для групп с реактивацией ПГВИ и без нее составила 50,0% (3 из 6 человек) и 12,5% (1 из 8 человек) ($p = 0,17$), при ВАО — 50,0% (2 из 4 человек) и 20,0% (2 из 10 человек).

На фоне лечения любым из препаратов ПИТРС выраженность системных НЯ также преобладала при реактивации ПГВИ, чем без нее. Так, в сравниваемых группах на фоне лечения ИНФ- β или ГА она составила 8,00 (1,00; 12,00) и 5,00 (2,00; 6,00) баллов, на фоне ИНФ- β — 8,00 (6,00; 15,00) и 6,00 (5,00; 6,00) баллов, а при применении ГА — 6,00 (0,00; 11,00) и 2,00 (0,50; 7,00) балла ($p > 0,05$ во всех группах). При ВАО подобная тенденция была отмечена только для ГА — 5,50 (0,00; 11,00) и 2,00 (1,00; 85,00) балла ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Цитокины у наивных больных РС, на фоне терапии ПИТРС и доноров

В литературе имеются лишь отдельные исследования, в которых проводили сравнение концентрации цитокинов у больных РС, не получающих ПИТРС, и у здоровых людей. Как правило, у наивных пациентов с РС регистрируются высокие значения ключевых провоспалительных цитокинов IL1 β , IL17A, IL17F, IL23, ФНО- α и ИНФ- γ [8, 12, 21–23]. Однако, по данным других авторов, уровень

ФНО- α в сыворотке крови у пациентов, не принимающих ПИТРС, не отличался от уровня в контрольной группе [9] или был ниже [10, 13]. Результаты последних работ согласуются и с нашими данными.

У пациентов с РС без лечения ПИТРС, в сравнении с донорами, обнаружено повышение в сыворотке крови и других воспалительных цитокинов: IL31 [11, 12, 14] и IL33 [10, 15–17]. Однако не было выявлено значимых различий значений IL33 у наивных больных и контроля [12].

Значения противовоспалительных IL4 и IL10 в сыворотке крови у больных РС без терапии, напротив, были ниже, чем у доноров [9, 13, 22, 23] или не отличались от контроля [21, 24]. Однако по данным других исследователей, концентрация IL10 у наивных больных РС была выше, чем у доноров [10, 12], что обнаружено и нами.

В целом, у наших больных РС без терапии ПИТРС, по сравнению с контролем, наблюдалось значимое повышение концентраций IL10, IL31, IL33 и тенденция к увеличению IL4. Одновременно обнаружены низкие значения IL1 β , IL17F, IL22, IL25, IL23 и ФНО- α . Уровни других цитокинов (IL6, IL17A, IL21, ИНФ- γ и sCD40L) не различались между группами сравнения. Подобные закономерности, кроме случаев с показателем IL31, обнаружены нами и при сравнении профиля цитокинов в сыворотке крови у пациентов с РС, находящихся на терапии ПИТРС, и здоровым контролем. Эти результаты в определенной мере согласуются с данными отдельных авторов, приведенными выше.

Цитокины у больных РС на фоне терапии ПИТРС и без нее

По данным литературы, у наивных пациентов выявлены значимо более высокие уровни IL1 β , IL17A, ФНО- α , ИНФ- γ и низкие уровни IL4, IL10 по сравнению с больными, принимавшими ИНФ- β или ГА [6, 9, 21, 23]. Отмечено, что терапия ИНФ- β 1а или ГА приводила к значительному понижению концентрации IL17, IL23, ФНО- α , ИНФ- γ и повышению уровня IL4 и IL10 [6, 11, 12, 22].

На фоне терапии ПИТРС обнаружено также снижение уровня IL31 [14], которое связывают с уменьшением количества CD3⁺CD45RO⁺Th2-клеток памяти, основных его продуцентов [25]. Подобная закономерность обнаружена и нами.

Уровень IL33 в плазме крови у пациентов, принимавших ИНФ- β 1а, был значительно ниже, чем у пациентов без лечения [15, 17]. Однако, по некоторым данным, терапия ГК или ПИТРС не влияла на концентрацию IL33 в плазме крови [16]. В нашем случае концентрация IL33 не различалась между группами пациентов на фоне лечения ПИТРС и без него.

В целом, у наших пациентов без лечения, в сравнении со всеми группами больных, находящихся на терапии ПИТРС, наблюдалось достоверное увеличение уровня IL10. Концентрация IL31 значимо преобладала у наивных больных, в сравнении с пациентами, находящимися на терапии ИНФ- β или ГА, а также ГА. Ранее нами было показано повышение концентрации IL10 при обострении РС [20]. В эту фазу болезни также достоверно чаще, чем в ремиссию, регистрировались высокие значения IL31 и сочетанная гиперпродукция IL33 с IL17A, IL17F, IL21 и IL31.

Обнаруженные различия в профиле цитокинов между наивными больными и пациентами, находящимися на лечении ПИТРС, при ремиссии или обострении, подтверждаются и результатами генетических

исследований [26]. При анализе полного транскриптома у больных РС, установлено нарушение экспрессии 8800 генов у пациентов, ранее не находившихся на терапии, в сравнении с лицами, находившимися на лечении ИНФ- β . Авторы считают, что у наивных пациентов продукты дисрегулируемых генов способствуют воспалительному повреждению ЦНС и препятствуют восстановлению мозга. При этом группы больных с полным (без обострений) и частичным клиническим ответом на терапию ИНФ- β различались по экспрессии 277 генов. Во время ремиссии или обострения у пациентов РС, не получающих лечения ПИТРС, состояние мононуклеарных клеток крови характеризуется крайней функциональной нестабильностью с развитием «цитокинового шторма» [26]. При этом длительная (более 5 лет) терапия ИНФ- β корректирует этот феномен через модуляцию экспрессии генов, приводя к состоянию цитокиновой гармонии.

Полагают, что при схожей клинической эффективности высокодозных ИНФ- β и ГА механизмы влияния их на иммунную систему могут быть различными [4, 8, 9, 14]. Однако нами не выявлено различий по уровню практически всех исследуемых цитокинов, между группами пациентов, принимавших ИНФ- β или ГА, за исключением ИНФ- γ , значения которого на фоне лечения ИНФ- β были достоверно выше, чем при применении ГА.

Цитокины и герпес-вирусная инфекция на фоне терапии ПИТРС, нежелательные явления

Полученные в нашем исследовании данные о различиях продукции IL10, IL31 и IL33 у пациентов РС на фоне лечения ПИТРС могут быть обусловлены влиянием реактивации герпес-вирусной инфекции.

Известно, что IL10 обладает мощным противовоспалительным действием и принимает активное участие в иммунном ответе при инфекционных, аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях [27]. В очагах РС наблюдается высокий уровень IL10, вырабатываемого плазмобластами и плазматическими клетками [28]. При вирусных инфекциях длительная персистенция антигена, сопровождающаяся увеличением выработки IL10, приводит к смещению фенотипа противовирусных Т-клеток преимущественно в IL10-продуцирующие Т-клетки [29]. При инфекции ВЭБ обнаружена выработка как вирусного гомолога человеческого IL10, так и обычного IL10 [30]. Более подробно возможные механизмы участия этих цитокинов в патогенезе РС были рассмотрены нами ранее [20]. По-видимому, они вовлечены в продукцию IL10 и в нашем случае, особенно у наивных больных.

Полученные нами данные об одновременном снижении концентрации противовоспалительного IL10 и провоспалительного IL31 на фоне терапии ПИТРС, по сравнению с наивными больными, наличие связи между IL31 и ВАО+, IL33 и реактивацией ПГВИ, подтверждают важную роль вирусов герпеса в патогенезе РС. Возможно, что на фоне терапии ИНФ- β или ГА в большей мере происходит синтез обычного IL10, а не его гомолога. Установлено, что лечение данными ПИТРС увеличивает системную активность невирусного IL10 [31, 32].

Кроме того, под воздействием ПИТРС происходит смещение фенотипа Th17-клеток, уменьшается число клеток, секретирующих IL17, и увеличивается число клеток, продуцирующих IL10, а также двойных клеток, секретирующих IL10 и IL17 [33]. Обнаружено переключение

фенотипа Т-клеток на регуляторные Т-клетки первого типа, уменьшение количества В-клеток памяти и продукции ими IL10 [24]. Это отчасти подтверждается обнаруженным нами снижением уровня IL10 на фоне приема ИНФ и ГА, при улучшении клинических проявлений РС и практически одинаковой частоте выявления маркеров ВЭБ.

Все это может быть связано и с определенными противовирусными эффектами ПИТРС, преимущественно ИНФ-β. ИНФ-β снижает экспрессию латентного мембранного белка 2A EBV у пациентов, получающих лечение, оказывает ингибирующее влияние на представление антигена Т-клеткам, индуцирует апоптоз В-клеток памяти [34, 35]. Однако в нашем исследовании при реактивации ПГВИ только на фоне терапии ИНФ-β обнаружено достоверное увеличение концентрации IL1β. Кроме того, при применении ИНФ-β значения концентрации IL17A и IL33 были значимо выше в группе пациентов с ВАО+, чем без них. Выявлена также значимая связь между ВАО+ и высокими значениями IL31 и IL33. По-видимому, эти различия обусловлены более высокой частотой встречаемости ПГВИ на фоне лечения ИНФ-β, чем ГА.

Наиболее распространенными системными НЯ при лечении ИНФ-β является ГПС, а на терапию ГА — системная вазомоторная реакция [2, 3]. Считается, что развитие ГПС обусловлено временным, после введения препарата, повышением в плазме крови уровня IL6 и ФНО-α, их непосредственным пирогенным влиянием на гипоталамус [36, 37]. Появление на фоне приема ГА системных НЯ также связывают с увеличением концентрации IL6 и IL4 [30]. По нашим данным, наличие и выраженность системных НЯ на терапию ИНФ-β или ГА у больных РС не были связаны ни с одним из изучаемых цитокинов. Однако на фоне лечения любым препаратом ПИТРС отмечено преобладание частоты встречаемости системных НЯ в группах пациентов с реактивацией ПГВИ и наличием ВАО. При герпес-вирусной инфекции выраженность системных НЯ также была выше, в основном при наличии реактивации ПГВИ. В целом, результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными нами ранее [38]. Отсутствие значимых различий, по-видимому, связано с небольшим количеством пациентов в сравниваемых группах.

Полагают, что на поздних этапах РС преобладают избыточная активация врожденного иммунитета, гибель нейронов и процессы нейродегенерации, в основе которых лежат дефекты регуляции пути ИНФ типа I [26]. Нарушение

экспрессии РНК и белка в путях, управляемых ИНФ типа I, опережает нарушения в клеточных путях Th1, Th2, Th17 и может нарушить адаптивный и врожденный иммунитет и способствовать гибели нейронов. Известно, что при вирусной инвазии и репликации ВПГ-1 наблюдаются повреждение ДНК, некроз, некроптоз клеток, аутофагия и выраженная активация врожденного иммунного ответа, а сигнальный путь ИНФ типа I является центральным в защите организма человека и индуцирует широкий спектр противовирусных белков и контроля за поступающими патогенами [39–41]. Эти процессы, приводят к выработке микроглией ФНО-α и IL1β, которые в свою очередь, способствуют транскрипции IL33 [42, 43]. Последний через IL4 инициирует синтез Th-2-клетками IL31 [44]. Совместная продукция этих цитокинов, по-видимому, усиливает провоспалительный потенциал каждого из них [45], что согласуются с обнаруженной в настоящем исследовании связи между IL33 и ПГВИ, IL31 и ВАО, а также одновременным увеличением уровня IL1β, IL31, IL33 в группе пациентов с реактивацией герпетической инфекции на фоне терапии ИНФ-β.

ВЫВОДЫ

В настоящее время РС рассматривают не только как воспалительное заболевание ЦНС, но и как следствие нарушений иммунной регуляции. Иммуномодулирующие свойства ИНФ-β и ГА нацелены именно на множественные пути врожденного и приобретенного иммунного ответа организма. На наш взгляд, одним из эпигенетических факторов, вызывающих усиленный врожденный иммунный ответ и нейродегенерацию при РС, является реактивация ПГВИ, сопровождающаяся обострением, а также отсутствие своевременно назначенной и адекватной терапии ПИТРС первой линии. В целом, на профиль цитокинов при РС влияют не только наличие или отсутствие терапии ПИТРС, фаза заболевания, но и инфекции, особенно герпес-вирусные (ВЭБ, ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЗВ). Их вклад может различаться от применяемых препаратов ПИТРС (ИНФ или ГА). Наше исследование имеет ряд ограничений, связанных с небольшим числом участников, однако его результаты дополняют возможные иммунологические механизмы, вовлеченные в патогенез РС, эффекты от проводимой терапии ПИТРС первой линии — высокодозные ИНФ-β и ГА, а также сопутствующей герпес-вирусной инфекции.

Литература

1. Бойко А. Н., Гусев Е. И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117 (2–2): 92–106. DOI: 10.17116/jnevro20171172292-106.
2. Wynn DR. Enduring clinical value of copaxone® (glatiramer acetate) in multiple sclerosis after 20 years of use. *Mult Scler Int.* 2019; 2019: 7151685. DOI: 10.1155/2019/7151685.
3. Cohan SL, Hendin BA, Reder AT, Smoot K, Avila R, Mendoza JP, et al. Interferons and multiple sclerosis: lessons from 25 years of clinical and real-world experience with intramuscular interferon beta-1a (Avonex). *CNS Drugs.* 2021; 35 (7): 743–767. DOI: 10.1007/s40263-021-00822-z.
4. Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, et al. Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol.* 2018; 18 (1): 162. DOI: 10.1186/s12883-018-1162-9.
5. Zettl UK, Rommer PS, Aktas O, Wagner T, Richter J, Oschmann P, et al. Interferon beta-1a sc at 25 years: a mainstay in the treatment of multiple sclerosis over the period of one generation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023; 19 (11): 1343–1359. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2248391.
6. 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.
7. Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanarayan S, Sellner J, Hauer L,

- et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol.* 2019; 11; 10: 1564. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01564.
8. Ganji A, Monfared ME, Shapoori S, Nourbakhsh P, Ghazavi A, Ghasami K, et al. Effects of interferon and glatiramer acetate on cytokine patterns in multiple sclerosis patients. *Cytokine.* 2020; 126: 154911. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154911.
 9. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Kostadinova II. Cytokines and disability in interferon- β -1b treated and untreated women with multiple sclerosis. *Arch Med Res.* 2014; 45 (6): 495–500. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.08.001.
 10. 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.
 11. Barcuțean LI, Romaniuc A, Maier S, Bajko Z, Motataianu A, Adina H, et al. Clinical and serological biomarkers of treatment's response in multiple sclerosis patients treated continuously with interferon β -1b for more than a decade. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2018; 17: 780–92. DOI: 10.2174/1871527317666180917095256.
 12. Maier S, Motataianu A, Barcuțean 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. *Farmacia.* 2020; 68 (1): 65–75. DOI: 10.31925/farmacia.2020.1.10.
 13. 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
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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-2016-0206.
 18. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Models.* 2020; 32: 27–33. DOI: 10.1016/j.ddmod.2020.02.003.
 19. 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): 160–71. DOI: 10.1038/s41582-023-00775-5.
 20. Баранова Н. С., Грись М. С., Баранов А. А., Спирин Н. Н., Артюхов А. С., Шакирова К. М. и др. Клиническое значение определения цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и взаимосвязь с герпетической инфекцией. *Вестник РГМУ.* 2023; (4): 51–65. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.032.
 21. 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.
 22. Ослепникова Т. П., Морозова О. В., Исаева Е. И., Лиждвой В. Ю., Колодяжная Л. В., Андреева С. А. и др. Мониторинг цитокинов у больных рассеянным склерозом в процессе лечения препаратом IFN β -1a. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2015; 115 (8–2): 71–71.
 23. Сурсякова Н. В., Кушлина Е. М., Байдина Т. В., Некрасова И. В., Трушников Т. Н. Вклад В-лимфоцитов в продукцию интерлейкина 17 при рассеянном склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023; 15 (Прил. 1): 15–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-15-21.
 24. Masilionyte U, Gedvilaitė G, Kaikaryte K, Vilkeviciute A, Kiauciuniene L, Glebauskienė B, et al. IL-10 Gene Polymorphisms and IL-10 Serum Levels in Patients with Multiple Sclerosis in Lithuania. *Brain Sci.* 2022; 12 (6): 800. DOI: 10.3390/brainsci12060800.
 25. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 448–60. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.048.
 26. Feng X, Bao R, Li L, Deisenhammer F, Arnason BGW, Reder AT. Interferon- β corrects massive gene dysregulation in multiple sclerosis: Short-term and long-term effects on immune regulation and neuroprotection. *EBioMedicine.* 2019; 49: 269–283. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.059.
 27. Kwilas AJ, Grace PM, Serbedzija P, Maier SF, Watkins LR. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases. *Neuropharmacology.* 2015; 96: 55–69. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.020.
 28. Machado-Santos J, Saji E, Troscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain.* 2018; 141 (7): 2066–2082. DOI: 10.1093/brain/awy151.
 29. 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.
 30. Schönrich G, Abdelaziz MO, Raftery MJ. Epstein-Barr virus, interleukin-10 and multiple sclerosis: A me´ nage à trois. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1028972. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1028972.
 31. Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune deviation. *J Neuroimmunol.* 1998; 92: 113–21. DOI: 10.1016/S0165-5728(98)00191-x.
 32. Rudick RA, Ransohoff RM, Lee JC, Pepler R, Yu M, Mathisen PM, et al. In vivo effects of interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis. *Neurology.* 1998; 50 (5): 1294–300. DOI: 10.1212/wnl.50.5.1294.
 33. Zhang L, Yuan S, Cheng G, Guo B. Type I IFN promotes IL-10 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.
 34. Rizzo F, Giacomini E, Mechelli R, Buscarinu MC, Salvetti M, Severa M, et al. Interferon- β therapy specifically reduces pathogenic memory B cells in multiple sclerosis patients by inducing a FAS-mediated apoptosis. *Immunol Cell Biol.* 2016; 94 (9): 886–894. DOI: 10.1038/icb.2016.55.
 35. 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.
 36. Dinarello CA, Bernheim HA, Duff GW, Le HV, Nagabhushan TL, Hamilton NC, et al. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest.* 1984; 74 (3): 906–13. DOI: 10.1172/JCI111508.
 37. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 63 (11): S35–41. DOI: 10.1212/wnl.63.11_suppl_5.s35.
 38. Грись М. С., Баранова Н. С., Спирин Н. Н., Касаткин Д. С., Киселев Д. В., Шилова 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.
 39. Su C, Zhan G, Zheng C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update. *Virology.* 2016; 13: 38. DOI: 10.1186/s12985-016-0495-5.
 40. Danastas K, Miranda-Saksena M, Cunningham AL. Herpes simplex virus type 1 interactions with the interferon system. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (14): 5150. DOI: 10.3390/ijms21145150.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.

44. 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.
45. Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 axis: a potential inflammatory pathway. *Mediator Inflamm*. 2018; 2018: 3858032. DOI: 10.1155/2018/3858032.
- ### References
- Bojko AN, Gusev EI. Sovremennyye algoritmy diagnostiki i lecheniya rassejannogo skleroza, osnovannyye na individual'noj ocenke sostojaniya pacijenta. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. Specvypuski*. 2017; 117 (2–2): 92–106. DOI: 10.17116/jnevro20171172292-106. Russian.
 - Wynn DR. Enduring clinical value of copaxone® (glatiramer acetate) in multiple sclerosis after 20 years of use. *Mult Scler Int*. 2019; 2019: 7151685. DOI: 10.1155/2019/7151685.
 - Cohan SL, Hendin BA, Reder AT, Smoot K, Avila R, Mendoza JP, et al. Interferons and multiple sclerosis: lessons from 25 years of clinical and real-world experience with intramuscular interferon beta-1a (Avonex). *CNS Drugs*. 2021; 35 (7): 743–767. DOI: 10.1007/s40263-021-00822-z.
 - Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, Patterson J, Kan A, Auguste P, et al. Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol*. 2018; 18 (1): 162. DOI: 10.1186/s12883-018-1162-9.
 - Zettl UK, Rommer PS, Aktas O, Wagner T, Richter J, Oschmann P, et al. Interferon beta-1a sc at 25 years: a mainstay in the treatment of multiple sclerosis over the period of one generation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023; 19 (11): 1343–1359. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2248391.
 - 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.
 - Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanarayan S, Sellner J, Hauer L, et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol*. 2019; 11: 10: 1564. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01564.
 - Ganji A, Monfared ME, Shapoori S, Nourbakhsh P, Ghazavi A, Ghasami K, et al. Effects of interferon and glatiramer acetate on cytokine patterns in multiple sclerosis patients. *Cytokine*. 2020; 126: 154911. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154911.
 - Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Kostadinova II. Cytokines and disability in interferon-β-1b treated and untreated women with multiple sclerosis. *Arch Med Res*. 2014; 45 (6): 495–500. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.08.001.
 - Sosvorova L, Kancheva 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.
 - Barcuțean LI, Romaniuc A, Maier S, Bajko Z, Motaitianu A, Adina H, et al. Clinical and serological biomarkers of treatment's response in multiple sclerosis patients treated continuously with interferon-β-1b for more than a decade. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2018; 17: 780–92. DOI: 10.2174/1871527317666180917095256.
 - Maier S, Motaitianu A, Barcuțean 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.
 - Melamed 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
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020; 32: 27–33. DOI: 10.1016/j.ddmod.2020.02.003.
 - 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): 160–71. DOI: 10.1038/s41582-023-00775-5.
 - Baranova NS, Gris MS, Baranov AA, Spirin NN, Artyuhov AS, Shakirova KM, et al. Clinical significance of cytokine counting in patients with multiple sclerosis and its relationship with herpes infection. *Bulletin of RSMU*. 2023; (4): 48–62. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.032.
 - Jakushina TI, Lizhdvoj VYu, Vasilenko IA, Andrukhina OM, Kotov SV. Dopolnitel'nye pokazateli dlja ochenki jeffektivnosti terapii rassejannogo skleroza (predvaritel'nye dannye). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. Specvypuski*. 2013; 113 (2–2): 61–65. Russian.
 - Ospelnikova TP, Morozova OV, Isaeva EI, Lizhdvoj VYu, Kolodjazhnaja LV, Andreeva SA, i dr. Monitoring citokinov u bol'nyh rassejannym sklerozom v processe lechenija preparatom IFNβ-1a. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2015; 115 (8–2): 71–71. Russian.
 - Sursjakova NV, Kuklina EM, Bajdina TV, Nekrasova IV, Trushnikova TN. Vklad V-limfocitov v produkciju interlejkina 17 pri rassejannom skleroze. *Nevrologija, nejropsixiatrija, psihosomatika*. 2023; 15 (Pril. 1): 15–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-15-21. Russian.
 - Masilionyte U, Gedvilaitė G, Kaikaryte K, Vilkeviciute A, Kriaciuniene L, Glebauskienė B, et al. IL-10 Gene Polymorphisms and IL-10 Serum Levels in Patients with Multiple Sclerosis in Lithuania. *Brain Sci*. 2022; 12 (6): 800. DOI: 10.3390/brainsci12060800.
 - Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 448–60. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.048.
 - Feng X, Bao R, Li L, Deisenhammer F, Arnason BGW, Reder AT. Interferon-β corrects massive gene dysregulation in multiple sclerosis: Short-term and long-term effects on immune regulation and neuroprotection. *EBioMedicine*. 2019; 49: 269–283. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.09.059.
 - Kwilasz AJ, Grace PM, Serbedzija P, Maier SF, Watkins LR. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases. *Neuropharmacology*. 2015; 96: 55–69. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.020.
 - Machado-Santos J, Saji E, Troscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain*. 2018; 141 (7): 2066–2082. DOI: 10.1093/brain/awy151.
 - 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.
 - Schönrich G, Abdelaziz MO, Raftery MJ. Epstein-Barr virus, interleukin-10 and multiple sclerosis: A me´ nage à trois. *Front. Immunol*. 2022; 13: 1028972. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1028972.
 - Miller A, Shapiro S, Gershstein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et

- al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune deviation. *J Neuroimmunol.* 1998; 92: 113–21. DOI: 10.1016/s0165-5728(98)00191-x.
32. Rudick RA, Ransohoff RM, Lee JC, Pepler R, Yu M, Mathisen PM, et al. In vivo effects of interferon beta-1a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis. *Neurology.* 1998; 50 (5): 1294–300. DOI: 10.1212/wnl.50.5.1294.
 33. Zhang L, Yuan S, Cheng G, Guo B. Type I IFN promotes IL-10 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.
 34. Rizzo F, Giacomini E, Mechelli R, Buscarinu MC, Salvetti M, Severa M, et al. Interferon- β therapy specifically reduces pathogenic memory B cells in multiple sclerosis patients by inducing a FAS-mediated apoptosis. *Immunol Cell Biol.* 2016; 94 (9): 886–894. DOI: 10.1038/icb.2016.55.
 35. 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.
 36. Dinarello CA, Bernheim HA, Duff GW, Le HV, Nagabhushan TL, Hamilton NC, et al. Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. *J Clin Invest.* 1984; 74 (3): 906–13. DOI: 10.1172/JCI111508.
 37. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 63 (11): S35–41. DOI: 10.1212/wnl.63.11_suppl_5.s35.
 38. Gris MS, Baranova NS, Spirin NN, Kasatkin DS, Kiselev DV, Shipova EG. Rassejannyj skleroz u pacientov s herpesvirusnoj infekciej: osobennosti klinicheskoy kartiny i techenija. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika.* 2021; 13 (Pril. 1): 21–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26. Russian.
 39. Su C, Zhan G, Zheng C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update. *Viol J.* 2016; 13: 38. DOI: 10.1186/s12985-016-0495-5.
 40. Danastas K, Miranda-Saksena M, Cunningham AL. Herpes simplex virus type 1 interactions with the interferon system. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (14): 5150. DOI: 10.3390/ijms21145150.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Di Salvo E, Ventura-Spagnolo E, Casciaro M, Navarra M, Gangemi S. IL-33/IL-31 axis: a potential inflammatory pathway. *Mediator Inflamm.* 2018; 2018: 3858032. DOI: 10.1155/2018/3858032.