

## Роль митохондрий в реализации патологических механизмов врожденного иммунитета при рассеянном склерозе

© А.Н. БОЙКО<sup>1,2</sup>, М.В. МЕЛЬНИКОВ<sup>1–3</sup>, М.С. КОЗИН<sup>1,2,4</sup>, О.Г. КУЛАКОВА<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

В обзоре обсуждается роль митохондрий при рассеянном склерозе (РС). Ранее повреждение митохондрий расценивали как проявление вторичного поражения аксонов и нейронов, т.е. как маркер нейродегенерации. В последнее время все более активно обсуждается роль митохондрий на ранних стадиях развития РС, когда они могут участвовать в активации врожденного иммунитета и запускать аутоиммунные реакции приобретенного иммунитета. Обсуждается роль особенностей полиморфизма митохондриальной ДНК при РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, митохондрии, нейродегенерация, митохондриальная ДНК, врожденный иммунитет.

### Информация об авторах:

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>; e-mail: boykoan13@gmail.com\*

Мельников М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>

Козин М.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>

Кулакова О.Г. — <https://orcid.org/0000-000205321-3101>

**Автор, ответственный за переписку:** Бойко А.Н. — e-mail: boykoan13@gmail.com\*

### Как цитировать:

Бойко А.Н., Мельников М.В., Козин М.С., Кулакова О.Г. Роль митохондрий в реализации патологических механизмов врожденного иммунитета при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7 вып. 2):32–37. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007232>

## The role of mitochondria in pathological mechanisms of innate immunity in multiple

© A.N. BOYKO<sup>1,2</sup>, M.V. MELNIKOV<sup>1–3</sup>, M.S. KOZIN<sup>1,2,4</sup>, O.G. KULAKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Immunology of FMBA, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

### Abstract

The review discusses the role of mitochondria in multiple sclerosis (MS). Previously, damage to the mitochondria was regarded as a manifestation of secondary damage to axons and neurons, i.e. as a marker of neurodegeneration. Recently, the role of mitochondria in the early stages of MS development, when they could participate in the activation of innate immunity and trigger activation of autoimmune responses of acquired immunity, has been increasingly discussed. The role of polymorphism mitochondrial DNA changes in MS is discussed.

**Keywords:** multiple sclerosis, mitochondria, neurodegeneration, mitochondrial DNA, innate immunity.

### Information about authors:

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>; e-mail: boykoan13@gmail.com\*

Melnikov M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6880-3668>

Kozin M.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6587-1243>

Kulakova O.G. — <https://orcid.org/0000-000205321-3101>

**Corresponding author:** Boyko A.N. — e-mail: boykoan13@gmail.com

### To cite this article:

Boyko AN, Melnikov MV, Kozin MS, Kulakova OG. The role of mitochondria in pathological mechanisms of innate immunity in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7 вып. 2):32–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007232>

Многочисленные исследования убедительно показали, что при рассеянном склерозе (РС) развивается аутоиммунное воспалительное поражение ткани мозга с параллельно развивающимися нейродегенеративными изменениями. РС — это комплексное полигенное заболевание, которое развивается у лиц с определенной наследственной предрасположенностью при воздействии определенных внешних факторов (триггеров) [1]. Отсутствие точного понимания этиологии РС приводит к тому, что врачи пока вынуждены наблюдать нарастание числа пациентов во всем мире, а организаторы здравоохранения — выделять все большие деньги на дорогостоящее лечение, предупреждающее активность РС (на препараты, изменяющие течение РС, — ПИТРС), не имея пока возможности проводить какую-либо профилактику и этиотропное лечение. Только в Москве на 1 больного РС ежегодно расходуется более 650 тыс. рублей в год [2].

Одной из основных нерешенных проблем в современном понимании патогенеза РС является механизм первичного запуска аутоиммунно-воспалительного и нейродегенеративного процессов в ЦНС. На сегодняшний день существуют две основные модели запуска процесса [3, 4]:

1) первичный вход в ЦНС сенсибилизированных иммунных клеток из периферии из-за срыва центральных механизмов поддержания толерантности к забарьерным антигенам у лиц с генетической предрасположенностью при нарушении (повышении) проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так называемая теория *outside-in*;

2) модель первичного поражения ткани мозга из-за воздействия патогена или нарушений гомеостаза; начало локальной реакции врожденного иммунитета, которая у предрасположенных лиц приводит к волнообразной активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и развитию аутоиммунных воспалительных реакций на антигены миелиновой оболочки как наиболее иммуногенные в ткани мозга человека, так называемая теория *inside-out*.

Не следует сводить эти 2 теории к простому вопросу: что начинается раньше — аутоиммунное воспаление или нейродегенерация [5]. Есть все основания полагать, что эти процессы развиваются параллельно и взаимно усиливают друг друга, приводя к неуклонному нарастанию неврологических нарушений по индивидуальному варианту развития [6, 7].

Существенный прогресс в разработке новых методов медикаментозного лечения РС явился следствием доказательства ведущей роли аутоиммунного воспаления, поэтому все препараты из группы ПИТРС, которые сейчас используются, направлены на модуляцию/супрессию общих реакций приобретенного иммунитета, с чем связаны и успехи, и нежелательные явления в виде иммуносупрессии, оппортунистических инфекций и, возможно, риска неопластических изменений, выявляемых при увеличении сроков катamnестического наблюдения [8, 9]. В настоящее время почти нет препаратов, которые могли бы влиять на местный (врожденный) и приобретенный иммунитет *in situ*; через ГЭБ способны проникать только блокаторы 51P-рецепторов и кладрибин, причем концентрация кладрибина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) достигает 25% от концентрации в крови [10—15].

Исследования последних лет показали, что важнейшими факторами развития и поддержания патологического процесса в ткани мозга при РС являются состояние и функционирование митохондрий, которые в первую очередь

определяют и поддерживают нейродегенеративные процессы [16]. Кроме того, митохондрии участвуют в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета [17] и в иммунорегуляции [18] в частности, являясь одними из основных участников регуляции метаболизма Т-регуляторных клеток, имеющих принципиальное значение для развития РС [19]. В настоящее время митохондрии рассматриваются и как потенциальная терапевтическая мишень, хотя пока среди ПИТРС только для кладрибина показана возможность прямого воздействия на митохондрии [20]. Через митохондрии осуществляется эпигенетическая регуляция иммунного ответа [21—23].

В настоящем обзоре мы представим данные о роли митохондрий при РС по трем основным направлениям:

1) традиционное изучение продуктов поврежденных митохондрий как следствия нейродегенерации, в первую очередь вторичной аксональной дегенерации;

2) изучение роли дефектов митохондрий в активации врожденного иммунитета, связанного в первую очередь с микроглией и астроцитами, которые выполняют в ткани мозга функцию макрофагов и дендритных клеток;

3) анализ вариативности митохондриальной ДНК (мтДНК) как важного фактора предрасположенности к РС.

### 1. Повреждение митохондрий как маркер нейродегенерации

Традиционно считалось, что нарушение функции митохондрий является одним из ключевых факторов, приводящих к нейродегенерации при РС [24—26]. В работе G. Campbell и соавт. [24] показано, что множественные делеции мтДНК вызывают дыхательную недостаточность внутри нейронов в результате клональной экспансии мтДНК с делециями в единичной клетке. В ткани мозга больных с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) было значительно больше нейронов, лишенных активности комплекса IV и сохранивших активность комплекса II (респираторный дефицит) по сравнению с контрольными группами пожилого возраста. Дыхательно-дефицитные нейроны распределялись диффузно и обнаруживались независимо от очагов поражения. Эти результаты указывают на то, что дыхательная недостаточность, развивающаяся вследствие повреждения митохондрий, может быть потенциально важным патогенетическим механизмом РС [24]. В других работах подтверждено наличие митохондриальных изменений в аксонах при прогрессирующем РС [25—27], в том числе снижение экспрессии генов, кодирующих компоненты дыхательной цепи переноса электронов митохондрий [27].

В работе [28] сравнивали у пациентов с РС и здоровых контролей активность четырех митохондриальных ферментов: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ),  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ), из которых три первые участвуют в углеводном обмене, обмене аминокислот и обмене жирных кислот соответственно, а СДГ входит во II комплекс дыхательной цепи митохондрий. Почти у всех (88,9%) обследованных больных отмечено изменение активности  $\alpha$ -ГФДГ и ГДГ. Активность  $\alpha$ -ГФДГ в 62,5% была снижена и в 37,5% — повышена. Активность ГДГ во всех случаях была снижена. Изменения активности СДГ выявлены в 77,8%, в 71,4% она была снижена, в 28,6% — компенсаторно повышена. На третьем месте по частоте встречающихся изменений стоят изменения активности ЛДГ (в 33,3% случаев). В 66,7% активность ЛДГ была снижена и в 33,3% — компен-

саторно повышена. Наиболее частое снижение активности этого фермента, свидетельствующее об истощении компенсаторных возможностей, отмечено в отношении ГДГ, на 2-м месте стоит СДГ, на 3-м — ЛДГ, на 4-м —  $\alpha$ -ГФДГ. Авторы сделали вывод, что при РС чаще сохраняется компенсаторная функция дыхательной цепи митохондрий, которую отражает активность  $\alpha$ -ГФДГ. В меньшей степени определяются компенсаторные изменения в обмене жирных кислот, о чем свидетельствует активность  $\alpha$ -ГФДГ, а наименее выражены компенсаторные изменения в обмене аминокислот, о чем свидетельствует активность ГДГ.

Повышенное в сравнении со здоровыми контролями содержание растворимой мтДНК наблюдали в ЦСЖ больных с ремиттирующим РС (РРС) [29]. Это повышение не сохранялось во времени, причем авторам удалось показать отрицательную корреляцию между временем, прошедшим с момента манифестации первых симптомов, и концентрацией мтДНК в ЦСЖ. В работе [30] показано снижение концентрации мтДНК в ЦСЖ на поздних стадиях РС. В это исследование были включены 36 пациентов с ВПРС без обострений (30% мужчины, возраст  $63 \pm 12$  лет) и 43 индивида контрольной группы (54% мужчины, возраст  $78 \pm 10$  лет). При достоверно более высоких уровнях маркеров нейродегенерации (S100 $\beta$ , GFAP, CH13L1 и CH13L2) у пациентов с РС в отличие от пожилых контролей был значимо снижен уровень свободной мтДНК в ЦСЖ, что авторы наблюдали при нейродегенеративных заболеваниях [30]. Суммируя данные двух работ, можно заключить, что при прогрессировании РС наблюдается снижение содержания растворимой митохондриальной ДНК (мтДНК) в ЦСЖ.

Таким образом, повреждение митохондрий может быть маркером нарастающего нейродегенеративного процесса, который поддерживает аутоиммунное воспаление за счет волнообразного срыва толерантности к антигенам мозга, в первую очередь миелина [25, 27, 28, 31]. В то же время многие авторы подчеркивают ключевую роль митохондрий в процессах регенерации/ремиелинизации при РС [26, 32].

## 2. Митохондрии и пусковая активация врожденного иммунитета

Митохондрии выполняют ключевую роль в реализации механизмов как врожденного, так и приобретенного иммунитета (см. рисунок на цв. вклейке). Врожденная иммунная система — первая линия защиты против повреждения как при инфицировании, так и при неинфекционном воспалении. Она может быть активирована после распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) или молекулярных паттернов, ассоциированных с опасностью/повреждением (danger/damage-associated molecular patterns — DAMPs). Инициация и регуляция врожденных иммунных реакций координируются несколькими классами рецепторов распознавания паттернов (pattern-recognition receptors — PRRs) в том числе Toll-like рецепторами (TLRs), RIG-I-like рецепторами (RLRs), Nod-like рецепторами (NLRs), AIM2-like рецепторами (ALRs), C-type lectin рецепторами (CLRs), а также некоторыми другими системами, сигнализирующими о повреждении ДНК [33—35]. При повреждении или инвазии эти PRR запускают активацию множества сигнальных путей, опосредующих воспаление (например, путь NF- $\kappa$ B, путь интерферонов I типа (IFN) и т.п.), что приводит к продукции различных провоспалительных и противовирусных цитокинов и хемокинов,

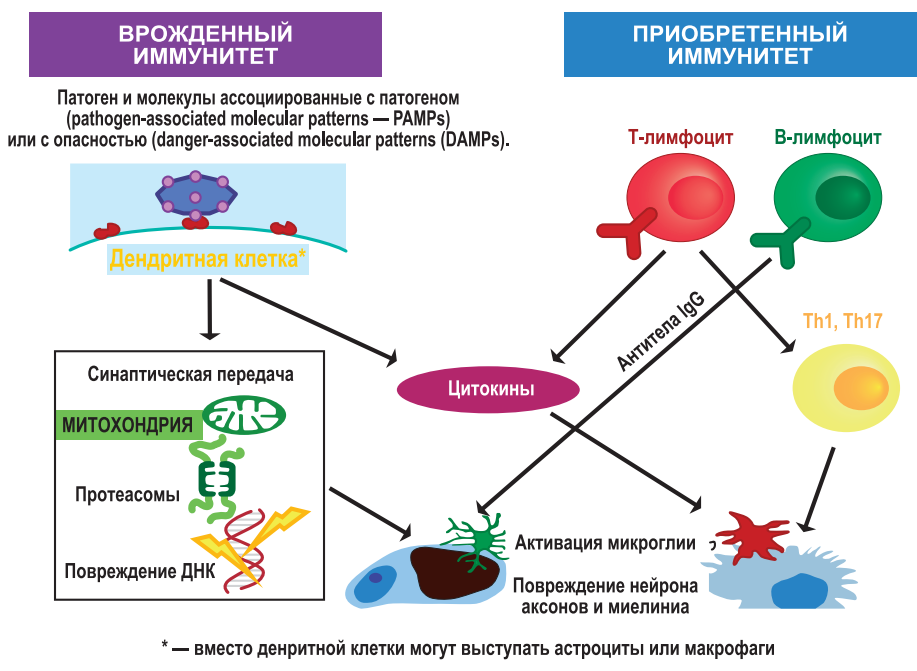
впоследствии индуцируя и контролируя реакции системы приобретенного иммунитета [36].

Митохондрии играют важнейшую роль в передаче сигнала, участвуя в индукции экспрессии воспалительных и иммунных генов через сигнальные пути (см. рисунок на цв. вклейке). Активация трех основных сигнальных путей врожденного иммунитета — RIG-I/MAVS, NLRP3 и TLR9 — зависит от функционального статуса митохондрий. Так, мтДНК может действовать как DAMP, а на наружной мембране митохондрий сосредоточены белки, например Mitochondrial antiviral-signaling protein (MAVS), участвующие в этих путях [37].

Стресс и повреждение, вызванные инфекцией, токсинами и др., вызывают митохондриальную дисфункцию. При этом нарушаются окислительное фосфорилирование (OXPHOS) и метаболизм белков, происходит снижение мембранного потенциала и повышается продукция активных форм кислорода и др. Это нарушает целостность митохондриальной мембраны, приводя к высвобождению митохондриальных лигандов в цитозоль или внеклеточную среду. Некоторые из этих молекул относятся к числу митохондриальных ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (mtDAMPs). N-формил-пептиды, кардиолипин, mROS, мтДНК, АТФ активируют PRRs врожденной иммунной системы, в том числе формил-пептидный рецептор 1 (FPR1) на нейтрофилах; воспалительные рецепторы NOD-, LRR- и ругин-содержащего белка 1 (NLRP3), NOD-, LRR- и CARD-содержащего белка 4 (NLRC4), AIM2 в макрофагах и других фагоцитарных клетках; Toll-like рецептор 9 (TLR9) и стимулятор интерфероновой пути генов *cGAS-STING* (стимулятор цикло-ГМФ-АМФ-синтазы). Активация этих PRR запускает широкий спектр воспалительных реакций, включая активацию и миграцию нейтрофилов, продукцию интерлейкинов (IL) IL-1 $\beta$  и IL-18, других провоспалительных цитокинов и хемокинов, продукцию интерферона I типа, метаболические изменения и воспалительные реакции способствуют прогрессированию различных заболеваний, включая аутоиммунные, неопластические и нейродегенеративные. Потенциальные терапевтические вмешательства включают использование фибратных препаратов и кетогенных диет для одновременного улучшения метаболической функции и снижения воспалительных реакций. Антиоксиданты, такие как коэнзим Q10 или MitoQ, а также целенаправленное использование противовоспалительных и/или иммуносупрессивных препаратов для специфического ингибирования врожденных иммунных реакций после mtDAMPs могут также уменьшать патологию заболевания, индуцированную этими токсинами [38].

Таким образом, после воздействия патогена, клеточного стресса или травмы нарушаются функции митохондрий из-за прямого повреждения или неспособности справиться с энергетическими потребностями клеток. Повышается количество активных форм кислорода, образующихся в трех комплексах дыхательной цепи. Активные формы кислорода взаимодействуют с мтДНК, повреждая ее структуру и нарушая целостность. Это приводит к накоплению фрагментов мтДНК, которые вместе с активными формами кислорода высвобождаются в цитозоль в свободном состоянии или составе везикул митохондриального происхождения (Mitochondrial-derived vesicle, MDV). Количество поврежденных митохондрий и фрагментов мтДНК в высокоокислительной среде, вероятно, превышает возможности клеток утилизировать их по механизму аутофагии. Это приводит

**К статье А.Н. Бойко и соавт. «Роль митохондрий в реализации патологических механизмов врожденного иммунитета при рассеянном склерозе»**



Механизмы участия митохондрий во врожденном и приобретенном (адаптивном) иммунитете (на основе [32, 33] с дополнениями и изменениями).

Mechanisms of mitochondria participation in innate and adaptive immune response (based on [32] and [37] with additions and changes, see the discussion in the text).

к распространению свободных или поглощенных везикулами фрагментов мтДНК во внеклеточное пространство. В то же время внутриклеточные фрагменты мтДНК вызывают воспалительную реакцию в цитозоле. Фактически мтДНК ведут себя как триггеры для активации TLR9 на мембранах эндолизосом. Это способствует активации NFκB и транскрипции генов провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны (IFNs) и про-интерлейкины. Такой эффект усиливается мтДНК-зависимой активацией двух других компонентов: белка NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3), являющегося основным компонентом инфламмосом NLRP3 и стимулятора системы генов интерферона STING. Продуцируемые цитокины, включая IFN3, IFN7 и IL-1β, высвобождаются во внеклеточное пространство наряду с бесклеточной мтДНК. Молекулы циркулирующей бесклеточной мтДНК (circulated cell-free mitochondrial DNA, ccf-mtDNA) распространяются в кровоток, что приводит к возрастанию активности IL-1, способствующей рекрутированию и активации лейкоцитов, а также одновременно повышает тканевую инфильтрацию лейкоцитов. Растворимые фрагменты мтДНК распространяются в соседние клетки, такие как тканевые резидентные макрофаги, либо через эндоцитоз экзосом, либо через связывание со специальными рецепторами RAGE (receptor for advanced glycation end products). Результатом такого каскадного процесса, инициированного ccf-мтДНК, является порочный воспалительный цикл, который способствует повреждению тканей и клеток наряду с прогрессирующим повреждением митохондрий [39].

Повреждение митохондрий может случаться на самых ранних стадиях патологического процесса при РС, запуская реакции врожденного, а затем и приобретенного иммунитета. С этой гипотезой согласуется повышение уровня растворимой мтДНК в ЦСЖ при РС и на ранних стадиях ВПРС с обострениями, когда еще сохраняется воспалительная активность [40]. Выброс мтДНК активирует иммунную систему и тромбоциты, нарушая циркуляцию и стимулируя местное воспаление [41]. Анализ уровня растворимой мтДНК в ЦСЖ предлагается использовать как показатель воспалительной активности с повреждением клеток нервной ткани при разных заболеваниях [42].

### 3. Вклад варибельности митохондриального генома в предрасположенность к РС

Для РС характерен полигенный тип наследования, когда существует множество независимых или взаимодействующих полиморфных вариантов генов, каждый из которых может только в незначительной степени влиять на предрасположенность к заболеванию. Согласно современным представлениям, помимо генетических факторов, как и в случае других полигенных заболеваний, в развитие РС могут вносить вклад эпигенетические эффекты, например метилирование ДНК и ковалентная модификация гистонов [21, 22], а также воздействие провоцирующих факторов внешней среды [1]. Выявленные к настоящему времени методом полногеномного поиска ассоциаций (Genome-wide association study, GWAS) генетические факторы позволяют объяснить около 48% наследственной предрасположенности к РС [43]. Одной из возможных причин этого феномена, получившего название «недостающая наследуемость», может быть неучтенное влияние варибельности митохондриального генома на риск развития этого полигенного заболевания.

Митохондриальный геном (мтДНК) человека представляет собой двухцепочечную кольцевую молекулу. По сравнению с ядерным геномом небольшой митохондриальный геном (16569 п.н.) характеризуется высокой степенью компактизации, отсутствием интронов и больших промежутков между генами. Единственный протяженный некодирующий участок мтДНК имеет длину 1122 п.н. и располагается в «контрольном регионе», содержащем точку инициации репликации и промоторы транскрипции тяжелой и легкой цепей [16, 44, 45].

Основными отличительными особенностями митохондриального генома, как известно, являются только материнский тип наследования и отсутствие рекомбинации. Эти характеристики позволили исследователям объединить различные варианты мтДНК в гаплогруппы: группы родственных гаплотипов, присутствующих у людей, которые унаследовали одну или несколько нуклеотидных замен от общего предка по материнской линии [46]. Частоты гаплогрупп сильно варьируют в разных географических регионах и у отдельных этносов. Среди населения Европы наиболее распространены гаплогруппы H, T и U (частота >10%), тогда как гаплогруппы J, K и W имеют частоту 5–10%. В азиатском регионе преобладают гаплогруппы A, B, C, D, F и M.

Ранние исследования проводились на сравнительно небольших выборках больных РС, и уже в них были обнаружены значимые ассоциации. В одной из работ в Иране наблюдали ассоциацию с РС гаплогрупп A и K [47], а в другой — BM и J [48]. В исследовании в США, в группе американских пациентов европейского происхождения, подтверждена ассоциация РС с гаплотипом K\*, входящем в гаплогруппу K (определялся по совместному носительству вариантов мтДНК mt9055\*A, mt10398\*G и mt14798\*C) [49]. В европейском исследовании, выполненном на объединенных выборках из 1092 больных РС и 1082 лиц контрольной группы из Испании, Норвегии и Германии, ассоциация с РС была выявлена для гаплогруппы J [50]. В другом исследовании с участием более 7 тыс. пациентов с РС из разных европейских этнических групп и 14 тыс. индивидов контрольной группы было подтверждено, что носительство гаплогруппы J мтДНК является фактором риска РС у европейцев [51]. В исследовании нашего коллектива было показано, что гаплогруппа J является фактором риска РС у этнических русских [52]. В то же время имеются публикации, в которых не выявили значимых ассоциаций полиморфизма мтДНК с РС в различных этносах, в частности в популяциях испанцев баскского происхождения [53] и болгар [54]. Важным и пока малоизученным аспектом при анализе генетической предрасположенности РС является анализ взаимодействия между ядерным и митохондриальным геномом (так называемые митоядерные взаимодействия). В работе [52] мы показали, что значимые ассоциации РС с гаплогруппой J существенно усиливаются в случае ее совместного носительства с одним из вариантов ядерных генов *CCL5*, *PVT1*, *TNFSF14* или *IL4*.

Ассоциации вариантов мтДНК с РС изучали не только с использованием подхода «ген-кандидат», но и в двух исследованиях методом GWAS, включавших тысячи больных РС и здоровых индивидов [51, 55]. Пока не выявлено ни одной ассоциации с полногеномным уровнем значимости.

Подводя итог сказанному, можно заключить, что варибельность мтДНК оказывает влияние на риск развития РС, хотя проблема, безусловно, нуждается в дальнейшем

изучении. Противоречивые результаты, получаемые разными группами исследователей, могут быть связаны с небольшим размером выборок, включением пациентов с разными типами течения и тяжестью РС и разной этнической принадлежностью больных РС и индивидов контрольных групп. Если для гаплогрупп J и K, для которых проведены исследования на действительно больших выборках, ассоциация была показана во многих, но не во всех исследовани-

ях, то данные для других гаплогрупп получены только в отдельных работах и, как правило, на небольших выборках.

**Финансирование.** Работа подготовлена в рамках ГЗ АААА-А19-119042590026-5.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Veit Rothhammer V, Quintana FJ. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:46-53. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.09.002>
- Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D, Eriksson J. The European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. *Mult Scler*. 2017;23(2):155-165. <https://doi.org/10.1177/1352458517708668>
- Бойко А.Н., Фаворова О.О. Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы. *Молекул биол*. 1995;29:4:727-749. Boyko AN, Favorova OO. Multiple sclerosis: molecular and cell mechanisms (a review). *Molecular Biology*. 1995;29(4):727-749. (In Russ.).
- Gharagozloo M, Gris KV, Mahvelati T, Amrani A, Lukens JR, Gris D. NLR-Dependent Regulation of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2017;8:2012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.02012>
- Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):507-514. <https://doi.org/10.1038/nrn3275>
- Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107:4(вып. 2 «Рассеянный склероз»):4-13. Gusev EI, Boyko AN. Multiple sclerosis: achievements of the decade. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2007;107(4. Вып. 2 Rasseiannyi scleros):4-13. (In Russ.).
- Kannan V, Kiani NA, Piehl F, Tegner J. A minimal unified model of disease trajectories captures hallmarks of multiple sclerosis. *Math Biosci*. 2017;289:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2017.03.006>
- Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, Wiendl H. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419836571. <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>
- Бойко А.Н. Злокачественные опухоли при рассеянном склерозе: риски коморбидности и влияние современной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;2(2):86-93. Boyko AN. Cancers and multiple sclerosis: risk of comorbidity and influence of disease modifying therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(2. Вып. 2):86-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191192286>
- Warmke C, Leussink VI, Goebels N, Aktas O, Boyko A, Kieseier BC, Hartung HP. Cladribine as a therapeutic option in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2012;142(1):68-75. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.05.009>
- Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung HP. Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Clin Immunol*. 2012;142(1):15-24. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.10.008>
- Briard E, Rudolph B, Desrayaud S, Krauser JA, Auberson YP. MS565: A SPECT Tracer for Evaluating the Brain Penetration of BAF312 (Siponimod). *ChemMedChem*. 2015;10(6):1008-1018. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201500115>
- Gentile A, Musella A, Bullitta S, Fresegna D, De Vito F, Fantozzi R, Piras E, Gargano F, Borsellino G, Battistini L, Schubart A, Mandolesi G, Centonze D. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0686-4>
- Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):28-35. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318204cd90>
- Boyko AN, Boyko OV. Cladribine tablets' potential role as a key example of selective immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018;8:35-44. <https://doi.org/10.2147/DNND.S161450>
- Козин М.С., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. Участие митохондрий в развитии нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Биохимия*. 2018;83(7):813-830. Kozin MS, Kulakova OG, Favorova OO. Involvement of Mitochondria in Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Biochemistry*. 2018;83(7):813-830. <https://doi.org/10.1134/S0006297918070052>
- Huang Y, Halliday GM. Aspects of innate immunity and Parkinson's disease. *Front Pharmacol*. 2012;3:33. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00033>
- McGuire PJ. Mitochondrial dysfunction and the aging immune system. *Biology (Basel)*. 2019;8(2):26. <https://doi.org/10.3390/biology802026>
- Pacella I, Piconese S. Immunometabolic checkpoints of Treg dynamics: adaptation to microenvironmental opportunities and challenges. *Front Immunol*. 2019;10:1889. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01889>
- Sigal DS, Miller HJ, Schram ED, Saven A. Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies. *Blood*. 2010;116(16):2884-2296. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-246140>
- Baulina N, Kulakova O, Kiselev I, Osmak G, Popova E, Boyko A, Favorova O. Immune-related miRNA expression patterns in peripheral blood mononuclear cells differ in multiple sclerosis relapse and remission. *J Neuroimmunol*. 2018;317:67-76. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.01.005>
- Kulakova OG, Kabilov MR, Danilova LV, Popova EV, Baturina OA, Tsareva EY, Baulina NM, Kiselev IS, Boyko AN, Favorov AV, Favorova OO, Vlassov VV. Whole-genome DNA methylation analysis of peripheral blood mononuclear cells in multiple sclerosis patients with different disease courses. *Acta Naturae*. 2016;8(3):103-110.
- Veit Rothhammer V, Quintana FJ. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:46-53.
- Campbell GR, Ziabreva I, Reeve AK, Reynolds R, Turnbull DM, Mahad DJ. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69:481-492. <https://doi.org/10.1002/ana.22109>
- Mahad DJ, Ziabreva I, Campbell G, Lax N, White K, Hanson PS, Lassmann H, Turnbull DM. Mitochondrial changes within axons in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1161-1174. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0710-1>
- van Horsen J, Witte ME, Ciccarelli O. The role of mitochondria in axonal degeneration and tissue repair in MS. *Mult Scler*. 2012;18(8):1058-1067. <https://doi.org/10.3390/jms161023463>
- Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, van Horsen J. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends Mol Med*. 2014;20(3):179-187. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.11.007>
- Казанцева И.А., Котов С.В., Бородагата Е.В., Сидорова О.П., Бородин А.В. Митохондриальные нарушения при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118:8(2):5-9.

- Kazantseva IA, Kotov SV, Borodataya EV, Sidorova OP, Borodin AV. Mitochondrial disorders in multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8/2):5-9. (In Russ.).  
https://doi.org/10.17116/jnevro20181180825
29. Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM Aarseth JH, Tzoulis C, Bindoff LA. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion*. 2017;34:32-35.  
https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.12.003
  30. Lowes H, Pyle A, Duddy M, Hudson G. Cell-free mitochondrial DNA in progressive multiple sclerosis. *Mitochondrion*. 2019;46:307-312.  
https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.07.008
  31. DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2017;33:89-104.
  32. Zamboni JL, Zhao C, Ohno N, Campbell GR, Engeham S, Ziabreva I, Schwarz N, Lee SE, Frischer JM, Turnbull DM, Trapp BD, Lassmann H, Franklin RJ, Mahad DJ. Increased mitochondrial content in remyelinated axons: implications for multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(7):1901-1913.  
https://doi.org/10.1093/brain/aww205
  33. Huang Y, Halliday GM. Aspects of innate immunity and Parkinson's disease. *Front Pharmacol*. 2012;3:33.  
https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00033
  34. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-820.  
https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022
  35. Paludan SR, Bowie AG. Immune sensing of DNA. *Immunity*. 2013;38(5):870-880.  
https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.05.004
  36. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*. 2015;16(4):343-353.  
https://doi.org/10.1038/ni.3123
  37. Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ. Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat Immunol*. 2017;18(5):488-498.  
https://doi.org/10.1038/ni.3704
  38. West AP. Mitochondrial dysfunction as a trigger of innate immune responses and inflammation. *Toxicology*. 2017;391:54-63.  
https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.07.016
  39. Gambardella S, Limanaqi F, Ferese R, Biagioni F, Campopiano R, Centonze D, Fornai F. ccf-miDNA as a Potential Link Between the Brain and Immune System in Neuro-Immunological Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1064.  
https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01064
  40. Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM, Aarseth JH, Tzoulis C, Bindoff LA. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mitochondrion*. 2017;34:32-35.  
https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.12.003
  41. Leurs CE, Podlesniy P, Trullas R, Balk L, Steenwijk MD, Malekzadeh A, Piehl F, Uitdehaag BM, Killestein J, van Horsen J, Teunissen CE. Cerebrospinal fluid mtDNA concentration is elevated in multiple sclerosis disease and responds to treatment. *Mult Scler*. 2018;24(4):472-480.  
https://doi.org/10.1177/1352458517699874
  42. Mehta SR, Pérez-Santiago J, Hulgan T, Day TR, Barnholtz-Sloan J, Gitelman H, Letendre S, Ellis R, Heaton R, Patton S, Suben JD, Franklin D, Rosario D, Clifford DB, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur J, McCutchan A, Morgello S, Simpson D, Connor J, Grant I, Kallianpur A. Cerebrospinal fluid cell-free mitochondrial DNA is associated with HIV replication, iron transport, and mild HIV-associated neurocognitive impairment. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):72.  
https://doi.org/10.1186/s12974-017-0848-z
  43. IMSGC. Multiple Sclerosis Genomic Map Implicates Peripheral Immune Cells and Microglia in Susceptibility. *Science*. 2019;365(6460):eaav7188.  
https://doi.org/10.1126/science.aav7188
  44. Yao L, Xu Z, Wan L. Whole mitochondrial DNA sequencing analysis in 47 Han populations in Southwest China. *Med Sci Monit*. 2019;25:6482-6490.  
https://doi.org/10.12659/MSM.916275
  45. Bereiter-Hahn J. Mitochondrial dynamics in aging and disease. *Prog Mol Biology Trans Sci*. 2014;127:93-131.  
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394625-6.00004-0
  46. Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:165-183.
  47. Hassani-Kumleh H, Houshmand M, Panahi MS, Riazi GH, Sanati MH, Gharagozli K, Ghabaee M. Mitochondrial D-loop variation in Persian multiple sclerosis patients: K and A haplogroups as a risk factor. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26:119-125.
  48. Houshmand M, Sanati MH, Babrzadeh F, Ardalan A, Teimori M, Vakilian M, Akuchekian M, Farhud D, Lotfi J. Population screening for association of mitochondrial haplogroups BM, J, K and M with multiple sclerosis: interrelation between haplogroup J and MS in Persian patients. *Mult Scler*. 2005;11:728-730.
  49. Vyshkina T, Sylvester A, Sadiq S, Bonilla E, Canter JA, Perl A, Kalman B. Association of common mitochondrial DNA variants with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2008;129:31-35.  
https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.07.011
  50. Yu X, Koczan D, Sulonen AM, Akkad DA, Kroner A, Comabella M, Costa G, Corongiu D, Goertsches R, Camina-Tato M, Thiesen HJ, Nyland HI, Mørk SJ, Montalban X, Rieckmann P, Marrosu MG, Myhr KM, Epplen JT, Saarela J, Ibrahim SM. mtDNA nt13708A variant increases the risk of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2008;3:e1530.  
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001530
  51. Tranah GJ, Santaniello A, Caillier SJ, D'Alfonso S, Martinelli Boneschi F, Hauser SL, Oksenberg JR. Mitochondrial DNA sequence variation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85:325-330.  
https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001744
  52. Козин М.С., Кулакова О.Г., Киселев И.С., Балановский О.П., Бойко А.Н., Фаворова О.О. Варианты митохондриального генома и риск развития рассеянного склероза у русских. 2018;10(4):79-86.  
Kozin MS, Kulakova OG, Kiselev IS, Balanovsky OP, Boyko AN, Favorova OO. Variants of Mitochondrial Genome and Risk of Multiple Sclerosis Development in Russians. *Acta Naturae*. 2018;10(4):79-86. (In Russ.).
  53. Otaegui D, Sáenz A, Martínez-Zabaleta M, Villoslada P, Fernández-Manchola I, Alvarez de Arcaya A, Emparanza JI, López de Munain A. Mitochondrial haplogroups in Basque multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004;10:532-535.
  54. Mihailova SM, Ivanova MI, Quin LM, Naumova EJ. Mitochondrial DNA variants in Bulgarian patients affected by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14:44-47.
  55. Hudson G, Gomez-Duran A, Wilson IJ, Chinnery PF. Recent mitochondrial DNA mutations increase the risk of developing common late-onset human diseases. *PLoS Genet*. 2014;10:e1004369.  
https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004369

Поступила 14.05.2020

Received 14.05.2020

Принята к печати 16.05.2020

Accepted 16.05.2020