

УДК 616-092

Катехоламины как медиаторы нейроиммунного взаимодействия при рассеянном склерозе

Мельников М.В.^{1,2}, Бойко А.Н.¹, Пащенко М.В.², Гусев Е.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России. 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Исследование нейроиммунных взаимодействий является одним из наиболее развивающихся направлений в изучении патогенеза рассеянного склероза. Механизмы этого взаимодействия до конца не ясны. Полагают, что ключевое значение в регуляции этого взаимодействия может принадлежать нейротрансмиттерам. Наибольшее внимание привлекают катехоламины, в частности, дофамин и норадреналин, рецепторы к которым экспрессируют клетки как нервной, так иммунной систем. Установлено, что модулируя функции иммунокомпетентных клеток дофамин и норадреналин способны влиять на течение как экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, так и рассеянного склероза. В работе представлен обзор литературы и собственных данных о значении дофамина и норадреналина в регуляции взаимодействия нервной и иммунной систем при рассеянном склерозе. Обсуждаются возможные механизмы, опосредующие влияние дофамина и норадреналина на патогенез рассеянного склероза, в частности, влияние дофамина и норадреналина на функционирование Th17-клеток, а также на опосредованный дендритными клетками Th17-зависимый иммунный ответ, играющий одну из ключевых патогенетических ролей при рассеянном склерозе.

Ключевые слова: рассеянный склероз; катехоламины; Th17-клетки; дендритные клетки.

Для цитирования: Мельников М.В., Бойко А.Н., Пащенко М.В., Гусев Е.И. Катехоламины как медиаторы нейроиммунного взаимодействия при рассеянном склерозе. *Патогенез*. 2019; 17(1): 18-25

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.18-25

Для корреспонденции: Мельников Михаил Валерьевич, e-mail: medikms@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.10.2018

Catecholamines as mediators of the neuroimmune interaction in multiple sclerosis

Melnikov M.V.^{1,2}, Boyko A.N.¹, Pashenkov M.V.², Gusev E.I.¹

¹ N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

² National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia. Kashirskoye Shosse 24, Moscow 115478, Russian Federation

The neuroimmune interaction is one of fast developing directions in studying the pathogenesis of multiple sclerosis. The mechanism of this interaction is not sufficiently understood. The key role in regulation of this interaction is assumed to belong to neurotransmitters, among which catecholamines, specifically dopamine and norepinephrine, attract the greatest attention. Cells of both nervous and immune systems express dopaminergic and noradrenergic receptors. Dopamine and norepinephrine can influence the course of experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis by modulating functions of immune cells. This review presents literature and authors' own data on the role of dopamine and norepinephrine in regulation of the nervous and immune system interaction in multiple sclerosis and focuses on possible mechanisms mediating the effect of dopamine and norepinephrine on the pathogenesis of multiple sclerosis, particularly the effect of dopamine and norepinephrine on the Th17 cell function and the dendritic cell-mediated Th17 immune response that plays a key role in the pathogenesis of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis; catecholamines; Th17-cells; dendritic cells.

For citation: Melnikov M.V., Boyko A.N., Pashenkov M.V., Gusev E.I. [Catecholamines as mediators of neuroimmune interaction in multiple sclerosis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 18-25 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.18-25

For correspondence: Melnikov Mikhail Valerievich, e-mail: medikms@yandex.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 08.10.2018

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с аутоиммунным механизмом развития и ранним началом нейродегенеративных изменений [1]. РС является одной из наиболее сложных и социально значимых проблем в современной неврологии, что определяется широкой распространенностью, постоянной тенденцией к росту заболеваемости, а также, при отсутствии адекватного патогенетического лечения, тяжелой инвалидизацией больных РС, представляющих собой преимущественно молодых людей, ведущих активную социальную деятельность [2]. По данным ВОЗ, среди неврологических заболеваний РС является наиболее распространенной причиной стойкой нетрудоспособности у молодых людей, особенно у женщин [3].

Несмотря на появление все большего количества препаратов патогенетической терапии РС, лечение таких больных остается одной из наиболее актуальных задач практической неврологии. Основу современных эффективных препаратов для лечения РС, преимущественно, составляют иммуносупрессоры и иммуномодуляторы, которые позволяют достоверно снизить активность заболевания. Однако назначение сильных препаратов сопряжено с высоким риском развития серьезных побочных эффектов, в частности, с развитием выраженного иммунодефицитного состояния, оппортунистических инфекций и др. [4]. Немаловажным вопросом остается высокая стоимость такой терапии [5].

В связи с этим, одной из наиболее актуальных и главных задач в разработке новых методов терапии РС является создание препаратов, обладающих, с одной стороны, высокой эффективностью, с другой – приемлемым профилем переносимости и безопасности. Такая задача может быть решена при разработке препаратов, способных направленно регулировать выраженность иммунного ответа непосредственно в центральной нервной системе (ЦНС), не оказывая при этом влияние на периферическую иммунную систему. Среди медиаторов, способных регулировать нейроиммунное взаимодействие в ЦНС, наибольшее внимание привлекает дофамин (ДА), который, с одной стороны, опосредует множество эффектов в ЦНС, с другой – способен оказывать модулирующее действие на клетки как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [6].

Роль Th17-клеток в иммунопатогенезе РС

Основной гипотезой иммунопатогенеза РС является положение о нарушении иммунологической толерантности и активном проникновении через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга аутореактивных эффекторных иммунных клеток, сенсбилизированных к антигенам миелина. Исследования последних 10 лет показали, что Т-хелперы 17-го типа (Th17-клетки) могут играть существенную роль в патогенезе РС [7]. Th17-клетки вырабатывают цитоки-

ны: интерлейкин-17 (ИЛ-17), ИЛ-21, ИЛ-22, гранулоцитарный, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ) [8]. Иммунный ответ по Th17-типу носит, как правило, воспалительный и аутоагрессивный характер, в связи с чем, предполагается критическая патогенетическая роль этого ответа при ряде аутоиммунных заболеваний, включая РС [9].

Th17-клетки дифференцируются из наивных Т-клеток или Т-клеток памяти при участии цитокинов – трансформирующего ростового фактора-бета (TGF-β), ИЛ-6, ИЛ-1β и ИЛ-23 [10]. По данным литературы, TGF-β и ИЛ-6 регулируют ранние этапы дифференцировки, тогда как ИЛ-1β и, в особенности, ИЛ-23 регулируют более поздние этапы развития и необходимы для приобретения Th17-клетками способности продуцировать цитокины [10].

В условиях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, индуцированного адаптивным переносом Т-клеток, Th17-клетки вызывают поражение ЦНС наиболее соответствующее РС (очаги формируются преимущественно в головном мозге) [11]. Показано, что активное течение РС сопровождается повышением количества циркулирующих Th17-клеток в периферической крови, по сравнению с неактивным течением или группой контроля (здоровые лица) [7, 11]. В то же время нейтрализация ИЛ-17 моноклональными антителами оказывает положительное влияние на течение экспериментальных моделей различных аутоиммунных заболеваний [12, 13]. Также установлено, что большинство препаратов патогенетической терапии РС прямо или опосредованно модулируют Th17-зависимый иммунный ответ, с чем может быть связана их клиническая эффективность. Таким образом, Th17-клетки рассматриваются как одна из наиболее важных мишеней для патогенетической терапии РС [14-17].

Участие дендритных клеток в иммунопатогенезе РС

Несмотря на то, что эффекторная стадия иммунопатологического процесса при РС в настоящее время в целом достаточно изучена, этиология, а также механизмы запуска и поддержания аутоиммунного воспалительного процесса при РС остаются неясными, что ограничивает возможности терапии и делает невозможным выявление субклинических форм и снизить частоту заболеваемости.

По существующим представлениям, ключевую роль в активации и регуляции Т-клеточного ответа играют антигенпрезентирующие клетки (АПК), среди которых наиболее значимы дендритные клетки (ДК), обладающие уникальной способностью активировать наивные CD4⁺-Т-клетки, а также направлять их дифференцировку в определенные субпопуляции, включая Th17-клетки [18]. Данные *in vitro* и *in vivo* указывают на ключевое значение ДК в запуске аутоиммунного воспаления [19, 20]. Так, продуцируя ИЛ-23, ДК способны направлять иммунный ответ по Th17-зависимому пути и, таким образом, участво-

вать в патогенезе экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита и РС [21-23]. Установлено, что мыши, нокаутные по ИЛ-23, полностью резистентны к экспериментальному аутоиммунному энцефаломиелиту [24]. С модуляцией функций ДК может быть связана клиническая эффективность некоторых препаратов патогенетической терапии РС [25, 26]. Изучение сигнальных путей, метаболического репрограммирования в ДК с целью модуляции их функций, является одним из наиболее перспективных направлений в терапии аутоиммунных заболеваний, включая РС [27, 28].

Недавнее обнаружение ДК в ЦНС, а также путей сообщения между ЦНС и глубокими шейными лимфатическими узлами посредством лимфатической системы и лимфатических сосудов твердой мозговой оболочки значительно повысило интерес к ДК, как к наиболее вероятным кандидатам на роль первичных инициаторов аутоиммунного воспаления в ЦНС [29-31].

Таким образом, ось «ДК – Th17» может иметь критическое значение в патогенезе РС, в связи с чем, поиск новых путей модуляции опосредованного ДК Th17-зависимого иммунного ответа является важным направлением в разработке новых методов терапии РС.

Влияние ДА на Th17-зависимый иммунный ответ при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и РС

Биогенные амины, рецепторы к которым экспрессируются на клетках как нервной, так и иммунной систем, являются прямыми медиаторами нейроиммунного взаимодействия при РС. С изменением активности нейротрансмиттеров могут быть связаны когнитивные нарушения, нейропсихологические изменения, двигательные нарушения и др. Кроме того, модулируя функции иммунокомпетентных клеток, биогенные амины способны участвовать в патогенезе РС [32]. На это указывают изменения уровней продукции катехоламинов мононуклеарными клетками периферической крови больных РС [33]; способность иммунокомпетентных клеток синтезировать катехоламины, влияние интерферона-бета (ИФН-β) и интерферона-гамма (ИФН-γ) на этот синтез [34]; а также влияние ДА, норадреналина и серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита [32].

Среди нейротрансмиттеров, участвующих в иммуномодуляции при РС, наибольшее внимание привлекает ДА – один из главных нейротрансмиттеров в головном мозге, опосредующий различные функции в ЦНС. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что ДА не только опосредует межклеточное взаимодействие в нервной системе, но также может участвовать в модуляции иммунитета через рецепторы, которые экспрессируются на иммунных клетках. Об этом свидетельствуют экспериментальные данные о влиянии ДА на различные функции иммунных эффекторных клеток, в частности – Т-лимфоцитов [35].

В связи с недавно установленной патогенетической ролью Th17-иммунного ответа при РС, особое внимание привлекает возможное влияние ДА на функции Th17-клеток. Однако на сегодняшний день данные о влиянии ДА на Th17-клетки противоречивы. По данным одних авторов, он может подавлять продукцию ИЛ-17, по данным других – стимулировать [35-37]. Это может быть связано как с исследуемой группой больных, так и с условиями эксперимента (применяемые митогены, концентрации ДА *in vitro*). Вероятно, ДА может оказывать как стимулирующий, так и ингибирующий эффект на Th17-клетки, что может быть связано с активацией рецепторов разных групп.

Согласно нашим данным [38], содержание ДА в плазме крови у больных РС в стадии обострения ниже, чем в группе больных в стадии ремиссии или в группе здоровых доноров, тогда как процент Th17-клеток, а также продукция ИЛ-17 стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови, напротив, выше, что может указывать на противовоспалительный эффект ДА при РС. Данные *in vivo* подтверждаются в экспериментах *in vitro*. ДА подавляет продукцию ИЛ-17 и ИФН-γ стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови больных РС как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения. Выявлен ингибирующий эффект ДА на продукцию ИЛ-17 D2 рецепторами ДА. Полученные данные позволили предположить возможный терапевтический потенциал дофаминергических рецепторов при РС [38, 39].

Большое внимание привлекает изучение влияния ДА на функционирование ДК, участвующих в запуске и регуляции иммунного ответа, включая Th17-зависимый ответ. Известно, что ДК экспрессируют рецепторы к ДА, что указывает на то, что ДА способен модулировать их функции. ДК как экспериментальных животных, так и человека способны синтезировать и депонировать ДА, который может участвовать в регуляции созревания ДК, а также – регуляции антигенпредставления [40-42]. В то же время, влияние ДА, на опосредованный ДК Th17-зависимый иммунный ответ, недостаточно изучено.

В первом исследовании при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите Nakano K. и соавт. (2008) показано, что блокада D2 рецепторов ДА с применением специфического антагониста L750667 (1,0 и 0,1 мкМ) на ДК здоровых доноров усиливает опосредованную ДК дифференцировку Th17-клеток и продукцию ИЛ-17 CD4⁺ Т-клетками [43]. Применение других антагонистов D2 рецепторов (сульпирид и немонаприд) подтвердило полученные результаты. В то же время блокада D1 рецепторов ДА с использованием специфического антагониста SCH23390 оказывало ингибирующее влияние на опосредованное ДК дифференцировку Th17-клеток. Схожие результаты были получены и при использовании других антагонистов D1 рецепторов (SKF83566, LE300). Полученные авторами данные *in vitro* были подтверждены и *in vivo*. Введение мышам антагониста D2 рецепто-

ров L750667 с последующей иммунизацией протеолипидным гликопротеином вызывает сверхострый экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит. Аналогичные данные были получены в случае введения сульфарида. Напротив, иммунизация мышей, которым предварительно вводился SCH23390 (антагонист D1 рецепторов), не приводило к развитию экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита. Клетки, выделенные из селезенки таких мышей, продуцировали меньшее количество ИЛ-17, чем клетки от мышей, которым вместо SCH23390 вводился фосфатно-солевой буферный раствор (контрольная группа) [41, 42].

Полученные данные были сопоставимы с таковыми и при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите. Было установлено, что лечение мышей антагонистом D1-дофаминовых рецепторов SCH23390, а также SKF83566 и LE300 уменьшает выраженность симптомов экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита. Схожие результаты были получены и при использовании агонистов D2 рецепторов (ропинирол, прамипексол). Внесение мышам ДК, обработанных *in vitro* L750667, также сопровождалось развитием острого экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, тогда как внесение SCH23390-обработанных ДК, напротив, оказывало профилактический эффект на экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, что согласуется с представленными выше результатами. Таким образом, было показано, что влияние ДА рецепторов как на воспроизведение, так и на течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита может быть опосредовано модуляцией функций ДК, а именно с влиянием на опосредованный ДК Th17-зависимый иммунный ответ [43].

Данные, представленные K.Nakano и соавт. в 2008 году [43], были подтверждены в более поздних работах F.Contreras и соавт. (2016) и С.Prado и соавт. (2018), которые показали, что CD4⁺ Т-клетки, стимулированные ДК мышей, «нокаутных» по D5-ДА рецепторам (D5RKO), продуцируют значительно меньше ИЛ-2, что указывает на менее эффективную способность D5RKO-ДК активировать CD4⁺ Т-клетки [44, 45]. Схожие результаты были получены и при оценке пролиферации CD4⁺ Т-клеток.

При индукции экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у мышей было обнаружено, что у D5RKO-мышей экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит развивается несколько позже и при этом в значительно более «мягкой» форме, по сравнению с контрольной группой. У таких мышей был существенно снижен процент CD4⁺ ИЛ-17⁺-Т-клеток, а также двойных позитивных CD4⁺ ИЛ-17⁺ИФН-γ⁺-Т-клеток, с чем может быть связана меньшая выраженность клинической симптоматики. Кроме того, обнаружено, что нагруженные *in vitro* аутоантигеном (миелин-олигодендроцитарным протеином — МОГ) ДК от D5RKO-мышей способны развивать экспериментальный

аутоиммунный энцефаломиелит, однако в этом случае заболевание также характеризуется слабой выраженностью клинической симптоматики. Также в исследовании было установлено, что экспрессия D5 рецепторов на ДК может способствовать продукции ИЛ-23 — ключевого фактора дифференцировки Th17-клеток [44, 45].

Опосредованное через ДК влияние ДА на развитие и течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита также было показано и в недавнем исследовании этих же авторов, где были подтверждены ранее полученные результаты, а также было показано, что нокаут D5 рецепторов ДА на ДК у мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом приводит к уменьшению инфильтрации в ЦНС CD4⁺-Т-клеточных субпопуляций, включая Th1- и Th17-, а также CD4⁺ГМ-КСФ⁺-Т-клеток. DRD5-сигнализация приводит к подавлению STAT-3 сигнального пути, который ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23, фактора дифференцировки Th17-клеток [45].

Исследуется влияние и норадреналина на функции ДК. Результаты большинства исследований в этом направлении указывают на ключевую роль бета-2-адренорецепторов [46—50]. Несмотря на то, что бета-2-адренорецепторы чувствительны, главным образом, к адреналину, эффект норадреналина также может быть связан с активацией этих рецепторов, что было показано в недавно проведенном исследовании Takenaka M. и соавт. [47]. Выделяют две группы рецепторов к норадреналину: альфа(α)-рецепторы (включающие α1- и α2-рецепторы) и бета(β)-рецепторы (включающие β1-, β2- и β3-рецепторы). α1- и β-рецепторы стимулируют аденилатциклазу, α2-рецепторы — ингибируют [48, 49]. Внесение норадреналина в культуру ДК оказывает ингибирующий эффект на ЛПС-стимулирующую продукцию ИЛ-12p70, не влияет на продукцию ИЛ-23 и повышает продукцию ИЛ-10. В экспериментах с блокадой α2- и β2-адренорецепторов было выявлено, что ингибирующий эффект норадреналина связан с β2 адренорецепторами. Интересно, что внесение агониста β2-адренорецепторов (фенотерол) без последующего внесения норадреналина не приводило к усилению продукции цитокинов. В этом же исследовании было установлено, что норадреналин не влияет на созревание ДК [49]. Схожие результаты были получены с применением агониста β2-адренорецептора салбутамола [50].

Таким образом, приведенные данные указывают на важную роль катехоламинов в регуляции аутоиммунного воспаления при РС, в особенности, на опосредованный ДК Th17-зависимый иммунный ответ, играющий одну из ключевых ролей в иммунопатогенезе РС. Именно модуляция активности дендритных клеток биогенными аминами может стать новым подходом к патогенетическому лечению рассеянного склероза.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз в эпоху широкого использования препаратов, изменяющих его течение (ПИТРС).
2. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 109(7-2): 4-9.
3. 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*. 2017; 117(2-2): 92-106. DOI: 10.17116/jnevro20171172292-106
4. Boyko A., Kesselring J., Paty D.W., Siva A., Singhal B., Thompson A., Willoughby E. *Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications*. WHO, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders: 1999; 2. 11 p.
5. Warnke C., Olsson T., Hartung H.P. PML: The Dark Side of Immunotherapy in Multiple Sclerosis. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36(12): 799-801. DOI: 10.1016/j.tips.2015.09.006
6. Zimmermann M., Brouwer E., Tice J.A., Seidner M., Loos A.M., Liu S., Chapman R.H., Kumar V., Carlson J.J. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. *CNS Drugs*. 2018; 32(12): 1145-1157. DOI: 10.1007/s40263-018-0566-9
7. Melnikov M., Rogovskii V., Boyko A., Pashenkov M. The influence of biogenic amines on Th17-mediated immune response in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 21: 19-23. DOI: 10.1016/j.msard.2018.02.012
8. Li Y.F., Zhang S.X., Ma X.W., Xue Y.L., Gao C., Li X.Y. Levels of peripheral Th17 cells and serum Th17-related cytokines in patients with multiple sclerosis: a metaanalysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017; 18: 20-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard>
9. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(12): 1174-1181. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
10. Passos G.R.D., Sato D.K., Becker J., Fujihara K. Th17 cells pathways in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 5314541. DOI: 10.1155/2016/5314541
11. El-Behi M., Ciric B., Dai H., Yan Y., Cullimore M., Safavi F., Zhang G.X., Dittel B.N., Rostami A. The encephalitogenicity of T(H)17 cells is dependent on IL-1 and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nat. Immunol.* 2011; 12(6): 568-575. DOI: 10.1038/ni.2031
12. Durelli L., Conti L., Clerico M., Boselli M., Contessa G., Ripellino P., Ferrero B., Eid P., Novelli F. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann. Neurol.* 2009; 65(5): 499-509. DOI: 10.1002/ana.21652
13. Knier B., Rothhammer V., Heink S., Puk O., Graw J., Hemmer B., Korn T. Neutralizing IL-17 protects the optic nerve from autoimmune pathology and prevents retinal nerve fiber layer atrophy during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Autoimmun.* 2015; 56: 34-44. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.09.003
14. Koenders M.I., van den Berg W.B. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2069-2080. DOI: 10.2147/DDDT.S105263
15. Kvarnstrom M., Ydrefors J., Ekerfelt C., Vrethem M., Ernerudh J. Longitudinal interferon- β effects in multiple sclerosis: differential regulation of IL-10 and IL-17A, while no sustained effects on IFN- γ , IL-4 or IL-13. *J. Neurol. Sci.* 2013; 325(1-2): 79-85. DOI: 10.1016/j.jns.2012.12.001
16. Liao J.J. Cutting edge: Alternative signaling of Th17 cell development by sphingosine 1-phosphate. *J. Immunol.* 2007; 178(9): 5425-5428.
17. Martín-Saavedra F.M. Beta interferon restricts the inflammatory potential of CD4+ cells through the boost of the Th2 phenotype, the inhibition of Th17 response and the prevalence of naturally occurring T regulatory cells. *Mol. Immunol.* 2008; 45(15): 4008-4019. DOI: 10.1016/j.molimm.2008.06.006
18. Begum-Haque S., Sharma A., Kasper I.R., Foureau D.M., Mielcarz D.W., Haque A., Kasper L.H. Downregulation of IL-17 and IL-6 in the central nervous system by glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2008; 204(1-2): 58-65. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.07.018
19. Nowatzky J., Manches O., Khan S.A., Godefroy E., Bhardwaj N. Modulation of human Th17 cell responses through complement receptor 3 (CD11 b/CD18) ligation on monocyte-derived dendritic cells. *J. Autoimmun.* 2018; 92: 57-66. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.05.005
20. Mbongue J., Nicholas D., Firek A., Langridge W. The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity. *J. Immunol Res.* 2014; 2014: 857143. DOI: 10.1155/2014/857143
21. Tai Y., Wang Q., Korner H., Zhang L., Wei W. Molecular Mechanisms of T Cells Activation by Dendritic Cells in Autoimmune Diseases. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 642. DOI: 10.3389/fphar.2018.00642
22. Cua D.J., Sherlock J., Chen Y., Murphy C.A., Joyce B., Seymour B., Lucian L., To W., Kwan S., Churakova T., Zurawski S., Wiekowski M., Lira S.A., Gorman D., Kastelein R.A., Sedgwick J.D. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003; 421(6924): 744-748. DOI: 10.1038/nature01355
23. Thakker P., Leach M.W., Kuang W., Benoit S.E., Leonard J.P., Marusic S. IL-23 is critical in the induction but not in the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2007; 178(4): 2589-2598.
24. Li Y., Chu N., Hu A., Gran B., Rostami A., Zhang G.X. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain*. 2007; 130(2): 490-501.
25. Vaknin-Dembinsky A., Balashov K., Weiner H.L. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production. *J. Immunol.* 2006; 176(12): 7768-7774.
26. Sie C., Korn T. Dendritic cells in central nervous system autoimmunity. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39(2): 99-111. DOI: 10.1007/s00281-016-0608-7
27. Quintana F.J., Yeste A., Mascalfroni D. Role and therapeutic value of dendritic cells in central nervous system autoimmunity. *Cell Death Differ.* 2015; 22(2): 215-224. DOI: 10.1038/cdd.2014.125
28. O'Neill L.A., Pearce E.J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J. Exp. Med.* 2016; 213(1): 15-23. DOI: 10.1084/jem.20151570
29. Angiari S., O'Neill L.A. Dimethyl fumarate: targeting glycolysis to treat MS. *Cell Res.* 2018; 28(6): 613-615. DOI: 10.1038/s41422-018-0045-3
30. Pashenkov M., Huang Y.M., Kostulas V., Haglund M., Söderström M., Link H. Two subsets of dendritic cells are present in human cerebrospinal fluid. *Brain*. 2001; 124(3): 480-492.
31. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015; 523(7560): 337-341. DOI: 10.1038/nature14432
32. De Laere M., Berneman Z.N., Cools N. To the Brain and Back: Migratory Path of Dendritic Cells in Multiple Sclerosis. *J. Neuroimmunol. Exp. Neurol.* 2018; 77(3): 178-192. DOI: 10.1093/jnen/nlx114
33. Мельников М.В., Пашенков М.В., Бойко А.Н. Психонейроиммунология и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2015; 115(2-2): 8-15.
34. Cosentino M., Zaffaroni M., Marino F., Bombelli R., Ferrari M., Rasini E., Lecchini S., Ghezzi A., Frigo G. Catecholamine production and tyrosine hydroxylase expression in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients: effect of cell stimulation and possible relevance for activation-induced apoptosis. *J. Neuroimmunol.* 2002; 133(1-2): 233-240.
35. Cosentino M., Zaffaroni M., Ferrari M., Marino F., Bombelli R., Rasini E., Frigo G., Ghezzi A., Comi G., Lecchini S. Interferon-gamma and interferon-beta affect endogenous catecholamines in human peripheral blood mononuclear cells: implications for multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 162: 112-121. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.01.019
36. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2016; 216(1): 42-89. DOI: 10.1111/apha.12476

37. Мельников М.В., Белоусова О.О., Попова Е.В., Жетишев Р.Р., Пашенков М.В., Бойко А.Н. Влияние катехоламинов на Th17-клетки при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116(10-2): 16-20. DOI: 10.17116/jnevro201611610216-20
38. Melnikov M.V., Belousova O.O., Murugin V.V., Pashenkov M.V., Boyko A.N. The role of dopamine in modulation of Th-17 immune response in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol*, 2016, 292: 97-101. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.020
39. Melnikov M., Rogovskii V., Boyko A., Pashenkov M. The influence of biogenic amines on Th17-mediated immune response in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 21: 19-23. DOI: 10.1016/j.msard.2018.02.012
40. Marino F., Cosentino M. Multiple sclerosis: Repurposing dopaminergic drugs for MS--the evidence mounts. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12(4): 191-192. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.33
41. Pacheco R., Prado C.E., Barrientos M.J., Bernales S. Role of dopamine in the physiology of T-cells and dendritic cells. *J. Neuroimmunol.* 2009; 216(1-2): 8-19. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.07.018
42. Nakano K., Higashi T., Takagi R., Hashimoto K., Tanaka Y., Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int. Immunol.* 2009; 21(6): 645-54. DOI: 10.1093/intimm/dxp033
43. Prado C., Contreras F., González H., Díaz P., Elgueta D., Barrientos M., Herrada A.A., Lladser Á., Bernales S., Pacheco R. J Immunol. Stimulation of dopamine receptor D5 expressed on dendritic cells potentiates Th17-mediated immunity. *J. Immunol.* 2012; 188(7): 3062-3070. DOI: 10.4049/jimmunol.1103096
44. Nakano K., Higashi T., Hashimoto K., Takagi R., Tanaka Y., Matsushita S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 373(2): 286-291. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.012
45. Contreras F., Prado C., González H., Franz D., Osorio-Barríos F., Osorio F., Ugalde V., López E., Elgueta D., Figueroa A., Lladser A., Pacheco R. Dopamine Receptor D3 Signaling on CD4⁺ T Cells Favors Th1- and Th17-Mediated Immunity. *J. Immunol.* 2016; 196(10): 4143-4149. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502420>
46. Prado C., Gaiazzi M., González H., Ugalde V., Figueroa A., Osorio-Barríos F.J., López E., Lladser A., Rasini E., Marino F., Zafaroni M., Cosentino M., Pacheco R. Dopaminergic Stimulation of Myeloid Antigen-Presenting Cells Attenuates Signal Transducer and Activator of Transcription 3-Activation Favouring the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 571. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00571
47. Nijhuis L.E., Olivier B.J., Dhawan S., Hilbers F.W., Boon L., Wolkers M.C., Samsom J.N., de Jonge W.J. Adrenergic $\beta 2$ receptor activation stimulates antiinflammatory properties of dendritic cells in vitro. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85086. DOI: 10.1371/journal.pone.0085086
48. Takenaka M.C., Araujo L.P., Maricato J.T., Nascimento V.M., Guerreschi M.G., Rezende R.M., Quintana F.J., Basso A.S. Norepinephrine Controls Effector T Cell Differentiation through $\beta 2$ -Adrenergic Receptor-Mediated Inhibition of NF- κ B and AP-1 in Dendritic Cells. *J. Immunol.* 2016; 196(2): 637-644. DOI: 10.4049/jimmunol.1501206
49. Manni M., Granstein R.D., Maestroni G. $\beta 2$ -Adrenergic agonists bias TLR-2 and NOD2 activated dendritic cells towards inducing an IL-17 immune response. *Cytokine.* 2011; 55(3): 380-386. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.05.013
50. Sanders V.M., Baker R.A., Ramer-Quinn D.S., Kasproicz D.J., Fuchs B.A., Street N.E. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J. Immunol.* 1997; 158(9): 4200-4210.
51. Sanders V.M., Straub R.H. Norepinephrine, the beta-adrenergic receptor, and immunity. *Brain Behav. Immun.* 2002; 16(4): 290-332.
2. Boyko A.N., Gusev E.I. [Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2017; 117(2-2): 92-106. DOI: 10.17116/jnevro20171172292-106 (in Russian).
3. Boyko A., Kesselring J., Paty D.W., Siva A., Singhal B., Thompson A., Willoughby E. *Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications*. WHO, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders: 1999; 2. 11 p.
4. Warnke C., Olsson T., Hartung H.P. PML: The Dark Side of Immunotherapy in Multiple Sclerosis. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36(12): 799-801. DOI: 10.1016/j.tips.2015.09.006
5. Zimmermann M., Brouwer E., Tice J.A., Seidner M., Loos A.M., Liu S., Chapman R.H., Kumar V., Carlson J.J. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. *CNS Drugs.* 2018; 32(12): 1145-1157. DOI: 10.1007/s40263-018-0566-9
6. Melnikov M., Rogovskii V., Boyko A., Pashenkov M. The influence of biogenic amines on Th17-mediated immune response in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 21: 19-23. DOI: 10.1016/j.msard.2018.02.012
7. Li Y.F., Zhang S.X., Ma X.W., Xue Y.L., Gao C., Li X.Y. Levels of peripheral Th17 cells and serum Th17-related cytokines in patients with multiple sclerosis: a metaanalysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017; 18: 20-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard>
8. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(12): 1174-1181. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
9. Passos G.R.D., Sato D.K., Becker J., Fujihara K. Th17 cells pathways in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 5314541. DOI: 10.1155/2016/5314541
10. El-Behi M., Ciric B., Dai H., Yan Y., Cullimore M., Safavi F., Zhang G.X., Dittel B.N., Rostami A. The encephalitogenicity of T(H)17 cells is dependent on IL-1- and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nat. Immunol.* 2011; 12(6): 568-575. DOI: 10.1038/ni.2031
11. Durelli L., Conti L., Clerico M., Boselli M., Contessa G., Ripellino P., Ferrero B., Eid P., Novelli F. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann. Neurol.* 2009; 65(5): 499-509. DOI: 10.1002/ana.21652
12. Knier B., Rothhammer V., Heink S., Puk O., Graw J., Hemmer B., Korn T. Neutralizing IL-17 protects the optic nerve from autoimmune pathology and prevents retinal nerve fiber layer atrophy during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Autoimmun.* 2015; 56: 34-44. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.09.003.
13. Koenders M.I., van den Berg W.B. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2069-2080. DOI: 10.2147/DDDT.S105263
14. Kvarnstrom M., Ydrefors J., Ekerfelt C., Vrethem M., Ernerudh J. Longitudinal interferon- β effects in multiple sclerosis: differential regulation of IL-10 and IL-17A, while no sustained effects on IFN- γ , IL-4 or IL-13. *J. Neurol. Sci.* 2013; 325(1-2): 79-85. DOI: 10.1016/j.jns.2012.12.001
15. Liao J.J. Cutting edge: Alternative signaling of Th17 cell development by sphingosine 1-phosphate. *J. Immunol.* 2007; 178(9): 5425-5428.
16. Martín-Saavedra F.M. Beta interferon restricts the inflammatory potential of CD4⁺ cells through the boost of the Th2 phenotype, the inhibition of Th17 response and the prevalence of naturally occurring T regulatory cells. *Mol. Immunol.* 2008; 45(15): 4008-4019. DOI: 10.1016/j.molimm.2008.06.006
17. Begum-Haque S., Sharma A., Kasper I.R., Foureau D.M., Mielcarz D.W., Haque A., Kasper L.H. Downregulation of IL-17 and IL-6 in the central nervous system by glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 2008; 204(1-2): 58-65. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.07.018
18. Nowatzky J., Manches O., Khan S.A., Godefroy E., Bhardwaj N. Modulation of human Th17 cell responses through complement receptor 3 (CD11b/CD18) ligation on monocyte-derived dendritic cells. *J. Autoimmun.* 2018; 92: 57-66. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.05.005

References

1. Gusev E.I., Boyko A.N. [Multiple sclerosis in the era of widespread use of drugs that change its course (PITRS)]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2009; 109(7-2): 4-9. (in Russian).

19. Mbongue J., Nicholas D., Firek A., Langridge W. The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity. *J. Immunol Res.* 2014; 2014: 857143. DOI: 10.1155/2014/857143
20. Tai Y., Wang Q., Korner H., Zhang L., Wei W. Molecular Mechanisms of T Cells Activation by Dendritic Cells in Autoimmune Diseases. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 642. DOI: 10.3389/fphar.2018.00642
21. Cua D.J., Sherlock J., Chen Y., Murphy C.A., Joyce B., Seymour B., Lucian L., To W., Kwan S., Churakova T., Zurawski S., Wiekowski M., Lira S.A., Gorman D., Kastelein R.A., Sedgwick J.D. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003; 421(6924): 744-748. DOI: 10.1038/nature01355
22. Thakker P., Leach M.W., Kuang W., Benoit S.E., Leonard J.P., Marusic S. IL-23 is critical in the induction but not in the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2007; 178 (4): 2589-2598.
23. Li Y., Chu N., Hu A., Gran B., Rostami A., Zhang G.X. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain.* 2007; 130(2): 490-501.
24. Vaknin-Dembinsky A., Balashov K., Weiner H.L. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production. *J. Immunol.* 2006; 176(12): 7768-7774.
25. Sie C., Korn T. Dendritic cells in central nervous system autoimmunity. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39(2): 99-111. DOI: 10.1007/s00281-016-0608-7
26. Quintana F.J., Yeste A., Mascalfroni D. Role and therapeutic value of dendritic cells in central nervous system autoimmunity. *Cell Death Differ.* 2015; 22(2): 215-224. DOI: 10.1038/cdd.2014.125
27. O'Neill L.A., Pearce E.J. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J. Exp. Med.* 2016; 213(1): 15-23. DOI: 10.1084/jem.20151570
28. Angiari S., O'Neill L.A. Dimethyl fumarate: targeting glycolysis to treat MS. *Cell Res.* 2018; 28(6): 613-615. DOI: 10.1038/s41422-018-0045-3
29. Pashenkov M., Huang Y.M., Kostulas V., Haglund M., Söderström M., Link H. Two subsets of dendritic cells are present in human cerebrospinal fluid. *Brain.* 2001; 124(3): 480-492.
30. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 523(7560): 337-341. DOI: 10.1038/nature14432
31. De Laere M., Berneman Z.N., Cools N. To the Brain and Back: Migratory Paths of Dendritic Cells in Multiple Sclerosis. *J. Neuroimmunol. Exp. Neurol.* 2018; 77(3): 178-192. DOI: 10.1093/jnen/nlx114
32. Melnikov M., Pashenkov M., Boyko A. [Psychoneuroimmunology and multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry].* 2015; 115(2-2): 8-15. (in Russian).
33. Cosentino M., Zaffaroni M., Marino F., Bombelli R., Ferrari M., Rasini E., Lecchini S., Ghezzi A., Frigo G. Catecholamine production and tyrosine hydroxylase expression in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients: effect of cell stimulation and possible relevance for activation-induced apoptosis. *J. Neuroimmunol.* 2002; 133(1-2): 233-240.
34. Cosentino M., Zaffaroni M., Ferrari M., Marino F., Bombelli R., Rasini E., Frigo G., Ghezzi A., Comi G., Lecchini S. Interferon-gamma and interferon-beta affect endogenous catecholamines in human peripheral blood mononuclear cells: implications for multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2005; 162: 112-121. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.01.019
35. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases. *Acta Physiol. (Oxf).* 2016; 216(1): 42-89. DOI: 10.1111/apha.12476
36. Melnikov M.V., Belousova O.O., Popova E.V., Zhetishev R.R., Pashchenkov M.V., Boyko A.N. [The effect of catecholamines on Th17 cells in multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry].* 2016; 116(10-2): 16-20. DOI: 10.17116/jnevro201611610216-20 (in Russian).
37. Melnikov M.V., Belousova O.O., Murugin V.V., Pashenkov M.V., Boyko A.N. The role of dopamine in modulation of Th-17 immune response in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2016; 292: 97-101. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.020
38. Melnikov M., Rogovskii V., Boyko A., Pashenkov M. The influence of biogenic amines on Th17-mediated immune response in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 21: 19-23. DOI: 10.1016/j.msard.2018.02.012
39. Marino F., Cosentino M. Multiple sclerosis: Repurposing dopaminergic drugs for MS--the evidence mounts. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12(4): 191-192. DOI: 10.1038/nrnneurol.2016.33
40. Pacheco R., Prado C.E., Barrientos M.J., Bernales S. Role of dopamine in the physiology of T-cells and dendritic cells. *J. Neuroimmunol.* 2009; 216(1-2): 8-19. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.07.018
41. Nakano K., Higashi T., Takagi R., Hashimoto K., Tanaka Y., Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int. Immunol.* 2009; 21(6): 645-54. DOI: 10.1093/intimm/dxp033
42. Prado C., Contreras F., González H., Díaz P., Elgueta D., Barrientos M., Herrada A.A., Lladser Á., Bernales S., Pacheco R. J Immunol. Stimulation of dopamine receptor D5 expressed on dendritic cells potentiates Th17-mediated immunity. *J. Immunol.* 2012; 188(7): 3062-3070. DOI: 10.4049/jimmunol.1103096
43. Nakano K., Higashi T., Hashimoto K., Takagi R., Tanaka Y., Matsushita S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 373(2): 286-291. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.012
44. Contreras F., Prado C., González H., Franz D., Osorio-Barrios F., Osorio F., Ugalde V., Lopez E., Elgueta D., Figueroa A., Lladser A., Pacheco R. Dopamine Receptor D3 Signaling on CD4⁺ T Cells Favors Th1- and Th17-Mediated Immunity. *J. Immunol.* 2016; 196(10): 4143-4149. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502420>
45. Prado C., Gaiazzi M., González H., Ugalde V., Figueroa A., Osorio-Barrios F.J., López E., Lladser A., Rasini E., Marino F., Zaffaroni M., Cosentino M., Pacheco R. Dopaminergic Stimulation of Myeloid Antigen-Presenting Cells Attenuates Signal Transducer and Activator of Transcription 3-Activation Favouring the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 571. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00571
46. Nijhuis L.E., Olivier B.J., Dhawan S., Hilbers F.W., Boon L., Wolkers M.C., Samsom J.N., de Jonge W.J. Adrenergic β 2 receptor activation stimulates antiinflammatory properties of dendritic cells in vitro. *PLoS One.* 2014; 9(1): e85086. DOI: 10.1371/journal.pone.0085086
47. Takenaka M.C., Araujo L.P., Maricato J.T., Nascimento V.M., Guereschi M.G., Rezende R.M., Quintana F.J., Basso A.S. Norepinephrine Controls Effector T Cell Differentiation through β 2-Adrenergic Receptor-Mediated Inhibition of NF- κ B and AP-1 in Dendritic Cells. *J. Immunol.* 2016; 196(2): 637-644. DOI: 10.4049/jimmunol.1501206
48. Manni M., Granstein R.D., Maestroni G. β 2-Adrenergic agonists bias TLR-2 and NOD2 activated dendritic cells towards inducing an IL-17 immune response. *Cytokine.* 2011; 55(3): 380-386. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.05.013
49. Sanders V.M., Baker R.A., Ramer-Quinn D.S., Kasprowitz D.J., Fuchs B.A., Street N.E. Differential expression of the beta2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J. Immunol.* 1997; 158(9): 4200-4210.
50. Sanders V.M., Straub R.H. Norepinephrine, the beta-adrenergic receptor, and immunity. *Brain Behav. Immun.* 2002; 16(4): 290-332.

Сведения об авторах:

Мельников Михаил Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России

Бойко Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пашенков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России

Гусев Евгений Иванович – доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации