

Роль глутамата в патогенезе рассеянного склероза

© У.Ш. КУЗЬМИНА¹, Л.Ф. ЗАЙНУЛЛИНА¹, В.А. ВАХИТОВ¹, К.З. БАХТИЯРОВА², Ю.В. ВАХИТОВА¹

¹Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Резюме

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что гиперактивация глутаматергической системы играет важную роль в патофизиологии рассеянного склероза (РС). Помимо хорошо известных непосредственных токсических эффектов нейромедиатора глутамата на нейроны описаны дополнительные механизмы глутамат-индуцированного клеточно-повреждения, включая воздействие на олигодендроциты, астроциты, эндотелиальные и иммунные клетки. Эти токсические эффекты могут раскрыть связь между различными патологическими звеньями РС, такими как аксональное повреждение, гибель олигодендроцитов, демиелинизация, аутоиммунные реакции, дисфункция гематоэнцефалического барьера. Понимание механизмов, лежащих в основе глутаматной токсичности при РС, может способствовать разработке новых подходов для диагностики, лечения и ведения пациентов с РС. В обзоре приводятся сведения о механизмах, приводящих к повышению концентрации нейромедиатора глутамата и эксайтотоксичности, в контексте патогенеза заболевания. Также приводятся данные о существующих и разрабатываемых в настоящее время лекарственных препаратах и терапевтических подходах, способных регулировать работу глутаматергической системы.

Ключевые слова: глутамат, глутаматные рецепторы, глутаматная эксайтотоксичность, NMDA-рецепторы, T-клетки, рассеянный склероз.

Сведения об авторах:

Кузьмина У.Ш. — <https://orcid.org/0000-0001-7056-7895>

Зайнуллина Л.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>

Вахитов В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8805-9872>

Бахтиярова К.З. — <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Вахитова Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5022-0402>

Как цитировать:

Кузьмина У.Ш., Зайнуллина Л.Ф., Вахитов В.А., Бахтиярова К.З., Вахитова Ю.В. Роль глутамата в патогенезе рассеянного склероза.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):160-167. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081160>

The role of glutamate in the pathogenesis of multiple sclerosis

© U.SH. KUZMINA¹, L.F. ZAINULLINA¹, V.A. VAKHITOV¹, K.Z. BAKHTIYAROVA², YU.V. VAKHITOVA¹

¹Institute of Biochemistry and Genetics Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

The results of recent studies indicate that the hyperactivation of the glutamatergic system plays an important role in the pathophysiology of multiple sclerosis (MS). In addition to the well-known direct toxic effect of the excessive extracellular level of the glutamate neurotransmitter on neurons, additional mechanisms of glutamate-induced cell damage have been described in the literature, including effects on oligodendrocytes, astrocytes, endothelial cells and immune cells. The study of these toxic effects will reveal the possible link between various pathological hallmarks of MS, such as axonal damage, oligodendrocyte death, demyelination, neurodegeneration, autoimmune reactions and dysfunction of blood-brain barrier. Understanding the mechanisms underlying the glutamate toxicity will contribute to the development of new therapeutic approaches for the diagnosis and treatment of patients with MS. This review focuses on the mechanisms that lead to an increase in the concentration of neurotransmitter glutamate and excitotoxicity in the context of the pathogenesis of this disease. Also the authors present the data on existing and currently developed medicines and therapeutic approaches to regulate the activity of the glutamatergic system.

Keywords: glutamate, glutamate receptors, excitotoxicity of glutamate, NMDA-receptors, T-cells, multiple sclerosis.

Автор для корреспонденции: Вахитова Юлия Венеровна — e-mail: juvv73@gmail.com

Corresponding author: Vakhitova Yu.V. — e-mail: juvv73@gmail.com

Information about the authors:

Kuzmina U.Sh. — <https://orcid.org/0000-0001-7056-7895>

Zainullina L.F. — <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>

Vakhitov V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8805-9872>

Bakhtiyarova K.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Vakhitova Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5022-0402>

To cite this article:

Kuzmina USh, Zainullina LF, Vakhitov VA, Bakhtiyarova KZ, Vakhitova YuV. The role of glutamate in the pathogenesis of multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8):160-167. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081160>

К настоящему времени сформированы представления об основах взаимосвязи нервной и иммунной систем. Считается, что это взаимодействие осуществляется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, вегетативную (симпатическую и парасимпатическую) нервную систему, иннервирующую в том числе лимфоидные органы, и посредством циркулирующих цитокинов, хемокинов, нейропептидов и нейромедиаторов [1]. В последние годы интерес исследователей вызывают нейромедиаторы, которые помимо выполнения функций в центральной нервной системе (ЦНС) функционируют и в качестве системных и/или локальных иммунорегуляторов, действуя на уровне рецепторов иммунокомпетентных клеток, обеспечивая таким образом межсистемные связи. На данный момент накоплено достаточно данных о том, что клетки иммунной системы имеют рецепторы и компоненты сопряженных с ними сигнальных систем практически ко всем известным нейромедиаторам, нейропептидам и нейрогормонам, и эндогенные лиганды, такие как ацетилхолин, глутамат (Глу), субстанция Р и др., непосредственно регулируют процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза и миграции иммунокомпетентных клеток [2]. Следует отметить, что дизрегуляторные аспекты нейроиммунопатологии представляют значительный интерес, так как нарушения механизмов взаиморегуляции нервной и иммунной систем являются причиной или важным звеном патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний ЦНС, в особенности заболеваний с аутоиммунно-воспалительным компонентом, в частности рассеянного склероза (РС) [3].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза РС, этиология заболевания остается неясной. Наиболее распространенной является гипотеза о том, что РС — мультифакторное заболевание, в инициировании и развитии которого критическую роль играет взаимодействие генетических и средовых факторов. Данное заболевание характеризуется образованием очагов воспаления в белом веществе головного и/или спинного мозга с инфильтрацией иммунных клеток, демиелинизацией нервных волокон, аксональной и нейрональной дегенерацией, гибелью олигодендроцитов, астроглиозом, повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [4]. Серое вещество мозга также вовлечено в патогенез заболевания, однако его повреждение не сопровождается описанными признаками (наличием иммунных клеток и комплексов, нарушением ГЭБ), но ассоциируется с развитием клинической симптоматики и неврологического дефицита [5—7]. Среди механизмов, участвующих в инициации заболевания, первостепенную роль отводят аутоиммунным реакциям, приводящим к воспалению в ЦНС с последующей демиелинизацией, нейрональной и олигодендроцитарной гибелью [8]. Кроме того,

известно, что нейродегенеративные изменения формируются уже на ранних стадиях РС и протекают одновременно с развитием воспаления, вызывая атрофию нервных волокон и нейронов и обуславливая нарастающую инвалидизацию больных [9].

Гетерогенность патогенетических процессов при РС свидетельствует о нарушении связи между нервной и иммунной системами, важную роль в обеспечении взаимодействия которых играют нейротрансмиттеры. Наиболее важным среди них и в последнее время интенсивно изучаемым является Глу. Помимо хорошо известных непосредственных эксайтотоксических эффектов на нейроны, на данный момент описаны дополнительные механизмы глутамат-индуцированного клеточного повреждения, включая влияние на олигодендроциты, астроциты, эндотелиальные и иммунные клетки [10—12]. Понимание процессов, лежащих в основе нарушений метаболизма Глу и опосредованных им патофизиологических процессов при РС, будет способствовать разработке новых подходов для диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

В настоящее время многочисленными исследованиями показано повышение Глу до эксайтотоксического уровня при РС и первостепенное значение эксайтотоксичности в процессах нейроаксонального повреждения и гибели олигодендроцитов в мозге пациентов с РС и у животных с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ) — *in vivo*-модели данного заболевания [10, 11, 13]. В ряде исследований было выявлено повышение уровня Глу в плазме крови, цереброспинальной жидкости и мозге больных РС, зависимое от тяжести, характера течения и фазы заболевания [11, 14, 15]. Аналогичные результаты были получены на модели ЭАЭ [16]. Предполагается, что именно эксайтотоксическая функция Глу становится доминантной в хронической фазе РС, когда преобладают нейродегенеративные процессы, что вызывает дальнейшее прогрессирование заболевания [17]. На настоящий момент описано достаточно много механизмов, приводящих к повышению уровня Глу при РС [5, 12].

Потенциальные источники и механизмы образования избыточного Глу при РС

В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих о том, что повышение внеклеточного уровня Глу может являться результатом изменений гомеостаза нейромедиатора. В связи с этим внимание исследователей обращено к изучению активности ферментов метаболизма и белкам-переносчикам Глу, а также другим факторам, влияющим на гомеостаз медиатора при РС и ЭАЭ [12, 13]. Повышение концентрации медиатора, как отмечают некоторые авторы, может быть результатом дисфункции активи-

рованных астроцитов. В физиологических условиях эти клетки регулируют удаление Глу из синаптической щели и его утилизацию с помощью ферментов глутаматдегидрогеназы и глутаминсинтазы, чрезвычайно низкая активность которых детектируется в очагах воспаления при ЭАЭ [18]. Повышенные уровни экспрессии глутаминсинтазы зафиксированы в активных очагах у пациентов преимущественно с первично- и вторично-прогрессирующей формой РС [18]. Сообщается, что снижение активности глутаминсинтазы в обход механизмов воспаления может также влиять на изменение метаболизма Глу и повышение его содержания при ЭАЭ [19]. В настоящее время известно о нескольких механизмах, которые связывают астроциты и глутаматную эксайтотоксичность при РС [12]. Активация микроглии индуцирует продукцию аденозинтрифосфата, который активирует метаболитный пуринергический рецептор (P2Y₁) на астроцитах, провоцируя высвобождение Глу. Полагают также, что избыточное образование медиатора в мозге происходит под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β — IL-1 β , фактор некроза опухоли α — TNF α) при РС, путем влияния на экспрессию его астроцитарных белков-переносчиков. Кроме того, сам Глу может усилить свой синтез через метаболитные глутаматные рецепторы, локализованные на астроцитах.

Иммуногистохимическое исследование очагов демиелинизации при РС выявило отсутствие активности ферментов (глутаматдегидрогеназы и глутаминсинтазы) и экспрессии переносчиков Глу (EAAT1 и EAAT2) в олигодендроцитах внутри активных очагов и окружающей их области [18]. Данные, полученные на модели ЭАЭ, также подтверждают снижение активности EAAT1 в спинном мозге и мозжечке в острой фазе заболевания [20, 21]. Таким образом, олигодендроциты в поврежденных областях фактически не способны своевременно метаболизировать Глу, снижая тем самым возможности белого вещества поддерживать внеклеточный Глу на нетоксическом уровне и, как результат, содействуя распространению эксайтотоксических повреждений. В качестве возможных причин, вызывающих дефицит ферментов в олигодендроцитах, полагают, могут выступать провоспалительные цитокины и активные формы кислорода. В частности, было показано, что глутаминсинтаза чувствительна к оксидативным повреждениям [22]. Снижение содержания белка EAAT1 может быть спровоцировано массовой гибелью олигодендроцитов, наблюдаемой, прежде всего, в фазу обострения неврологических симптомов [23].

В качестве потенциального источника избыточного Глу при РС могут выступать демиелинизированные аксоны, что подтверждается обнаружением в активных очагах демиелинизации при РС и ЭАЭ накопления и изменения локализации порообразующей $\alpha_{1\beta}$ -субъединицы потенциал-управляемых Ca²⁺-каналов на поврежденных аксонах (интеграция в мембрану, обращенную к аксоплазме) [24]. В норме каналы данного типа располагаются в пресинаптических терминалях и вовлечены в процессы везикулярного транспорта медиатора. Результатом такого эктопического расположения кальциевых каналов может быть увеличение притока кальция в клетку, что приводит к высвобождению Глу [25]. Кроме того, после демиелинизации определяется диффузное распределение Na⁺-каналов (Na_v1.2) по оголенной аксоле, что вызывает повышение внутриклеточного уровня Na⁺ и активацию Na⁺/Ca²⁺-ионообменника [26]. В таких условиях система Na⁺-зависимых глутаматных

переносчиков начинает осуществлять реверсивный транспорт Глу из цитоплазмы клеток в межклеточное пространство, что сопровождается еще и снижением его обратного захвата в силу недостаточного Na⁺-градиента. В ткани больных РС отмечена повышенная экспрессия натриевых каналов Na_v1.6 на поврежденных аксонах, располагающихся в очагах воспаления с инфильтратами Т-клеток и активированной микроглией. Согласно данным литературы содержание Na⁺ повышено в мозге больных с РС, преимущественно в очагах поражения белого вещества [12].

Как известно, Глу практически не проникает через ГЭБ, что создает значительный градиент концентраций медиатора между кровотоком и внеклеточным пространством в ЦНС. Показано, что поврежденный в результате воспаления ГЭБ при РС может способствовать проникновению большого количества Глу в ЦНС из крови [12]. Кроме того, эндотелиальные клетки, формирующие ГЭБ, экспрессируют глутаминазу и рецепторы медиатора, содержат систему Na⁺-зависимых белков-переносчиков Глу (EAAT1), что свидетельствует об их активном участии в метаболизме медиатора и повышении его уровня при РС [5].

Скопление иммунных клеток (лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, микроглия) является характерным признаком активных очагов нейровоспалительного процесса в ЦНС при РС. Активированные иммунные клетки и микроглия обнаруживаются в непосредственной близости от поврежденных аксонов и нейронов, более того, степень аксонального повреждения коррелирует с плотностью этих клеток в очаге, что говорит о непосредственном участии эксайтотоксичности в аксональном повреждении при РС [2, 18]. В условиях воспаления эти клетки под действием Глу высвобождают значительное количество Глу через коннексины — белки межклеточных щелевых контактов [27] или через транспортную систему цистин/глутаматного обмена [28, 29]. Кроме того, отмечается, что снижение экспрессии транспортеров Глу EAAT1 и EAAT2 клетками глии может быть вызвано действием провоспалительных цитокинов (TNF α и IL-1 β) и коррелировать с ее активацией в белом веществе мозга или активацией рецепторов медиатора, что также приводит к повышению концентрации Глу [12]. При РС обнаруживается увеличение синтеза оксида азота (NO) вследствие повышенной экспрессии NO-синтазы в микроглии, который приводит к образованию пероксинитрита, вызывающего инактивацию транспортеров Глу [30]. Было доказано, что TNF α может стимулировать выброс Глу микроглией аутокринным способом, а также с помощью регуляции активности глутаминазы. Провоспалительные и глутамат-опосредованные нейротоксические реакции микроглии могут быть вызваны самими некротическими нейронами через MuD88-зависимый путь, задействуя Toll-подобные рецепторы, которые опосредуют повышение активности глутаминазы [31]. Не так давно появился ряд работ, авторы которых предполагают, что лимфоциты, проникшие в ЦНС, способствуют образованию избыточного количества Глу. Так, сообщается, что в очагах демиелинизации миелин-реактивные CD4⁺ Т-лимфоциты, а именно Th17, могут непосредственно взаимодействовать с нервными клетками, без участия Т-клеточного рецептора [32]. Во время такого контакта происходят сильные локальные колебания концентрации внутриклеточного Ca²⁺ в нейронах, что приводит к существенному увеличению уровня внеклеточного Глу. Было также выявлено, что взаимодействие Th17 с нейронами в очагах демиелинизации

сопровождается усилением аксонального повреждения при ЭАЭ. Имеющиеся данные литературы также свидетельствуют об участии Глу в механизмах нейровоспаления, осуществляемом в том числе за счет регуляции различных функций Т-клеток [10].

Глутаматные рецепторы

Наряду с нарушениями гомеостаза Глу изменения активности рецепторов нейротрансмиттера могут вносить вклад в реализацию механизмов эксайтотоксического повреждения. Важно подчеркнуть, что на данный момент различные типы глутаматных рецепторов идентифицированы в периферической нервной системе и в не-нейрональных клетках человека, где их роль до конца не установлена [10, 33, 34]. В настоящее время известно два типа глутаматных рецепторов: метаботропные и ионотропные.

Метаботропные рецепторы Глу (mGluR) сопряжены с G-белками и модулируют синаптическую передачу посредством внутриклеточных вторичных мессенджеров. На данный момент идентифицировано 8 их подтипов (mGluR1–mGluR8), которые в зависимости от сходства аминокислотной последовательности, механизма сигнальной трансдукции и фармакологических свойств подразделяются на три группы. mGluR1 и mGluR5 образуют I группу метаботропных рецепторов Глу (mGluR 1), сопряженную с IP3/Ca²⁺ — зависимой системой передачи сигнала. Активация групп mGluR II (mGluR2, mGluR3) и mGluR III (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) приводит к ингибированию каскада реакций, связанного с образованием цАМФ. Метаботропные рецепторы Глу I группы функционируют на постсинаптической мембране. При РС наблюдаются изменения паттерна их экспрессии как внутри, так и вокруг очагов повреждения белого вещества. При исследовании посмертных образцов тканей мозга больных РС была обнаружена аксональная локализация mGluR I в областях активной демиелинизации, а также в неповрежденном белом веществе, в отличие от контрольных образцов, в которых mGluR имели преимущественно соматодендритное расположение [35]. В литературе имеются сведения о способности mGluR I-рецепторов модулировать работу ионотропных рецепторов, влияя на выброс Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума и функционирование потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов [36]. Результаты немногочисленных исследований на модели ЭАЭ продемонстрировали как про-, так и противотоксические свойства mGluR I [37, 38]. Метаботропные рецепторы Глу II и III группы располагаются на пресинаптической мембране и контролируют выброс медиатора в синаптическую щель путем ингибирования потенциалзависимых Ca²⁺-каналов. При РС отмечается повышенная экспрессия mGluR II на поверхности астроцитов и активированной микроглии [35]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что стимуляция mGluR2 провоцирует нейротоксичность, тогда как mGluR3 обеспечивает нейропротекцию [39]. Таким образом, при совместном ингибировании mGluR2 и активации mGluR3 возможно предотвратить миелин-индуцированную микроглиальную нейротоксичность, как это было показано в работе F. Pinteaux-Jones и соавт. [40]. Особое внимание уделяется роли mGluR4 не только в нейродегенеративных, но и нейровоспалительных процессах при РС. Как было показано в исследованиях на мышцах, нокаутированных по mGluR4, данный подтип рецепторов влияет на начало ЭАЭ и его течение. У mGluR4-нокаутных мышей

наблюдается значительное повышение инфильтрация лимфоцитами спинного мозга по сравнению с «диким» типом. Также отмечается смещение баланса между Th17- и Treg-клетками в сторону Th17-субпопуляции, участвующей в поддержании воспаления и усугубляющей клинические признаки РС [41]. Высокие уровни экспрессии рецепторов III группы (особенно mGluR4 и mGluR8), наблюдаемые при РС в очагах, рассматривают как реакцию, которая носит защитный характер.

Ионотропные рецепторы Глу (iGluR), представляющие собой лиганд-управляемые ионные каналы, подразделяют на 3 подтипа в зависимости от того, с каким селективным агонистом (синтетическим аналогом глутаминовой кислоты) они взаимодействуют: рецепторы 2-амино-3(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил) пропионовой кислоты (AMPA), каинатные (KA) рецепторы и N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDAR). Все ионотропные рецепторы являются интегральными белками, которые состоят из субъединиц, формирующих ионный канал. Для всех видов iGluR, в зависимости от субъединичного состава, характерна селективность в отношении катионов щелочных металлов (в основном Na⁺ и K⁺), а также Ca²⁺ [42]. AMPAR представляют собой гомо- или гетеро-олигомер, состоящий из GluA1–4-субъединиц. В ЦНС эти рецепторы опосредуют быструю потенциалнезависимую возбуждающую нейротрансмиссию и экспрессируются на олигодендроцитах, астроцитах и нейронах. Иммуноокрашивание антителами к GluA2-субъединице показало, что на олигодендроцитах в очагах повреждения при РС и окружающих их областях образуются AMPAR без GluA2, что делает их более чувствительными к эксайтотоксичности и гибели вследствие внутриклеточной Ca²⁺-перегрузки [43]. Чрезвычайная чувствительность олигодендроцитов к AMPAR-опосредованной эксайтотоксичности подтверждается данными, полученными разными группами авторов [5]. KA-рецепторы являются гетеротетрамерами (GluK1–5). В отличие от AMPAR и NMDAR KA-рецепторы локализованы на пост- и пресинаптических мембранах. Функционально активные KA-рецепторы были обнаружены на поверхности олигодендроцитов, где они способны индуцировать увеличение внутриклеточного Ca²⁺ до токсичного уровня, вызывая гибель клеток [44]. Кроме того, Глу, активируя KA-рецепторы, повышает чувствительность олигодендроцитов к повреждающему воздействию компонентов системы комплемента, которые при РС детектируются в цереброспинальной жидкости и тканях ЦНС [45]. Механизм дегенерации аксонов при РС может быть запущен GluK1- и GluK2-содержащими KA-рецепторами, расположенными непосредственно на самих аксонах [46]. Немалую роль в дисфункции ГЭБ отводят KA-рецепторам, локализующимся на эндотелиальных клетках капилляров и кровеносных сосудов [43]. Особый интерес представляют NMDAR в связи с их ролью в контроле таких важных процессов, как рост и развитие нейронов, формирование и поддержание синаптической пластичности и др. Функциональный NMDAR — это гетеротетрамерный комплекс, состоящий из трех типов субъединиц, которые содержат различные регуляторные сайты: двух конститутивных GluN1 и комбинации GluN2(A–D) или GluN3(A–B). Важно отметить, что сочетание субъединиц определяет биохимические и фармакологические свойства NMDAR [47, 48]. В состоянии покоя Mg²⁺ блокирует ионный канал рецептора, взаимодействуя с потенциалзависимым Mg²⁺-

связывающим участком, препятствуя прохождению других ионов через канал. При активации рецепторов происходит деполяризация мембраны нейронов, которая приводит к снижению сродства Mg^{2+} к каналу NMDAR и его открытию для проникновения ионов Na^+ и Ca^{2+} в клетку [42]. Таким образом, эффективность Mg^{2+} -блока может иметь существенное значение в процессах аксонального повреждения и нейрональной дисфункции в условиях РС и ЭАЭ, так как известно, что NMDAR являются одними из основных Ca^{2+} -каналов в данных клетках [49]. Обнаружение рецепторов Глу данного подтипа на других клетках ЦНС дополнительно подтвердило участие NMDAR в патологических процессах, наблюдаемых при РС. R. Wong и соавт. показали наличие функционально активных рецепторов Глу NMDA-подтипа на олигодендроцитах [50]. Некоторые авторы отмечают, что NMDAR олигодендроцитов менее чувствительны к Mg^{2+} -блоку, поэтому они более уязвимы к токсическому действию высоких концентраций Глу [51]. Установлено, что GluN1-субъединица NMDAR, локализованная на эндотелиоцитах, регулирует сигнальную трансдукцию, опосредованную тканевым активатором плазминогена, и контролирует проникновение моноцитов через ГЭБ [52]. Согласно имеющимся к настоящему времени данным Т-клетки экспрессируют различные типы Глу-рецепторов, в том числе и NMDAR [10, 34]. Результаты исследований показали, что NMDA-подтип рецепторов Глу участвует в регуляции секреции цитокинов Т-клетками, механизмах дифференцировки субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов, контроле клеточного цикла, пролиферации и апоптоза, изменений мембранного потенциала клеток, модуляции активности ионных каналов и кальциевого гомеостаза Т-клеток, экспрессии генов, усилении образования свободных радикалов, интегрин-опосредованной адгезии к гликопротеинам внеклеточного матрикса. Между тем малоизученным остается вопрос о роли NMDAR в регуляции функций иммунокомпетентных клеток у больных РС [10]. Единичные данные литературы и результаты собственных исследований показали некоторые особенности ответа Т-клеток, опосредованного блокадой NMDAR, при РС [10]. Предполагается, что возможным молекулярным механизмом реализации столь широкого спектра функций NMDAR в Т-клетках, является участие данного типа глутаматных рецепторов в механизмах кальциевой сигнализации [53]. Важно подчеркнуть, что в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что одной из возможных причин развития аутоиммунного процесса при РС может быть дисрегуляция кальциевого гомеостаза [54].

Глу и его рецепторы как терапевтическая мишень при РС

Основное внимание до настоящего времени в патогенезе РС уделялось воспалению и аутоиммунным реакциям, в связи с чем приоритетной стратегией считалась коррекция нарушений функций иммунокомпетентных клеток. Новые данные о патологических изменениях при РС, в том числе в сером веществе мозга, в совокупности с уже известными механизмами участия Глу и эксайтотоксичности в нейродегенерации и демиелинизации, привело к новой волне интереса исследователей к нейромедиатору и его рецепторам как потенциальным мишеням фармакотерапевтической коррекции РС. В настоящее время одним из наиболее перспективных, патогенетически обоснованных направлений является воздействие на систему глутаматергической нейротрансмиссии.

Исследования по изучению влияния широко используемых препаратов — интерферона-бета (IFN- β) и глатирамера ацетата на метаболизм Глу и активность его рецепторов показали следующее. IFN- β уменьшает возбуждающие постсинаптические токи в стриатуме — структуре, наиболее чувствительной к дегенерации при прогрессировании РС. Установлено, что данный препарат воздействует на рецепторы Глу путем негативного регулирования активации Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и концентрации Ca^{2+} , предотвращая снижение толерантности возбуждающих синапсов, а следовательно, приводит к снижению эксайтотоксичности [55]. На модели ЭАЭ было обнаружено, что глатирамера ацетат нивелирует изменения глутамат-опосредованных постсинаптических токов, вызванных TNF α , в стриатуме животных. Нейропротективный эффект глатирамера ацетата при глутаматной токсичности, как полагают, обусловлен негативным влиянием препарата на активацию микроглии и продукцию TNF α в сером веществе мозга при ЭАЭ. Предполагается существование подобного механизма и при РС [10].

Не так давно новые пероральные препараты финголимод, лаквинимод и диметилфумарат привлекли внимание исследователей РС. D. Landi и соавт. [56] показали, что финголимод, регулирующий работу рецепторов сфингозин-1 фосфата, помимо основного иммуномодулирующего действия на периферические лимфоциты обладает нейромодулирующей активностью. Он избирательно снижает глутамат-опосредованную внутрикортикальную возбудимость, негативно влияя на эксайтотоксичность Глу. Кроме того, на модели ЭАЭ показано, что финголимод восстанавливает пресинаптические и постсинаптические изменения глутаматергической передачи и способствует восстановлению дендритов, вероятно, за счет подавления активации микроглии. Было также установлено, что как терапевтическое, так и профилактическое применение лаквинимода на модели ЭАЭ улучшает двигательные функции, уменьшает воспаление в ЦНС и увеличивает количество миелинизированных аксонов. Диметилфумарат, метаболизирующийся до фармакологически активного монометилфумарата и фумарата, повышает активность фактора транскрипции Nrf2, который регулирует экспрессию генов, белковые продукты которых защищают клетки от оксидантов, электрофилов и генотоксических соединений. Монометилфумарат также ингибирует высвобождение Глу патогенными Th17-лимфоцитами. В настоящее время диметилфумарат исследуется в качестве средства терапии РС [57].

Гиперактивация рецепторов Глу, безусловно, является основной детерминантой нейродегенеративных процессов при РС и ЭАЭ, и фармакологически активные агенты, способные регулировать их работу и экспрессию, могут оказывать протективное действие в условиях эксайтотоксичности. Действительно, результаты большого количества исследований с использованием различных лигандов глутаматных рецепторов свидетельствуют об уменьшении проявлений воспалительного процесса и патоморфологических изменений при ЭАЭ. Следует отметить, что фармакологическая блокада рецепторов Глу имеет ограниченное клиническое применение, так как они играют жизненно важную роль в поддержании нормальной синаптической передачи и их полная блокада может приводить к многочисленным неблагоприятным побочным эффектам. В связи с этим исследователи в настоящее время сосредоточены на поиске агентов, предотвращающих чрезмерную акти-

вазию ионотропных или метаболотропных рецепторов Глу, без влияния на их базальные функции. Так, показано, что агонисты mGluR II и III оказывают защитный эффект, уменьшая пресинаптический выброс Глу, тогда как агонисты группы I могут вызывать эксайтотоксичность. Отметим, что в 2015 г. метаболотропные рецепторы Глу были валидированы в качестве фармакологических мишеней для лечения РС [55]. Выявлено, что блокада рецепторов Глу с помощью конкурентного антагониста AMPA/КА-рецепторов NBQX уменьшает неврологический дефицит, что гистологически проявляется в уменьшении аксонального повреждения и снижении гибели олигодендроцитов. Другие антагонисты AMPAR оказались также эффективными в снижении неврологических симптомов и морфологических изменений у животных с ЭАЭ [10, 12]. Y. Ganog и соавт. [58] продемонстрировали, что блокада AMPAR, экспрессированных на аутореактивных Т-лимфоцитах, предотвращает их активацию Глу, снижая тем самым патогенный потенциал клеток. Цитокин-опосредованные эффекты могут быть заблокированы антагонистами AMPAR. Было установлено, что антагонисты КА-рецепторов Глу, такие как CNQX, DNQX и др., обладают противоексайтотоксической активностью [55]. Результаты исследований также показали, что антагонисты NMDAR оказывают защитное действие против эксайтотоксичности. Фармакологическое ингибирование NMDAR амантадином и мемантином наряду с подавлением неврологических симптомов у крыс с ЭАЭ уменьшало экспрессию провоспалительных цитокинов в мозге животных. Показано, что рилузол, являясь неконкурентным антагонистом NMDAR, предотвращает гиперактивацию рецепторов, а также ингибирует выброс Глу из нервных и иммунных клеток [10, 12].

Особый интерес в настоящее время представляет регуляция иммунной системой функций ЦНС за счет продукции аутоантител к субъединицам рецепторов нейромедиаторов. С одной стороны, данные антитела могут стать одной из причин развития нейроиммунопатологии в ЦНС, такой как анти-NMDAR-энцефалит [59, 60]. С другой сто-

роны, они могут выступать как эндогенные агенты, участвующие в патогенетических механизмах и обладающие защитными свойствами против, например, эксайтотоксического действия Глу. Возможно, подтверждением этого является разработанное R. Macez и соавт. [60] и исследованное в условиях ЭАЭ антитело к NMDAR глуномаб, мишенью которого является регуляторный сайт субъединицы GluN1-рецептора, чувствительного к сериновой протеазе тканевого активатора плазминогена. Сообщается, что данное антитело оказывает модулирующий эффект на NMDAR, не затрагивая при этом их базовую активность. Установлено, что глуномаб уменьшает трансмиссию лейкоцитов человека в *in vitro* модели ГЭБ, при ЭАЭ блокирует прогрессирование неврологических нарушений, снижает инфильтрацию лейкоцитов, что, по мнению авторов, связано с нормализацией функций ГЭБ [60].

Кроме того, привлекательным является новый терапевтический подход, заключающийся в снижении уровня медиатора в ЦНС путем «выкачивания» его из мозга в кровь. Снижение концентрации Глу в крови при этом достигается за счет внутривенной инъекции ферментов, например аспаратаминотрансферазы, переводящих его в неактивную форму. Несмотря на то что данная технология еще не апробирована при ЭАЭ и РС, она представляется перспективной, поскольку может уменьшить негативные эффекты, вызванные избыточным Глу [61, 62].

В совокупности данные литературы указывают на то, что Глу, возможно, является связующим звеном всех первоначальных патогенетических событий при РС, таких как аутоиммунные реакции, воспаление, демиелинизация и нейродегенерация. Таким образом, изучение данных процессов и роли в них Глу будет способствовать улучшению диагностики и прогнозированию течения заболевания, разработке новых терапевтических стратегий и созданию эффективных препаратов для лечения РС.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 2018;98(1):477-504. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>
- Levite M. Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(4):460-471. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.05.001>
- Talbot S, Foster SL, Woolf CJ. Neuroimmunity: Physiology and Pathology. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:421-447. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055340>
- Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз*. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2016. Schmidt TE, Jahno NN. *Multiple sclerosis. A guide for doctors*. 5th edition. М.: МЕДпресс-inform; 2016. (In Russ.).
- Rajda C, Pukoli D, Bende Z, Majláth Z, Vécsei L. Excitotoxins, Mitochondrial and Redox Disturbances in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):353. <https://doi.org/10.3390/ijms18020353>
- Prins M, Schul E, Geurts J, van der Valk P, Drukarch B, van Dam AM. Pathological differences between white and grey matter multiple sclerosis lesions. *Ann NY Acad Sci*. 2015;1351:99-113. <https://doi.org/10.1111/nyas.12841>
- Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts JJ, Reynolds R, Martin R. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16:147-158. <https://doi.org/10.1038/nrn3900>
- Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Lassmann H. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132:1175-1189. <https://doi.org/10.1093/brain/awp070>
- Бойко А.Н., Петров С.В., Нестерова В.А., Гусев Е.И. Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе — нейропротективное влияние препаратов бета-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2003;2:83-90. Bojko AN, Petrov SV, Nesterova VA, Gusev EI. Mechanisms of development of neurodegenerative processes in multiple sclerosis: neuroprotective influence of beta-interferons today and neurotrophic factors — tomorrow. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova (Spec.)*. 2003;2:83-90. (In Russ.).
- Levite M. Glutamate, T cells and multiple sclerosis. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(7):775-798. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1661-z>

11. Stojanovic IR, Kostic M, Ljubisavljevic S. The role of glutamate and its receptors in multiple sclerosis. *J Neural Transm.* 2014;121:945-955. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1188-0>
12. Macrez R, Stys PK, Vivien D, Lipton SA, Docagne F. Mechanisms of glutamate toxicity in multiple sclerosis: biomarker and therapeutic opportunities. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):1089-1102. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30165-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30165-X)
13. Kostic M, Zivkovic N, Stojanovic I. Multiple sclerosis and glutamate excitotoxicity. *Rev Neurosci.* 2013;24(1):71-88. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0062>
14. Stover JF, Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T, Lowitzsch K, Kempfski OS. Neurotransmitters in cerebrospinal fluid reflect pathological activity. *Eur J Clin Invest.* 1997;27:1038-1043.
15. Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S, Pelletier D. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain.* 2005;128:1016-1025. <https://doi.org/10.1093/brain/awh467>
16. Pitt D, Werner P, Raine CS. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat Med.* 2000;6:67-70. <https://doi.org/10.1038/71555>
17. Завалишин И.А., Переседова А.В. Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2007;1(1):32-40. Zavalishin IA, Peresedova AV. Rasseyanny skleroz: sovremennaya kontseptsiya patogeneza i patogeneticheskogo lecheniya. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii.* 2007;1(1):32-40. (In Russ.).
18. Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol.* 2001;50:169-180.
19. Castegna A, Palmieri L, Spera I, Porcelli V, Palmieri F, Fabis-Pedrini MJ, Kean RB, Barkhouse DA, Curtis MT, Hooper DC. Oxidative stress and reduced glutamine synthetase activity in the absence of inflammation in the cortex of mice with experimental allergic encephalomyelitis. *Neuroscience.* 2011;185:97-105. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.04.041>
20. Ohgoh M, Hanada T, Smith T, Hashimoto T, Ueno M, Yamanishi Y, Watanabe M, Nishizawa Y. Altered expression of glutamate transporters in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2002;125:170-178.
21. Mitosek-Szewczyk K, Sulkowski G, Stelmasiak Z, Struzyńska L. Expression of glutamate transporters GLT-1 and GLAST in different regions of rat brain during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience.* 2008;155:45-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.05.025>
22. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science.* 1992;257:1220-1224. <https://doi.org/10.1080/10715760600918142>
23. Domercq M, Sanchez-Gomez MV, Sherwin C, Etzbarria E, Fern R, Matute C. System xc- and glutamate transporter inhibition mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. *J Immunol.* 2007;178:6549-6556.
24. Kornek B, Storch MK, Bauer J, Djamshidian A, Weissert R, Wallstroem E, Steffler A, Zimprich F, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Distribution of a calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain.* 2001;124:1114-1124.
25. Doyle S, Hansen DB, Vella J, Bond P, Harper G, Zammit C, Valentino M, Fern R. Vesicular glutamate release from central axons contributes to myelin damage. *Nat Commun.* 2018;9(1):1032. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03427-1>
26. Craner MJ, Newcombe J, Black JA, Hartle C, Cuzner ML, Waxman SG. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:8168-8173. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402765101>
27. Yawata I, Takeuchi H, Doi Y, Liang J, Mizuno T, Suzumura A. Macrophage-induced neurotoxicity is mediated by glutamate and attenuated by glutaminease inhibitors and gap junction inhibitors. *Life Sci.* 2008;82:1111-1116. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.03.010>
28. Pampliega O, Domercq M, Soria FN, Villoslada P, Rodríguez-Antigüedad A, Matute C. Increased expression of cystine/glutamate antiporter in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2011;8:63. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-63>
29. Evonuk KS, Baker BJ, Doyle RE, Moseley CE, Sestero CM, Johnston BP, De Sarno P, Tang A, Gembitsky RI, Hewett SJ, Weaver CT, Raman C, De Silva TM. Inhibition of system Xc- transporter attenuates autoimmune inflammatory demyelination. *J Immunol.* 2015;195:450-463. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401108>
30. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:662-680. <https://doi.org/10.1038/nrd2222>
31. Pais TF, Figueiredo C, Peixoto, Braz MH, Chatterjee S. Necrotic neurons enhance microglial neurotoxicity through induction of glutaminase by a MyD88-dependent pathway. *J Neuroinflammation.* 2008;5:43. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-43>
32. Siffrin V, Radbruch H, Glumm R, Niesner R, Paterka M, Herz J, Leuenberger T, Lehmann SM, Luenstedt S, Rinnenthal JL, Laube G, Luche H, Lehnardt S, Fehling HJ, Griesbeck O, Zipp F. In vivo imaging of partially reversible th17 cell-induced neuronal dysfunction in the course of encephalomyelitis. *Immunity.* 2010;33:424-436. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.018>
33. Julio-Pieper M, Flor PJ, Dinan TG, Cryan JF. Exciting times beyond the brain: metabotropic glutamate receptors in peripheral and non-neural tissues. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):35-58. <https://doi.org/10.1124/pr.110.004036>
34. Болдырев А.А., Брюшкова Е.А., Владыченская Е.А. NMDA-рецепторы в клетках иммунной системы. *Биохимия.* 2012;77:160-168. Boldyrev AA, Bryushkova EA, Vladychenskaya EA. NMDA receptors in immune competent cells. *Biochemistry (Moscow).* 2012;77(2):128-134. (In Russ.).
35. Geurts JJ, Wolswijk G, Bo L, Polman CH, Troost D, Aronica E. Altered expression patterns of group I and II metabotropic glutamate receptors in multiple sclerosis. *Brain.* 2003;126:1755-1766. <https://doi.org/10.1093/brain/awg179>
36. Nanou E, Kyriakatos A, Kettunen P, El Manira A. Separate signalling mechanisms underlie mGluR1 modulation of leak channels and NMDA receptors in the network underlying locomotion. *J Physiol.* 2009;587:3001-3008. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.172452>
37. Fazio F, Notartomaso S, Aronica E, Storto M, Battaglia G, Vieira E, Gatti S, Bruno V, Biagioni F, Gradini R, Nicoletti F, Di Marco R. Switch in the expression of mGlu1 and mGlu5 metabotropic glutamate receptors in the cerebellum of mice developing experimental autoimmune encephalomyelitis and in autaptic cerebellar samples from patients with multiple sclerosis. *Neuropharmacology.* 2008;55:491-499. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.066>
38. Sulkowski G, Dabrowska-Bouta B, Kwiatkowska-Patzer B, Struzyńska L. Alterations in glutamate transport and group I metabotropic glutamate receptors in the rat brain during acute phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Folia Neuropathol.* 2009;47:329-337.
39. Taylor DL, Diemel LT, Cuzner ML, Pocock JM. Activation of group II metabotropic glutamate receptors underlies microglial reactivity and neurotoxicity following stimulation with chromogranin A, a peptide up-regulated in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2002;82:1179-1191.
40. Pinteaux-Jones F, Sevastou IG, Fry VA, Heales S, Baker D, Pocock JM. Myelin-induced microglial neurotoxicity can be controlled by microglial metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem.* 2008;106:442-454. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05426.x>
41. Fallarino F, Volpi C, Fazio F, Notartomaso S, Vacca C, Busceti C, Biccato S, Battaglia G, Bruno V, Puccetti P, Fioretti MC, Nicoletti F, Grohmann U, Di Marco R. Metabotropic glutamate receptor-4 modulates adaptive immunity and restrains neuroinflammation. *Nat Med.* 2010;16:897-902. <https://doi.org/10.1038/nm.2183>
42. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010;62:405-496. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451>
43. Newcombe J, Uddin A, Dove R, Patel B, Turski L, Nishizawa Y, Smith T. Glutamate receptor expression in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol.* 2008;18(1):52-61. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00101.x>
44. Alberdi E, Sanchez-Gomez MV, Marino A, Matute C. Ca²⁺ influx through AMPA or kainate receptors alone is sufficient to initiate excitotoxicity in cultured oligodendrocytes. *Neurobiol Dis.* 2002;9:234-243. <https://doi.org/10.1006/mbdi.2001.0457>
45. Alberdi E, Sanchez-Gomez MV, Torre I, Domercq M, Perez-Samartin A, Perez-Cerda F, Matute C. Activation of kainate receptors sensitizes oligodendrocytes to complement attack. *J Neurosci.* 2006;26:3220-3228. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3780-05.2006>
46. Ouardouz M, Coderre E, Zamponi GW, Hameed S, Yin X, Trapp BD, Stys PK. Glutamate receptors on myelinated spinal cord axons: II. AMPA and GluR5 receptors. *Ann Neurol.* 2009;65(2):160-166. <https://doi.org/10.1002/ana.21539>

47. Pachernegg S, Strutz-Seebohm N, Hollmann M. GluN3 subunit-containing NMDA receptors: not just one-trick ponies. *Trends Neurosci.* 2012;35:240-249. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.010>
48. Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature Rev Neurosci.* 2010;11(10):682-696. <https://doi.org/10.1038/nrn2911>
49. Bading H, Segal MM, Sucher NJ, Dudek H, Lipton SA, Greenberg ME. N-methyl-D-aspartate receptors are critical for mediating the effects of glutamate on intracellular calcium concentration and immediate early gene expression in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience.* 1995;64(3):653-664.
50. Wong R. NMDA receptors expressed in oligodendrocytes. *Bioessays.* 2006;28:460-464. <https://doi.org/10.1002/bies.20402>
51. Karadottir R, Cavelier P, Bergersen LH, Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature.* 2005;438:1162-1166. <https://doi.org/10.1038/nature04302>
52. Reijerkerk A, Kooij G, Van Der Pol SMA, Leyen T, Lakeman K, Van Het Hof B, Vivien D, De Vries HE. The NR1 subunit of NMDA receptor regulates monocyte transmigration through the brain endothelial cell barrier. *J Neurochemistry.* 2010;113(2):447-453. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06598.x>
53. Зайнуллина Л.Ф., Яמידанов Р.С., Вахитов В.А., Вахитова Ю.В. NMDA-рецепторы — возможные компоненты депозависимого входа Ca^{2+} в Т-лимфоциты человека. *Биохимия.* 2011;76(11):1517-1524. Zainullina LF, Yamidanov RS, Vakhitov VA, Vakhitova YV. NMDA receptors as a possible component of store-operated Ca^{2+} entry in human T-lymphocytes. *Biochemistry (Moscow).* 2011;76(11):1220-1226. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0006297911110034>
54. Izquierdo JH, Bonilla-Abadía F, Cañas CA, Tobón GJ. Calcium, channels, intracellular signaling and autoimmunity. *Reumatol Clin.* 2014;10(1):43-47. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.05.008>
55. Shafaroudi MM, Zarei H, Shafaroudi AM, Karimi N, Abedini M. The Relationship between Glutamate and Multiple Sclerosis. *J Int Biol Biomed.* 2018;4(1):1-13. Accessed June 25, 2018. <http://ibbj.org/article-1-148-en.html>
56. Landi D, Vollaro S, Pellegrino G, Mulas D, Ghazaryan A, Falato E, Pasqualetti P, Rossini PM, Filippi MM. Oral fingolimod reduces glutamate-mediated intracortical excitability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:165-169. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.031>
57. Luchtman D, Gollan R, Ellwardt E, Birkenstock J, Robohm K, Siffrin V, Zipp F. In vivo and in vitro effects of multiple sclerosis immunomodulatory therapeutics on glutamatergic excitotoxicity. *J Neurochem.* 2016;136:971-980. <https://doi.org/10.1111/jnc.13456>
58. Ganor Y, Levite M. The neurotransmitter glutamate and human T cells: glutamate receptors and glutamate-induced direct and potent effects on normal human T cells, cancerous human leukemia and lymphoma T cells, and autoimmune human T cells. *J Neural Transm.* 2014;121(8):983-1006. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1167-5>
59. Vyshkina T, Kalman B. Autoantibodies and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Laboratory Investigation.* 2008;88:796-807. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2008.53>
60. Macrez R, Ortega MC, Bardou I, Mehra A, Fournier A, Van der Pol SMA, Haelewyn B, Maubert E, Lesept F, Chevilly A, de Castro F, De Vries HE, Vivien D, Clemente D, Docagne F. Neuroendothelial NMDA receptors as therapeutic targets in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain.* 2016;139:2406-2419. <https://doi.org/10.1093/brain/aww172>
61. Leibowitz A, Boyko M, Shapira Y, Zlotnik A. Blood glutamate scavenging: insight into neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2012;13:10041-10066. <https://doi.org/10.3390/ijms130810041>
62. Li Y, Hou X, Qi Q, Wang L, Luo L, Yang S, Zhang Y, Miao Z, Zhang Y, Wang F, Wang H, Huang W, Wang Z, Shen Y, Wang Y. Scavenging of blood glutamate for enhancing brain-to-blood glutamate efflux. *Mol Med Rep.* 2014;9:305-310. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1793>

Поступила 12.07.18

Received 12.07.18

Принята к печати 11.09.18

Accepted 11.09.18