

РОЛЬ МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА-1 В НАРУШЕНИИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА И ФОРМИРОВАНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Афонин А.А., Лебеденко А.А., Панова И.В., Бережанская С.Б., Афолина Т.А., Созаева Д.И., Логинова И.Г., Домбаян С.Х., Кравченко Л.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

Развитие патологических состояний центральной нервной системы (ЦНС), включающих гипоксически-ишемические, нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания, эпилепсию, инсульт, черепно-мозговую травму, связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла головного мозга, соединяясь друг с другом через сложную цепь плотных контактов на границе раздела ЦНС и сосудистого русла, выполняют барьерную функцию и транспорт веществ, необходимых для трофического и энергетического потенциала мозга. В регуляции проницаемости ГЭБ большую роль играют белки сильной хемотаксической активности – хемокины, участвующие в селективной проницаемости лейкоцитов в паренхиму головного мозга. Одним из наиболее мощных и часто экспрессируемых хемокинов в головном мозге является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). Экспрессия астроцитами MCP-1 нарушает целостность ГЭБ через распределение белков плотных контактов в результате миграции моноцитов в паренхиму мозга. Проникновение воспалительных клеток в мозг является критическим событием в нейропатогенезе воспалительных заболеваний и невоспалительных состояний ЦНС, таких как инсульт и травма головного мозга. Дальнейшее изучение содержания MCP-1 позволит использовать данный показатель в качестве объективного маркера ранней диагностики развития церебральной патологии и хронизации процесса.

Ключевые слова: моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, гематоэнцефалический барьер, нейровоспаление.

THE ROLE OF MONOCYTIC CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN THE VIOLATION OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER AND THE FORMATION OF CEREBRAL PATHOLOGY

Afonin A.A., Lebedenko A.A., Panova I.V., Berezhanskaya S.B., Afonina T.A., Sozaeva D.I., Loginova I.G., Dombayan S.H., Kravchenko L.V.

FGBOU VO «Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don, e-mail: d.sozaeva@rambler.ru

The development of pathological conditions of the central nervous system (CNS), including hypoxic-ischemic, neurodegenerative and demyelinating diseases, epilepsy, stroke, traumatic brain injury, is associated with a violation of the permeability of the blood-brain barrier (BBB). Endothelial cells of the microcirculatory bed of the brain, connecting to each other through a complex chain of dense contacts at the interface of the CNS and the vascular bed, perform a barrier function and transport substances necessary for the trophic and energy potential of the brain. In the regulation of BBB permeability, proteins of strong chemotactic activity play an important role – chemokines involved in the selective permeability of leukocytes to the parenchyma of the brain. One of the most powerful and frequently expressed chemokines in the brain is monocytic chemoattractant protein-1 (MCP-1). The expression of MCP-1 by astrocytes violates the integrity of the BBB through the distribution of proteins of dense contacts as a result of the migration of monocytes into the parenchyma of the brain. The penetration of inflammatory cells into the brain is a critical event in the neuropathogenesis of inflammatory diseases and non-inflammatory conditions of the CNS, such as stroke and brain injury. Further study of the content of MCP-1 will allow using this indicator as an objective marker of early diagnosis of the development of cerebral pathology and chronization of the process.

Keywords: monocytic chemoattractant protein-1, blood-brain barrier, neuroinflammation.

Многочисленные заболевания центральной нервной системы (ЦНС) связаны с нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), являющегося сложной гетерогенной системой головного мозга с несколькими уровнями избирательного транспорта, регуляции и защиты, способной поддерживать гомеостаз мозга и выполнять функцию высокоселективного фильтра [1, 2, 3].

При нормальном функционировании ГЭБ не только регулирует поступление лекарственных средств или эндогенных веществ в мозг, но и контролирует трансбарьерную миграцию клеток. Эндотелиальные клетки мозга обеспечивают тромборезистентную поверхность, что предотвращает адгезию лейкоцитов, тромбоцитов и активацию факторов коагуляции, изолирует мозг от контроля иммунной системы и позволяет лишь некоторым моноклеарным клеткам (например, активированным Т-клеткам) мигрировать в ЦНС [1].

Повышенная проницаемость ГЭБ сопровождается немедленной потерей гомеостатического контроля за содержанием ионов, АТФ, а также уровней нейромедиаторов в мозге, способствуя формированию аномальной синаптической передачи или возбуждению нейронов, что может приводить к неврологическим осложнениям [4]. Однако нейрональная активность значительно влияет на цереброваскулярные функции как у здоровых людей, так и при болезненных состояниях [5, 6].

Основными функциональными и анатомическими элементами ГЭБ являются эндотелиоциты капилляров головного мозга, астроциты, базальная мембрана, нейроны, перициты и микроглия, образующие «нейроваскулярную единицу» (НВЕ) [7, 8, 9].

Сохранность НВЕ и взаимодействие ее элементов являются основой функционирования головного мозга, обеспечивают метаболизм всех церебральных процессов и обосновывают облигатность ее участия в патофизиологии широкого круга неврологических заболеваний [10]. Концепция нейроваскулярной единицы лежит в основе феномена гиперемии и отражает ответ на активность нейронов увеличением кровотока. Уровень энергопотребления мозга определяется одновременной работой многих нейрональных систем, обеспечивающих когнитивные, двигательные, эмоциональные и иные церебральные процессы в режиме постоянного синаптического взаимодействия нейронов.

Эндотелиальные клетки мозга, соединяясь друг с другом через сложную сеть плотных контактов, создают первичный барьер, предотвращающий параклеточный транспорт, и образуют эндотелиальный слой базальной мембраны, в который встроены перициты. Астроциты, обертывающие эндотелиальные клетки мозга и перициты своими концевыми отростками, формируют еще один слой базальной мембраны – паренхиматозный. Эти два слоя неразличимы, за исключением посткапиллярных венул, где их отделяет периваскулярное

пространство, дренированное спинномозговой жидкостью [11, 12]. Нейроны и микроглия имеют прямой контакт с астроцитами и эндотелиальными клетками мозга.

Эндотелий капилляров в головном мозге, в которых экспрессируются плотные белки, в 50–100 раз превышает их плотность на периферии. Выделяют два типа белков с плотными контактами, регулирующих транспорт частиц между эпителиальными клетками: трансмембранные (окклюдин, клаудин-1,5,11) и цитоплазматические вспомогательные белки (*zonula occludens*-1,2,3 и цингулин) [13]. Следует отметить, что *zonula occludens*-1 (ZO-1) – первый идентифицированный белок плотных контактов (ТТ), являющийся одним из наиболее изученных компонентов пластинки ТТ.

Трансмембранные белки, особенно окклюдин, функционируют с целью устранения промежутков между соседними клетками. Окклюдин с его N- и C-концевыми доменами, расположенный в плотных контактах, является наряду с клаудином их главным компонентом и поддерживает целостность ГЭБ [7, 14]. Установлено также, что диссоциация ZO-1 от плотных контактов способствует нарушению ГЭБ [15].

Известно, что в регуляции проницаемости сосудов значительную роль играют хемокины – большое семейство структурно-гомологичных цитокинов, стимулирующих продвижение лейкоцитов и регулирующих их миграцию из крови в ткани. Выделяют два основных подсемейства хемокинов – СХС (α), СС (β) – и два второстепенных подсемейства – С (γ), СХ₃С (σ) [16]. Повышенная проницаемость микрососудов во время воспалительных реакций тесно коррелирует с экспрессией провоспалительных медиаторов [17].

Высокая периваскулярная экспрессия хемокинов обнаруживается при многих патологических заболеваниях, сопровождающихся воспалением, что обеспечивает градиент для притока лейкоцитов. Хемокины могут также участвовать в активации эндотелиальных клеток и регуляции проницаемости ГЭБ [18]. Основные функции этих хемокинов включают рекрутирование лейкоцитов во время воспалительных состояний, поддержание гомеостаза лигандов между кровью и тканями, а также регулирование процессов развития/прогрессирования заболевания, связанных с проницаемостью ГЭБ и миелинизацией [19].

Необходимо отметить, что к основному подсемейству хемокинов СС (β) относится ССL2 (C-C-motif Ligand-2), известный как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte Chemoattractant protein-1/МСР-1), являющийся одним из наиболее мощных и часто экспрессируемых хемокинов в ЦНС во время воспаления. МСР-1 представляет собой мономерный белок с молекулярной массой 13 kDa и образован 76 аминокислотами. МСР-1 играет жизненно важную роль в процессе воспаления, где он привлекает или усиливает экспрессию других воспалительных факторов/клеток. Это приводит к прогрессированию

нарушений по основному механизму миграции и инфильтрации воспалительных клеток. MCP-1 прямо или косвенно вовлекается в патогенез нейровоспалительных, дегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний.

MCP-1, являясь провоспалительным медиатором, значительно активируется во время воспаления, способен нарушать ГЭБ и модулировать прогрессирование различных заболеваний, включая ишемию, эксайтотоксическое повреждение и кровоизлияние [20, 21].

В головном мозге MCP-1 экспрессируется большинством клеток – нейронами, астроцитами, микроглией и эндотелиальными клетками мозга [22, 23]. Экспрессия MCP-1 в нейронах выявляется главным образом в коре полушарий головного мозга, бледном шаре (часть *nucleus lentiformis*), гиппокампе, паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса, черном веществе (*substantia nigra*), ядрах лицевого нерва, моторном и спинномозговом ядрах тройничного нерва, клетках Пуркинье в мозжечке [24].

MCP-1 выполняет свои биологические функции, связываясь с его высокоаффинным рецептором CCR2, который в основном экспрессируется микроглией, астроцитами и эндотелиальными клетками мозга [25].

Секретируемый MCP-1 связывается с растворимыми гликозамингликанами, мобилизованными на поверхности клетки и внеклеточного матрикса, что повышает его локальную концентрацию и способствует образованию градиентов хемокинов [26].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что MCP-1 нарушает целостность ГЭБ через распределение белков плотных контактов от межклеточной границы (вероятно, через эндоцитоз) и реорганизацию актинового цитоскелета эндотелиальных клеток. Установлено, что эти изменения зависят от активности плазмина [27].

S.M. Stamatovic et al. [28] выявили, что связывание MCP-1 с CCR2 активирует протеинкиназу C (PKC) и Rho-ассоциированную протеинкиназу (ROCK), что приводит к смещению белков плотных соединений от границы клетки к внутриклеточным компартментам. При этом индуцированные MCP-1 молекулярные изменения в нейронах могут модулировать функцию других компонентов ГЭБ и оказывать влияние на его целостность.

Для выяснения эффектов MCP-1 на проницаемость ГЭБ авторами было проведено экспериментальное исследование в условиях *in vitro* (совместное культивирование эндотелиальных клеток головного мозга и астроцитов) и в условиях *in vivo* (внутричерепное и интрацеребровентрикулярное введение MCP-1). Исследование показало, что MCP-1 вызывает значительное увеличение проницаемости ГЭБ (в 17 раз по сравнению с контролем). Вместе с тем отсутствие MCP-1 или CCR2 предотвращает гибель нейронов, снижает проницаемость

ГЭБ при многих нарушениях, включая кровоизлияния и ишемию, связанную с реперфузионным повреждением [29].

Исследования Y.Y. Deng et al. [30] в эксперименте на однодневных крысах, подвергнутых гипоксии, выявили, что MCP-1, продуцируемый сигнальным путем NF-Карра В (универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), опосредует миграцию амeboидной микроглии в перивентрикулярное белое вещество. Это объясняет чувствительность белого вещества к гипоксическому повреждению головного мозга новорожденных.

Y. Sakurai-Yamashita et al. [31] выявили у животных на фоне гипоксии резкое возрастание концентрации MCP-1 в гиппокампе через 2 дня после реперфузии, что свидетельствует о повышенной проницаемости ГЭБ, обусловленной миграцией моноцитов в паренхиму мозга, вызванной астроцитами, экспрессирующими MCP-1. Авторами также выявлено, что высокие значения MCP-1 в гиппокампе, связанные с ишемией, приводят к отсроченной гибели нейронов. Необходимо отметить, что MCP-1 в норме в сосудистой стенке не выявляется, но его уровень повышается в зоне ишемии и атеросклеротической бляшки [32].

Повышенный уровень MCP-1 регистрируется также у пациентов с тяжелым обструктивным апноэ сна и перемежающейся гипоксией [33].

Известно, что при сахарном диабете 1-го типа развиваются осложнения, включающие болезни сердца и почек, ангиопатии, нейропатии. Это связано с тем, что метаболический стресс при данном заболевании нарушает энергетический обмен и приводит к изменению продукции медиаторов воспаления, увеличивая риск окислительного повреждения, что позволяет рассматривать сахарный диабет как состояние хронической гипоксии. Проведенные экспериментальные исследования C. Marisa et al. [34] выявили, что у диабетических крыс, подвергнутых хронической гипоксии, отмечается значительное повышение MCP-1 по сравнению с контролем, что свидетельствует об участии MCP-1 в патофизиологии диабета, а гипоксия является мощным стимулом, способным модулировать экспрессию данного показателя.

Хроническое воспаление играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз [35, 36, 37]. Болезнь Альцгеймера характеризуется наличием амилоидных бляшек и нейрофембрилярных клубков в головном мозге. При этом заболевании MCP-1 обнаруживается в сенильных бляшках и реактивной микроглии. Уровень MCP-1 в плазме коррелировал с более быстрым снижением когнитивных функций и более тяжелым течением заболевания [38].

Известно, что MCP-1 вовлечен в нейровоспалительные процессы, возникающие при различных заболеваниях центральной нервной системы, которые характеризуются нейрональной дегенерацией [39]. Так, нейродегенеративное заболевание, связанное с потерей нейронов в черной субстанции и других областях головного мозга, известно как болезнь Паркинсона. В исследованиях было обнаружено повышение уровня MCP-1 в спинномозговой жидкости, что указывает на его роль в прогрессировании заболевания. MCP-1 также является маркером активации микроглии и отрицательно связан с продолжительностью заболевания [40]. Предполагается, что MCP-1 является потенциальным биомаркером прогрессирования болезни Паркинсона [41].

MCP-1 играет существенную роль в прогрессировании другого нейродегенеративного заболевания – рассеянного склероза – и является его биомаркером. При первично прогрессирующем рассеянном склерозе интратекальный синтез и концентрация MCP-1 повышены, что указывает на его вклад в развитие данного нейродегенеративного процесса [42].

При эпилепсии, являющейся хроническим неврологическим заболеванием, во время приступов происходит активация MCP-1. После эпилептического статуса MCP-1 и CCR2 способствуют развитию нейродегенерации посредством продукции интерлейкина-1 и активации STAT3, являющегося белком-посредником, обеспечивающим ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов. MCP-1 и CCR2 вносят существенный вклад в патогенез и прогрессирование трудноизлечимой формы данной патологии, поскольку их экспрессия повышается в нейронах и глиии эпилептогенной зоны [43, 44].

В генезе развития инсульта, обусловленного нарушением мозгового кровообращения с последующим фокальным ишемическим некрозом вещества головного мозга, лежит эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению клеточного метаболизма сосудов капиллярного уровня, что сопряжено с нарушением функции митохондрий, формированием оксидативного стресса. Выявление MCP-1 в сыворотке крови является наиболее ранним маркером эндотелиальной дисфункции развивающегося внутрисосудистого воспаления [8].

В эксперименте *in vivo* при ишемическом инсульте у крыс отмечена активация MCP-1. Снижение данного показателя сопровождается уменьшением неврологических нарушений, воспалительной реакции и площади ишемического инфаркта, что указывает на вклад сигнального пути MCP-1 в прогрессирование ишемического инсульта [45]. Полученные данные позволили D. Bonifacic et al. [46] рекомендовать определение экспрессии MCP-1 в качестве раннего предиктора ишемического инсульта.

По данным К.А. Колотова, П.Г. Распутина [25], J. Strecker et al. [47], при снижении уровня MCP-1 происходит уменьшение проницаемости ГЭБ и экспрессии генов *occludien* и *zonula occluden-1* и *-2*, связанных с ГЭБ.

При вторичном повреждении головного мозга после внутримозгового кровоизлияния значительную роль играют MCP-1 и его рецептор CCR2, что приводит к нарушению ГЭБ опосредованно через сигнальный путь с помощью цитокининспецифического связывающего белка (p38 MAPK), участвующего в сигнальном каскаде, контролирующего клеточные реакции на цитокины и стресс [48]. Наряду с этим A. Chang et al. [49] выявлено взаимодействие MCP-1 с ангиотензином ствола головного мозга, что расценивается авторами как новый механизм прессорного ответа после ишемического инсульта.

При черепно-мозговой травме возникающее нейровоспаление является результатом взаимодействия иммунной и нервной систем с развитием в последующем окислительного стресса, эксайтотоксичности и нарушения проницаемости ГЭБ [20]. В связи с этим чрезвычайно важной при травме головного мозга является разработка маркёров повреждения для оценки тяжести заболевания и отдаленных последствий. Установлено, что при черепно-мозговой травме высокой чувствительностью и специфичностью обладает MCP-1. Исследования J.R. Huie et al. [23] выявили повышенный уровень MCP-1 у пациентов с тяжелой и средней степенью тяжести черепно-мозговой травмы. По мнению авторов, MCP-1 может быть использован как прогностический маркёр, так как его содержание повышается в первые сутки у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания.

В работе I.R. Martin et al. [50] установлено, что при спинальной мышечной атрофии (СМА), часто проявляющейся фатальной мышечной слабостью, снижение поддержки моторных нейронов астроцитами связано с дефицитом секреции MCP-1. В эксперименте на животных авторами было показано, что замена дефицитного MCP-1 увеличивает дифференцировку и длину нейритов в клеточной культуре. Данное исследование раскрывает новый аспект дисфункции астроцитов при СМА и указывает на возможный подход к улучшению роста и выживанию двигательных нейронов при этом заболевании.

Заключение. Поступление в головной мозг клеток воспаления является критическим событием в патогенезе воспалительных заболеваний, а также невоспалительных состояний ЦНС, таких как инсульт и черепно-мозговая травма. ГЭБ, являясь анатомическим и иммунологическим барьером, играет ведущую роль в привлечении лейкоцитов при остром и хроническом воспалении ЦНС. Трансэндотелиальное движение лейкоцитов представляет собой многоступенчатый процесс, каждый шаг которого опосредуется между специфическими молекулами эндотелиальных клеток и их лигандами на лейкоцитах. Эти

данные дополнительно подчеркивают важную роль эндотелия микрососудов головного мозга в регуляции воспалительных реакций, происходящих в ГЭБ.

МСР-1, являющийся мощным аттрактантом моноцитов и микроглии, выявлен при многих повреждениях ЦНС, включая ишемию, эксайтотоксичность и кровоизлияние. Механизмы нейропатогенеза церебральных нарушений связаны с экспрессией МСР-1, который повышает проницаемость ГЭБ через распределение белков плотных контактов и миграцию моноцитов в паренхиму мозга, вызванных астроцитами экспрессирующими МСР-1. Наряду с этим экспрессия МСР-1 влияет на потерю нейронов, которые являются неотъемлемой частью прогрессирования неврологических расстройств. Последующие исследования, направленные на плейотропное и неселективное ингибирование МСР-1 и его рецептора CCR2, будут способствовать разработке терапевтических подходов по предотвращению хронизации заболеваний центральной нервной системы.

Список литературы

1. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1 // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020. № 3. С. 35-45.
2. Liebner S., Dijkhuizen R.M., Reiss Y., Plate K.H., Agalliu D., Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2018. vol. 135. P. 311-336.
3. Liu X., Jing J., Guo-Qing Z. General anesthesia affecting on developing brain: evidence from animal to clinical research. *J. Anesthetics and Anestheology.* 2019. no. 7. P. 101.
4. Sweeney M.D., Zhao Z., Montagne A., Nelson A.R., Zlokovic B.V. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiol Rev.* 2019. vol. 99. P. 21-78.
5. Tran K.A., Zhang X., Predescu D., Huang X., Machado R.F., Gother J.R., Malik A.B., Valyi-Nagy T., Zhao Y.Y. Endothelial β -catenin signaling is required for maintaining adult blood-brain barrier integrity and central nervous system homeostasis. *Circulation.* 2016. vol. 133. no. 2. P. 177-186.
6. Pulido R.S., Munji R.N., Chan T.C., Quirk C.R., Weiner G.A., Weger B.D. et al. Neuronal activity regulates blood-brain barrier efflux transport through endothelial circadian genes. *Neuron.* 2020. vol. 108. P. 937-952.
7. Моргун А.В., Кувачева Н.В., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А., Кутищева И.А., Гагарина Е.С., Таранушенко Т.Е., Озерская А.В., Окунева О.С., Салмина А.Б. Модели

гематоэнцефалического барьера *in vitro*: современное состояние проблемы и перспективы // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012. Т. 6. № 4. С. 42-51.

8. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения // *Журнал Фарматека*. 2014. № 13. С. 14-19.

9. Erdő F., Denes L., de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: a review. *Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017. vol. 37. no 1. P. 4-24.

10. Добрынина Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018. № 12 (Специальный выпуск). С. 87-94.

11. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Жаворонкова Т.Э., Каушанская Е.Я., Созаева Д.И. Современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера и основные механизмы нарушения его резистентности // *Педиатрия*. 2017. Т. 96. № 1. С. 135-141.

12. Yao Y., Tsirka S.E. Monocyte chemoattractant protein-1 and the blood-brain barrier. *Cellular and molecular life Sciences*. 2014. vol. 71. no. 4. P. 683-697.

13. Fukuda S., Fini C.A., Mabuchi T., Koziol J.A., Eggleston L.L., Jr. del Zoppo G.J. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix. *Stroke*. 2004. vol. 35. P. 998-1004.

14. Dalvi S., On N., Nguyen H., Pogorzelec M., Miller D.W., Hatch G.M. The Blood Brain Barrier Regulation of Fatty Acid and Drug Transport. *Neurochemistry*. 2014. P. 1-33.

15. Hanisch U.K., Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*. 2007. no 10. P. 1387-1394.

16. Goncharova L.B., Tarakanov A.O. Why chemokines are cytokines while their receptors are not cytokine ones? *Curr. Med. Chem*. 2008. vol. 15. P. 1297-1304.

17. Petty M.A., Lo E.H. Junctional complexes of the blood-brain barrier: Permeability changes in neuroinflammation. *Prog. Neurobiol*. 2002. vol. 68. P. 311-323.

18. Weber C. Novel mechanistic concepts for the control of leukocyte transmigration: Specialization of integrins, chemokines, and junctional molecules. *J. Mol. Med*. 2003. vol. 81. P. 4-19.

19. Arai M., Ikawa Y., Chujo S., Hamaguchi Y., Ishida W., Shirasaki F., Hasegawa M., Mukaida N., Fujimoto M., Takehara K. Chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 regulate skin fibrosis in the mouse model of cytokine-induced systemic sclerosis. *J. Dermatol. Sci*. 2013. vol. 69. P. 250-258.

20. Зудова А.И., Сухоросова А.Г., Соломатина Л.В. Черепно-мозговая травма и нейровоспаление: обзор основных биомаркеров. *Acta biomedica scientifica*. 2020. vol. 5. no. 5. P. 60-67.

21. Lagerstedt L., Egea-Guerrero J.J., Rodriguez- Rodriguez A., Bustamante A., Montaner J., El Rahal A. et al. Early measurement of interleukin-10 predicts the absence of CT scan lesions in mild traumatic brain injury. *PloS One*. 2018. vol.13. no. 2. P. e0193278.
22. Baumann E., Preston E., Slinn J., Stanimirovic D. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. *Brain Res*. 2009. vol. 1269. P. 185-197.
23. Huie J.R., Diaz-Arrastia R., Yue J.K., Sorani M.D., Puccio A.M., Okonkwo D.O. et al. Testing a multivariate proteomic panel for traumatic brain injury biomarker discovery^ a TRACK-TBI pilot study. *J.Neurotrauma*. 2019. vol. 36. no. 1. P. 100-110.
24. Fabene P.F., Bramanti P., Constantin G. The emerging role for chemokines in epilepsy. *Journal of neuroimmunology*. 2010. vol. 224. no. 12. P. 22-27.
25. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине // *Пермский медицинский журнал*. 2018. Т. XXXV. № 3. С. 99-105.
26. Cardona A.E., Li M., Liu L., Savarin C., Ransohoff R.M. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. *J. Leukoc. Biol*. 2008. vol. 84. P. 587-594.
27. Edelman D.A., Jiang Y., Tyburski J., Wilson R.F., Steffes C. Pericytes and their role in microvasculature homeostasis. *J. Surg. Res*. 2006. vol. 135. P. 305-311.
28. Stamatovic S.M., Shaku P., Keep R.F., Moore B.B., Kunkel S.L., Van Rooijen N., Andjelkovic A.V. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2005. vol. 25. P. 593-606.
29. Thompson W.L., Karpus W.J., Van Eldik L.J. MCP-1-deficient mice show reduced neuroinflammatory responses and increased peripheral inflammatory responses to peripheral endotoxin insult. *J. Neuroinflammation*. 2008. vol. 15. P. 5-35.
30. Deng Y.Y., Lu J., Ling E.A., Kaur C. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) produced via NF-kappaB signaling pathway mediates migration of amoeboid microglia in the periventricular white matter in hypoxic neonatal rats. *Glia*. 2009. vol. 57. no. 6. P. 604-621.
31. Sakurai-Yamashita Y., Shigematsu K., Yamashita K., Niwa M. Expression of MCP-1 in the hippocampus of SHRSP with ischemia-related delayed neuronal death. *Cell Mol Neurobiol*. 2006. vol. 26. no. 4-6. P. 823-831.
32. Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 2. С. 15-20.

33. Chuang L.P., Chen N.H., Lin Y., Ko W.S., Pang J.H. Increased MCP-1 gene expression in monocytes of severe OSA patients and under intermittent hypoxia. *Sleep Breath.* 2016. vol. 20. no. 1. P. 425-433.
34. Marisa C., Lucci I., Di Giulio C., Bianchi G., Grilli A., Patruno A., Reale M. MCP-1 and MIP-2 expression and production in BB diabetic rat: effect of chronic hypoxia. *Mol. Cell Biochem.* 2005. vol. 276. no. 1-2. P. 105-111.
35. Макаров Н.С., Спиридонова С.В., Никитина В.В., Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б. Молекулярные маркеры повреждения эндотелия у пациентов с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 3. С. 61-65.
36. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболевания ЦНС. Часть 2: Функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 6. № 1. С. 70-84.
37. Chen W.W., Zhang X., Huang W.J. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *J. Mol. Med. Rep.* 2016. vol. 13. no. 4. P. 3391- 3396.
38. Lee W.J., Liao Y.C., Wang Y.F., Lin I.F., Wang S.J., Fuh J.L. Plasma MCP-1 and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A two-year follow-up study. *Sci. Rep.* 2018. vol. 8. no. 1. P. 1280.
39. Song G.G., Lee Y.H. The CTLA-4 and MCP-1 polymorphisms and susceptibility to systemic sclerosis: a meta-analysis. *Immunological investigations.* 2013. vol. 42. no. 6. P. 481-492.
40. Hall S., Janelidze S., Surova Y., Widner H., Zetterberg H., Hansson O. Cerebrospinal fluid concentrations of inflammatory markers in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Sci. Rep.* 2018. vol. 8. no. 1. P. 13276.
41. Santaella A., Kuiperij H.B., van Rumund A., Esselink R.A.J., van Gool A.J., Bloem B.R., Verbeek M.M. Inflammation biomarker discovery in Parkinson's disease and atypical parkinsonisms. *BMC Neurol.* 2020. vol. 20. no. 1. P. 26.
42. Coban A., Duzel B., Tuzun E., Tamam Y. Investigation of the prognostic value of adipokines in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017. vol. 15. P. 11-14.
43. Cerri C., Genovesi S., Allegra M., Pistillo F., Puntener U., Guglielmotti A., Perry V.H., Bozzi Y., Caleo M. The chemokine CCL2 mediates the seizure-enhancing effects of systemic inflammation. *J. Neurosci.* 2016. vol. 36. no. 13. P. 3777-3788.
44. Wang C., Yang L., Zhang J., Lin Z., Qi J., Duan S. Higher expression of monocyte chemoattractant protein 1 and its receptor in brain tissue of intractable epilepsy patients. *J. Clin. Neurosci.* 2016. vol. 28. P. 134-140.

45. Li L., Lou W., Li H., Zhu Y., Huang X. Upregulated C-C Motif chemokine ligand 2 promotes ischemic stroke via chemokine signaling pathway. *Ann.Vasc.Surg.* 2020. vol. 68. P. 476-486.
46. Bonifacic D., Toplak A., Benjak I., Tokmadzic V.S., Lekic A., Kucic N. Monocytes and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) as early predictors of disease outcome in patients with cerebral ischemic stroke. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2016. vol. 128. no. 1-2. P. 20-27.
47. Strecker J., Minnerup J., Schütte-Nütgen K., Gess B., Schäbitz W.-R., Schilling M. Monocyte chemoattractant protein-1-deficiency results in altered blood-brain barrier breakdown after experimental stroke. *Stroke.* 2013. vol. 44. no. 9. P. 2536-2544.
48. Guo F., Xu D., Lin Y., Wang G., Wang F., Gao Q., Wei Q., Lei S. Chemokine CCL2 contributes to BBB disruption via the p38 MAPK signaling pathway following acute intracerebral hemorrhage. *FASEB. J.* 2020. vol. 34. no. 1. P. 1872-1884.
49. Chang A.Y., Li F.C., Huang C.W., Wu J.C., Dai K.Y., Chen C.H., Li S.H., Su C.H., Wu R.W. Interplay between brain stem angiotensins and monocyte chemoattractant protein-1 as a novel mechanism for pressor response after ischemic stroke. *Neurobiol Dis.* 2014. no. 71. P. 292 -304.
50. Martin J.E., Nguyen T.K., Grunseich C., Nofziger J.H., Lee P.R., Fields D., Fischbeck K.H., Foran E. Decreased Motor Neuron Support by SMA Astrocytes due to Diminished MCP1 Secretion. *J. Neurosci.* 2017. vol. 37. no. 21. P. 5309-5318.