

УДК 616.8

МИЕЛИНОЛИГОДЕНДРОЦИТАРНЫЙ ГЛИКОПРОТЕИН – АУТОАНТИГЕН ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦНС

Обзор

© 2023 Д.Д. Елисеева*, М.Н. Захарова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»,
125367 Москва, Россия; электронная почта: ddeliseeva@gmail.com

Поступила в редакцию 04.12.2022

После доработки 20.03.2023

Принята к публикации 20.03.2023

Демиелинизирующие заболевания ЦНС развиваются вследствие аутоиммунной атаки на миелиновые оболочки аксонов, структурные белки которых приобретают свойства антигена, в результате чего формируются участки повреждения миелина. Выявление специфических антител, направленных против компонентов миелина, с помощью высокоспециализированных методов лабораторной диагностики позволяет существенно улучшить диагностические подходы. На сегодняшний день заболевания ЦНС, ассоциированные с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease, MOGAD), являются демиелинизирующими синдромами с четко идентифицированным антигеном. Продемонстрирована патогенная роль антител к MOG (MOG-IgG) человека, что позволяет выделять соответствующее заболевание в отдельную нозологическую форму. Тем не менее ген миелинолигодендроцитарного гликопротеина (MOG) способен к альтернативному сплайсингу с формированием различных изоформ, что затрудняет диагностику даже при использовании современных методов иммунофлуоресцентного анализа. С другой стороны, способность MOG к конформационной перестройке обеспечивает структурную целостность других белков миелина и поддерживает процессы аутоolerантности, присущие только человеку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: демиелинизирующие заболевания, миелинолигодендроцитарный гликопротеин, антитела, альтернативный сплайсинг.

DOI: 10.31857/S0320972523040103, **EDN:** ALMOWX

ВВЕДЕНИЕ

Проблема демиелинизирующих заболеваний ЦНС всегда находилась в центре внимания, что обусловлено достаточно высокой заболеваемостью ими и их клиническим разнообразием. В основе демиелинизирующих заболеваний лежит нейровоспаление, обусловленное аутоиммунной атакой периферических иммунных клеток на антигены ЦНС. Основным гистопато-

логическим событием при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС является образование участков (очагов) повреждения белого и серого вещества головного и/или спинного мозга, характеризующееся повреждением миелина, воспалительной периваскулярной инфильтрацией Т- и В-лимфоцитами и макрофагами, активацией микроглии в острый период заболевания и последующим стиханием воспалительного процесса с началом периода восстановления миелина.

Принятые сокращения: ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконеуромиелита; ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; РС – рассеянный склероз; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; MOG – миелинолигодендроцитарный гликопротеин; AQP4 – аквапорин-4; AQP4-IgG – антитела к аквапорину-4; СВА – иммунофлуоресценция, основанная на использовании живых клеток; ELISA – иммуноферментный анализ; Fc – кристаллизующийся фрагмент антитела; FcγR – рецепторы клеток естественных киллеров; IL – интерлейкин; mAb – моноклональное антитело; MBP – основной белок миелина; MOGAD – заболевания ЦНС, ассоциированные с антителами к MOG; MOG-IgG – антитела к MOG; NfL – нейрофиламенты; NK-клетки – клетки-естественные киллеры; OPC – клетки-предшественники олигодендроцитов; PLP – протеолипидный белок.

* Адресат для корреспонденции.

В зависимости от степени повреждения миелиновой оболочки, функциональной и количественной состоятельности миелинообразующих клеток, ремиелинизация может быть полной, частичной или несостоятельной [1]. Механизмы воспалительной демиелинизации могут быть различными. Первичная демиелинизация может развиваться вследствие непосредственной атаки антител на олигодендроциты и компоненты миелина. Вторичная демиелинизация может быть обусловлена поражением других клеток ЦНС, что в результате развивающегося воспаления приводит к вторичной деструкции миелина. Внедрение в практику высокоспецифичных клеточных анализов позволяет выявить первопричину некоторых аутоиммунных заболеваний ЦНС. За последнее десятилетие понимание роли аутоантител в неврологических заболеваниях заметно изменило клиническую тактику. Аутоантитела позволили переклассифицировать некоторые заболевания. Например, открытие антител, нацеленных на аквапорин-4 (AQP4) — белок водных каналов астроцитов у пациентов с клинической картиной оптиконейромиелита — или антител против N-метил-D-аспаратных рецепторов (NMDAR), ассоциирующихся с наиболее распространённым аутоиммунным энцефалитом, позволило выделить соответствующие заболевания в отдельные нозологические формы. Наиболее ценно то, что открытие антител, нацеленных на нейроны, компоненты миелина или глиальные клетки, раскрыло важные диагностические и терапевтические возможности [2, 3].

**MOGAD: ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦНС,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНТИТЕЛАМИ
К МИЕЛИОЛИГОДЕНДРОЦИТАРНОМУ
ГЛИКОПРОТЕИНУ (MOG) —
НОВАЯ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА
С ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ АНТИГЕНОМ**

На сегодняшний день самым распространённым и хорошо изученным хроническим заболеванием ЦНС демиелинизирующей природы является рассеянный склероз (РС), который характеризуется появлением множественных очагов поражения преимущественно в белом веществе головного и спинного мозга вследствие развития аутоиммунного воспаления. Заболевание в большинстве случаев протекает с периодами обострений, характеризующихся появлением новых или усугублением имеющихся неврологических расстройств. С течением времени РС приобретает неуклон-

ное прогрессирование неврологического дефицита и приводит к серьёзной инвалидизации лиц в основном молодого и среднего возраста. Однако до сих пор не установлены точные механизмы, инициирующие выработку специфических антител и активацию эффекторных лимфоцитов при РС [4]. Большинство исследователей предполагает, что РС имеет первичную аутоиммунную этиологию. Огромное количество исследований, проведённых за последние несколько десятилетий, было сосредоточено на раскрытии иммунологических причин РС и поиске молекулярных мишеней. Благодаря этому обнаружены прочные генетические ассоциации с механизмами иммунной регуляции и выяснены механизмы иммунной атаки на элементы ЦНС. Однако наблюдение за естественным течением РС выявило некоторые несоответствия, которые ставят под сомнение предположение об исключительно аутоиммунной теории развития РС. Другая точка зрения предполагает, что РС является нейродегенеративным заболеванием, и первоначальный сбой происходит в клетках и структурах ЦНС. Эта альтернативная модель утверждает, что первичная цитодегенерация является начальным событием, в ходе которого высвобождаются высокоантигенные компоненты, вторично способствующие запуску каскада иммунопатологических процессов [5]. В настоящее время постановка диагноза РС основывается на определённых клинических проявлениях, данных нейровизуализации и выявлении интратекального синтеза олигоклональных иммуноглобулинов, подчёркивающих роль В-лимфоцитов в патогенезе заболевания [6]. Ранее демиелинизирующие синдромы ЦНС, которые не соответствовали критериям РС, считались его атипичными вариантами. Совершенствование возможностей лабораторной диагностики, в частности, иммунофлуоресцентных методов, основанных на живых клетках (cell-based assay, или CBA), позволяет с высокой точностью выявлять антитела к антигенным компонентам миелина.

Поиск специфических антител, обладающих патогенностью при атипичных вариантах РС, достиг большого успеха в 2004 г. Тогда были идентифицированы специфические аутоантитела у пациентов с клинической картиной оптиконейромиелита, проявляющегося одно- или двусторонним оптическим невритом и продольным распространённым поперечным миелитом, захватывающим более чем три позвоночных сегмента [7]. Выявленные антитела направлены против AQP4, который является белком водного канала и экспрессируется

в периваскулярной зоне на астроцитарных ножках вокруг кровеносных сосудов. Открытие антител к AQP4 (AQP4-IgG) в качестве целевого антигена однозначно подтвердило существование оптиконеуромиелита как отдельной нозологической единицы, отличной от РС [8]. С течением времени методом СВА AQP4-IgG были выделены не только у пациентов с оптико-спинальным фенотипом, но и с другими локализациями демиелинизирующего поражения головного мозга, дисэнцефальной области, *area postrema* или ствола мозга. Позже был введен термин ЗСОНМ (заболевания спектра оптиконеуромиелита), который объединил как серопозитивные, так и серонегативные по AQP4-IgG формы заболевания с типичной клинико-радиологической картиной [9]. Следует отметить, что демиелинизация, обусловленная AQP4-IgG, является вторичной, так как основные события патогенеза связаны с развитием астроцитопатии и повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Повышение проницаемости ГЭБ инициирует проникновение эффекторных лимфоцитов, антител и гранулоцитов в ЦНС. AQP4-IgG синтезируются плазмобластами на периферии, что может быть обусловлено широким распространением белка AQP4 вне ЦНС (собирающие каналцы почек, париетальные клетки желудка, эпителиальные клетки слизистых оболочек бронхов, скелетные мышцы). Провоспалительный цитокиновый профиль, антитело- и комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность и нарушение гомеостаза воды и электролитов приводят к вторичному поражению миелина [10]. Таким образом, при ЗСОНМ не секретируются антитела непосредственно против компонентов миелиновой оболочки. Поражение миелина происходит в местах высокой экспрессии белка AQP4 (зрительные нервы, спинномозговой канал, циркумвентрикулярные органы, т.е. зоны ЦНС, тесно прилегающие к эпендимальной выстилке). Однако диагностическая неопределенность в случае отрицательных серологических результатов заставляла исследователей продолжать поиск других иммунологических маркеров демиелинизирующих синдромов ЦНС.

Позже были идентифицированы сывороточные антитела к MOG (MOG-IgG). Данные антитела достоверно выявляются у большого процента детей с острым рассеянным энцефаломиелитом (ОРЭМ). Во взрослой популяции повышенные титры MOG-IgG определяются с наибольшей частотой при рецидивирующих оптических невритах, миелитах различной

протяженности, энцефаломиелитах, стволовых энцефалитах, реже встречаются ОРЭМ-подобные фенотипы и корковые энцефалиты. Высокие титры MOG-IgG выявляются более чем у 40% пациентов с ЗСОНМ с серонегативным статусом по AQP4-IgG [11]. В связи с этим первоначально MOGAD рассматривались как один из фенотипов ЗСОНМ. В первую очередь это было обусловлено совпадением клинических проявлений, особенно во взрослой когорте больных. Однако на основании данных гистологических исследований были продемонстрированы различные иммунопатологические паттерны. Для MOGAD характерна перивенозная воспалительная демиелинизация с инфильтрацией макрофагами, В-лимфоцитами, CD4⁺ Т-клетками и менее выраженным отложением активированного комплемента и иммуноглобулина по сравнению с ЗСОНМ [12]. В большинстве случаев MOGAD гистопатологическая картина соответствует II паттерну демиелинизации, который характерен для РС или ОРЭМ («рукава демиелинизации»). Кроме того, при MOGAD не наблюдается деструкции астроцитов и потери экспрессии AQP4. В срезах биопсийного материала выявляются реактивные гипертрофированные астроциты, апоптотические олигодендроциты с уплотненным ядром и сохранные преолигодендроциты, не экспрессирующие MOG. В очагах демиелинизации при MOGAD отмечается более выраженная потеря окрашивания MOG, чем других белков миелина, выявляются макрофаги, нагруженные MOG, что свидетельствует о MOG-доминантной демиелинизации. При этом в большинстве случаев аксоны остаются сохранными, достаточно редко выявляются аксоны с признаками отека. При редких тяжелых формах MOGAD могут определяться аксональные сфероиды [13, 14].

Впервые в 2018 г. были опубликованы международные диагностические критерии для MOGAD, которые затем были уточнены в 2023 г. В настоящее время MOGAD выделены в отдельную нозологическую форму, отличную от известных нейровоспалительных заболеваний, в том числе РС и ЗСОНМ [15, 16]. По сути, MOGAD – первые известные демиелинизирующие заболевания ЦНС аутоиммунной природы, при которых развивается первичная демиелинизация и четко идентифицированы антиген/антитело. Выделение MOGAD из спектра других аутоиммунных демиелинизирующих синдромов с известными или неизвестными антигенами очень важно в плане дифференциальной диагностики, прогноза и тактики лечения. Однако длительное

время обсуждался вопрос о том, являются ли MOG-IgG, выявляемые в сыворотке пациентов, патогенными сами по себе или представляют собой иммунологический эпифеномен предшествующей демиелинизации и являются клинически значимым биомаркером заболевания.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ MOG

Миелин, синтезируемый олигодендроцитами, представляет собой сложную многослойную структуру и включает различные цитоплазматические и трансмембранные белки, которые взаимодействуют с высокоорганизованными липидами и гликолипидами. Подобные связи обеспечивают целостность, поддержание структуры и функционирование миелиновой оболочки аксонов. Большинство белков миелина составляют белковые семейства, включающие несколько изоформ и возникающие в результате альтернативного сплайсинга уникального гена [17]. Основная часть протеинов миелина ЦНС принадлежит к двум основным семействам: основному белку миелина (MBP) и протеолипидному белку (PLP). Существуют также второстепенные компоненты, которые включают гликопротеины, такие как миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG) и MOG, которые совместно с другими компонентами миелина играют важную роль в создании миелиновой оболочки [18].

MOG был впервые идентифицирован в конце 70-х гг. прошлого века, когда было показано, что компонент миелина ЦНС, названный M2 и отличный от MBP и PLP, индуцирует иммунный ответ в виде демиелинизации у морских свинок [19]. В следующих экспериментах антиген M2 был локализован в ткани мозжечка крыс с помощью мышинового моноклонального антитела (mAb) 8-18C5. На основании тканевой и клеточной локализации, молекулярной массы и перекрёстной иммунной реактивности продемонстрировано, что это специфическое mAb выявило новый антиген миелина, который идентичен MOG. Методом ультраструктурной иммуноцитохимии при использовании mAb 8-18C5 показано, что MOG экспрессируется на телах олигодендроцитов, их отростках и неуплотнённых абаксональных (прилежит к базальной мембране) и адаксональных (отделена от аксональной мембраны периаксональным пространством) миелиновых мембранах [20]. Белок MOG имеет молекулярную массу 26–28 кДа и состоит из 218 аминокислот (плюс 29 аминокислотных остатков – «сигнальный пептид»). Эпи-

топ MOG, взаимодействующий с mAb 8-18C5, был обнаружен только у млекопитающих, в отличие от эволюционно более древних MBP и PLP [21, 22].

MOG представляет собой интегральный мембранный белок типа I и принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (Ig), обладающих одним внеклеточным варибельным доменом (IgV), одним трансмембранным гидрофобным доменом, короткой цитоплазматической петлёй и второй гидрофобной областью внутри двойного слоя мембраны (трансмембранная область), за которой следует цитоплазматический конец. Такая структура уникальна, поскольку другие члены этого суперсемейства либо имеют один трансмембранный домен, либо прикреплены к поверхности мембраны гликозилфосфатидил-инозитольным якорем [23]. Используя рекомбинантный MOG, исследователи определили, что эпитоп 8-18C5 содержится в IgV-подобном домене, но на тот момент времени попытки уточнить сайт связывания mAb 8-18C5 не увенчались успехом. В связи с этим было сделано предположение, что MOG подвергается димеризации, и димерная форма частично маскирует эпитоп 8-18C5, который является конформационным [24].

Демиелинизация при MOGAD развивается вследствие образования тримолекулярного комплекса, состоящего из T-клеточного рецептора (TCR), MOG и человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [25]. T-Клетки идентифицируют три эпитопа MOG (остатки: 1–22, 35–55, 92–106), присутствующих во внеклеточном домене, как аутоантигены и инициируют процесс генерации антител. Показано, что MOG 1-22, MOG 35-55 и MOG 92-106 являются энцефалитогенными эпитопами. Также петля FG (остатки 92–106) была определена как эпитоп для взаимодействия с mAb 8-18C5, причём остатки гистидина-103 и серина-104 этого участка MOG необходимы для связывания с антителами [26]. MOG 35-55 использовался в качестве иммунодоминантного эпитопа в большом числе экспериментальных моделей животных. При этом MOG 35-55 человека проявил слабоэнцефалитогенные свойства по сравнению с аналогичным участком MOG крыс. Иммунодоминантный пептид MOG 35-55 является частью высококонсервативной области белка MOG (остатки 20–50) с полиморфизмом одной аминокислоты в положении 42, что является единственным отличием между белком MOG человека и животных (мышь, крыса). MOG человека и высших приматов в положении 42 имеет пролин, грызунов – серин. Данное обстоятельство объясняет, почему эпи-

топы MOG человека не могли быть идентифицированы антителами грызунов [27]. Патогенная активность MOG-IgG была проанализирована *in vivo* при переносе аффинно очищенных антител пациентов с MOGAD экспериментальным животным. При этом были выбраны антитела, которые распознавали разные эпитопы MOG (CC'- и FG-петля) с перекрёстной реактивностью к MOG грызунов. В этом случае исключались другие конформации антител. После интратекальной инъекции MOG-IgG пациентам экспериментальным крысам Lewis у животных развилось демиелинизирующее заболевание. Антитела совместно с родственными MOG-специфичными Т-клетками усиливали инфильтрацию Т-клеток и индуцировали демиелинизацию, связанную с отложением C9neo (антиген, являющийся маркером литического комплекса комплемента, депонирующегося исключительно в зонах активного разрушения миелина), напоминающую паттерн демиелинизации II типа, характерный для РС [28]. Белок MOG человека является гетерогенным, и MOG-IgG, полученные от пациентов с MOGAD, распознают эпитопы, отличные от эпитопов MOG животных. В исследованиях с использованием одноточечных мутаций было обнаружено семь различных паттернов связывания для MOG-IgG у пациентов с MOGAD. Наиболее часто мутации были обнаружены на участке CC'-петли (остатки 41–46) и FG [29].

Гликозилирование вносит огромное структурное разнообразие и регулирует биологическую активность белков. Посттрансляционные модификации белков из-за присутствия сайтов N-гликозилирования влияют на сворачивание, локализацию и функцию белка. Связывание антител с антигеном зависит от сайта гликозилирования [30]. MOG имеет один N-связанный сайт гликозилирования (N31). Гликозилирование снижает гибкость MOG как в несвязанных, так и в связанных с Fab-фрагментом антител состояниях. В исследованиях показано, что гликан усиливает стабильность белка MOG и помогает ему сохранять почти нативную складчатую конформацию [31]. Обнаружено, что гликан, присоединённый к MOG, является стерическим препятствием для распознавания антигена у некоторых пациентов [32].

В настоящее время функции MOG остаются малоизученными. То, что MOG локализуется на внешней поверхности миелина и имеет внеклеточный домен, делает его доступным для потенциальных антител. Локализация других компонентов миелина затрудняет взаимодействие с антителами и Т-клетками. PLP также является трансмембранным белком, но

имеет чрезвычайно гидрофобную природу и скрыт внутри плотного многослойного миелина. MBP прикрепляется к внутренней поверхности клеточной мембраны и располагается преимущественно в цитоплазме. MAG находится в самом внутреннем слое миелиновых листов, который остаётся в тесном контакте с аксональной мембраной [33].

Экспрессия MOG начинается с началом миелинизации и, таким образом, является возможным маркером дифференцировки для созревания олигодендроцитов [34]. Во время процесса миелинизации происходит увеличение экспрессии MBP, который ответствен за стабилизацию микротрубочек (белковые внутриклеточные структуры, входящие в состав цитоскелета) в олигодендроцитах. Чрезмерная стабилизация микротрубочек, в свою очередь, приводит к ретракции нормальной миелиновой оболочки. В исследованиях продемонстрировано, что добавление антитела 8-18C5 против MOG вызывает локальную деградацию MBP и приводит к деполимеризации микротрубочек. Известно, что для миелинизации необходим непрерывный оборот микротрубочек, и, вероятно, взаимодействие сигналов от этих двух белков поддерживает динамическое равновесие микротрубочек в олигодендроцитах [35].

Предполагается, что MOG может не играть прямой роли в процессе миелинизации, точнее, он способен опосредовать взаимодействие между миелином и иммунной системой. Одной из уникальных функций миелина ЦНС является его способность прямо активировать классический путь комплемента. Таким образом, миелин ЦНС должен содержать белок, способный связывать компонент комплемента C1q и запускать дальнейший каскад. Демонстрировано, что высокоочищенный нативный MOG и рекомбинантный внеклеточный IgV-подобный домен MOG связывают C1q дозозависимым образом [36].

Состав и функция миелина также зависят от механизмов адгезии, опосредованных эпитопами человеческого естественного киллера-1 (HNK-1), являющегося уникальным трисахаридом, содержащим сульфатированную глюкуроновую кислоту, и преимущественно экспрессирующегося на клетках нервной системы. Эти молекулы, первоначально идентифицированные как маркеры адгезии, обеспечивают взаимодействие нейронов с глиальными клетками и рост астроцитарных отростков. Исследования показали, что некоторый объём MOG (вместе с MAG) гликозилирован HNK-1. Следовательно, MOG может обеспечивать контакт между соседними миелинизированными волокнами [37].

ВАРИАНТЫ АЛЬТЕРНАТИВНОГО СПЛАЙСИНГА *MOG*

Ген *MOG* человека локализован в главном комплексе гистосовместимости (МНС) на хромосоме 6p21.3-p22 и является представителем суперсемейства белков иммуноглобулинов. Более детальное картирование гена *MOG* показало, что он расположен на расстоянии 60 т.п.н. от альфа-цепи F МНС-I в теломерной ориентации [38]. Предполагается, что такое тесное расположение у области МНС может обуславливать ряд функций *MOG* в отношении инициации аутоиммунного ответа. В 2006 г. был проведён первый полный анализ альтернативного сплайсинга гена *MOG* у пяти репрезентативных видов от грызунов до человека и обнаружено, что в отличие от других белков миелина, наиболее сложные паттерны сплайсинга *MOG* характерны исключительно для высших млекопитающих (человека и приматов). Структурные и топографические особенности сплайс-вариантов *MOG* могут выступать в роли фактора, имеющего важное значение для фенотипической экспрессии аутоиммунитета [39]. Ген *MOG* человека содержит 10 экзонов, которые демонстрируют сложную схему альтернативного сплайсинга, в результате которого образуется 17 изоформ *MOG*. Наиболее изученными из них на сегодняшний день являются 6 изоформ, и в зависимости от экзонного состава и молекулярной массы выделяют альфа- (α_1 , α_2 и α_3) или бета- (β_1 , β_2 , β_3) изоформы, которые отличаются по составу внутриклеточной (цитоплазматической) С-концевой области. Все варианты сплайсинга мРНК содержат экзон 1 (сигнальный пептид), экзон 2 (Ig-подобный домен), экзон 4 (первый трансмембранный домен) и малые экзоны 5 и 6 (цитоплазматическая область). Экзоны 5, 6, 7, 9 и 10a/b кодируют гидрофильные домены, обнаруженные на цитоплазматической поверхности липидного бислоя. Экзон 8 кодирует ассоциированную с мембраной внутриклеточную часть транскриптов α_1 и β_1 . Экзоны 10a и 10b кодируют С-концевые аминокислоты, которые определяют изоформы α и β .

Включение экзона 3 в два варианта *MOG* вызывает преждевременную терминацию белка из-за присутствия нескольких стоп-кодонов в рамке считывания, что приводит к сборке двух самых коротких изоформ *MOG*, идентичных по аминокислотной последовательности и представляющих собой растворимые Ig-домены, поскольку ни одна из их трансмембранных и цитоплазматических областей не транслируется [40, 41].

Следует отметить, что по сравнению с полноразмерными изоформами *MOG* (α_1 и β_1), другие изоформы белка не транслируются или транслируются слабо, таким образом, они не могут быть обнаружены с помощью метода иммуноферментного анализа (ELISA) и иммуноблоттинга. Кроме того, растворимые изоформы *MOG* возможно выявить, вероятнее всего, только в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Действительно, результаты недавнего исследования свидетельствуют о том, что у ряда пациентов с *MOGAD* обнаруживается интратекальный синтез *MOG-IgG*. Интересным является тот факт, что скорректированный индекс *MOG-IgG* в ЦСЖ/сыворотке, но не титр *MOG-IgG* в сыворотке может свидетельствовать о более неблагоприятном течении заболевания [42].

При изучении альтернативных вариантов гена *MOG* в процессе развития головного мозга человека продемонстрировано, что основная изоформа мРНК *MOG* α_1 экспрессируется уже на 21 неделе внутриутробного развития. В биопсийном материале головного мозга 2-летнего ребёнка уровень экспрессии *MOG* α_1 становится более выраженным, а также начинают обнаруживаться и другие изоформы. Представленные данные показывают, что усиление экспрессии и появление дополнительных изоформ *MOG* по мере развития организма положительно коррелирует со стадиями миелинизации и приобретением скоординированной активности ЦНС в этом возрасте (например, развитием речи) [43]. Эти результаты напоминают сдвиг экспрессии двух изоформ гена *PLP* во время развития головного мозга человека, поскольку изоформа *PLP*, *DM20*, преобладает в пренатальном периоде, а сам *PLP* более высоко экспрессируется со второго года жизни, когда его количество составляет 50%. В этом контексте обнаружение вариантов сплайсинга *MOG* во время позднего развития предполагает, что их роль может быть специфичной и свидетельствовать о зрелости миелина. Кроме того, интересным является тот факт, что некоторые изоформы могут повторно экспрессироваться во время процесса ремиелинизации [44].

АНАЛИЗ ОТВЕТА IGG НА РАЗЛИЧНЫЕ ИЗОФОРМЫ *MOG*

В связи с тем, что *MOG* обладает конформационной изменчивостью, обнаруживаются различные паттерны связывания с *MOG-IgG*. Наиболее часто эпитопы располагаются в петлях между β -слоями внеклеточного Ig-домена

MOG человека. В ретроспективном исследовании были проанализированы образцы сыворотки от 202 пациентов с положительным серостатусом по MOG-IgG, определённым СВА с использованием живых клеток с MOG α_1 и однократной трансфекцией клеток НЕК293 другими изоформами MOG. Экспрессия изоформ на клеточной поверхности была продемонстрирована путём проведения СВА на основе живых клеток с серийными разведениями гуманизованного мышинового mAb MOG 8-18C5. Несмотря на небольшие различия в эффективности трансфекции, изоформы MOG продемонстрировали сравнимое специфическое связывание с поверхностью гуманизованного mAb MOG 8-18-C5. Таким образом, все внеклеточные домены различных изоформ MOG были определены как одинаково доступные для связывания антител. Согласно результатам исследования, наибольшая реактивность IgG направлена против самых длинных изоформ MOG α_1 (используемый в настоящее время стандартный СВА для MOG-IgG) и β_1 , тогда как более короткие изоформы α_2 , α_3 , β_2 и β_3 распознаются реже, однако это не исключает их патогенности в отношении развития MOGAD. Выявлены 3 различных паттерна связывания антител при MOGAD: (1) изолированное связывание только с MOG α_1 и β_1 ($\alpha_1\beta_1$), (2) смешанное связывание с доминирующим распознаванием α_1 и β_1 и по крайней мере одной дополнительной α -изоформы MOG, но не с изоформами β ($\alpha_{1-3}\beta_1$), и (3) связывание со всеми изоформами MOG ($\alpha_{1-3}\beta_{1-3}$). При этом $\alpha_1\beta_1$ и $\alpha_{1-3}\beta_1$ MOG-IgG более распространены у детей, а $\alpha_{1-3}\beta_{1-3}$ MOG-IgG – у взрослых. Это наблюдение согласуется с предыдущими данными, показывающими доминантную экспрессию изоформ MOG α_1 и β_1 на раннем этапе развития человека [45]. Каких-либо отличий и корреляций выявленных паттернов связывания антител с клиническими проявлениями MOGAD выявлено не было. Обнаружение дифференциальных моделей связывания изоформ MOG может объяснить ряд противоречивых результатов, полученных при проведении СВА с фиксированными клетками: данный тест может не определять IgG к некоторым альтернативным изоформам MOG [46].

Последовательность *MOG* высоко консервативна между видами как на уровне нуклеотидов, так и на уровне аминокислот, что характерно и для других генов миелина. Однако в ряде исследований было показано, что альтернативные паттерны сплайсинга гена *MOG* более сложны у людей по сравнению с мышами.

Экзон 2, который кодирует Ig-подобный домен для MOG, по-видимому, претерпел процессы адаптивного «перетасовывания» в процессе эволюции, поскольку он является общим с рядом других генов. В частности, Ig-подобный участок *MOG* (экзон 2) гомологичен Ig-подобному домену гена бутирофилина (46% идентичности), основного гликопротеина, обнаруживаемого в глобулах молочного жира. Экспрессия бутирофилина связана исключительно с лактацией и не представлена в структуре миелина. Таким образом, вполне вероятно, что эта гомология возникла в результате перетасовки экзонов – процесса, посредством которого общий Ig-подобный домен становится ассоциированным с другими неродственными функциональными экзонами [47]. Эти эволюционные события обеспечивают возможность дифференциальной экспрессии изоформ MOG в качестве дополнительного источника фенотипического разнообразия среди видов. Экспрессия изоформ MOG, сходная с заменами в нуклеотидных последовательностях генов, которые могут привести к образованию функционально разных белков, может лежать в основе разной биологической роли этого белка у разных видов и у одного вида в норме и при патологии.

ЭНДОФЕНОТИПЫ MOGAD

Клинический фенотип MOGAD имеет определённые отличия в разных возрастных группах. Так, дети до 12 лет в основном страдают ОРЭМ с крупными асимметричными очагами поражения вещества мозга, который в 10–20% случаев может сопровождаться одновременным или следующим за острой атакой невритом зрительных нервов. В когорте взрослых пациентов (от 12 лет) ОРЭМ-подобный фенотип встречается значительно реже, и в клинической картине как дебюта MOGAD, так и последующих рецидивов преобладают односторонние или двусторонние оптические невриты с поражением или без поражения спинного мозга и ствола головного мозга, или же они сочетаются с атипичной демиелинизацией другой локализации [48]. До настоящего времени механизмы, посредством которых MOG-IgG человека осуществляют патогенное влияние, и то, как оно соотносится с возрастными особенностями заболевания, остаются до конца не выясненными [49]. Известно, что эффекторные функции антител в значительной степени опосредованы кристаллизующимся фрагментом (Fc) IgG за счёт связывания

клеточных рецепторов Fc γ (Fc γ R) на поверхности клеток-естественных киллеров (NK-клетки) и макрофагов. Кроме того, Fc-фрагмент IgG играет важную роль в связывании компонента комплемента C1q и запуске каскада ферментативных реакций, приводящих к формированию мембраноатакующего комплекса, образование которого на мембране клетки приводит к её лизису. Таким образом реализуется комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность [50].

В зависимости от эффекторных функций MOG-IgG можно выделить два эндофенотипа MOGAD. Эндофенотип 1 (провоспалительный) характеризуется резко положительными титрами MOG-IgG с высокой способностью связывать Fc γ R и опосредовать антителозависимую активацию NK-клеток как у детей, так и у взрослых, тогда как при эндофенотипе 2 определяются невысокие титры MOG-IgG и более низкая Fc γ R-связывающая способность. Кроме того, эндофенотипы различаются по механизму гликозилирования Fc-фрагмента MOG-IgG. Гликан, присоединённый к Fc-фрагменту IgG, в частности, к его тяжёлой цепи, имеет решающее значение для поддержания как провоспалительных, так и противовоспалительных функций IgG [51]. При эндофенотипе 1 MOGAD преобладает агалактозилирование Fc-фрагмента, при эндофенотипе 2, в свою очередь, более распространено сиалирование Fc-фрагмента MOG-IgG. Примечательно, что корреляция между титрами, связыванием Fc γ R и профилями гликозилирования Fc-фрагмента выше во время острой стадии, чем во время ремиссии MOGAD, и не зависит от возраста. Таким образом, активная фаза MOGAD характеризуется активным гуморальным ответом с более высокой аффинностью связывания Fc γ R (за счёт антитело-опосредованной активации NK) и агалактозилированием и асиалированием Fc-фрагмента MOG-IgG, что усиливает провоспалительную активность антител [52].

В детской популяции с MOGAD была выявлена более низкая способность MOG-IgG опосредовать клеточную цитотоксичность NK-клетками по сравнению с когортой взрослых. Это связано с тем, что у детей с MOGAD преобладает фукозилирование Fc-фрагмента IgG, а Fc-фукоза предотвращает взаимодействие между IgG и Fc γ R, тем самым уменьшая способность к активации NK-клеток [53]. Действительно, полученные результаты согласуются с данными о снижении фукозилирования Fc-фрагмента IgG в течение жизни [54].

С другой стороны, присутствие *N*-ацетилглюкозамина в участке *N*-гликозилирова-

ния (N31) MOG способствует антителозависимой клеточной цитотоксичности в случае, когда антитело находится в комплексе с антигеном [55]. При этом гликозилирование Fab-фрагмента MOG-IgG имеет положительную корреляцию с возрастом. Таким образом, гликоформы MOG-IgG могут существенно влиять на потенциал функциональной провоспалительной активности MOG-IgG. Изменение гликозилирования антител может обуславливать снижение титра антител в период ремиссии заболевания, а персистирующая серопозитивность может являться предиктором рецидивирующего течения MOGAD [56]. Отличие в гликозилировании MOG-IgG у детей и взрослых может в том числе обуславливать клиническое разнообразие MOGAD. Это предположение согласуется с экспериментальными данными на мышинных моделях, где продемонстрировано, что галактозилирование или сиалирование изменяет структуру IgG и увеличивает сродство к активации Fc γ R [57].

Кроме того, при других известных аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит (болезнь Крона), также имеет место увеличение количества агалактозилированных гликоформ как сывороточных, так и антигенспецифических IgG, и уровень этих гликоформ коррелирует с клинической активностью заболевания. Хотя Fc-связанный сахар содержит только незначительную фракцию сиалированных структур, сообщается, что асиалированные глико-варианты антител увеличиваются у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и предшествуют рецидивам заболевания [58]. Таким образом, более высокие уровни агалактозилированного и асиалированного IgG могут быть связаны с клинической активностью MOGAD, что подтверждается наблюдениями, сделанными при других аутоиммунных заболеваниях.

МЕТОДЫ ДЕТЕКЦИИ СЫВОРОТОЧНЫХ MOG-IgG

Первые попытки выявления MOG-IgG в сыворотке взрослых пациентов выполнялись с помощью метода ELISA, и было получено множество разнородных результатов, которые не дали достоверной ассоциации с какой-либо формой демиелинизации. Предпосылкой к попытке поиска MOG-IgG при атипичной демиелинизации у взрослых явилось то обстоятельство, что у педиатрических пациентов

более чем в 50% случаев ОРЭМ выявлялись MOG-IgG, и метод ELISA в этом случае обладал достаточно высокой специфичностью и чувствительностью. Однако у взрослых пациентов данная методика не дала столь многообещающих результатов. С течением времени не прекращались попытки идентифицировать MOG-IgG у взрослых пациентов с атипичными демиелинизирующими синдромами, отличными от РС. Итак, начиная с 2018 г. на основании множества исследований тестирование на MOG-IgG было рекомендовано выполнять только методом СВА на основе живых или фиксированных клеток с последующей иммунофлуоресцентной микроскопией (СВА-IF) или проточной цитометрией (СВА-FACS). С целью международной стандартизации Reindl et al. в 2020 г. опубликовали результаты исследования воспроизводимости различных методик определения MOG-IgG в 5 международных центрах. При проведении сравнительного анализа данных, полученных с использованием СВА на основе живых клеток во всех исследовательских центрах, было найдено совпадение высокого уровня (96%) для образцов, которые ранее были идентифицированы как достоверно положительные или отрицательные по MOG-IgG. Более низкое совпадение данных отмечено при выполнении СВА-IF с фиксированными клетками (тест-система Euroimmun); оно составило 90%, что обусловлено потерей некоторых конформационных эпитопов MOG при фиксации. Важно, что большинство отрицательных результатов при фиксированном анализе было получено от больных с типичным клиническим фенотипом MOGAD, и при повторном проведении анализа методом СВА на основе живых клеток у них были показаны высокие титры MOG-IgG. Соответственно, необходимо учитывать, что использование коммерческого (фиксированного) метода СВА может привести к ошибкам диагностики в 10% случаев. Метод ELISA не был сопоставим с СВА в случае как положительных, так и отрицательных результатов анализа на MOG-IgG в сыворотке. Впоследствии было установлено, что MOG представляет собой гликопротеин со сложной конформационной структурой и может образовывать различные сплайс-варианты, а с учётом того, что ELISA денатурирует нативную третичную форму белка, ошибки детекции выявляются в большом проценте случаев. Данное обстоятельство ещё раз подчёркивает, что ELISA не может использоваться для обнаружения MOG-IgG у человека [59].

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ MOGAD: ЦИТОКИНЫ И НЕЙРОФИЛАМЕНТЫ

Любое нейровоспаление будет сопровождаться изменением цитокинового профиля. При этом особый интерес, в том числе и при демиелинизирующих синдромах, представляет изменение уровня цитокинов, хемокинов, продуктов распада миелина, глиальных клеток и аксонов в ЦСЖ. При сравнительном исследовании панели цитокинов МВР (как маркер поражения миелина) и GFAP (глиальный кислый белок – маркер поражения астроцитов) при РС, ЗСОНМ и MOGAD продемонстрировали ряд отличий. В ЦСЖ больных с MOGAD и ЗСОНМ в активной стадии были выявлены повышенные концентрации цитокинов, секретируемых Th17 (Т-хелперы 17). В первую очередь изменения коснулись интерлейкинов IL-6 и IL-8, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Кроме того, отмечалась повышенная продукция IFN- γ (интерферон-гамма), TNF- α (фактора некроза опухолей альфа) и IL-10 по сравнению с РС. Также при этих двух нозологических формах отмечалась более высокая концентрация МВР в ЦСЖ. В случаях с ЗСОНМ уровень GFAP по сравнению с MOG и РС был значительно выше и коррелировал с уровнем IL-6 и МВР. Таким образом, цитокины, продуцируемые Th17, могут играть важную роль в патогенезе обоих заболеваний, ассоциированных с выработкой антител против MOG и AQP4. Несмотря на то, что точные механизмы остаются неизвестными, можно предположить, что наивные CD4⁺ Т-клетки, играющие ведущую роль в инициации аутоиммунного процесса, проходят путь дихотомии под воздействием IL-6 и дифференцируются больше в сторону Th17, чем Т-регуляторных клеток, обеспечивающих поддержание иммунологической толерантности. В этом случае происходит гиперпродукция GM-CSF и IL-17A, что обуславливает рекрутинг воспалительных клеток, включая полиморфноядерные клетки (нейтрофилы), в ЦНС. Действительно, при рутинном анализе ЦСЖ при MOGAD и ЗСОНМ достаточно часто определяется умеренный плеоцитоз, что редко наблюдается при РС. Кроме того, IL-6 может стимулировать плазмобласты и В-клетки, способствуя выработке аутоантител. IL-6 повышает проницаемость ГЭБ, облегчая проникновение провоспалительных факторов в ЦНС [60]. Ранее важная роль IL-6 как плейотропного цитокина была доказана в патогенезе синдромов,

ассоциированных с AQP4-IgG [61]. В ходе клинических исследований продемонстрировано, что гуманизированное mAb, ингибирующее сигнальный путь IL-6, значительно снижает риск рецидива у пациентов с ЗСОНМ с положительным тестом на AQP4-IgG [62]. С учётом того, что цитокиновые профили при MOGAD и ЗСОНМ значительно схожи, можно ожидать, что терапевтические мишени могут быть одними и теми же.

В настоящее время доступно количественное определение уровня лёгких цепей нейрофиламентов (NfL), которые являются компонентами нейронального цитоскелета и играют важную роль в росте и поддержании стабильности аксонов. NfL являются биомаркером степени повреждения аксонов при различных неврологических заболеваниях [63]. В частности, уровни NfL в сыворотке повышены у пациентов с РС и коррелируют с клинико-рентгенологической активностью, тяжестью и скоростью прогрессирования инвалидизации [64]. При ЗСОНМ уровень NfL нарастает в периоды обострения заболевания и коррелирует со степенью инвалидизации [65]. При измерении NfL в сыворотке крови больных MOGAD было выявлено, что содержание NfL максимально повышается в дебюте заболевания, с течением времени наблюдается тенденция к снижению концентрации, и в последующем даже при развитии обострений отмечается лишь незначительное повышение уровня NfL. Таким образом, повреждение аксонов при MOGAD в основном обусловлено первой атакой заболевания, что в очередной раз подчёркивает отличие MOGAD от РС и ЗСОНМ и, вероятно, отражает более благоприятный прогноз для пациентов, но в то же время свидетельствует о важности своевременного и надлежащего лечения с самого начала заболевания [66].

МЕХАНИЗМЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИЕЛИНА ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦНС

Регенерация миеллина ЦНС после эпизода демиелинизации в основном опосредована мультипотентной паренхиматозной популяцией стволовых клеток — клеток-предшественников олигодендроцитов (ОРС). В случае появления зоны поражения миеллина ОРС быстро амплифицируются в областях его повреждения, где они впоследствии дают начало новым миелинизирующим олигодендроцитам [67]. ОРС представляют собой высокопролифера-

тивные, подвижные биполярные клетки, экспрессирующие высокие уровни ганглиозидов. Спецификация и дифференцировка ОРС регулируются транскрипционными факторами олигодендроцитов 1 и 2 [68]. ОРС составляют 5–8% всех клеток ЦНС и диффузно распределены во взрослом мозге с наибольшим скоплением в субвентрикулярной зоне, зрительном нерве, моторной коре, мозолистом теле и мозжечке. Указанные зоны являются резервуаром новых олигодендроцитов [69]. Олигодендроциты постоянно пролиферируют в здоровом мозге для поддержания своей клеточной плотности, но значительно медленнее, чем это происходит в детском возрасте или при повреждении [70]. Предполагается, что образование новых миелинизирующих олигодендроцитов является важным механизмом нейропластичности, что обусловлено их участием в регуляции гомеостаза ЦНС посредством влияния на глутаматергическую нейротрансмиссию. ОРС являются единственными глиальными клетками, которые имеют синаптические связи с нейронами. Синаптическая активность влияет на пролиферацию ОРС и их дифференцировку в зрелые олигодендроциты, которые дают начало образованию нового миеллина. ОРС активируются глутаматом, получаемым от нейронов, посредством экспрессии глутаматергических рецепторов (AMPA). Однако при дифференцировке ОРС в зрелые олигодендроциты плотность поверхностной экспрессии AMPA-рецепторов значительно снижается. Таким образом, кратковременная передача сигналов, опосредованная рецептором AMPA, важна для индукции дифференцировки ОРС и начала активной миелинизации аксонов [71]. Кроме того, вновь образованные олигодендроциты принимают важное участие в формировании и преобразовании глиальных рубцов [72]. После повреждения миеллина зрелые ОРС дифференцируются в олигодендроциты, способные к ремиелинизации аксонов и восстановлению почти нормальной нервной проводимости [73]. Подобно другим регенеративным реакциям, ремиелинизация наиболее эффективно протекает на ранних активных стадиях развития очагов демиелинизации, которые характеризуются обилием T- и B-лимфоцитов и макрофагов, содержащих продукты распада миеллина, и в которых часто выявляются ОРС, участвующие в формировании новых миелиновых оболочек; их плотность в этих зонах сопоставима с плотностью, обнаруживаемой в окружающем белом веществе. Напротив, в участках хронического воспаления зрелые миелинизирующие олиго-

дендроциты встречаются чрезвычайно редко, что, как предполагается, обусловлено блоком дифференцировки и остановкой развития ОРС на стадии преолигодендроцита [74]. Причины, по которым ОРС не могут пройти курс полной дифференцировки в зрелые олигодендроциты, вероятно, связаны с внутренними изменениями в популяции ОРС или специфическим изменением очагов при хронизации воспаления. Так, например, при прогрессирующих формах РС экспериментальное истощение иммунных клеток в очагах демиелинизации отрицательно влияет на процессы ремиелинизации по причине того, что сигналы, поступающие от этих клеток, являются движущей силой, стимулирующей активацию, рекрутинг и регуляцию дифференцировки ОРС [75]. В основном состояние неполной ремиелинизации и частичный глиоз очага демиелинизации наблюдаются при РС. Данное обстоятельство обусловлено тем, что при РС очаги демиелинизации претерпевают ряд изменений с течением времени. Первые изменения происходят, когда повышается проницаемость ГЭБ, внутрь ЦНС устремляются иммунные клетки, и воспалительный инфильтрат распределяется периваскулярно. В дальнейшем в очаг повреждения начинают поступать миелинизирующие олигодендроциты, которые инициируют восстановление миелина. В связи с уменьшением активации глиальных клеток и выработки медиаторов воспаления наблюдается восстановление экспрессии белков плотных контактов, а снижение экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах препятствует проникновению активированных лимфоцитов в ЦНС. По мере угасания воспаления и восстановления целостности ГЭБ оставшиеся иммунные клетки перемещаются к периферии очага, где способствуют медленному расширению его краевой зоны и постепенному увеличению его размера. В этот период процессы глиоза начинают преобладать, в очаге можно наблюдать гипертрофированные астроциты, единичные миелинизирующие олигодендроциты, участки распада миелина и аксонопатию. Соответственно, аксоны, расположенные в подобных очагах, практически полностью лишены возможности ремиелинизации. Итак, по сути, в этой стадии демиелинизации формируется глиальный рубец, который можно визуализировать при МРТ. Такие очаги получили название «чёрных дыр», гипоинтенсивных на T1-взвешенных изображениях МРТ. Подобные очаги наблюдаются в основном на поздних прогрессирующих стадиях РС. Существует определённая корреляция между

количеством «чёрных дыр», нарастанием степени глобальной атрофии головного мозга и степенью инвалидизации [76]. Однако при ЗСОНМ и MOGAD редко происходит образование «чёрных дыр» вследствие отсутствия при этих заболеваниях хронического тлеющего нейровоспаления. Клинические проявления и последующее полное или неполное восстановление неврологических функций связано с тяжестью аутоиммунного демиелинизирующего процесса только в период обострения. При синдромах, ассоциированных с IgG-AQP4, в преобладающем числе случаев развивается вторичная тяжёлая демиелинизация, обусловленная структурной несостоятельностью ГЭБ и продукцией патогенных IgG-AQP4. При ЗСОНМ часто может встречаться кистозная трансформация участков демиелинизации в спинном мозге на месте бывших острых очагов, что, безусловно, приводит к тяжёлым неврологическим симптомам, которые даже в момент первой атаки заболевания могут привести к значимой инвалидизации [77]. В свою очередь, при MOGAD формирование «чёрных дыр» и кистозноподобных изменений в местах демиелинизации выявляется крайне редко и может сопровождать только тяжёлые ОРЭМ-подобные фенотипы с очень крупными очагами поражения миелина. В этом случае в центре очага, где долго персистирует воспаление, может сформироваться картина кистозной трансформации либо произойти появление гипоинтенсивного участка в T1-режиме при МРТ [78]. В большинстве случаев при MOGAD наблюдается практически полное исчезновение очагов или существенное уменьшение их размеров, что говорит в первую очередь о состоятельной ремиелинизации и, видимо, более лёгкой степени поражения миелина в целом. Наиболее часто у пациентов происходит полный регресс симптомов после лечения глюкокортикостероидами. Однако, несмотря на хорошее восстановление и достаточно благоприятный прогноз заболевания, более чем в 50–70 % случаев MOGAD имеет рецидивирующее течение, особенно у взрослых, что требует назначения терапии, предотвращающей обострения, в противном случае повторяющиеся обострения могут привести к крайне негативным последствиям в виде слепоты или двигательных нарушений [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие новых антител значительно улучшило наши представления о патогенезе

воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС и позволило выделить новые нозологические единицы. MOGAD являются первыми демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, для которых точно идентифицирован антиген и доказано, что антитела, вырабатываемые к MOG, являются патогенными. Трудности выявления MOG-IgG побудили исследователей к получению новых знаний о молекулярных и биохимических аспектах заболевания, что позволило более подробно изучить структуру MOG, частично выяснить механизмы взаимодействия MOG с антителами и показать сложность альтернативного сплайсинга гена *MOG*. Полученные на сегодняшний день данные должны лечь в основу улучшения диагностики заболевания. Несмотря на то, что MOGAD имеют более благоприятный прогноз по сравнению с другими демиелинизирующими заболеваниями, достаточно часто эти забо-

левания протекают с рецидивами. Кроме того, встречаются тяжёлые случаи MOGAD, в том числе и у детей, что требует неотложной терапии. Таким образом, целесообразно дальнейшее изучение различных аспектов заболевания для уточнения терапевтических мишеней и проведения многоцентровых рандомизированных исследований лекарственных препаратов, способных влиять на частоту обострений MOGAD.

Вклад авторов. Д.Д. Елисеева – написание статьи; М.Н. Захарова – редактирование текста статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Emery, B. (2010) Regulation of oligodendrocyte differentiation and myelination, *Science*, **330**, 779-782, doi: 10.1126/science.1190927.
- Saikali, P., Cayrol, R., and Vincent, T. (2009) Anti-aquaporin-4 auto-antibodies orchestrate the pathogenesis in neuromyelitis optica, *Autoimmun. Rev.*, **9**, 132-135, doi: 10.1016/j.autrev.2009.04.004.
- Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C. G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R. C., Gelfand, J. M., Geschwind, M., Glaser, C. A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S. R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., Rosenfeld, M. R., Rostásy, K., Saiz, A., Venkatesan, A., Vincent, A., Wandinger, K. P., Waters, P., and Dalmau, J. (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis, *Lancet Neurol.*, **15**, 391-404, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- Yamout, B. I., and Alroughani, R. (2018) Multiple sclerosis, *Semin. Neurol.*, **38**, 212-225, doi: 10.1055/s-0038-1649502.
- Giovannoni, G., Popescu, V., Wuerfel, J., Hellwig, K., Iacobaeus, E., Jensen, M. B., García-Domínguez, J. M., Sousa, L., De Rossi, N., Hupperts, R., Fenu, G., Bodini, B., Kuusisto, H. M., Stankoff, B., Lycke, J., Airas, L., Granziera, C., and Scalfari, A. (2022) Smouldering multiple sclerosis: the “real MS”, *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, **25**, 17562864211066751, doi: 10.1177/17562864211066751.
- McGinley, M. P., Goldschmidt, C. H., and Rae-Grant, A. D. (2021) Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review, *JAMA*, **23**, 765-779, doi: 10.1001/jama.2020.26858.
- Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Fujihara, K., Nakashima, I., and Weinshenker, B. G. (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis, *Lancet*, **364**, 2106-2112, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
- Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Verkman, A. S., and Hinson, S. R. (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel, *J. Exp. Med.*, **202**, 473-477, doi: 10.1084/jem.20050304.
- Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., et al. (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, *Neurology*, **85**, 177-189, doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- Jarius, S., and Wildemann, B. (2010) AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance, *Nat. Rev. Neurol.*, **6**, 383-392, doi: 10.1038/nrneurol.2010.72.
- Jarius, S., Metz, I., Konig, F. B., Ruprecht, K., Reindl, M., Paul, F., Bruck, W., and Wildemann, B. (2016) Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glial and anti-neuronal autoantibodies in “pattern II multiple sclerosis” and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case, *Multiple Sclerosis*, **22**, 1541-1549, doi: 10.1177/1352458515622986.
- Misu, T., Höftberger, R., Fujihara, K., Wimmer, I., Takai, Y., Nishiyama, S., Nakashima, I., Konno, H., Bradl, M., Garzuly, F., Itoyama, Y., Aoki, M., and Lassmann, H. (2013) Presence of six different lesion

- types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica, *Acta Neuropathol.*, **125**, 815-827, doi: 10.1007/s00401-013-1116-7.
13. Kaneko, K., Sato, D. K., Nakashima, I., Nishiyama, S., Tanaka, S., Marignier, R., Hyun, J. W., Oliveira, L. M., Reindl, M., Seifert-Held, T., Sepulveda, M., Siritho, S., Waters, P. J., Kurosawa, K., Akaishi, T., Kuroda, H., Misu, T., Prayoonwivat, N., Berger, T., Saiz, A., and Aoki, M. (2016) Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **87**, 1257-1259, doi: 10.1136/jnnp-2015-312676.
 14. Takai, Y., Misu, T., Kaneko, K., Chihara, N., Narikawa, K., Tsuchida, S., Nishida, H., Komori, T., Seki, M., Komatsu, T., Nakamagoe, K., Ikeda, T., Yoshida, M., Takahashi, T., Ono, H., Nishiyama, S., Kuroda, H., Nakashima, I., Suzuki, H., Bradl, M., et al. (2020) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study, *Brain*, **143**, 1431-1446, doi: 10.1093/brain/awaa102.
 15. Jarius, S., Paul, F., Aktas, O., Asgari, N., Dale, R. C., de Seze, J., Franciotta, D., Fujihara, K., Jacob, A., Kim, H. J., Kleiter, I., Kümpfel, T., Levy, M., Palace, J., Ruprecht, K., Saiz, A., Trebst, C., Weinschenker, B. G., and Wildemann, B. (2018) MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing, *J. Neuroinflamm.*, **15**, 134, doi: 10.1186/s12974-018-1144-2.
 16. Banwell, B., Bennett, J. L., Marignier, R., Kim, H. J., Brilot, F., Flanagan, E. P., Ramanathan, S., Waters, P., Tenenbaum, S., Graves, J. S., Chitnis, T., Brandt, A. U., Hemingway, C., Neuteboom, R., Pandit, L., Reindl, M., Saiz, A., Sato, D. K., Rostasy, K., Paul, F., and Palace, J. (2023) Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria, *Lancet Neurol.*, **22**, 268-282, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8.
 17. Baumann, N., and Pham-Dinh, D. (2001) Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system, *Physiol. Rev.*, **81**, 871-927, doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.871.
 18. Quarles, R. H. (2002) Myelin sheaths: glycoproteins involved in their formation, maintenance and degeneration, *Cell. Mol. Life Sci.*, **59**, 1851-1871, doi: 10.1007/pl00012510.
 19. Lebar, R., Boutry, J. M., Vincent, C., Robineaux, R., and Voisin, G. A. (1976) Studies on autoimmune encephalomyelitis in the guinea pig. II. An in vitro investigation on the nature, properties, and specificity of the serum-demyelinating factor, *J. Immunol.*, **116**, 1439-1446.
 20. Von Büdingen, H. C., Hauser, S. L., Fuhrmann, A., Nabavi, C. B., Lee, J. I., and Genain, C. P. (2002) Molecular characterization of antibody specificities against myelin/oligodendrocyte glycoprotein in autoimmune demyelination, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 8207-8212, doi: 10.1073/pnas.122092499.
 21. Campagnoni, A. T., and Skoff, R. P. (2001) The pathobiology of myelin mutants reveal novel biological functions of the MBP and PLP genes, *Brain Pathol.*, **11**, 74-91, doi: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00383.x.
 22. Slavin, A. J., Johns, T. G., Orian, J. M., and Bernard, C. C. (1997) Regulation of myelin oligodendrocyte glycoprotein in different species throughout development, *Dev. Neurosci.*, **19**, 69-78, doi: 10.1159/000111187.
 23. Kroepfl, J. F., Viise, L. R., Charron, A. J., Lington, C., and Gardinier, M. V. (1996) Investigation of myelin/oligodendrocyte glycoprotein membrane topology, *J. Neurochem.*, **67**, 2219-2222, doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67052219.x.
 24. Bettadapura, J., Menon, K. K., Moritz, S., Liu, J., and Bernard, C. C. (1998) Expression, purification, and encephalitogenicity of recombinant human myelin oligodendrocyte glycoprotein, *J. Neurochem.*, **70**, 1593-1599, doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.70041593.x.
 25. Koukoulitsa, C., Chontzopoulou, E., Kiriakidi, S., Tzakos, A. G., and Mavromoustakos, T. (2020) A journey to the conformational analysis of T-cell epitope peptides involved in multiple sclerosis, *Brain Sci.*, **10**, 356, doi: 10.3390/brainsci10060356.
 26. Breithaupt, C., Schäfer, B., Pellkofer, H., Huber, R., Lington, C., and Jacob, U. (2008) Demyelinating myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific auto-antibody response is focused on one dominant conformational epitope region in rodents, *J. Immunol.*, **181**, 1255-1263, doi: 10.4049/jimmunol.181.2.1255.
 27. Bittner, S., Afzali, A. M., Wiendl, H., and Meuth, S. G. (2014) Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG35-55) induced experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in C57BL/6 mice, *J. Vis. Exp.*, **86**, 51275, doi: 10.3791/51275.
 28. Peschl, P., Schanda, K., Zeka, B., Given, K., Böhm, D., Ruprecht, K., Saiz, A., Lutterotti, A., Rostásy, K., Höftberger, R., Berger, T., Macklin, W., Lassmann, H., Bradl, M., Bennett, J. L., and Reindl, M. (2017) Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination, *J. Neuroinflamm.*, **14**, 208, doi: 10.1186/s12974-017-0984-5.
 29. Mayer, M. C., Breithaupt, C., Reindl, M., Schanda, K., Rostásy, K., Berger, T., Dale, R. C., Brilot, F., Olsson, T., Jenne, D., Pröbstel, A. K., Dornmair, K., Wekerle, H., Hohlfeld, R., Banwell, B., Bar-Or, A., and Meinl, E. (2013) Distinction and temporal stability of conformational epitopes on myelin oligodendrocyte glycoprotein recognized by patients with different inflammatory central nervous system diseases, *J. Immunol.*, **191**, 3594-3604, doi: 10.4049/jimmunol.1301296.
 30. Mayer, M. C., and Meinl, E. (2012) Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG

- and more, *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, **5**, 147-159, doi: 10.1177/1756285611433772.
31. Ramya, L. (2020) Role of N-glycan in the structural changes of myelin oligodendrocyte glycoprotein and its complex with an antibody, *J. Biomol. Struct. Dynamics*, **38**, 1649-1658, doi: 10.1080/07391102.2019.1614999.
 32. Marti Fernandez, I., Macrini, C., Krumbholz, M., Hensbergen, P. J., Hipgrave Ederveen, A. L., Winklmeier, S., Vural, A., Kurne, A., Jenne, D., Kamp, F., Gerdes, L. A., Hohlfeld, R., Wuhrer, M., Kümpfel, T., and Meinl, E. (2019) The glycosylation site of myelin oligodendrocyte glycoprotein affects autoantibody recognition in a large proportion of patients, *Front. Immunol.*, **10**, 1189, doi: 10.3389/fimmu.2019.01189.
 33. Ambrosius, W., Michalak, S., Kozubski, W., and Kalinowska, A. (2020) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 100, doi: 10.3390/ijms22010100.
 34. Barkovich, A. J. (2000) Concepts of myelin and myelination in neuroradiology, *Am. J. Neuroradiol.*, **21**, 1099-1109.
 35. Dale, R. C., Tantsis, E. M., Merheb, V., Kumaran, R. Y., Sinmaz, N., Pathmanandavel, K., Ramanathan, S., Booth, D. R., Wienholt, L. A., Prelog, K., Clark, D. R., Guillemin, G. J., Lim, C. K., Mathey, E. K., and Brillot, F. (2014) Antibodies to MOG have a demyelination phenotype and affect oligodendrocyte cytoskeleton, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **1**, e12, doi: 10.1212/NXI.0000000000000012.
 36. Johns, T. G., and Bernard, C. C. (1999) The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein, *J. Neurochem.*, **72**, 1-9, doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0720001.x.
 37. Morise, J., Takematsu, H., and Oka, S. (2017) The role of human natural killer-1 (HNK-1) carbohydrate in neuronal plasticity and disease, *Biochim. Biophys. Acta*, **1861**, 2455-2461, doi: 10.1016/j.bbagen.2017.06.025.
 38. Pham-Dinh, D., Mattei, M. G., Nussbaum, J. L., Roussel, G., Pontarotti, P., Roeckel, N., Mather, I. H., Artzt, K., Lindahl, K. F., and Dautigny, A. (1993) Myelin/oligodendrocyte glycoprotein is a member of a subset of the immunoglobulin superfamily encoded within the major histocompatibility complex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 7990-7994, doi: 10.1073/pnas.90.17.7990.
 39. Delarasse, C., Della Gaspera, B., Lu, C. W., Lachapelle, F., Gelot, A., Rodriguez, D., Dautigny, A., Genain, C., and Pham-Dinh, D. (2006) Complex alternative splicing of the myelin oligodendrocyte glycoprotein gene is unique to human and non-human primates, *J. Neurochem.*, **98**, 1707-1717, doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04053.
 40. Spadaro, M., Winklmeier, S., Beltrán, E., Macrini, C., Höftberger, R., Schuh, E., Thaler, F. S., Gerdes, L. A., Laurent, S., Gerhards, R., Brändle, S., Dornmair, K., Breithaupt, C., Krumbholz, M., Moser, M., Krishnamoorthy, G., Kamp, F., Jenne, D., Hohlfeld, R., Kümpfel, T., and Meinl, E. (2018) Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein, *Ann. Neurol.*, **84**, 315-328, doi: 10.1002/ana.25291.
 41. Reindl, M., and Waters, P. (2019) Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease, *Nat. Rev. Neurol.*, **15**, 89-102, doi: 10.1038/s41582-018-0112-x.
 42. Kwon, Y. N., Kim, B., Kim, J. S., Mo, H., Choi, K., Oh, S. I., Kim, J. E., Nam, T. S., Sohn, E. H., Heo, S. H., Kim, S. B., Park, K. C., Yoon, S. S., Oh, J., Baek, S. H., Kim, B. J., Park, K. S., Sung, J. J., Jung, J. H., Kim, S. J., and Kim, S. M. (2021) Myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G in the CSF: clinical implication of testing and association with disability, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **9**, e1095, doi: 10.1212/NXI.0000000000001095.
 43. Pujol, J., Soriano-Mas, C., Ortiz, H., Sebastián-Gallés, N., Losilla, J. M., and Deus, J. (2006) Myelination of language-related areas in the developing brain, *Neurology*, **66**, 339-343, doi: 10.1212/01.wnl.0000201049.66073.8d.
 44. Mathisen, P. M., Kawczak, J. A., Yu, M., Johnson, J. M., and Tuohy, V. K. (2001) Differential DM20 mRNA expression distinguishes two distinct patterns of spontaneous recovery from murine autoimmune encephalomyelitis, *J. Neurosci. Res.*, **64**, 542-551, doi: 10.1002/jnr.1106.
 45. Allamargot, C., and Gardinier, M. V. (2007) Alternative isoforms of myelin/oligodendrocyte glycoprotein with variable cytoplasmic domains are expressed in human brain, *J. Neurochem.*, **101**, 298-312, doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04296.x.
 46. Schanda, K., Peschl, P., Lerch, M., Seebacher, B., Mindorf, S., Ritter, N., Probst, M., Hegen, H., Di Pauli, F., Wendel, E. M., Lechner, C., Baumann, M., Mariotto, S., Ferrari, S., Saiz, A., Farrell, M., Leite, M., Irani, S. R., Palace, J., Lutterotti, A., and Reindl, M. (2021) Differential binding of autoantibodies to MOG isoforms in inflammatory demyelinating diseases, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **8**, e1027, doi: 10.1212/NXI.0000000000001027.
 47. Eichinger, A., Neumaier, I., and Skerra, A. (2021) The extracellular region of bovine milk butyrophilin exhibits closer structural similarity to human myelin oligodendrocyte glycoprotein than to immunological BTN family receptors, *Biol. Chem.*, **402**, 1187-1202, doi: 10.1515/hsz-2021-0122.
 48. Jurynczyk, M., Messina, S., Woodhall, M. R., Raza, N., Everett, R., Roca-Fernandez, A., Tackley, G., Hamid, S., Sheard, A., Reynolds, G., Chandratte, S., Hemingway, C., Jacob, A., Vincent, A., Leite, M. I., Waters, P., and Palace, J. (2017) Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study, *Brain*, **140**, 3128-3138, doi: 10.1093/brain/awx276.

49. Marignier, R., Hacoen, Y., Cobo-Calvo, A., Pröbstel, A. K., Aktas, O., Alexopoulos, H., Amato, M. P., Asgari, N., Banwell, B., Bennett, J., Brilot, F., Capobianco, M., Chitnis, T., Ciccarelli, O., Deiva, K., De Sèze, J., Fujihara, K., Jacob, A., Kim, H. J., Kleiter, I., et al. (2021) Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, *Lancet Neurol.*, **20**, 762-772, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00218-0.
50. Bournazos, S., Wang, T. T., Dahan, R., Maamary, J., and Ravetch, J. V. (2017) Signaling by antibodies: recent progress, *Ann. Rev. Immunol.*, **35**, 285-311, doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052433.
51. Wang, T. T., and Ravetch, J. V. (2019) Functional diversification of IgGs through Fc glycosylation, *J. Clin. Invest.*, **129**, 3492-3498, doi: 10.1172/JCI130029.
52. Spatola, M., Chuquisana, O., Jung, W., Lopez, J. A., Wendel, E. M., Ramanathan, S., Keller, C. W., Hahn, T., Meinel, E., Reindl, M., Dale, R. C., Wiendl, H., Lauffenburger, D. A., Rostásy, K., Brilot, F., Alter, G., and Lünemann, J. D. (2023) Humoral signatures of MOG-antibody-associated disease track with age and disease activity, *Cell Rep. Med.*, **4**, 100913, doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100913.
53. Shields, R. L., Lai, J., Keck, R., O'Connell, L. Y., Hong, K., Meng, Y. G., Weikert, S. H., and Presta, L. G. (2002) Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fcγ3R and antibody-dependent cellular toxicity, *J. Biol. Chem.*, **277**, 26733-26740, doi: 10.1074/jbc.M202069200.
54. Gudelj, I., Lauc, G., and Pezer, M. (2018) Immunoglobulin G glycosylation in aging and diseases, *Cell. Immunol.*, **333**, 65-79, doi: 10.1016/j.cellimm.2018.07.009.
55. Mony, J. T., Khoroshii, R., and Owens, T. (2014) MOG extracellular domain (p1-125) triggers elevated frequency of CXCR3⁺ CD4⁺ Th1 cells in the CNS of mice and induces greater incidence of severe EAE, *Multiple Sclerosis*, **20**, 1312-1321, doi: 10.1177/1352458514524086.
56. Oliveira, L. M., Apóstolos-Pereira, S. L., Pitombeira, M. S., Bruel Torretta, P. H., Callegaro, D., and Sato, D. K. (2019) Persistent MOG-IgG positivity is a predictor of recurrence in MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis, *Multiple Sclerosis*, **25**, 1907-1914, doi: 10.1177/1352458518811597.
57. Quast, I., Keller, C. W., Maurer, M. A., Giddens, J. P., Tackenberg, B., Wang, L. X., Münz, C., Nimmerjahn, F., Dalakas, M. C., and Lünemann, J. D. (2015) Sialylation of IgG Fc domain impairs complement-dependent cytotoxicity, *J. Clin. Invest.*, **125**, 4160-4170, doi: 10.1172/JCI182695.
58. Seeling, M., Brückner, C., and Nimmerjahn, F. (2017) Differential antibody glycosylation in autoimmunity: sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat. Rev. Rheumatol.*, **13**, 621-630, doi: 10.1038/nrrheum.2017.146.
59. Reindl, M., Schanda, K., Woodhall, M., Tea, F., Ramanathan, S., Sagen, J., Fryer, J. P., Mills, J., Teegen, B., Mindorf, S., Ritter, N., Krummrei, U., Stöcker, W., Eggert, J., Flanagan, E. P., Ramberger, M., Hegen, H., Rostasy, K., Berger, T., Leite, M. I., and Waters, P. (2020) International multicenter examination of MOG antibody assays, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **7**, e674, doi: 10.1212/NXI.0000000000000674.
60. Kaneko, K., Sato, D. K., Nakashima, I., Ogawa, R., Akaishi, T., Takai, Y., Nishiyama, S., Takahashi, T., Misu, T., Kuroda, H., Tanaka, S., Nomura, K., Hashimoto, Y., Callegaro, D., Steinman, L., Fujihara, K., and Aoki, M. (2018) CSF cytokine profile in MOG-IgG⁺ neurological disease is similar to AQP4-IgG⁺ NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **89**, 927-936, doi: 10.1136/jnnp-2018-317969.
61. Fujihara, K., Bennett, J. L., de Seze, J., Hara-mura, M., Kleiter, I., Weinshenker, B. G., Kang, D., Mughal, T., and Yamamura, T. (2020) Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **7**, e841, doi: 10.1212/NXI.0000000000000841.
62. Traboulsee, A., Greenberg, B. M., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., Gianella-Borradori, A., Garren, H., and Weinshenker, B. G. (2020) Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet Neurol.*, **19**, 402-412, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8.
63. Khalil, M., Teunissen, C. E., Otto, M., Piehl, F., Sormani, M. P., Gattringer, T., Barro, C., Kappos, L., Comabella, M., Fazekas, F., Petzold, A., Blennow, K., Zetterberg, H., and Kuhle, J. (2018) Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders, *Nat. Rev. Neurol.*, **14**, 577-589, doi: 10.1038/s41582-018-0058-z.
64. Bozzetti, S., Ferrari, S., Gajofatto, A., and Mariotto, S. (2021) Neurofilament light chain in demyelinating conditions of the central nervous system: a promising biomarker, *Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **8**, 1-13, doi: 10.20517/2347-8659.2020.26.
65. Watanabe, M., Nakamura, Y., Michalak, Z., Isobe, N., Barro, C., Leppert, D., Matsushita, T., Hayashi, F., Yamasaki, R., Kuhle, J., and Kira, J. I. (2019) Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD, *Neurology*, **93**, e1299-e1311, doi: 10.1212/WNL.00000000000008160.
66. Mariotto, S., Gastaldi, M., Grazian, L., Mancinelli, C., Capra, R., Marignier, R., Alberti, D., Zanzoni, S., Schanda, K., Franciotta, D., Calabria, F., Monaco, S., Reindl, M., Ferrari, S., and Gajofatto, A. (2021) NfL levels predominantly increase at disease onset in MOG-Abs-associated disorders, *Multiple*

- Scleros. Related Disord.*, **50**, 102833, doi: 10.1016/j.msard.2021.102833.
67. Franklin, R. J., and Goldman, S. A. (2015) Glia disease and repair-remyelination, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **7**, a020594, doi: 10.1101/cshperspect.a020594.
 68. Mitew, S., Hay, C. M., Peckham, H., Xiao, J., Koenning, M., Emery, B. (2014) Mechanisms regulating the development of oligodendrocytes and central nervous system myelin, *Neuroscience*, **276**, 29-47, doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.029.
 69. Clarke, L. E., Young, K. M., Hamilton, N. B., Li, H., Richardson, W. D., and Attwell, D. (2012) Properties and fate of oligodendrocyte progenitor cells in the corpus callosum, motor cortex, and piriform cortex of the mouse, *J. Neurosci.*, **32**, 8173-8185, doi: 10.1523/jneurosci.0928-12.2012.
 70. McTigue, D. M., Wei, P., and Stokes, B. T. (2001) Proliferation of NG2-positive cells and altered oligodendrocyte numbers in the contused rat spinal cord, *J. Neurosci.*, **21**, 3392-3400, doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-10-03392.2001.
 71. Birey, F., Kloc, M., Chavali, M., Hussein, I., Wilson, M., Christoffel, D. J., Chen, T., Frohman, M. A., Robinson, J. K., Russo, S. J., Maffei, A., and Aguirre, A. (2015) Genetic and stress-induced loss of NG2 glia triggers emergence of depressive-like behaviors through reduced secretion of FGF2, *Neuron*, **88**, 941-956, doi: 10.1016/j.neuron.2015.10.046.
 72. Hughes, E. G., Kang, S. H., Fukaya, M., and Bergles, D. E. (2013) Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain, *Nat. Neurosci.*, **16**, 668-676, doi: 10.1038/nn.3390.
 73. Zawadzka, M., Rivers, L. E., Fancy, S. P., Zhao, C., Tripathi, R., Jamen, F., Young, K., Goncharevich, A., Pohl, H., Rizzi, M., Rowitch, D. H., Kessaris, N., Suter, U., Richardson, W. D., and Franklin, R. J. (2010) CNS-resident glial progenitor/stem cells produce Schwann cells as well as oligodendrocytes during repair of CNS demyelination, *Cell Stem Cell*, **6**, 578-590, doi: 10.1016/j.stem.2010.04.002.
 74. Kuhlmann, T., Miron, V., Cui, Q., Wegner, C., Antel, J., and Brück, W. (2008) Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis, *Brain*, **131**, 1749-1758, doi: 10.1093/brain/awn096.
 75. Foote, A. K., and Blakemore, W. F. (2005) Inflammation stimulates remyelination in areas of chronic demyelination, *Brain*, **128**, 528-539, doi: 10.1093/brain/awh417.
 76. Kuhlmann, T., Ludwin, S., Prat, A., Antel, J., Brück, W., and Lassmann, H. (2017) An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions, *Acta Neuropathol.*, **133**, 13-24, doi: 10.1007/s00401-016-1653-y.
 77. Kawachi, I., and Lassmann, H. (2017) Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **88**, 137-145, doi: 10.1136/jnnp-2016-313300.
 78. Denève, M., Biotti, D., Patsoura, S., Ferrier, M., Meluchova, Z., Mahieu, L., Heran, F., Vignal, C., Deschamps, R., Gout, O., Champfleury, N. M., Ayrignac, X., Dallièrre, C. C., Labauge, P., Dulau, C., Tourdias, T., Dumas, H., Cognard, C., Brassat, D., and Bonneville, F. (2019) MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults, *J. Neuroradiol.*, **46**, 312-318, doi: 10.1016/j.neurad.2019.06.001.
 79. Ramanathan, S., Mohammad, S., Tantsis, E., Nguyen, T. K., Merheb, V., Fung, V. S. C., White, O. B., Broadley, S., Lechner-Scott, J., Vucic, S., Henderson, A. P. D., Barnett, M. H., Reddel, S. W., Brilot, F., Dale, R. C., and Australasian and New Zealand MOG Study Group (2018) Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **89**, 127-137, doi: 10.1136/jnnp-2017-316880.

MYELIN OLYGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN – AUTOANTIGEN IN INFLAMMATORY DEMYELINATING DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Review

D. D. Eliseeva* and M. N. Zakharova

Research Center of Neurology, 125367 Moscow, Russia; e-mail: ddeliseeva@gmail.com

Demyelinating diseases of the CNS are a result of an autoimmune attack to the myelin sheaths surrounding axons. Their structural proteins become antigenic and as a result, myelin lesions appear. The identification of specific antibodies directed against the components of myelin, using highly specialized methods of

laboratory diagnostics, can significantly improve diagnostic approaches. Currently, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) consists of demyelinating syndromes with an identified antigen. The pathogenic role of human MOG-IgG has been demonstrated, which makes it possible to isolate this disease into a separate nosological form. However, for the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene, alternative splicing can produce various isoforms, which hinders antigen detection even for the most advanced techniques of immunofluorescence analysis. On the other hand, MOG conformational changes provide the structural integrity of other myelin proteins and maintain immune autotolerance mechanisms that are unique to humans.

Keywords: demyelinating diseases, myelin oligodendrocyte glycoprotein, antibodies, alternative splicing