

УДК 577.24

ХЕМОКИН CCL2 И ЕГО РЕЦЕПТОР CCR2 В РЕГУЛЯЦИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И РАЗВИТИИ ВОЗРАСТНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

© 2022 г. Б. И. Кузник^{1, 2}, Н. И. Чалисова^{3, 4, *}, Е. С. Гусева²

¹Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

²Инновационная клиника “Академия здоровья”, Чита, Россия

³Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Поступила в редакцию 30.10.2021 г.

После доработки 10.11.2021 г.

Принята к публикации 10.11.2021 г.

Представлены данные об особой группе белков-цитокинов, получивших наименование хемокинов, основной и важнейшей функцией которых является стимуляция миграции лейкоцитов и других клеток, благодаря чему они участвуют во всех защитных, а также деструктивных иммунных и воспалительных реакциях. Хемокины осуществляют гаптотаксис, хемокинез, гаптокинез, адгезию, гематопоез и ангиогенез. Одновременно хемокины высвобождают факторы роста и цитокины и облегчают процессы регенерации поврежденных тканей. Один из важнейших представителей этой группы – хемокин CCL2, способный регулировать инфильтрацию и миграцию различных клеток, играющих существенную роль в неспецифическом и адаптивном иммунитете, в процессах воспаления и регенерации тканей, а также в деятельности ЦНС. Основной рецептор для CCL2 – CCR2, широко экспрессируемый различными клетками и тканями. По мере старения человека содержание CCL2 повышается, что коррелирует с развитием тяжелых когнитивных нарушений и с тяжестью болезней, возникающих наиболее часто в пожилом и старческом возрасте. Установлено, что суперэкспрессия CCL2 в ЦНС способствует увеличению патогенных видов тау-белка и связана с глиальными нейровоспалительными изменениями. CCL2 и CCR2 участвуют в изменении метаболизма бета-амилоида (Aβ), лежащем в основе болезни Альцгеймера. Повышенная экспрессия CCL2 в различных зонах ЦНС выявлена при болезни Паркинсона, депрессии, инсультах и травматических повреждениях головного мозга, что коррелирует с проявлениями когнитивных нарушений. Значительную роль играет ось CCL2/CCR2 в патогенезе поражений сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 1-го и 2-го типов, в онкогенезе, в осложнениях, сопутствующих атеросклерозу, включая ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, тяжелую сердечную недостаточность. Значимое увеличение уровня CCL2 и экспрессии CCR2 непосредственно в опухолевых клетках обнаружено при раке различных органов. Таким образом, CCL2 и CCR2 играют существенную роль в развитии возрастных болезней.

Ключевые слова: хемокины, CCL2, CCR2, когнитивные функции, сердечно-сосудистая система, диабет 1-го и 2-го типов, онкологические заболевания

DOI: 10.31857/S0042132422020041

ВВЕДЕНИЕ

Прошло уже десять лет с тех пор, как в журнале “Nature” была опубликована статья (Villeda et al., 2011), выполненная сотрудниками Школы медицины Стэнфордского университета (Stanford University School of Medicine), в которой сообщалось, что в крови старых мышей находится комплекс биологически активных соединений, индуцирующих у молодых животных апоптоз нейронов головного мозга. Применяв метод гетерохронического парабиоза и таким образом создав общее кровообращение у старых и молодых мышей, ав-

торы работы обнаружили в зубчатой извилине головного мозга молодых животных значительное снижение числа пролиферирующих нейронов. Введение молодым мышам плазмы старых животных привело к таким же негативным изменениям в зубчатой извилине, как и при гетерохроническом парабиозе. Молодые мыши, получившие инъекции плазмы от старых, хуже решали пространственно-навигационные задачи, что является признаком нарушения функций гиппокампа. У них также существенно были повреждены когнитивные функции.

Для выявления в крови специфических факторов, связанных со старением и клеточной гибелью нейронов, авторы проанализировали 66 различных сигнальных белков иммунной системы, обнаруженных в крови спаренных мышей. Уровень шести из них (CCL2, CCL11, CCL12, CCL19, гаптоглобина и β 2-микроглобулина) был повышен как у старых, так и у молодых мышей, имевших общее кровообращение (Villeda et al., 2011).

Обращает на себя внимание, что из шести “старящих” белков четыре принадлежат к хемокинам. Наиболее изученным из них оказался белок CCL11, так как его концентрация у мышей парабионтов была наиболее высокой. В исследованиях на людях установлено, что по мере старения концентрация CCL11 в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) повышается (Villeda et al., 2011; Bitto, Kaeberlein, 2014; Castellano et al., 2015). Многочисленными исследованиями показано, что у людей и животных существуют тесные взаимосвязи между содержанием в крови CCL11, нарушением когнитивных функций и дегенеративными расстройствами ЦНС (Кузник и др., 2017; Khavinson et al., 2014; Guerreiro, Bras, 2015; Czepliewski et al., 2017; Hong et al., 2017), поражениями сердечно-сосудистой системы (Смоляков и др., 2016; Хавинсон и др., 2016; Кузник и др., 2018а,б,в; Schwartz et al., 2014), онкологическими заболеваниями (Jöhner et al., 2005; Levina et al., 2009; Blank et al., 2017) и другой патологией. Более того, увеличение концентрации CCL11 служит фактором риска развития болезни Альцгеймера, а блокада рецептора CCR3 должна способствовать терапии этого патологического процесса. Повышение уровня CCL11 наблюдается также при шизофрении. Лечение, направленное на нормализацию концентрации CCL11, может улучшить психическое и физическое здоровье среди пациентов с шизофренией по мере их старения (Hong et al., 2017). Однако, если роль хемокина CCL11 в процессе старения описана подробно, то о других хемокинах – CCL2, CCL12 и CCL19 сведений имеется недостаточно.

В связи с этим цель данного обзора состоит в выяснении, играет ли хемокин CCL2 существенную роль в механизме старения, в когнитивных расстройствах и в так называемых болезнях старости, сопровождаемых поражением ЦНС и сердечно-сосудистой системы, при сахарном диабете 1-го и 2-го типов, при онкологических заболеваниях и другой патологии.

ХЕМОКИНЫ

Семейство хемокинов (или хемотаксических цитокинов) подразделяют на четыре группы: две основные (большие) – СХС и СС; две малые – СХЗС и С. Эта классификация основана на присутствии цистеиновых аминокислот рядом с N-кон-

цом (Réaux-Le Goazigo et al., 2013). Хемокины представляют собой крупное семейство небольших секретлируемых белков (70–100 аминокислот), которые передают сигнал через гептагелевые хемокиновые рецепторы, связанные с G-белком клеточной поверхности. Все хемокины имеют высококонсервативную трехцепочечную третичную структурную складку β -листа/ α -спирали, их четвертичные структуры в зависимости от подсемейства значительно различаются. Более того, консервативные третичные структуры хемокинов позволяют обмениваться субъединицами между членами подсемейства, тем самым подтверждая концепцию хемокинового взаимодействия (Miller, Mayo, 2017). При этом в осуществлении функций хемокинов задействованы несколько их фрагментов, но доминирующую роль играет N-концевой участок. Хемокины наиболее известны своей способностью стимулировать миграцию клеток, в первую очередь лейкоцитов. Следовательно, хемокины играют центральную роль в развитии и гомеостазе иммунной системы и участвуют во всех защитных или деструктивных иммунных и воспалительных реакциях. Классически рассматриваемые как индукторы направленной хемотаксической миграции хемокины могут стимулировать множество других типов направленного и ненаправленного миграционного поведения: гаптотаксис, хемокинез, гаптокинез, адгезию (Hughes, Nibbs, 2018), гематопоз и ангиогенез (Miller, Mayo, 2017). В то же время хемокиновые рецепторы на лейкоцитах не только могут напрямую мигрировать в зону повреждения, но также способны экспрессироваться и регулировать биологию многих нелейкоцитарных типов клеток. Вместе с тем, на хемокины оказывает сильное влияние посттрансляционная модификация, в том числе взаимодействие с внеклеточным матриксом и гептахелическими атипичными рецепторами, регулирующими локализацию и содержание хемокинов (Hughes, Nibbs, 2018).

Следует особо подчеркнуть, что хемокины, будучи хемотаксическими цитокинами, играют существенную роль при выполнении функций врожденной иммунной системы. Именно под их контролем осуществляется высвобождение клеток врожденного иммунитета из костного мозга и в состоянии гомеостаза, и в ответ на инфекцию и воспаление. Более того, они привлекают эффекторы врожденного иммунитета из системы кровообращения в ткань, где совместно с другими хемоаттрактантами направляют эти клетки к зонам повреждения. Хемокинам придают решающее значение в позиционировании сторожевых клеток в периферической ткани, а затем, после активации, в дренирующем лимфатическом узле с целью инициировать и запечатлеть адаптивный иммунный ответ (Sokol, Luster, 2015).

Хемокины являются ключевыми регуляторами процесса заживления ран. Они участвуют в стимулировании и ингибировании ангиогенеза и в рекрутировании воспалительных клеток, высвобождающих факторы роста и цитокины для облегчения процесса регенерации (Ridiandries et al., 2018).

CCL2

Белок СС-хемокин-лиганд (CCL2), известный также как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 – MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), принадлежит к семейству СС и продуцируется жировой тканью, микроглией, нейронами, активированными астроцитами, опухолевыми, миелоидными, гладкомышечными, эндотелиальными и эпителиальными клетками, фибробластами и мононуклеарными фагоцитами (Glabinski et al., 1996; Hughes, Nibbs, 2018). CCL2 в высокой концентрации обнаружен в сенильных бляшках и микрососудах (Sokolova et al., 2009). Этот хемокин представляет из себя белок массой 13 кДа, состоящий из 76 аминокислот, а его кодирующий ген картирован на 17 хромосоме человека (chr.17, q11.2) (Zlotnik, Yoshie, 2000). Остатки цистеина связаны дисульфидными мостиками между первым и третьим, а также между вторым и четвертым цистеином. CCL2 способен регулировать инфильтрацию и миграцию различных клеток: моноцитов, Т-лимфоцитов памяти и естественных киллеров, играющих критическую роль в иммунном ответе (Deshmane et al., 2009).

CCL2 в основном связывается с рецептором CCR2. Следует отметить, что на конце CCL2 расположен структурно N-концевой хвост, являющийся важным детерминантом CCR2, обеспечивающим аффинность и эффективность связывания (Huma et al., 2017). Функционально связывание CCL2 и его родственного рецептора CCR2 необходимо для инициации путей передачи сигнала и стимуляции миграции клеток. После взаимодействия CCL2 с CCR2 конформация рецептора изменяется, что заставляет G-белки вступать во взаимодействие с эпитопами внутриклеточных петель и карбоксиконцевым хвостом рецептора. Хемокинактивация CCR2 вызывает серию внутриклеточных сигналов, в результате чего изменяется подвижность клеток и возникают различные биологические эффекты в клетке-мишени (Hughes, Nibbs, 2018). В соответствии с разницей в концевых карбоксильных хвостах CCR2 подразделяют на CCR2A и CCR2B – они могут осуществлять свою деятельность через различные сигнальные пути. CCR2B как преобладающая изоформа поверхностных рецепторов может хорошо передавать сигналы на поверхности клетки, тогда как CCR2A обнаруживается преимущественно в цитоплазме. CCR2 функционирует путем связыва-

ния с различными лигандами, включая CCL2, CCL7, CCL8, CCL12, CCL13 и CCL16, что приводит к избыточности и беспорядочности связей в семействе хемокинов. Между тем, среди различных лигандов, которые связываются с CCR2, CCL2 обладает значительно более высокой активностью (White et al., 2013).

Мутация в остатках цистеина N-концевого домена приводит к потере аффинности связывания CCL2 со своим рецептором. Сайт-направленный мутационный анализ CCL2 показал важность двух областей первичной структуры для проявления биологической активности. Один участок – аминокислота 10–13, в которой мутация снижает биологическую активность; другой – аминокислота 34–35, где мутация вызывает полную потерю активности CCL2 (Singh et al., 2021).

Как и CCL2, CCR2 широко экспрессируется различными типами клеток, включая дендритные, эндотелиальные клетки, моноциты, различные раковые образования. Кроме того, в относительно низких концентрациях он обнаруживается на нейтрофилах и лимфоцитах (Yumimoto et al., 2019). Как только CCR2 связывается с CCL2, проявляются различные сигналы внутри клетки, опосредованные G-белком: PI3K/AKT, MAPK/p38 и JAK/STAT3, что чрезвычайно важно для противодействия апоптозу, осуществления ангиогенеза и миграции клеток (Yasui et al., 2020). Ось CCL2/CCR2 также участвует в развитии многочисленных патологических процессов у человека: боли при воспалении, атеросклероза, нейровоспалительных заболеваний, ревматоидного артрита, диабета и нефропатии (Xu et al., 2021). В мозге взрослого человека ось CCL2/CCR2 контролирует эффекты нейротрансмиссии и нейромодуляции (Réaux-Le Goazigo et al., 2013).

CCL2/CCR2 И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Еще в начале XX в. было установлено, что бета-хемокины CCL2 и CCL7 и их рецепторы CCR1 и CCR2 экспрессируются и регулируются в процессе развития в вентральном среднем мозге. Более того, доказано, что экспрессия CCL7 подавлялась у мышей с нокаутом Nurr1, что связывает этот хемокин с развитием дофаминовых (ДА) нейронов. Оказалось, что CCL2 и CCL7 избирательно усиливают дифференцировку предшественников Nurr1⁺ в нейроны ДА, но не их выживание и пролиферацию в культуре первичных предшественников. Более того, CCL2 и CCL7 способствовали нейритогенезу в культуре ДА-нейронов среднего мозга. Таким образом, бета-хемокины играют существенную роль в развивающемся головном мозге. Их можно рассматривать как новый класс пролиферирующих факторов для ДА-нейронов среднего мозга (Edman et al., 2008).

Изучено (Chen et al., 2020), какую роль играет CCL2 в нарушении пространственной памяти и когнитивных функций, а также тонких механизмов, сосредоточенных на воспалительной, метаболической, глутаматной и апоптотической экспрессии мРНК. Для выполнения поставленной задачи авторы воспользовались хирургическим методом создания модели перечисленных нарушений у крыс с помощью двусторонней внутригиппокампальной инъекции CCL2. Оказалось, что уже через шесть дней после инъекции CCL2 обнаружены очевидные изменения экспрессии мРНК: 1) увеличение числа нейровоспалительных цитокинов IL-1 β , CXCL10, IL-6; 2) уменьшение количества переносчиков глутамата GLT-1 и GLAST и увеличение количества PAG; 3) увеличение числа апоптотических генов каспазы-8, каспазы-3 и Bax; 4) уменьшение количества антиапоптотического гена *Bcl-2*; 5) окрашивание методом Ниссля и TUNEL-метод указывали на повреждение структуры зон CA1 гиппокампа и на апоптоз его нейронов. У таких крыс нарушалась пространственная память и познавательные способности. Выявленные изменения могут быть связаны с повышающей регуляцией экспрессии мРНК трех основных патологических процессов: воспаления, эксайтотоксичности и апоптоза нейронов, вовлеченных в нейрокогнитивные расстройства. Установлено, что нейровоспаление, вызванное периферической травмой, играет ключевую роль в развитии послеоперационных когнитивных нарушений. При этом CCL2, происходящий из астроцитов, вызывает активацию микроглии. В свою очередь, переломы костей, обширные травмы и последующие хирургические вмешательства способствуют активации CCL2 в стимулированных астроцитах, а также усиливают экспрессию CCR2 в активированной микроглии. Все это способствует затруднению обучения и нарушению памяти. Предварительная перед переломом и перед последующим оперативным вмешательством инъекция RS504393, антагониста CCR2, подавляла указанные эффекты за счет ослабления активации микроглии, снижения уровня провоспалительных цитокинов, а также предупреждала повреждение и гибель нейронов, что сопровождалось улучшением когнитивных функций. Представленные данные указывают на участие передачи сигналов CCL2/CCR2 в опосредованной астроцитами активации микроглии при воспалении ЦНС и предполагают, что вмешательство в передачу сигналов CCL2 может составлять еще одну потенциальную терапевтическую мишень для ликвидации когнитивных нарушений (Xu et al., 2017).

Известно, что нейродегенеративные заболевания, в частности болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), рассеянный склероз, ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия и ин-

сульт, индуцируют активацию глиальных клеток и высвобождение медиаторов воспаления, что приводит к гибели нейронов. При этих нейродегенеративных процессах в ЦНС активируется фактор созревания глии GMF (Kempuraj et al., 2019), а также усиливается экспрессия CXCL12, CCL2 и CX3CL1 и их соответствующих рецепторов CXCR4, CCR2 и CX3CR1 (Réaux-Le Goazigo et al., 2013).

Доказано, что трансгенная сверхэкспрессия CCL2 усиливает микроглиоз и индуцирует диффузное отложение амилоидных бляшек у мышей Tg2576. Эта модель БА на грызунах позволяет экспериментировать шведский мутант белка-предшественника бета-амилоида (A β). Экспрессия трансгена CCL2 ускоряет дефицит пространственной и рабочей памяти и синаптическую передачу в гиппокампе β -амилоидного белка-предшественника (APP) у мышей уже в возрасте 2–3 мес., что сопровождается увеличением микроглии, окружающей олигомеры A β . В то же время CCL2 не подавляет деградацию A β . Напротив, CCL2 и TNF- α непосредственно способствуют поглощению A β с помощью внутриклеточной олигомеризации A β и последующей секреции белка (Kiyota et al., 2013).

Известно, что активация врожденного иммунитета является основным фактором патогенеза БА. При этом CCL2, продуцируемый нейронами и глиальными клетками, при БА активируется в головном мозге (Glabinski et al., 1996). Более того, экспрессия трансгена CCL2 на мышинных моделях амилоидоза вызывает индуцированную микроглией β -олигомеризацию амилоида, что убедительно свидетельствует о роли этого механизма активации в развитии амилоидоза при БА (Neneka et al., 2015). Выяснено, что у мышей с мутантом APP/PS1/CCL2 отмечается повышение уровня олигомеров A β , накопление микроглии вокруг бляшек, нарушение нейрогенеза и наблюдается когнитивная дисфункция (Kiyota et al., 2009). Для изучения экспрессии CCL2 в коре и гиппокампе мышей с тау-патологией (rTg4510) действовали через рекомбинантный аденоассоциированный вирус серотипа 9, доставляемый в указанные отделы ЦНС (Joly-Amado et al., 2020). При этом оказалось, что сверхэкспрессия CCL2 усугубила тау-патологию у таких мышей, о чем свидетельствовало увеличение количества нейрофибрилярных клубков, а также фосфорилированных тау-положительных включений. При этом биохимический анализ показал снижение уровня растворимых в детергентах тау-видов с последующим увеличением нерастворимой фракции, что указывает на сдвиг в сторону более крупных тау-агрегатов. У мышей, которым вводили CCL2, было обнаружено повышение содержания высокомолекулярных видов фосфорилированного тау-белка, что сопровождалось ухудшением состояния мышей и

отчетливым воспалительным ответом. При этом в мозге мышей rTg4510 усиливалась экспрессия и CD68, и лейкоцитарного общего антигена CD45, а также увеличивались концентрации IL-6 и CCL3. Следовательно, избыточная экспрессия CCL2 способствует увеличению количества патогенных видов тау-белка и связана с губительными глиальными нейровоспалительными изменениями. Высказано предположение, что обнаруженные факты могут способствовать патогенезу БА и других тау-патий (Joly-Amado, 2020).

Эксперименты, сделанные на животных, имели подтверждения в наблюдениях за людьми. Показано, что в когорте взрослых бессимптомно стареющих людей продольное увеличение уровня CCL2 было связано с продольным снижением памяти (Bettcher et al., 2019). Эти результаты показывают, что здоровое старение типично для раннего ремоделирования иммунной системы и что хемокин CCL2 может быть связан с негативными последствиями для памяти.

Значительная часть исследований посвящена роли CCL2 в патогенезе психических расстройств в процессе старения, в том числе в патогенезе БА. В обзоре (Stuart, Vaune, 2014) приводятся сведения, подтверждающие связь многих хемокинов с психическими расстройствами: депрессией, биполярным нарушением, шизофренией, когнитивными изменениями и БА. Неспецифическая ассоциация хемокинов, включая CXCL8, CCL2, CCL3 и CCL5, с этими расстройствами по диагностическим категориям подразумевает общее участие многих системных хемокинов в патогенезе психических заболеваний. Возможность использования этих белков в качестве патологически значимых биомаркеров или терапевтических мишеней может быть рассмотрена в будущих клинических и трансляционных исследованиях.

Показано (Westin et al., 2012), что хемокиновая CCR2-сигнализация может опосредовать накопление микроглии на участках, затронутых нейровоспалением. CCR2 и его основной лиганд CCL2 также участвуют в изменениях метаболизма A β , лежащих, как известно, в основе патогенеза БА. Авторами была исследована концентрация CCL2 и других лигандов CCR2: CCL11 (эотаксин), CCL13 (MCP-4) и CCL26 (эотаксин-3) – в СМЖ и плазме 30 контрольных участников и 119 пациентов с легкими когнитивными нарушениями MCI (mild cognitive impairment) на исходном уровне. Во время наблюдения 52 пациента с MCI были клинически стабильными в течение пяти лет, у 47 – развилась БА (случаи с продромальной БА на исходном уровне) и у 20 – возникла деменция иного происхождения. Только CCL26 в ликворе был статистически значимо повышен у пациентов с продромальной БА, по сравнению с контролем ($p = 0.002$). Наряду с этим у пациентов с

продромальной БА исходный уровень CCL2 в СМЖ во время последующего наблюдения коррелировал с более быстрыми когнитивными расстройствами ($r(s) = 0.42, p = 0.004$). Кроме того, пациенты с продромальной БА в высшем тертиле СМЖ при увеличении уровня CCL2 демонстрировали значительно более быстрое снижение когнитивных функций ($p < 0.001$). В этой когорте больных БА развитие деменции наступало в течение более короткого периода времени ($p < 0.003$), по сравнению с пациентами из низшего тертиля. Наконец, CSF и CCL2 могут быть объединены во всей когорте MCI для прогнозирования как развития БА в будущем, так и скорости когнитивных нарушений. Следовательно, наличие CCL2 в СМЖ может быть кандидатом в биомаркеры для прогнозирования скорости прогрессирования заболевания при продромальной БА. Более того, сигнальные пути, связанные с CCR2, могут быть новыми мишенями для терапии, направленной на замедление скорости прогрессирования БА.

Аналогичные данные были получены и другими исследователями. Установлено, что падение уровня CCL2 в СМЖ и плазме положительно коррелирует с более быстрым снижением когнитивных функций как у относительно здоровых людей (Bettcher et al., 2019; Lopes et al., 2020), так и у пациентов с БА (Bettcher et al., 2019). Вместе с тем при умеренной физической нагрузке у пожилых людей и под воздействием IL-6 концентрация этого хемокина снижается (Lopes et al., 2020). После 24 недель комбинированных тренировок (силовые и аэробные упражнения) у взрослых отмечается снижение жировых отложений, и одновременно уменьшается в крови содержание воспалительных биомаркеров CCL2 и лептина (Ihalainen et al., 2018). Особенно сильно концентрация CCL2 в крови падает у лиц с ожирением после упражнений высокой интенсивности (Leggate et al., 2012).

Имеются сравнительно немногочисленные исследования, касающиеся роли CCL2 и CCR2 в патогенезе БП. Известно, что нарушение экспрессии и функции Nurr1 – белка 1, связанного с ядерным рецептором, может способствовать нейродегенерации дофаминовых нейронов и возникновению БП. Выявлено, что Nurr1 подавлялся, а CCL2 повышался как у мышей, так и у пациентов с БП. CCL2 способствовал апоптозу и усиливал секрецию TNF- α и IL-1 β , тогда как нокдаун CCL2 вызывал противоположные эффекты. Сверхэкспрессия Nurr1 препятствовала апоптозу и высвобождению TNF- α и IL-1 β и усиливала жизнеспособность клеток SH-SY5Y, обработанных α -Syn, что заметно стимулировалось антителами к CCL2, тогда как это действие отменялось введением CCL2. Кроме того, сверхэкспрессия Nurr1 заметно облегчала вызванные MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) двигательные

расстройства и дефицит пространственной памяти. Наконец, сверхэкспрессия *Nurr1* оказывала нейропротекторное и противовоспалительное действие у мышей с МРТР-индуцированной БП, что связано с подавлением хемокина *CCL2*. Следовательно, сверхэкспрессия *Nurr1* выполняет нейропротекторную и противовоспалительную функции посредством подавления деятельности *CCL2*.

В МРТР-модели мышей с БП в полосатом теле и вентральной части среднего мозга активировались хемокины *CCL2* и *CCL3*. При этом астроциты были преобладающим источником *CCL2* и *CCL3* в полосатом теле и черной субстанции, а дофаминовые нейроны – только в черной субстанции. Обработка МРТР приводила к снижению экспрессии *CCL2* и увеличению *CCL3* в выживших дофаминовых нейронах. В то же время *CCL2* индуцировал в микроглиальных клетках продукцию *TNF- α* , играющего пагубную роль при БП. Вызванное МРТР истощение дофамина в полосатом теле было приблизительно одинаковым, как у мышей дикого типа, так и с двойным нокаутом. Полученные данные свидетельствуют о том, что *CCL2* после лечения МРТР экспрессируется при БП в полосатом теле и черной субстанции. Однако его отсутствие, как и *CCR2*, не защищает от потери дофамина в перечисленных образованиях ЦНС (Kalkonde et al., 2007).

Но существует и иной аспект данной проблемы. Доказано, что дефицит белка DJ-1 ослабляет инфильтрацию моноцитов в поврежденный мозг из-за снижения экспрессии *CCL2* в астроцитах. Как у DJ-1-нокаутных мышей, у животных с рецептором *CCL2* *CCR2*-КО наблюдался дефект инфильтрации моноцитов и замедленное восстановление репаративных процессов после травмы головного мозга. Примечательно, что при этом анализ транскриптома показал, что гены, связанные с регенерацией и образованием синапсов, подавлялись в поврежденном мозге мышей DJ-1-КО и *CCR2*-КО, по сравнению с поврежденным мозгом мышей дикого типа. Эти сведения показывают, что дефектный астроглиоз у мышей DJ-1-КО связан со сниженной экспрессией *CCL2* и ослабленной инфильтрацией поврежденных зон моноцитами, приводящей к замедленному восстановлению деятельности мозга. В результате отсроченное восстановление черепно-мозговой травмы может способствовать развитию БП и осложнениям при этой патологии (Choi et al., 2020). Известно, что при БП часто развиваются депрессия, усталость, нарушение памяти и другие когнитивные расстройства. Исследование маркеров воспаления в СМЖ у больных БП, сопровождаемой деменцией и депрессией, привело к заключению, что повышенное содержание *CCL2* значимо связано с более тяжелыми симптомами выявленных нарушений в ЦНС ($p = 0.032$). Обнаруженные факты по-

казывают, что немоторные проявления БП, такие как депрессия, усталость и когнитивные нарушения, обусловлены более высоким содержанием маркеров воспаления в СМЖ.

Все представленные данные несомненно свидетельствуют о том, что усиленная экспрессия *CCL2* и *CCR2* в ЦНС оказывает значительное воздействие на расстройства когнитивных функций, а также играет существенную роль в патогенезе БА и БП и в развитии депрессивных состояний.

CCL2 И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В настоящее время установлено, что *CCL2* тесно связан с воспалительными реакциями, происходящими в сосудистой стенке, и с развитием атеросклероза (Tsukahara et al., 2018). Оценивалось наличие трех субпопуляций моноцитов, тесно связанных с *CCR2*, у людей с ЗПА (заболеваниями периферических артерий) (Wildgruber et al., 2016). При этом на разных стадиях ЗПА не было обнаружено изменений в количестве классических моноцитов ($CD14^{++}$, $CD16^{-}$, $CCR2^{+}$). При прогрессирующем ЗПА наблюдалось снижение числа неклассических моноцитов ($CD14^{+}$, $CD16^{++}$, $CCR2^{-}$), что свидетельствует о нарушении процесса заживления. С другой стороны, количество промежуточных моноцитов ($CD14^{++}$, $CD16^{+}$, $CCR2^{+}$) увеличивалось с прогрессированием ЗПА, что указывает на их провоспалительную функцию. Из приведенных данных вытекает, что рецептор *CCR2* к лиганду *CCL2* играет большую роль в прогрессировании ЗПА.

В исследованиях, проведенных на грызунах, приматах и людях обнаружено, что содержание *CCL2*, *IL-6* и *OPN* (osteopontin) в сосудах при старении увеличивается. Так, при атеросклерозе у мышей линии *Ldlr(-/-)* по мере старения в периферической крови повышалось содержание моноцитов, а в аорте – макрофагов. При атерогенезе сосудистая сеть, находясь в состоянии возрастного воспалительного ответа, усиленно продуцирует *CCL2*, *OPN* и *IL-6*. При этом мыши, пораженные атеросклеротическим процессом, обладают более выраженной хемотаксической активностью по отношению к моноцитам, что обусловлено более высокой продукцией хемокинов, в том числе *CCL2*. Чем старше животные и чем сильнее выражен атеросклероз, тем сильнее в аорте осуществляется синтез *CCL2* (Du et al., 2016). Аналогичные данные получены и другими исследователями. Опыты, проведенные на мышах, свидетельствуют о том, что высокая экспрессия *CCL2/CCR2* связана с прогрессированием атеросклероза и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (Schober et al., 2004). Исследовано влияние дефицита *CCR2* на формирование неоинтимы и

на рекрутирование моноцитов при гиперлипидемии у мышей, подвергшихся повреждению сонной артерии. Через 28 дней после травмы у животных CCR2^{-/-}/apoE^{-/-} обнаружено уменьшение площади неоинтимальной области на 47%, по сравнению с мышами CCR2^{+/+}/apoE^{-/-}. Кроме того, у животных с дефицитом CCR2 оказался более стабильный фенотип, что подчеркивает важность этого рецептора в развитии атеросклероза.

Сверхэкспрессия miR-145 в опытах *in vivo* и *in vitro* усиливала в сосудистой стенке мышей с вызванным атеросклерозом экспрессию IL-1 β , TNF- α , CCL2, CCL4 и CCL7 посредством стимулирования NF- κ B, p-I κ B α , p-STAT3 и ac-p65. Подавление экспрессии miR-145 облегчало поражение синуса аорты, увеличивало количество VSMC (vascular smooth muscle cells) и уменьшало число макрофагов. На основании полученных данных сделано заключение, что miRNAs играют решающую роль в развитии атеросклероза, ускоряя воспалительную реакцию за счет активации передачи сигналов NF- κ B в сосудах (Li et al., 2018). Изучены сдвиги в трех субпопуляциях моноцитов от острой фазы до фазы восстановления после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ (ИМпСТ) (Tapp et al., 2012). Уже на первый день после ИМпСТ отмечено высокое содержание классических и в большей степени промежуточных моноцитов (CD14⁺⁺, CD16⁺, CCR2⁺). Одновременно в классических и преимущественно промежуточных моноцитах при ИМпСТ наблюдалось усиление экспрессии CCR2. Кроме того, после ИМпСТ отмечено изменение промежуточного фенотипа моноцитов, включая повышение уровня экспрессии CD14 и CCR2 и снижение — CD16. К седьмому дню после инфаркта миокарда произошло значительное снижение экспрессии CD14 и CCR2. Представленные факты позволяют предположить, что подгруппа моноцитов CD14 и CCR2 наиболее функционально активна в первые несколько дней после инфаркта миокарда.

Популяционные исследования выявили высокую корреляционную зависимость между циркулирующим CCL2 и традиционными факторами риска атеросклероза: уровнями сывороточного высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и фибриногена и комбинированной толщиной слоя интима-медиа сонной артерии (Piemonti et al., 2009). Обнаружено, что повышенный уровень CCL2 коррелирует с осложнениями, связанными с атеросклерозом, включая ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, тяжелую сердечную недостаточность, и также со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, наличие CCL2 в плазме может рассматриваться как прогностический маркер исхода при заболевани-

ях сердечно-сосудистой системы (Hohensinner et al., 2010; Panee, 2012).

Установлено, что у большинства мышей поражения сетчатки появляются в возрасте от 6 до 24 мес. (в зависимости от модели), в то время как у мышей линии CCL2(-/-)cx3cr1 это заболевание развивается к 4–6 нед. (Ramkumar et al., 2010).

Алкилэфирный аналог лизофосфатидной кислоты — AGP (alkyl glycerophosphate) — накапливается в атеросклеротических бляшках человека и является мощным агонистом гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors). С другой стороны, циклическая фосфатидная кислота cPA (cyclic phosphatidic acid), сходная по структуре с AGP, может отрицательно регулировать PPAR γ . Однако в исследованиях cPA не влияла на экспрессию и секрецию CCL2 в эндотелиальных клетках пупочной вены человека, тогда как AGP дозозависимо увеличивал экспрессию и секрецию мРНК CCL2 (Tsukahara et al., 2018). Выяснено, что лечение полифенолом яблока мышей с искусственно вызванным атеросклерозом оказывает благоприятное действие. В частности, применение полифенола или аторвастатина вызывало заметное уменьшение атеросклеротических поражений и уменьшение выраженности стеатоза печени и снижало уровень липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, CCL2 и VCAM1 в плазме.

Полученные данные свидетельствуют о том, что усиленная экспрессия CCL2 и CCR2 является постоянным спутником атеросклероза и его осложнений: сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, инсульта и других поражений сердечно-сосудистой системы.

CCL2/CCR2 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Установлено, что у мышей с индуцированным стрептозотоцином диабетом после экцизионного повреждения кожи наблюдалось, по сравнению с контрольными животными, нарушение заживления ран, снижение неоваскуляризации, сопровождаемое уменьшением экспрессии CCL2 и инфильтрации места повреждения макрофагами. Нарушение заживления кожных ран у мышей с диабетом было отменено местным введением CCL2 сразу после травмы, о чем свидетельствовала нормализация скорости заживления, усиленная неоваскуляризация, накопление коллагена и инфильтрация макрофагами, экспрессирующими фактор роста эндотелия сосудов VEGF (vascular endothelium growth factor), мощные ангиогенные факторы и трансформирующий фактор роста бета TGF- β (transforming growth factor beta). Обра-

ботка CCL2 дополнительно увеличивала скопление эндотелиальных клеток-предшественников в местах ран у мышей с диабетом и, в конечном итоге, ускоряла неоваскуляризацию (Ishida et al., 2019). Представленные данные свидетельствуют о положительном влиянии CCL2 на заживление ран при экспериментальном диабете у мышей.

Вместе с тем, как было установлено (Martin et al., 2008), экспрессия CCL2 бета-клетками поджелудочной железы трансгенных мышей положительно коррелировала с увеличением числа моноцитов в циркуляции и накоплением макрофагов в островках, состоящих из бета-клеток. Эти изменения были вызваны комбинированным действием CCL2 на костный мозг и на островки бета-клеток и не наблюдались у животных, у которых рецептор CCL2 (CCR2) был инактивирован. У мышей, экспрессирующих высокий уровень CCL2 в островках, спонтанно развивался диабет. Возникновение диабета коррелировало с накоплением большого количества моноцитов в островках и не зависело от Т- и В-клеток. Диабет также мог быть вызван у нормогликемических мышей, экспрессирующих низкое содержание CCL2, увеличением числа циркулирующих миелоидных клеток.

Следует отметить, что у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) концентрация CCL2, CCL5 и CCL1 в крови была повышенной. Чем старше были пациенты СД 1, тем сильнее у них увеличивалось содержание исследуемых хемокинов (Jamali et al., 2013). Согласно полученным данным (Degirmenci et al., 2019), концентрация TNF- α , IL-6, CCL2 и IL-1 β при сахарном диабете 2-го типа (СД 2) была увеличена и находилась в прямой связи с инсулинорезистентностью. При этом в опытах на животных обнаружено, что OPN, IL-6 и CCL2 способствуют усилению инсулинорезистентности. Установлено, что наличие CCL2 у больных диабетом связано с повреждением почечных канальцев, сопровождаемым тяжелой протеинурией, что способствует прогрессированию нефропатии (Morii et al., 2003). На модели грызунов с диабетической ретинопатией обнаружено, что CCL2 активируется на ранней стадии заболевания и его количество увеличивается с прогрессированием патологического процесса. Предполагается, что у пациентов с диабетической ретинопатией резидентные клетки сетчатки (эндотелиальные клетки, клетки Мюллера, клетки микроглии) посредством продукции CCL2 участвуют в воспалительных реакциях стекловидного тела и водянистой влаги (Taghavi et al., 2019). При диабетической ретинопатии концентрация CCL2 в образцах стекловидного тела пациентов была значительно выше, чем в контроле (Matsumoto et al., 2001). Представленные данные свидетельствуют о несомненной роли CCL2 в патогенезе

развития дегенеративных изменений в сетчатке при диабетической ретинопатии (Panee, 2012).

При обследовании 104 взрослых с СД 1 установлено, что у больных с сердечно-сосудистой вегетативной нейропатией (ССВН), по сравнению с пациентами без ССВН, была повышена концентрация IL-1 α , IL-4, CCL2 и E-селектина, что свидетельствует о роли нарушений в работе нейроиммунной регуляторной системы в патогенезе нейропатии при СД 1 (Wegeberg et al., 2020). Таким образом, большинство исследователей полагает, что CCL2, наряду с другими хемокинами и медиаторами воспаления, может способствовать развитию СД 1 и СД 2 и их осложнений.

CCL2 И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время установлено, что хемокины, в том числе CCL2, участвуют в развитии злокачественных опухолей. Более того, хемокины могут взаимодействовать с опухолевыми клетками и микросредой опухоли, способствуя возникновению и прогрессированию онкологического процесса. Хемокиновый лиганд CCL2 и его рецептор CCR2 участвуют в инициации и прогрессировании различных видов рака. CCL2 может активировать рост и пролиферацию опухолевых клеток с помощью множества механизмов. Взаимодействуя с CCR2, CCL2 вызывает миграцию раковых клеток и рекрутирует иммуносупрессивные клетки в микроокружение опухоли, способствуя развитию рака. Установлено, что ось передачи сигналов CCL2/CCR2 участвует в разных стадиях туморогенеза. Она поддерживает рост и пролиферацию опухолевых клеток в месте первичной опухоли. Когда отрываются злокачественные клетки из исходного местоположения для метастазирования, ось CCL2/CCR2 может стимулировать онкогенез и способствовать проникновению раковых клеток в окружающие ткани и кровеносное русло, а затем распространяться по хемотаксическому градиенту до метастатических участков (Lim et al., 2016). После достижения определенного вторичного органа и/или ткани выжившие циркулирующие опухолевые клетки могут успешно колонизировать и продолжают расти, взаимодействуя с микроокружением опухоли (Xu et al., 2021). Следует отметить, что CCL2, являясь ключевым медиатором остеокластогенеза, регулирует катаболические эффекты непрерывного воздействия паратиреоидного гормона РТН (parathyroid hormone) на кости, включая рекрутирование моноцитов и макрофагов, образование остеокластов и резорбцию кости. Вместе с белком РТНгР, связанным с РТН, CCL2 опосредует взаимодействие между факторами, производными от опухоли, и хемокинами, полученными от хозяина. При этом остеолитический каскад запускается производным из опухолевых клеток РТНгР, активи-

вирующим CCL2 в остеобластических клетках. Эта взаимосвязь между РТНгР и остеобластической экспрессией CCL2 может стимулировать колонизацию диссеминированных клеток рака молочной железы в кости (Mulholland et al., 2019). Установлено, что провоспалительные цитокины и хемокин CCL2 привлекают в микроокружение опухоли естественные иммуносупрессивные лейкоциты, включая Treg, миелоидные супрессорные клетки MDSC (myeloid-derived suppressor cells) и макрофаги M2. Эти лейкоциты дополнительно усугубляют высвобождение факторов аберрантной цепи связи с нейрогенными эффектами, препятствующими развитию опухолевого процесса. Благодаря указанному механизму, нервные и иммунные клетки вместе с фибробластами, эндотелиоцитами и клетками костного мозга способствуют росту опухоли и усиливают метастатические свойства раковых клеток (Tsukahara et al., 2018). Ряд авторов приходит к выводу, что CCL2 напрямую стимулирует пролиферацию и миграцию клеток рака простаты посредством активации сигнальных путей фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/протеинкиназы В (АКТ) и Rac GTPase. CCL2 индуцирует миграцию раковых клеток и способствует ранним стадиям метастазирования, взаимодействуя с CCR2, который экспрессируется на раковых клетках (Iwamoto et al., 2020). При этом раковые клетки приобретают мигрирующий и инвазивный характер, благодаря чему проникают в соседние ткани, разрушая внеклеточный матрикс и мигрируя в кровеносные и лимфатические сосуды уже на ранней стадии метастазов, что приводит к активации CCL2-зависимых сигнальных преобразователей, в том числе активатора транскрипции 3 – STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Более того, CCL2 модулирует экспрессию белков, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом ЕМТ (epithelial-mesenchymal transition), а также матриксными металлопротеиназами MMP2 и MMP9. Нарушение оси CCL2/CCR2 может подавлять ЕМТ, миграцию и инвазию клеток рака простаты, обеспечивая критический механизм, связывающий CCL2 и метастазирование опухолевых клеток. Наконец, CCL2 может быть отправной точкой для последующих каскадов хемокинов, индуцирующих активацию клеток рака простаты.

Доказано, что активация АКТ с помощью фосфатидилинозитол-фосфаткиназы гамма PIPK1 γ (type I gamma phosphatidylinositol phosphate kinase), опосредованная фосфорилированием STAT3, индуцирует экспрессию CCL2 в клетках колоректального рака, а подавление PIPK1 γ значительно снижает экспрессию этого хемокина на уровне как мРНК, так и образуемого белка, что приводит к уменьшению хемотаксиса раковых клеток макрофагами (Хуе et al., 2019). У модельных мышей с метастатическим колоректальным раком введе-

ние ингибитора CCR2 улучшало ответ на химиотерапию и повышало общую выживаемость мышей (Grossman et al., 2018).

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) содержание CCL2 в сыворотке было значительно выше, по сравнению с бессимптомными носителями вируса гепатита В и С. При исследовании резецированных образцов опухоли у 57 пациентов с ГЦК ген CCL2 был одним из прогностических маркеров выживаемости пациентов, особенно на ранних стадиях заболевания (Wang et al., 2013).

Концентрация CCL2 в сыворотке у пациентов с раком молочной железы была значительно увеличена и коррелировала со стадией и метастазами в лимфатические узлы (Monti et al., 2003). Стромальный CCL2 тесно связан с уменьшением безрецидивной выживаемости у пациентов с базальным раком молочной железы и может быть предиктором прогноза его протекания. В то же время высокая экспрессия CCL2 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF – значимый показатель раннего рецидива рака молочной железы (Yao et al., 2016).

Наконец, сверхэкспрессия CCL2 вызывает клеточную инвазию и метастазирование, что приводит к прогрессированию заболевания при раке молочной железы (Dutta et al., 2018).

Содержание CCL2 в сыворотке у пациентов с раком поджелудочной железы было значительно выше, чем у здоровых людей, и чем больше была его концентрация, тем хуже становился прогноз заболевания (Monti et al., 2003; Feng et al., 2020). Более того, CCL2 оказалась повсеместно экспрессируемым геном, включая жировую ткань, скелетные мышцы и раковые клетки поджелудочной железы, и был тесно связан с кахексией у данной категории пациентов (Talbert et al., 2018).

На основании проанализированных данных литературы, касающейся роли CCL2 в патогенезе злокачественных новообразований, можно сделать заключение, что хемокин CCL2 и его рецептор CCR2 играют существенную роль в онкогенезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начало XXI в. характеризуется открытием новых свойств целого ряда белков, способствующих и препятствующих старению организма и получивших условное наименование “белки молодости и старости”. Среди “белков старости” особое внимание привлек хемокин CCL11, концентрация которого с возрастом увеличивается. Более того, чем выше содержание CCL11, тем сильнее нарушаются когнитивные функции и ухудшается прогноз исхода заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, а также сахарного диабета, онкологиче-

ских заболеваний и др. В ряде исследований показано, что хемокин CCL11 играет большую роль в патогенезе заболеваний ЦНС, сопровождаемых существенными нарушениями когнитивных функций: БА, БП, шизофрении и др. Роль хемокина CCL11 в процессе старения довольно подробно освещена в отечественной литературе (Хавинсон и др., 2016; Кузник и др., 2017, 2018а, б, в). В то же время к “белкам старости” можно отнести и другие хемокины, в частности CCL2, CCL12 и CCL19, которые вовлекаются в патогенез так называемых возрастных болезней (Villieda et al., 2011). Одной из важнейших функций хемокинов является стимуляция миграции лейкоцитов, благодаря чему они участвуют во всех защитных, а также деструктивных иммунных и воспалительных реакциях, осуществляя гаптотаксис, хемокинез, гаптокинез, адгезию, гематопоез и ангиогенез. Кроме того, хемокины, являясь ключевыми регуляторами процесса заживления ран, принимают непосредственное участие в процессе рекрутирования воспалительных клеток, высвобождающих факторы роста и цитокины, тем самым облегчая процессы регенерации поврежденных тканей. Хемокин CCL2, или MCP-1, продуцируется многими клетками и тканями организма человека и животных и выполняет в условиях нормы и патологии множество разнообразных функций. CCL2 способен регулировать инфильтрацию и миграцию различных иммунных и неиммунных клеток, играющих существенную роль в неспецифическом и адаптивном иммунитете, в процессах воспаления и регенерации тканей, а также в функционировании ЦНС. CCL2 в основном связывается с рецептором CCR2, широко экспрессируемым различными клетками и тканями, и участвует в осуществлении многочисленных физиологических и патологических реакций у человека. По мере старения человека содержание CCL2 повышается, что коррелирует с развитием и тяжестью болезней, возникающих наиболее часто в пожилом и старческом возрасте. CCL2 совместно с хемокином CCL7 избирательно усиливают дифференцировку предшественников Nurr1^+ в дофаминовые нейроны в развивающемся головном мозге. Более того, CCL2 и CCL7 можно рассматривать как новый класс пролиферирующих факторов для дофаминовых нейронов в ЦНС при развитии когнитивных функций. Установлено, что чем выше в крови и в ЦНС содержание CCL2, тем сильнее нарушаются пространственная память и познавательные способности. Выявленные изменения могут быть связаны с развитием воспаления, эксайтотоксичности, с нарушением синаптической передачи и с аптозом нейронов, вовлеченных в нейрокогнитивные расстройства. Большую роль играет ось CCL2/CCR2 также в патогенезе поражений сердечно-сосудистой системы. Обнаружено, что по-

вышенный уровень CCL2 коррелирует с осложнениями, связанными с атеросклерозом, включая ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, тяжелую сердечную недостаточность, а также со смертностью. При сахарном диабете 1-го и 2-го типов, диабетической ретинопатии и нейропатии наблюдается резкое увеличение концентрации CCL2 в крови, а при ретинопатии – и в стекловидном теле. Значительное увеличение уровня CCL2 и экспрессии CCR2 обнаружено при раке различных тканей непосредственно в опухолевых клетках.

CCL2 и его рецептор CCR2 могут являться терапевтической мишенью при многих расстройствах когнитивных функций: старческой деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, при шизофрении, депрессивных состояниях, а также при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, диабете, раке различной локализации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Давыдов С.О., Степанов А.В. Белки молодости и старости. Белки – маркеры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2017. 285 с.
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Гусева Е.С. и др. Влияние “белка старости” хемокина CCL11 на состояние системы гемостаза и кардиогемодинамические функции у женщин с эссенциальной гипертонией // Тромбоз, гемостаз и реология. 2018а. Т. 31. № 3. С. 3–10.
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Смоляков Ю.Н. и др. Роль “белков молодости и старости” в патогенезе гипертонической болезни // Успехи геронтол. 2018б. Т. 31. № 3. С. 362–367.
- Кузник Б.И., Давыдов С.О., Степанов А.В. и др. Значение “белка молодости” – GDF11 и “белков старости” – GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин // Патол. физиол. экспер. терап. 2018в. Т. 62. № 2. С. 46–52.
- Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Давыдов С.О. и др. Взаимосвязь сдвиговых скоростей кровотока с белками “молодости” и “старости” и системой гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. Т. 67. № S3. С. 396–397.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. и др. “Белок старости” CCL11, “белок молодости” GDF11 и их

- роль в возрастной патологии // Успехи геронтол. 2016. № 5. С. 722–731.
- Bettcher B.M., Neuhaus J., Wynn M.J. et al.* Increases in a pro-inflammatory chemokine, MCP-1, are related to decreases in memory over time // *Front. Aging Neurosci.* 2019. V. 11. P. 25–29.
- Bitto A., Kaeberlein M.* Rejuvenation: it's in our blood // *Cell Metab.* 2014. V. 20. P. 2–4.
- Blank S., Nienhüser H., Dreikhausen L. et al.* Inflammatory cytokines are associated with response and prognosis in patients with esophageal cancer // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 29. P. 47518–47532.
- Castellano J.M., Kirby E.D., Wyss-Coray T.* Blood-borne re-vascularization of the aged brain // *JAMA Neurol.* 2015. V. 72. P. 1191–1194.
- Chen J., Tan L., Liao Y. et al.* Chemokine CCL2 impairs spatial memory and cognition in rats *via* influencing inflammation, glutamate metabolism and apoptosis-associated genes expression – a potential mechanism for HIV-associated neurocognitive disorder // *Life Sci.* 2020. V. 255. P. 117828.
- Choi D.J., Yang H., Gaire S. et al.* Critical roles of astrocytic-CCL2-dependent monocyte infiltration in a DJ-1 knockout mouse model of delayed brain repair // *Glia.* 2020. V. 68. № 10. P. 2086–2101.
- Czepielewski L.S., Massuda R., Panizzutti B. et al.* Telomere length and CCL11 levels are associated with gray matter volume and episodic memory performance in schizophrenia: evidence of pathological accelerated aging // *Schizophr. Bull.* 2018. V. 44. № 1. P. 158–167.
- Degirmenci I., Ozbayer C., Kebapci M.N. et al.* Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 β , and TNF α levels in type 2 diabetes and insulin resistance // *Inflamm. Res.* 2019. V. 68. № 9. P. 801–814.
- Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview // *J. Interferon Cyt. Res.* 2009. V. 29. № 6. P. 313–326.
- Du W., Wong C., Song Y. et al.* Age-associated vascular inflammation promotes monocytosis during atherogenesis // *Aging Cell.* 2016. V. 15. № 4. P. 766–777.
- Dutta P., Sarkissyan M., Paico K. et al.* MCP-1 is overexpressed in triple-negative breast cancers and drives cancer invasiveness and metastasis // *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. V. 170. № 3. P. 477–486.
- Edman L.C., Mira H., Arenas E.* The beta-chemokines CCL2 and CCL7 are two novel differentiation factors for midbrain dopaminergic precursors and neurons // *Exp. Cell Res.* 2008. V. 314. № 10. P. 2123–2130.
- Feng L., Qi Q., Wang P. et al.* Serum level of CCL2 predicts outcome of patients with pancreatic cancer // *Acta Gastroenterol. Belg.* 2020. V. 83. P. 295–299.
- Glabinski A.R., Balasingam V., Tani M. et al.* Chemokine monocyte chemoattractant protein-1 is expressed by astrocytes after mechanical injury to the brain // *J. Immunol.* 1996. V. 156. P. 4363–4368.
- Grossman J.G., Nywening T.M., Belt B.A. et al.* Recruitment of CCR2⁺ tumor associated macrophage to sites of liver metastasis confers a poor prognosis in human colorectal cancer // *Oncoimmunology.* 2018. V. 7. P. e1470729.
- Guerreiro R., Bras J.* The age factor in Alzheimer's disease // *Genome Med.* 2015. V. 7. № 1. P. 106–112.
- Heneka M.T., Carson M.J., Khoury J. et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Lancet. Neurol.* 2015. V. 14. P. 388–405.
- Hohensinner P.J., Rychli K., Zorn G. et al.* Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure // *Thromb. Haemost.* 2010. V. 103. P. 435–441.
- Hong S., Lee E.E., Martin A.S. et al.* Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates // *Schizophr. Res.* 2017. V. 181. P. 63–69.
- Hughes C.E., Nibbs R.J.B.* A guide to chemokines and their receptors // *FEBS J.* 2018. V. 285. № 16. P. 2944–2971.
- Huma Z.E., Sanchez J., Lim H.D. et al.* Key determinants of selective binding and activation by the monocyte chemoattractant proteins at the chemokine receptor CCR2 // *Sci. Signal.* 2017. V. 10. № 480. P. 13–17.
- Ihalainen J.K., Schumann M., Eklund D. et al.* Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2018. V. 28. № 1. P. 40–47.
- Ishida Y., Kuninaka Y., Nosaka M. et al.* CCL2-mediated reversal of impaired skin wound healing in diabetic mice by normalization of neovascularization and collagen accumulation // *J. Invest. Dermatol.* 2019. V. 139. № 12. P. 2517–2527.
- Iwamoto H., Izumi K., Mizokami A.* Is the C-C motif ligand 2-C-C chemokine receptor 2 axis a promising target for cancer therapy and diagnosis? // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 23. P. 9328.
- Jamali Z., Nazari M., Khoramdelazad H. et al.* Expression of CC chemokines CCL2, CCL5, and CCL11 is associated with duration of disease and complications in type-1 diabetes: a study on Iranian diabetic patients // *Clin. Lab.* 2013. V. 59. № 9–10. P. 993–1001.
- Jöhrer K., Zelle-Rieser C., Perathoner A. et al.* Up-regulation of functional chemokine receptor CCR3 in human renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. P. 2459–2465.
- Joly-Amado A., Hunter J., Quadri Z. et al.* CCL2 overexpression in the brain promotes glial activation and accelerates tau pathology in a mouse model of tauopathy // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 997.
- Kalkonde Y.V., Morgan W.W., Sigala J. et al.* Chemokines in the MPTP model of Parkinson's disease: absence of CCL2 and its receptor CCR2 does not protect against striatal neurodegeneration // *Brain Res.* 2007. V. 1128. № 1. P. 1–11.
- Kempuraj D., Thangavel R., Selvakumar G.P. et al.* Mast cell proteases activate astrocytes and glia-neurons and release interleukin-33 by activating p38 and ERK1/2 MAPKs and NF- κ B // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. № 3. P. 1681–1693.
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Tarnovskaia S.I., Lin'kova N.S.* Peptides and CCL11 and HMGB1 as molecular markers of aging: literature review and own data // *Adv. Gerontol.* 2014. V. 27. № 3. P. 399–406.
- Kiyota T., Yamamoto M., Xiong H. et al.* CCL2 accelerates microglia-mediated Abeta oligomer formation and progression of neurocognitive dysfunction // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 7. P. e6197.

- Kiyota T., Gendelman H.E., Weir R.A. et al.* CCL2 affects β -amyloidosis and progressive neurocognitive dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging*. 2013. V. 34. № 4. P. 1060–1068.
- Leggate M., Carter W.G., Evans M.J.C. et al.* Determination of inflammatory and prominent proteomic changes in plasma and adipose tissue after high-intensity intermittent training in overweight and obese males // *J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 8. P. 1353–1360.
- Levina V., Nolen B.M., Marrangoni A.M. et al.* Role of eotaxin-1 signaling in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2009. V. 15. P. 2647–2656.
- Li S., Sun W., Zheng H., Tian F.* microRNA-145 accelerates the inflammatory reaction through activation of NF- κ B signaling in atherosclerosis cells and mice // *Biomed. Pharmacother.* 2018. V. 103. P. 851–857.
- Lim S.Y., Yuzhalin A.E., Gordon-Weeks A.N., Muschel R.J.* Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 19. P. 28697–28710.
- Lopes L.M.P., De Oliveira E.C., Becker L.K. et al.* Resistance training associated with dietetic advice reduces inflammatory biomarkers in the elderly // *BioMed Res. Int.* 2020. V. 1. P. 7351716.
- Martin A.P., Rankin S., Pitchford S. et al.* Increased expression of CCL2 in insulin-producing cells of transgenic mice promotes mobilization of myeloid cells from the bone marrow, marked insulinitis, and diabetes // *Diabetes*. 2008. V. 57. № 11. P. 3025–3033.
- Matsumoto Y., Takahashi M., Ogata M.* Relationship between glycoxidation and cytokines in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy // *Nippon Ganka Gakkaï Zasshi*. 2001. V. 105. P. 435–441.
- Miller M.C., Mayo K.H.* Chemokines from a structural perspective // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 10. P. 2088.
- Monti P., Leone B.E., Marchesi F. et al.* The CC chemokine MCP-1/CCL2 in pancreatic cancer progression: regulation of expression and potential mechanisms of antimalignant activity // *Cancer Res.* 2003. V. 63. P. 7451–7461.
- Morii T., Fujita H., Narita T. et al.* Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy // *J. Diabet. Comp.* 2003. V. 17. № 1. P. 11–15.
- Mulholland B.S., Forwood M.R., Morrison N.A.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) drives activation of bone remodelling and skeletal metastasis // *Curr. Osteopor. Rep.* 2019. V. 17. № 6. P. 538–547.
- Panee J.* Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes // *Cytokine*. 2012. V. 60. № 1. P. 1–12.
- Piemonti L., Calori G., Lattuada G. et al.* Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals // *Diabetes Care*. 2009. V. 32. P. 2105–2110.
- Ramkumar H.L., Zhang J., Chan C.C.* Retinal ultrastructure of murine models of dry age-related macular degeneration (AMD) // *Prog. Retin. Eye Res.* 2010. V. 29. № 3. P. 169–190.
- Réaux-Le Goazigo A., van Steenwinckel J., Rostène W., Parsadaniantz S.M.* Current status of chemokines in the adult CNS // *Prog. Neurobiol.* 2013. V. 104. P. 67–92.
- Ridiandries A., Tan J.T.M., Bursill C.A.* The role of chemokines in wound healing // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 10. P. 3217.
- Schober A., Zerneck A., Liehn E.A. et al.* Crucial role of the CCL2/CCR2 axis in neointimal hyperplasia after arterial injury in hyperlipidemic mice involves early monocyte recruitment and CCL2 presentation on platelets // *Circ. Res.* 2004. V. 95. P. 1125–1133.
- Schwartz T., Sjaastad I., Flatø B. et al.* In active juvenile dermatomyositis, elevated eotaxin and MCP-1 and cholesterol levels in the upper normal range are associated with cardiac dysfunction // *Rheumatology (Oxford)*. 2014. V. 53. № 12. P. 2214–2222.
- Singh S., Anshita D., Ravichandiran V.* MCP-1: function, regulation, and involvement in disease // *Int. Immunopharmacol.* 2021. V. 20. P. 107598.
- Sokol C.L., Luster A.D.* The chemokine system in innate immunity // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. V. 7. № 5. P. a016303.
- Sokolova A., Hill M.D., Rahimi F. et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 plays a dominant role in the chronic inflammation observed in Alzheimer's disease // *Brain Pathol.* 2009. V. 19. P. 392–398.
- Tapp L.D., Shantsila E., Wrigley B.J. et al.* The CD14⁺CD16⁺ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial // *J. Thromb. Haemost.* 2012. V. 10. P. 1231–1241.
- Stuart M.J., Baune B.T.* Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 42. P. 93–115.
- Taghavi Y., Hassanshahi G., Kounis N.G. et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations // *J. Cell Commun. Signal.* 2019. V. 13. № 4. P. 451–462.
- Talbert E.E., Lewis H.L., Farren M.R. et al.* Circulating monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is associated with cachexia in treatment-naïve pancreatic cancer patients // *J. Cach. Sarc. Muscle*. 2018. V. 9. P. 358–368.
- Tsukahara T., Yamagishi S., Matsuda Y., Haniu H.* Alkyl-glycerophosphate-mediated C-C motif chemokine 2 secretion induces oxidative stress via increased PPAR γ activation in human umbilical vein endothelial cells // *Biomed. Pharmacother.* 2018. V. 106. P. 686–691.
- Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I. et al.* The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function // *Nature*. 2011. V. 477. P. 90–94.
- Wang W.W., Ang S.F., Kumar R. et al.* Identification of serum monocyte chemoattractant protein-1 and prolactin as potential tumor markers in hepatocellular carcinoma // *PLoS One*. 2013. V. 8. P. e68904.
- Wegeberg A.L., Okdahl T., Fløyet T. et al.* Circulating inflammatory markers are inversely associated with heart rate variability measures in type 1 diabetes // *Mediators Inflamm.* 2020. V. 2020. P. 3590389.
- Westin K., Buchhave P., Nielsen H. et al.* CCL2 is associated with a faster rate of cognitive decline during early stages

- of Alzheimer's disease // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 1. P. e30525.
- White G.E., Iqbal A.J., Greaves D.R. CC chemokine receptors and chronic inflammation—therapeutic opportunities and pharmacological challenges // *Pharmacol. Rev.* 2013. V. 65. № 1. P. 47–89.
- Wildgruber M., Aschenbrenner T., Wendorff H. et al. The “intermediate” CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte subset increases in severe peripheral artery disease in humans // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 39483.
- Xu J., Dong H., Qian Q. et al. Astrocyte-derived CCL2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation // *Behav. Brain Res.* 2017. V. 332. P. 145–153.
- Xu M., Wang Y., Xia R. et al. Role of the CCL2–CCR2 signalling axis in cancer: mechanisms and therapeutic targeting // *Cell Prolif.* 2021. V. 54. № 10. P. e13115.
- Xue J., Ge X., Zhao W. et al. PIPKI γ regulates CCL2 expression in colorectal cancer by activating AKT–STAT3 signaling // *J. Immunol. Res.* 2019. V. 2019. P. 3690561.
- Yao M., Yu E., Staggs V. et al. Elevated expression of chemokine C–C ligand 2 in stroma is associated with recurrent basal-like breast cancers // *Mod. Pathol.* 2016. V. 29. P. 810–823.
- Yasui H., Kajiyama H., Tamauchi S. et al. CCL2 secreted from cancer-associated mesothelial cells promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer cells through the P38–MAPK pathway // *Clin. Exp. Metastasis.* 2020. V. 37. № 1. P. 145–158.
- Yumimoto K., Sugiyama S., Mimori K., Nakayama K.I. Potentials of C–C motif chemokine 2–C–C chemokine receptor type 2 blockers including propagermanium as anticancer agents // *Cancer Sci.* 2019. V. 110. № 7. P. 2090–2099.
- Zlotnik A., Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity // *Immunity.* 2000. V. 12. № 2. P. 121–127.

Chemokine CCL2 and Its Receptor CCR2 in Regulation of Cognitive Functions and in Development of Aging Diseases

B. I. Kuznik^{a, b}, N. I. Chalisova^{c, d, *}, and E. S. Guseva^b

^aChita State Medical Academy, Chita, Russia

^bAcademy of Health Innovation Clinic, Chita, Russia

^cPavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia

^dSt. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

*e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Data are presented on a special group of proteins-cytokines, called chemokines, whose main and most important function is to stimulate the migration of leukocytes and other cells, due to which they participate in all protective, as well as destructive immune and inflammatory reactions. The chemokines perform haptotaxis, chemokinesis, adhesion, hematopoiesis and angiogenesis. The cytokines release synchronously the growth factors and performed the regeneration processes of damaged tissues. The chemokine CCL2 is one of important exponent of this group, it can regulate infiltration and migration of different cells. Which play a great role in the processes of non-specific and adaptive immunity, in tissue processes of inflammation and regeneration and in CNS function. The receptor CCR2, expressed by the different tissues, is the basic for CCL2. The CCL2 content is increased by the human aging, correlating to the growth cognitive disturbances developing by aging. It is established that CCL2 superexpression in CNS provides an increasing of pathogenic tau-protein and is correlated to the glial inflammatory processes. CCL2 and CCR2 participate in the variable metabolism of beta-amyloid (A β), underlyed of Alzheimer disease. CCL2 great expression is detected in the different parts of CNS by Parkinson disease, depression, insult and the brain injury, correlating with the cognitive disturbances. CCL2/CCR2 axis plays a great role in the pathogenesis of cardiovascular system diseases, of diabetes mellitus of 1 and 2 types, in the oncogenesis, in the atherosclerosis accidents, including ischemic insult, myocardium infarct, acute coronary syndrome, cardiac distress and lethality. A great increase of CCL2 and CCR2 levels is detected in cancer cells by cancer of different tissues. So, CCL2 and its receptor CCR2 play a great role by the aging diseases development.

Keywords: chemokines, CCL2, CCR2, cognitive functions, cardiovascular system, diabetes mellitus of 1 and 2 types, oncological diseases