

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА:  
КЛЮЧ К ПОНИМАНИЮ КЛИНИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЗАБОЛЕВАНИЯ  
И РАЗРАБОТКЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

**Тимур Ильдусович Хайбуллин<sup>1,2</sup>, Фарит Ахатович Хабиров<sup>1,2</sup>,  
Фарида Ильдусовна Девликамова<sup>1,2</sup>, Наталья Николаевна Бабичева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»,  
420012, г. Казань, ул. Муштары, 11, <sup>2</sup>Республиканский клиничко-диагностический центр по  
демиелинизирующим заболеваниям МЗ РТ, 420021, г. Казань, ул. Ватутина, 13,  
e-mail: timuur@gmail.com

Реферат. Представлены современные данные о патогенетических механизмах рассеянного склероза и их взаимосвязи с клиническими проявлениями, течением и прогнозом заболевания, возможности и ограничения современной патогенетической терапии. Показаны многообразие иммуномодулирующих препаратов, позволяющих воздействовать на ключевые патогенетические механизмы рассеянного склероза, а также необходимость создания маркеров, отражающих доминирующий у данного пациента патогенетический механизм, в целях существенного повышения эффективности лечения больных данным заболеванием.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, иммуномодулирующая терапия.

ТАРКАУ СКЛЕРОЗНЫ• ПАТОГЕНЕТИК  
ГЕТЕРОГЕНЛЫГЫ: АВЫРУНЫ• КЛИНИК  
ПОЛИМОРФИЗМЫНА ТӨШЕНУ һ•М ИНДИВИДУАЛЬ  
ТЕРАПИЯ БУЛДЫРУНЫ• СЕРЕ

Тимур Ильдус улы Х•йбуллин<sup>1,2</sup>, Ф•рит •х•т улы  
Х•бирова<sup>1,2</sup>, Ф•рида Ильдус кызы Д•уликамова<sup>1,2</sup>,  
Наталья Николаевна Бабичева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казан д•үлт медицина академиясе, 420012, Казан ш•һ•ре,  
Мөшт•ри ур., 11, <sup>2</sup>Татар Республикасыны• с•лам•тлек  
саклау министрлыгыны• демиелинизациял•үче авырулар  
буенча Республика клиник-диагностика үз•ге, 420021,  
Казан ш•һ•ре, Ватутин ур., 13, e-mail: timuur@gmail.com

Таркау склерозны• патогенетик механизмнары һ•м  
аларны• авыруны• клиник агышы, чагылышы һ•м алга таба  
үзг•реше бел•н үзара б•йл•неше турындагы заманча  
м•гълүматлар т•къдим ител•. Таркау склерозны• төп  
патогенетик механизмнарына т•эсир ит•рг• мөмкинлек бир•  
торган иммуномодуляциял•үче күптөһкт препаратлар, шулай  
ук пациента өстенлек алып торучы патогенетик механизмны  
чагылдырган маркёрлар булдыру зарурлыгы өйр•нел•.

Төп төшенч•л•р: таркау склероз, патогенез,  
иммуномодуляциял•үче терапия.

PATHOGENETIC HETEROGENITY OF MULTIPLE  
SCLEROSIS: KEY FOR UNDERSTANDING OF THE  
DISEASE CLINICAL POLYMORPHISM AND  
INDIVIDUALIZED THERAPY DEVELOPING

Timur Ildusovich Khaibullin<sup>1,2</sup>, Farit Ahatovich Khabirov<sup>1,2</sup>,  
Farida Ildusovna Devlikamova<sup>1,2</sup>, Natalya Nikolaevna  
Babicheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy of Russian Health Ministry,  
420012, Kazan, Mushtari Street, 11, <sup>2</sup>Republican Clinical-and-  
Diagnostic Centre for demyelination diseases of Health  
Ministry of the Republic of Tatarstan, 420021, Kazan, Vatutin  
Street, 13, e-mail: timuur@gmail.com

Modern data on pathogenic mechanisms of multiple sclerosis and their correlation with clinical manifestations, course and prognosis of the disease, as well as possibilities and limitations of contemporary pathogenic therapy were presented. There was considered a variety of immunomodelling preparations, influencing the basic pathogenic mechanisms of multiple sclerosis, as well as necessity of creating markers, reflecting a pathogenic mechanism in a certain patient for the aim of substantial therapeutic effectiveness.

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, immunomodelling therapy.

**Р**ассеянный склероз (РС) — одно из наиболее загадочных и интригующих заболеваний нервной системы. В США и большинстве стран Европы РС является основной, а в России одной из ведущих неврологических причин инвалидизации лиц трудоспособного возраста [2, 5]. В течение последних 15 лет в рутинную практику были внедрены препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), — интерфероны бета (ИФНβ), глатирамера ацетат (ГА), митоксантрон, значение которых сложно переоценить. Во многих случаях ПИТРС позволяют отсрочить или даже предупредить наступление тяжёлой инвалидизации, сохраняя пациентам многие годы активной жизни.

Тем не менее ситуация не всегда складывается благоприятно. В практике любого врача имеют место случаи, когда эффект ПИТРС у пациентов с типичным ремиттирующим течением заболевания выражен слабо или вообще не прослеживается. Ещё хуже обстоит ситуация при прогрессирующих формах и вторично-прогрессирующем РС: ПИТРС, как правило, не оказывают существенного влияния на нарастание неврологического дефицита. Гетерогенность РС во всех его аспектах, начиная от этиологии и заканчивая прогнозом, является одной из наиболее характерных особенностей этой патологии. Клиническое течение, характер симптомов, МРТ картина, лабораторные показатели и прогноз подвержены чрезвычайной вариабельности у отдельных пациентов. Помимо этой клинической вариабельности, налицо существенная патоморфологическая гетерогенность с вариабельным ответом на патогенетическую терапию РС [10]. Причины последней точно не выяснены, вероятно, их суть отражает комплекс генетических предпосылок, реализующихся в различные иммунные отклонения и/или повышенную чувствительность тканей ЦНС к воспалительному поражению или пониженной способностью к репарации повреждений [45].

Принято считать, что РС — мультифакториальное заболевание, для развития которого необходимо как наличие наследственной предрасположенности, так и воздействие факторов внешней среды [5]. Хорошо известно, что заболеваемость РС возрастает с увеличением географической широты — она минимальна в тропиках и максимальна в странах с умеренным климатом (зоны Куртцке), причём наблюдаемые различия не могут быть объяснены только этническими факторами. Риск развития РС у лиц, мигрировавших из области с высокой частотой заболевания в область с низкой, остаётся высоким, если переезд произошёл после периода пубертата, и снижается, если перемещение было в раннем детстве. В связи с этим предполагают, что повышенная инсоляция в детстве и подростковом периоде снижает риск развития РС. Молекулярные механизмы этого феномена до конца непонятны; предполагают, что воздействие ультрафиолетового облучения оказывает влияние на регуляторные иммунные клетки; возможно, что это влияние опосредуется активными метаболитами витамина D, обладающими иммуномодулирующими свойствами [45, 12]. Описано не менее двух десятков других экзогенных факторов, однако их ассоциация с РС весьма дискутабельна. Единствен-

ное исключение составляет инфекционный фактор. Практический опыт позволяет связать дебют или возникновение обострений РС с инфекциями, преимущественно вирусными. Фактически на протяжении всей истории изучения РС не прекращались поиски гипотетического инфекционного возбудителя РС — начиная со спирохет, обнаруженных у больных РС и якобы вызывающих патоморфологически/клинически схожее заболевание у подопытных животных (Кун и Штайнер, 1920) [9], загадочной инфекции, каким-то образом связанной с лесами [4], и заканчивая хорошо известными исследованиями Маргулиса и Шубладзе по поиску вируса острого рассеянного энцефаломиелита/РС [8], а также современными данными о роли ретро-вирусов [2]. Возбудитель РС так и не был обнаружен, тем не менее результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что инфекционные факторы — практически единственный доказанный триггерный фактор заболевания [43, 28]. Современные исследования сосредоточены на роли персистирующей инфекции и базируются преимущественно на концепции молекулярной мимикрии между антигенными детерминантами ряда микроорганизмов (некоторых герпес-вирусов, таких как вирус Эпштейна—Барр, вирус герпеса 6-го типа, *Chlamydia pneumoniae*) и миелина и/или олигодендроцитов. Впрочем, инфекционная теория вызывает множество вопросов. Так, например, антитела к вирусу Эпштейна—Барр находят не только у больных РС, но и у большинства (90%) здоровых лиц в общей популяции.

Для объяснения особого патогенетического значения вирусной инфекции рассматривается роль наследственной предрасположенности. Описано множество генетических маркёров РС, но лишь для немногих из них получены убедительные данные об ассоциации с повышенным риском развития заболевания. Прежде всего следует упомянуть гены HLA II типа. В европейской популяции основным генетическим фактором риска РС являются некоторые аллели гаплотипа HLA DR15 (DRB1\*1501 и DRB5\*0101) [35, 37, 25], они же предположительно ассоциируются с более ранним началом заболевания и его более тяжёлым течением [49]. Каким образом реализуется в болезнь наследственная предрасположенность до конца неясно. Следует подчеркнуть, что наличие указанных аллелей у индивидуума не означает, что у него непременно возникнет РС, равно как и их отсутствие не гарантирует невосприимчивости к заболеванию [5].

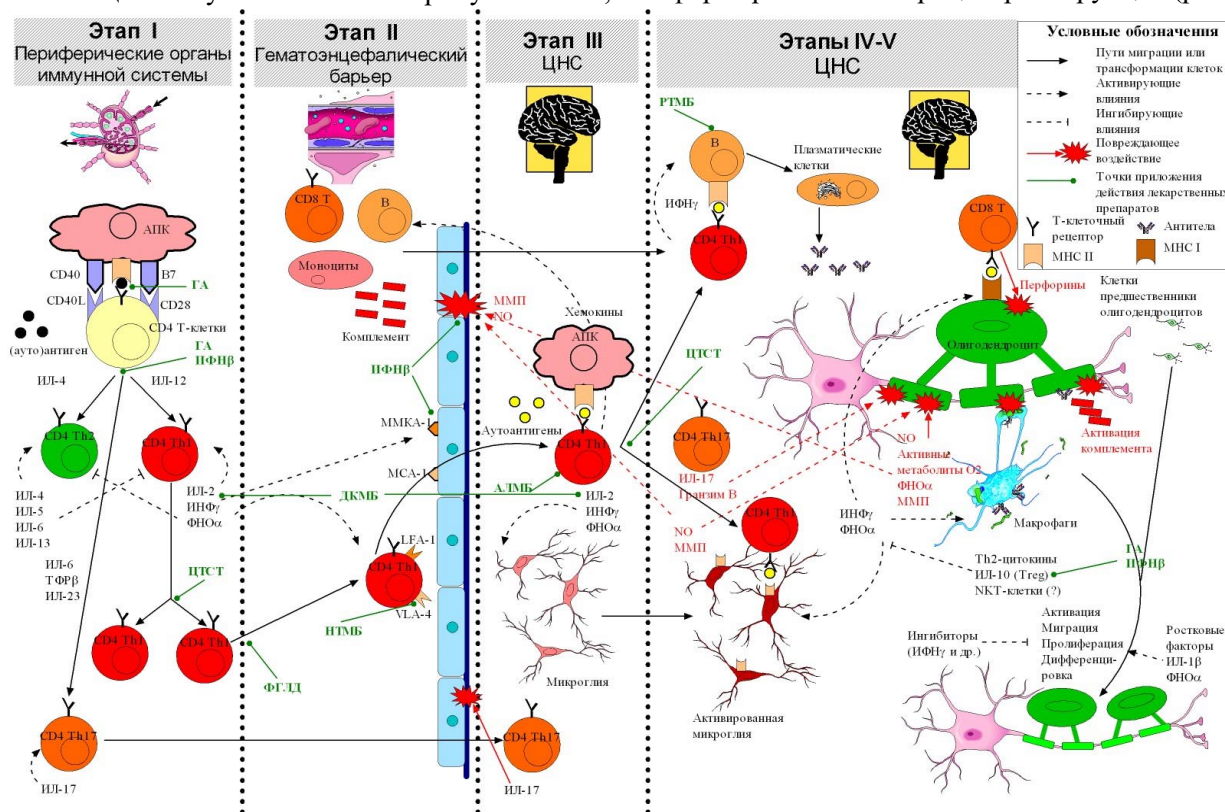
Другие генетические маркёры, ассоциированные с повышенным риском РС, включают

аллели HLA A3 и B7 [35], некоторые аллели генов рецепторов фактора некроза опухолей — ФНО (R92Q вариант TNFRSF1A) [41], α-цепи рецептора ИЛ2, рецептора ИЛ7 [29, 49]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе выявленных ассоциаций между указанными генетическими маркерами и предрасположенностью к РС, неизвестны [35].

Из негенетических эндогенных факторов определённое значение могут иметь гормональные влияния. Большую частоту ремиттирующего РС у женщин предположительно связывают с воздействием эстрогенов, вызывающих более выраженный иммунный ответ на антигенную стимуляцию с выработкой больших количеств его медиаторов Th1-клеток (ИФНγ, ИЛ12). В то же время высокие концентрации прогестерона, изменяющие иммунный ответ в сторону Th2-типа,

позволяют объяснить низкую частоту обострений РС во время беременности [16].

Патогенез РС представляется крайне сложным. С учетом ключевых для возникновения и прогрессирования заболевания событий его можно условно разделить на пять этапов [44, 45] — это активация аутореактивных иммунных клеток; их миграция и проникновение в ЦНС; реактивация в ЦНС с формированием рецидивирующего или персистирующего иммунного воспаления; разрушение миелина и поражение нейронов вследствие комбинированного воздействия цитотоксических клеток, комплемента, аутоантител и цитотоксических цитокинов, и либо полная или частичная ремиелинизация в очагах воспаления (при благоприятном течении событий), либо гибель в них нейронов и олигодендроцитов с формированием астроцитарных рубцов (рис. 1).



**Рис. 1.** Патогенетические этапы развития РС (см. пояснения в тексте) и основные механизмы действия рутинных и некоторых экспериментальных лекарственных препаратов [1, 7, 10, 21, 41, 48, 38]. ИФНβ — интерфероны бета (1a и 1b): изменение типа иммунного ответа от Th1 к Th2, уменьшение проницаемости ГЭБ за счёт ингибирования экспрессии молекул адгезии и ММП; ГА — глатирамера ацетат: конкурентное связывание с рецепторами аутореактивных T- и B-клеток со смещением иммунного ответа в сторону Th2-типа и активацией супрессорных T-лимфоцитов. ЦТСТ — препараты с цитостатическим действием (митоксантрон, кладрибин, лаквинимод, терифлунамид и др.): угнетение пролиферации активированных лимфоцитов и других клеток иммунной системы.

НТМБ — натализумаб: предотвращение проникновения иммунных клеток через ГЭБ за счёт связывания с α<sub>4</sub>-интегрином (компонент VLA-4), что предотвращает связывание VLA-4 с его лигандами, в том числе с VCAM-1.

АЛМБ — алемтузумаб: деплеция T-клеток (моноклональные антитела к CD52, вызывающие цитоллиз лимфоцитов). ДКМБ — даклизумаб: блокада эффектов ключевого Th1-цитокина — ИЛ2 (моноклональные антитела к CD25 — α-цепи рецептора ИЛ2). РТМБ — ритуксимаб: деплеция B-клеток (моноклональные антитела к CD20, вызывающие цитоллиз B-клеток; CD20 — маркер B-лимфоцитов, трансмембранный Ca<sup>2+</sup>-канал, участвующий в регуляции их функций). ФГЛД — финголимод: нарушение миграции лимфоцитов из периферических органов иммунной системы за счёт блокады рецепторов сфингозин-1-фосфата.

### **Активация аутореактивных лимфоцитов**

Установлено, что у человека многие аутореактивные Т-лимфоциты не удаляются в тимусе и в небольшом количестве циркулируют в крови. У многих здоровых индивидов выявляют Т-клетки, реактивные к основному белку миелина, протеолипидному белку миелина, олигодендроцитарному гликопротеину, миелин-ассоциированному белку S100b (кальций-связывающий протеин, экспрессируемый преимущественно в астроцитах, мюллеровых клетках сетчатки и других тканях) [44]. Патогенный потенциал этих клеток изучить *in vivo* по понятным причинам невозможно, однако постулируется, что самой ранней стадией при РС является активация этой подгруппы клеток инфекционными агентами. Предполагают, что вследствие генетических факторов у больных РС аутореактивные Т-клетки обладают функциональными особенностями, в частности повышенной способностью к активации [24].

Инфекции могут индуцировать аутоиммунный процесс многими путями, при РС основное значение придают феноменам молекулярной мимикрии и расширения эпитопов [51]. Под молекулярной мимикрией понимают сходство эпитопов микроорганизма и собственных антигенов. Вследствие этого во время инфекционного процесса происходит активация перекрестно-реактивных Th-клеток. Согласно современным воззрениям, для реализации перекрестной реактивности необязательно полное или даже частичное совпадение последовательности аминокислот (или иных молекул) в эпитопах, достаточно, чтобы они были схожи в общей пространственной структуре и распределении заряженных остатков [45]. Перекрестно-реактивные Т-клетки распознают как микробные, так и собственные эпитопы. Выделяемые ими цитокины рекрутируют и активируют макрофаги, которые вызывают повреждение тканей, поступающие при этом в большом количестве собственные антигены презентуются макрофагами и поддерживают аутоиммунный процесс даже в отсутствии триггерной инфекции.

Другой важный механизм индукции аутоиммунного процесса — феномен расширения эпитопов, который также играет важную роль в дальнейшем прогрессировании РС. Под расширением эпитопов подразумевают процесс «переключения» специфичности Т-клеток с первичного эпитопа (т.е. вызвавшего

первоначальную активацию иммунного процесса) на вторичные (минорные) эпитопы того же антигена (внутримолекулярное расширение эпитопов) той же молекулы, на которую развился первый ответ, либо на эпитопы других антигенов (например, межмолекулярное расширение эпитопов). Применительно к инициации аутоиммунного процесса при РС предполагают, что иммунный ответ на персистирующую инфекцию вызывает повреждение собственных тканей с высвобождением большого количества аутоантигенов. Это в условиях избытка стимулирующих (провоспалительных) цитокинов, и особенно костимуляторных молекул, способно активировать аутореактивные Т-клетки [24].

В качестве других возможных путей инициации аутоиммунного процесса при РС предполагают неспецифическую (антигеннезависимую) активацию и высвобождение криптогенных эпитопов. Первый механизм связывают с воздействием суперантигенов, способных активировать большие популяции Т-клеток, в том числе аутореактивных; второй — с аномальным процессингом собственных пептидов в условиях провоспалительного окружения (активация множества протеаз во время иммунного ответа на ту или иную инфекцию потенциально может привести к необычному расщеплению белков собственных тканей и презентации в норме скрытых эпитопов с последующей активацией аутореактивных к ним Т-клеток) [51].

Дальнейшее развитие событий во многом определяется путём дифференцировки Th-клеток. Традиционно считали, что после презентации антигена Th-клетки могут дифференцироваться в два клеточных подтипа, отличающихся по профилю секретируемых цитокинов. Th1-клетки секретируют ИЛ2, ИФН $\gamma$  и ФНО $\alpha/\beta$ , а Th2-клетки — ИЛ4, ИЛ6, ИЛ13 и регулируют преимущественно реакции клеточного иммунитета: активируют макрофаги, облегчают дифференцировку цитотоксических клеток; ими опосредуется защита от внутриклеточных патогенов и реакция гиперчувствительности замедленного типа. Th2-клетки регулируют преимущественно гуморальные реакции: обеспечивают пролиферацию и дифференциацию В-клеток, а также эозинофилов и тучных клеток, они опосредуют защиту от внеклеточных патогенов и реакцию гиперчувствительности немедленного типа [21, 25, 28]. Цитокины каждой из этих двух подгрупп оказывают ингибирующее действие на клетки противоположной подгруппы. РС опосредуется

преимущественно иммунными реакциями Th1-типа. Напротив, преобладание иммунного ответа Th2-типа при РС обладает протективным значением. Направление дифференциации Th-клеток зависит от профиля секретируемых цитокинов. Другой важный фактор, определяющий направление дифференцировки, — сила связывания эпитопов с Т-клеточным рецептором (ТКР). При высокой плотности комплексов МНС II и презентируемого антигена и его прочной связи с ТКР образуются Th1-клетки, при низкой плотности антигена и его слабой связи с ТКР — Th2-клетки, что, с одной стороны, позволяет объяснить ассоциацию аллелей HLA II типа с повышенным риском развития РС, а с другой — вероятно, является одним из механизмов действия некоторых ПИТРС (например, глатирамера ацетата) [37, 22, 23, 17].

В последнее время установлено, что помимо двух классических типов (Th1/2), возможны ещё два направления дифференциации Th-клеток — в Th17- и Treg-лимфоциты. Физиологические функции Th17-клеток заключаются в обеспечении иммунной защиты против некоторых бактериальных и грибковых инфекций. Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>, супрессорные клетки) регулируют функции других Th-клеток, оказывая на них ингибирующее влияние. Оба клеточных типа могут играть важную роль в патогенезе РС. Существуют данные, что, по крайней мере в части случаев, Th17-клеткам принадлежит ведущая роль в инициации аутоиммунного поражения ЦНС при РС. Основными цитокинами, обуславливающими дифференциацию Th17-клеток, являются ИЛ23, а также ИЛ6 и трансформирующий фактор роста-β (ТФРβ), а их эффекторами — ИЛ17 и гранзим В (granzyme B) [37, 48, 28, 50]. Напротив, Treg-клетки, факторами дифференциации для которых является ТФРβ, а основным эффектором — ИЛ10, способны подавлять аутоиммунный процесс при РС. С их функциональными дефектами, возможно, связана повышенная склонность к активации аутореактивных клеток у больных РС [23].

#### **Проникновение аутореактивных клеток в центральную нервную систему**

Для развития аутоиммунного воспаления аутореактивные Th1-клетки должны мигрировать и проникнуть в паренхиму ЦНС через ГЭБ. Механизм миграции в ЦНС не вполне ясен, возможно, для её реализации имеет значение градиент хемокинов между паренхимой ЦНС и кровью. Несколько лучше изучены процессы проникновения аутореактивных клеток через ГЭБ.

Долгое время ЦНС считали иммунопривилегированным органом, имея в виду ограниченность иммунного ответа, особенно опосредованного Т-клетками, на чужеродный антиген в пределах ЦНС. Это связывали с относительной изолированностью антигенов ЦНС от клеток иммунной системы, обусловленной отсутствием в ЦНС лимфатической системы и наличием ГЭБ, препятствующим проникновению гуморальных и, особенно, клеточных факторов иммунной системы, а также низкой антиген-презентирующей активностью микроглии (аналог тканевых макрофагов/дендритных клеток), которая в норме не экспрессирует ни молекулы МНС, ни костимулирующие факторы (CD40, ICAM-1, B7.1, B7.2), необходимые для активации Т-клеток. Тем не менее в дальнейшем было установлено, что эти предположения не могут объяснить своеобразие возникновения и протекания иммунных реакций в ЦНС. Выяснилось, что ткани ЦНС нельзя считать изолированными от иммунных клеток. Так, несмотря на отсутствие лимфатической системы, специфичные для ЦНС растворимые антигены практически постоянно обнаруживаются в глубоких шейных лимфатических узлах. Это связано с дренированием ликвора из субарахноидального пространства через решётчатую пластину в полость носа, откуда они и попадают в упомянутые лимфатические узлы. Не составляет серьёзного препятствия для Т-клеток и ГЭБ. При активации на периферии Т-лимфоциты экспрессируют очень поздний антиген-4 (VLA-4) и антиген, ассоциированный с функцией лейкоцитов (LFA-1), в качестве лигандов которых выступают появляющиеся под действием системных медиаторов воспаления (таких как ФНОα и NO) на эндотелии ГЭБ молекулы сосудистой адгезии (MCA-1, VCAM-1) и межклеточной адгезии-1 (ММКА-1) (ICAM-1) соответственно, что делает возможным связывание и проникновение Т-клеток через ГЭБ. Впрочем, как выяснилось, Т-лимфоциты могут проникать через ГЭБ и вне воспалительного процесса, трансцеллюлярно (через временно формирующиеся в эндотелиальных клетках поры). Что касается микроглии, то установлено, что она способна экспрессировать молекулы МНС в ответ на любое местное или системное стрессовое воздействие; кроме того, в периваскулярных пространствах присутствует достаточное количество макрофагов, которые являются

компетентными антиген-презентирующими клетками (АПК) [13, 47]. Исходя из этого в настоящее время принята концепция, согласно которой иммунопривилегированный статус ЦНС опосредуется не изоляцией от иммунных клеток, а её активным взаимодействием с иммунной системой, т.е. совокупностью механизмов, посредством которых регулируется активность Т-клеток. В частности, выяснилось, что макроглия и нейроны способны регулировать ключевые моменты иммунного ответа. Некоторые нейропептиды, включая нейротрофины, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон, а также ГАМК, могут угнетать экспрессию молекул МНС и выработку провоспалительных цитокинов. Кроме того, клеточные элементы ЦНС способны экспрессировать ряд регуляторных пептидов, снижающих активацию макрофагов (CD22) и микроглии (CD200). Исходя из этого, не исключено, что аутоиммунное поражение ЦНС при РС может отражать не только и не столько дисфункцию собственно иммунной системы и ГЭБ, сколько нарушения её регуляции со стороны ЦНС [13].

#### **Развитие аутоиммунного воспаления**

После проникновения в ЦНС и встречи с аутоантигенами, Th1-клетки реактивируются, пролиферируют и секретируют комплекс первичных воспалительных цитокинов — прежде всего ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ2, ИФН $\gamma$ . В свою очередь, первичные цитокины стимулируют выброс вторичных медиаторов воспаления, таких как хемокины, колониестимулирующие факторы, липиды. Комбинированное действие цитокинов и хемокинов приводит к усилению экспрессии на эндотелиальных клетках ГЭБ молекул адгезии, что облегчает проникновение лейкоцитов из кровотока в ЦНС. Одновременно активируются местные иммунные клетки (микроглия), активно участвующие в поддержании воспалительного процесса. Взаимодействие между местными иммунными клетками, играющими роль АПК, аутореактивными к миелину Т-клетками, — один из критических моментов, приводящий к хронизации воспалительного процесса в ЦНС [21, 14]. Выделяемые провоспалительные цитокины и медиаторы, протеазы, реактивные метаболиты кислорода и NO вызывают повреждение ГЭБ с дальнейшим повышением его проницаемости, формированием очага воспаления и перифокального воспалительного отёка [45].

#### **Повреждение миелина и аксонов, процессы ремиелинизации**

Очаги иммунного воспаления в ЦНС при РС характеризуются одновременно протекающими процессами демиелинизации, ремиелинизации и нейродегенерации. Количественное и временное соотношения между ними подвержены существенной вариабельности как у отдельных пациентов, так и у одного и того же пациента на разных стадиях заболевания. Общую регуляцию и координацию аутоиммунного воспаления в ЦНС при РС опосредуют Th1-клетки, однако их роль в непосредственном повреждении миелина и олигодендроцитов незначительна. Существенно большее значение имеют активируемые ими посредством цитокинов (ИЛ-2, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ ) другие клеточные и гуморальные эффекторы, особенно мононуклеарные фагоциты, микроглия, антитела и система комплемента.

- Один из основных эффекторов демиелинизации — аутореактивные антитела, которые связываясь с антигенами миелина и олигодендроцитов вызывают их повреждение преимущественно за счёт активации комплемента с образованием мембраноатакующего комплекса и индукции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Массивные депозиты аутоантител, наряду с большим количеством секретирующих их плазматических клеток и активированными компонентами комплемента, обнаруживаются в активных очагах демиелинизации более чем в 50% случаев. Специфичность аутоантител, опосредующих демиелинизацию, не вполне ясна. Чаще всего в качестве таковых рассматривают антитела к олигодендроцитарному гликопротеину — интегральному мембранному белку, находящемуся на поверхности олигодендроцитов.

- Другой важнейший эффектор демиелинизации — активированные мононуклеарные фагоциты. Реактивные метаболиты кислорода и NO, выделяемые макрофагами и микроглией, индуцируют перекисное окисление липидов, внося существенный вклад в разрушение миелина. Уровень продуктов перекисного окисления липидов миелина повышается перед клинической атакой РС, некоторые из них предложены к качестве маркёров активности воспалительного процесса в ЦНС. Повреждение реактивными метаболитами кислорода ДНК с индуцированием апоптоза рассматривают как один из факторов нейродегенерации. В разрушении белковых компонентов миелина могут принимать участие



различные протеиназы, секретируемые макрофагами, или сывороточного происхождения — калликреины, кальпаин, матриксные металлопротеиназы и др. Эти же ферменты вносят вклад в повышение проницаемости ГЭБ.

• В части случаев демиелинизацию обуславливают  $CD8^+$ T-клетки. Они вызывают не только лизис олигодендроцитов и демиелинизацию, но и гибель аксонов (т.е. в процессах нейродегенерации), что опосредуется клеточной цитотоксичностью (секрецией перфоринов). Ключевую роль в клеточной цитотоксичности играет экспрессия на нейронах и олигодендроцитах молекул МНС I класса, которую индуцируют провоспалительные цитокины, в частности ИФН $\alpha$ , ИНФ $\gamma$ , ФНО $\alpha$ . Кроме того, существуют данные, что утрата функции проведения электрического импульса по аксону, в том числе вследствие его демиелинизации, сама по себе вызывает экспрессию на нейронах МНС I класса, что делает возможным проявление цитотоксичности аутореактивными  $CD8^+$ T-клетками по отношению к аксону [43, 19, 39, 36, 40].

У больных РС могут поражаться любые отделы ЦНС, однако чаще всего очаги воспаления концентрируются в перивентрикулярном белом веществе, затем в зрительном нерве и хиазме, мосте, ножках мозжечка, продолговатом и спинном мозге. У части пациентов воспаление может быть в сетчатке и сосудистой оболочке глазного яблока, где миелина нет. Преимущественная локализация воспалительных изменений отчасти может быть объяснена различиями в антигенной специфичности попавших в ЦНС аутореактивных T-клеток. Таким образом, различия в клинических проявлениях заболевания могут отражать доминирующие у пациентов аутоиммунные реакции против различных компонентов ЦНС. Помимо основного белка миелина (включая его различные сплайсинговые изоформы), традиционно считавшегося основным аутоантигеном при РС, доказана роль других белковых компонентов миелина, включая протеолипидный протеин, миелин-ассоциированный гликопротеин, олигодендроцитарный гликопротеин, 2'3'-циклическую-нуклеотид-3'-фосфодиэстеразу, а также неассоциированные с миелином белки, такие как астроцитарный белок S100b, кристаллины, белки теплового шока и др. За счёт уже упоминавшегося феномена расширения эпитопов, по мере развития заболевания спектр аутореактивных T-клеток и/или аутоантител изменяется, что, вероятно, и

лежит в основе наблюдаемого в развёрнутой стадии заболевания диффузного поражения ЦНС и отчасти объясняет прогрессирующее течение заболевания [44]. Кроме того, помимо топографических особенностей поражения, аутореактивные к различным белкам миелина T-лимфоциты вызывают и гистологически различные картины иммунного воспаления, что свидетельствует о функциональной гетерогенности различных по антигенной специфичности T-лимфоцитов.

Нейродегенерация при РС развивается наряду с воспалением и демиелинизацией, причём, судя по данным современных исследователей, она возникает на самых ранних стадиях заболевания и лежит в основе прогрессирующей инвалидизации [3]. Традиционно нейродегенерацию считали вторичной по отношению к воспалению и демиелинизации, однако в настоящее время очевидно, что утрата нейронов и их отростков опосредуется многими механизмами, и что воспаление играет не самую важную роль в этом процессе. Нейродегенерация, как известно, захватывает весь головной мозг и продолжается даже при отсутствии активного воспаления. Традиционные ПИТРС снижают активность воспаления в ЦНС, но не оказывают прямого влияния на нейродегенеративный процесс [52]. Более того, процессы нейродегенерации сохраняются и при аутологичной трансплантации красного костного мозга, даже несмотря на практически полное купирование воспалительных изменений [11]. В развитии нейродегенерации, помимо утраты защитной функции миелина, играют роль иммуноопосредованные нейротоксичность, нарушение трофической поддержки, повреждение митохондрий, метаболические сдвиги, изменения внутриклеточных сигнальных путей и другие факторы.

В очагах иммунного воспаления гибель аксонов может быть обусловлена их прямым повреждением аутореактивными к антигенам нейронов иммунными клетками (например,  $CD8^+$ T-лимфоцитами), или неспецифическими факторами воспаления (свободные радикалы, протеазы), выделяемыми макрофагами и микроглией. Большое значение в повреждении имеют гуморальные факторы [26]. При РС, в отличие от клеточных аутоиммунных реакций, направленных преимущественно на миелин и олигодендроциты, система гуморального иммунитета чаще и на более ранней стадии преодолевает антинейрональную толерантность, что имеет большое патогенетическое значение. Нейрональные протеины на

поверхности аксонов в норме скрыты от иммунной системы, но при демиелинизации выступают в роли аутоантигенов и могут индуцировать образование антинейрональных антител. Значимость антинейрональных антител в процессах нейродегенерации подтверждается их существенно более частым обнаружением у больных с прогрессирующими формами РС (выявляют у 70% пациентов со вторично-прогрессирующим течением, но только у 25% в случае РРС [31]).

Антитела к поверхностным антигенам аксонов могут вызывать их повреждение несколькими механизмами, включая активацию комплемента, антителопосредованную клеточную цитотоксичность, нарушения взаимодействия между аксоном и миелином и др. В качестве аксональных аутоантигенов могут выступать протеины аксолеммы АЕФ (антитела к ним повреждают аксоны и нарушают их рост, являются одним из маркёров аксонального повреждения при РС [54]); нейрофасцин (neurofascin) — одна из молекул клеточной адгезии, участвующая в кластеризации вольтажзависимых натриевых каналов в области перехватов Ранвье (антитела к нейрофасцину нарушают аксональное проведение, индуцируют повреждение аксонов в области перехватов Ранвье, ингибируют ремиелинизацию), ганглиозиды, в большом количестве представленные не только в миелине, но и на поверхности аксонов (АТ к ним нарушают регенерацию аксонов, ремиелинизацию, а также способны повышать проницаемость ГЭБ) [27].

У больных РС обнаружены антитела не только к поверхностным, но и к внутриклеточным протеинам нейронов, в частности к белкам цитоскелета — различным субъединицам нейрофиламентов, динеину, кинезину, развивающиеся после тканевого повреждения при РС. Судя по экспериментальным данным, эти антитела способны проникать (путём рецептор-опосредованного эндоцитоза) в нейроны и индуцировать в них дегенеративные процессы за счёт нарушения аксонального транспорта, функции митохондрий и гомеостаза кальция с запуском апоптоза. Также обнаружены антитела к ряду других внутриклеточных протеинов, включая аррестины (группа белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала и регуляции функции ассоциированных с G-протеином рецепторов), некоторые ферменты (глутамат декарбоксилаза, нейронспецифическая енолаза), белки теплового шока и ядерные протеины. Их роль в патогенезе РС пока остаётся неясной [52].

Как и при множестве других заболеваний ЦНС, немаловажную роль в процессах нейродегенерации играет глутамат-опосредованная эксайтотоксичность. При РС уровень внеклеточного глутамата повышен как в очагах демиелинизации, так и в белом веществе, которое выглядит нормальным. Повышение уровня глутамата в синаптической щели опосредуется несколькими механизмами, в том числе понижением активности трансмембранных переносчиков (группа белков EAAT, excitatory amino-acid transporters), опосредующих обратный захват глутамата, повышением экспрессии белков глутаматных рецепторов, а также, возможно, появлением аутоантител к их субъединицам, обладающим свойствами агонистов [52].

Следует отметить, что хотя традиционно доминирующую роль в патогенезе РС связывают с аутоиммунным поражением ассоциированных с миелином белковых аутоантигенов, немаловажное значение, согласно современным воззрениям, имеют липидные компоненты миелина [42]. В частности, они служат основным субстратом перекисного окисления липидов, в результате которого образуются реактивные метаболиты кислорода и другие миелин- и нейротоксические субстанции; вторичные (по отношению к воспалительному поражению ЦНС) изменения количественных и качественных характеристик липидов миелина приводят к нарушению изолирующих свойств миелиновой оболочки, что сопровождается нарушением сальтаторного проведения нервных импульсов и утратой стабильности аксонов. Продукты окисления липидных компонентов миелина (например, окисленный фосфатидилхолин) рассматривают в качестве маркёра воспаления нервной ткани в головном мозге при РС. Наконец, ряд липидных компонентов миелина, например ганглиозиды [сиалозилгалактозилцерамид (GM<sub>4</sub>-ганглиозид), моно-сиалоганглиозид (GM<sub>1</sub>-ганглиозид)], могут играть роль аутоантигенов для Т- и В-лимфоцитов. Высокий титр антител к ганглиозидам (в первую очередь, анти-GM<sub>1</sub>) ассоциируется с прогрессирующим течением РС, особенно с первично-прогрессирующим. Аналогичным образом, при прогрессирующем течении РС отмечена повышенная пролиферативная активность периферических Т-лимфоцитов к ганглиозидам. Исходя из этого считают, что аутоантитела к ганглиозидам (или аутореактивные к ним Т-клетки) играют важную роль в процессах нейродегенерации. Предполагается, что антитела



к ганглиозидам препятствуют созреванию олигодендроцитов из клеток предшественников в очагах воспалительной демиелинизации, что препятствует таким образом ремиелинизации и соответственно ассоциируется с прогрессирующим течением заболевания. Аналогичным действием, по всей видимости, обладают антитела к другому гликолипиду миелина — сульфатиду (3-сульфо-галактозил церамиду), который одним из первых экспрессируется при дифференцировке клеток предшественников в олигодендроциты. В то же время гликолипиды могут быть лигандами для NKT-клеток и, возможно, играют важную роль в ограничении аутоиммунного воспаления в ЦНС. Наконец, некоторые IgM аутоантитела, которые связываются с олигосахаридным компонентом гликолипидов (например, гНlgM22), могут способствовать ремиелинизации и обладать терапевтическим потенциалом при РС [42, 45, 29].

Разрушение аксонов в очагах демиелинизации может быть и отражением их хронической метаболической недостаточности. Последний фактор имеет особое значение в связи с усилением экспрессии вольтажзависимых натриевых каналов на лишённых миелина участках аксона (их плотность может возрастать в 4 раза). С одной стороны, это позволяет восстановить проведение по аксону в отсутствие ремиелинизации, но, с другой — в условиях энергетического дефицита данный процесс способен индуцировать дегенеративные процессы в аксоне. Преимущественная экспрессия изоформы Nav1.6 (в норме находится только в области перехватов Ранвье) натриевого вольтажзависимого канала в демиелинизированном аксоне приводит к повышению поступления в клетку натрия, который не может быть выведен  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазой из-за недостатка АТФ, и затем к активации трансмембранного  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -переносчика. Вследствие этого в клетку поступает избыточное количество кальция, запускающего кальцийзависимый каскад цитотоксичности, вызывающий дегенерацию аксона [53, 26]. Наконец, белковые компоненты миелина играют важную роль в поддержании стабильности (выживаемости) аксона, участвуя, в частности, в аксональном транспорте и оказывая нейтрофическое действие на нейроны. Соответственно длительная демиелинизация сама по себе способна обуславливать гибель аксона [18].

Как уже указывалось, нейродегенерация при РС — процесс диффузный и протекает не только в очагах воспаления, но и в кажущемся нормальным белом веществе. До определённой

степени утрату аксонов вне воспалительных очагов можно объяснить антероретроградным или ретроградным (валлеровским) перерождением вследствие перерыва аксона в очаге демиелинизации либо дегенерацией нейронов, которые были трофически связаны с нейронами, погибшими в очагах воспаления. Тем не менее существует точка зрения, что нейродегенерация — самостоятельный (вне связи с иммунным воспалением) патогенетический механизм РС, отражающий нарушения трофических отношений между нейронами, микроглией и олигодендроцитами, что, возможно, и является первичным патофизиологическим дефектом, запускающим гибель нейронов. С этой точки зрения, воспалительная демиелинизация развивается вторично как реакция либо на первичный агент, запускающий процессы нейродегенерации, либо на вызванное им повреждение нервной ткани [11, 34].

Хотя демиелинизация и ремиелинизация — противоположные процессы, их эффекторы до определённой степени пересекаются, что находит отражение в очагах поражения при РС — оба процесса протекают одновременно, и исход воспаления во многом зависит от того, какой из них возобладает в конечном итоге. Это не только обуславливает наличие или отсутствие резидуального неврологического дефицита, но и, возможно, время трансформации во вторично-прогрессирующее течение. Клетки-предшественники олигодендроцитов (КПО) — основной эффектор ремиелинизации. Процесс ремиелинизации протекает в несколько стадий: активация, пролиферация и миграция КПО и их дифференциация (установление контакта с аксоном, синтез компонентов миелина с собственно формированием миелиновой оболочки). Каждая из этих стадий требует определённого набора ростковых факторов, в том числе воспалительных цитокинов, секретируемых Т-клетками и макрофагами, включая ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , молекулы МНС II и др. ИФН $\gamma$  угнетает ремиелинизацию. Процессы ремиелинизации при РС считаются несовершенными (по сравнению с другими поражениями белого вещества). Косвенным подтверждением этого могут служить морфологические и функциональные особенности миелиновой оболочки на ремиелинизированных аксонах (меньшая толщина, иной состав изоформ белковых компонентов, меньшая скорость проведения). В общем, несовершенство процессов ремиелинизации может быть связано со множеством факторов, как связанных, так и не

связанных с заболеванием. Последние включают возраст, пол, генетические факторы. Как и все регенеративные процессы, с возрастом способность КПО к пролиферации и дифференциации снижается (отсюда плохой прогноз при позднем дебюте РС), причём в большей степени у мужчин, чем у женщин. Факторы, связанные с заболеванием, весьма многочисленны. При массивных повторных поражениях той же области ЦНС нарушение ремиелинизации отчасти можно объяснить истощением КПО, хотя это и самообновляющаяся популяция клеток. Другой возможный механизм — нарушение миграции КПО в очаг воспаления в связи с нарушением экспрессии в нём сигнальных молекул (в качестве последних, например, рассматриваются семафорины 3А и 3F). Тем не менее наиболее важную роль, вероятно, играют нарушения созревания и дифференцировки КПО, например в связи с наличием в очаге демиелинизации ингибирующих факторов, таких как Jagged1, который через сигнальный путь Notch препятствует дифференцировке КПО [43, 26, 46, 18].

Хорошо известно, что паттерны воспаления и демиелинизации, равно как и степень утраты олигодендроцитов, варьируют у различных пациентов с РС, т.е. патогенетические механизмы, приводящие к демиелинизации, у разных подгрупп пациентов различны [44]. При анализе клеточного состава воспалительных инфильтратов и экспрессируемых в них медиаторов воспаления в свежих очагах демиелинизации были идентифицированы четыре различных патоморфологических варианта, что позволило сделать заключение о возможных механизмах заболевания [43, 30, 32, 27].

I тип: демиелинизация происходит в присутствии Т-клеток и макрофагов и/или микроглии; опосредуется преимущественно Т-клеточной цитотоксичностью и токсическими продуктами макрофагов.

II тип: напоминает первый, но в очагах демиелинизации содержится большое количество иммуноглобулинов и комплемента; опосредуется АТ-зависимыми механизмами.

III тип: воспалительная реакция менее выраженная, типична демиелинизация преимущественно дистальных отделов ножек олигодендроцитов с их деструкцией и апоптозом клеток. Изменения напоминают индуцированные ишемией (гипоксией).

IV тип: воспалительная реакция менее выраженная, на её фоне обнаруживают гибель

олигодендроцитов, предположительно отражающую повышенную чувствительность к воспалительным поражениям или другим неблагоприятным факторам.

У каждого отдельного пациента на момент исследования биоптата обнаруживают только один из этих паттернов. Изменяются ли эти паттерны по мере развития заболевания, до конца неясно. Также до конца не изучена их связь с вариантами течения, за исключением IV типа, который был обнаружен только у больных с первично-прогрессирующим течением РС. Какой-либо корреляции первых трёх паттернов с определённым типом течения не прослеживалось (хотя и существуют данные, что II тип в наиболее выраженной форме обнаруживается при оптикомиелите Девика, а III тип — при концентрическом склерозе Бало).

#### **Заключение**

До настоящего времени выбор патогенетической терапии при РС производится на основании клинических данных, а именно типа течения заболевания. Вспомогательное значение имеет МРТ, позволяющая дополнительно оценить эффективность терапии и своевременно заменить используемый препарат при явном увеличении размеров старых очагов, количества контрастируемых очагов или при возникновении новых. Ни один из множества маркёров крови и ликвора, предложенных как индикаторы активности или течения заболевания, не обладает достаточными для внедрения в клиническую практику чувствительностью и специфичностью [10]. Патологические субтипы РС невозможно определить без биопсии. Гипотетически у пациентов с демиелинизацией, связанной с антителами и комплементом, можно ожидать высоких титров аутоантител к миелину, а у больных с Т-клеточной/макрофагассоциированной демиелинизацией — повышение уровня соответствующих провоспалительных цитокинов. Напротив, дистрофия олигодендроцитов или их первичная дегенерация может ассоциироваться с некоторыми МРТ признаками в кажущемся нормальным белом веществе (например, при диффузновзвешенной МРТ или при МРТ-спектроскопии), что также можно использовать для дифференцировки типов РС *in vivo*. Между тем с теоретической точки зрения, подкреплённой некоторыми небольшими исследованиями, при антител- и комплементзависимой демиелинизации наиболее оправданным представляется уменьшение пула аутоантител, например с помощью плазмафереза или селективного

угнетения гуморального звена иммунитета. Напротив, при Т-клеточной и макрофаг-ассоциированной демиелинизации можно ожидать эффекта от рутинных ПИТРС (ИФНβ или ГА) или терапии, направленной на деплецию Т-клеток. В то же время при дистальной олигодендропатии или первичной дегенерации олигодендроцитов оба подхода не представляются оправданными, и терапия, по всей видимости, должна быть направлена преимущественно на нейропротекцию и стимуляцию регенеративных процессов. Впрочем, последняя проблема, в отличие от иммуномодуляции и иммуносупрессии, остаётся практически нерешённой. Исходя из описанных механизмов нейродегенерации предложен ряд потенциальных нейропротекторов, включая блокаторы натриевых каналов (фенитоин, ламотриджин, топирамат), ингибиторы кальпаина, миноциклин, антагонисты рецепторов глутамата, антиоксиданты и другие субстанции. Их эффективность *in vivo* либо не доказана, либо вообще не изучена [26, 46, 20]. То же самое касается терапевтических подходов к стимуляции репарации миелина. Трансплантация клеток — олигодендроцитов или их предшественников в эксперименте вызывала ремиелинизацию и функциональное восстановление. Однако успех подобного подхода зависит от возможности миграции и пролиферации трансплантируемых клеток. Поскольку в нормальном белом веществе процессы миграции ингибируются, проблема практически не может быть решена, так как невозможно ввести олигодендроциты во все очаги демиелинизации. Ростковые факторы — тромбоцитарный фактор роста в комбинации с основным фактором роста фибробластов могут поддерживать пролиферацию олигодендроцитов. Аналогичным образом действуют инсулиноподобный фактор роста-1. Впрочем, и этот подход таит в себе множество сложностей. Во-первых, стадии пролиферации, миграции, дифференцировки и миелинизации регулируются различными ростковыми факторами. Более того, последние могут на определённых стадиях индуцировать апоптоз олигодендроцитов, поэтому остаётся неясным, какие ростковые факторы и на каких стадиях процесса ремиелинизации следует использовать. Дополнительные сложности связаны с процессом доставки ростковых факторов в ЦНС. Альтернативная стратегия — использование антител. Ряд моноклональных антител класса IgM (в частности, sNIGM22, sNIGM46) в экспериментах способствуют

ремиелинизации. Их механизм действия неясен. Вероятно, они, связываясь предположительно с олигосахаридами гликолипидов на поверхности предшественников олигодендроцитов, имитируют физиологические стимулы, индуцирующие или координирующие ремиелинизацию. Возможно, они могут стимулировать миграцию и пролиферацию олигодендроцитов, способствовать выживанию зрелых олигодендроцитов или индуцировать синтез астроцитами ростковых факторов.

Проблема разработки индивидуализированной терапии РС напрямую связана с поиском и внедрением в практическую практику маркёров, надёжно отражающих ведущий патогенетический механизм заболевания у отдельного пациента. Фактически, по образному сравнению R. Hohlfeld [26]: маркёры патогенеза РС и направленная патогенетическая терапия — две стороны одной и той же медали.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко, А.Н. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А.Н. Бойко, И.Д. Столяров, Т.В. Сидоренко и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2009. — Спец. выпуск «Рассеянный склероз» 2. — Т. 109. — С. 90–100.
2. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
3. Давыдовская, М.В. Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе и возможные пути его коррекции / М.В. Давыдовская, А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2009. — Спец. выпуск «Рассеянный склероз» 2. — Т. 109. — С. 44–53.
4. Захарченко, М.А. Курс нервных болезней / М.А. Захарченко. — Москва—Ленинград: Государственное издательство, 1930. — 932 с.
5. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия [под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 368 с.
6. Ройт, А. Иммунология. Пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
7. Сидоренко, Т.В. Натализумаб: новый препарат для лечения рассеянного склероза. / Т.В. Сидоренко, Е.В. Кольяк, А.Н. Бойко. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2009. — Спец. выпуск «Рассеянный склероз» 2. — Т. 109. — С. 122–129.
8. Хондкарриан, О.А. Рассеянный склероз / О.А. Хондкарриан, И.А. Завалишин, О.М. Невская. — М.: Медицина, 1987. — 256 с.
9. Association for research in nervous & mental diseases: Volume 2: Multiple sclerosis. — New York, 1921. — 240 p.
10. Bitsch, A. Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment / A. Bitsch, W. Bruck // CNS Drugs. — 2002. — Vol. 16 (6). — P. 405–418.
11. Bruck, W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis / W. Bruck // J. Neurol. — 2005. — Vol. 252 (5). — P. 10–15.
12. Cantorna, M.T. Vitamin D and multiple sclerosis: an update / M.T. Cantorna // Nutrition Reviews. — Vol. 66 (2). — P. 135–138.

13. Carson, M.J. CNS immune privilege: hiding in plain sight / M.J. Carson, J.M. Doose, B. Melchior [et al.] // Immunological Reviews. — 2006. — Vol. 213. — P. 48—65.
14. Correale, J. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting / J. Correale, A.S. Villa // Autoimmunity. — 2007. — Vol. 40. — P. 148—160.
15. Cruse, J.M. Illustrated dictionary of immunology / J.M. Cruse, R.E. Lewis. — CRC Press, 2009. — 762 p.
16. Czlonkowska, A. Estrogen and cytokines production — the possible cause of gender differences in neurological diseases / A. Czlonkowska, A. Ciesielska, G. Gromadzka et al. // Current Pharmaceutical Design. — 2005. — Vol. 11. — P. 1017—1030.
17. Delgado, S. The role of CD4<sup>+</sup> T-cells in the development of MS / S. Delgado, W.A. Sheremata // Neurological Research. — 2006. — Vol. 28. — P. 245—249.
18. Franklin, R.J. Remyelination in the CNS: from biology to therapy / R.J. Franklin, C. Ffrench-Constant // Nature neuroscience. — 2008. — Vol. 9. — P. 830—855.
19. Genain, C.P. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis / C.P. Genain, B. Cannella, S.L. Hauser et al. // Nature Medicine. — 1999. — Vol. 5. — P. 170—175.
20. Gilgun-Sherki, Y. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy / Y. Gilgun-Sherki, E. Melamed, D. Offen // J. Neurol. — 2004. — Vol. 251. — P. 261—268.
21. Gironi, M. Immunological markers in multiple sclerosis / M. Gironi, A. Bergami, E. Brambilla [et al.] // Neurol. Sci. — 2000. — Vol. 21. — P. 871—875.
22. Hafler, D.A. Multiple sclerosis / D.A. Hafler // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113. — P. 788—794.
23. Hafler, D.A. Multiple sclerosis / D.A. Hafler, J.M. Slavik, D.E. Anderson et al. // Immunological Reviews. — 2005. — Vol. 204. — P. 208—231.
24. Hafler, D.A. Immunologic mechanisms and therapy in multiple sclerosis / D.A. Hafler, H.L. Weiner // Immun. Rev. — 1995. — Vol. 144. — P. 75—107.
25. Hemmer, B. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / B. Hemmer, J.J. Archelos, H.P. Hartung // Nature neuroscience. — 2002. — Vol. 3. — P. 291—301.
26. Hohlfeld, R. 'Gimme five': future challenges in multiple sclerosis.ECTRIMS Lecture 2009 / Hohlfeld R. // Multiple Sclerosis. — 2010. — Vol. 16 (1). — P. 3—14.
27. Kanda, T. Anti-GM1 antibody facilitates leakage in an in vitro blood-nerve barrier model / T. Kanda, T. Iwasaki, M. Yamawaki et al. // Neurology. — 2000. — Vol. 55. — P. 585—587.
28. Korn, T. Pathophysiology of multiple sclerosis / T. Korn // J. Neurol. — 2008. — Vol. 255 (6). — P. 2—6.
29. Lalazar, G. Glycolipids as immune modulatory tools / G. Lalazar, S. Preston, E. Zigmond et al. // Mini Rev. Med. Chem. — 2006. — Vol. 6. — P. 1249—1253.
30. Lassmann, H. Recent neuropathological findings in MS — implications for diagnosis and therapy / H. Lassman // J. Neurol. — 2004. — Vol. 251 (4). — P. 2—5.
31. Lily, O. Serum autoantibodies to cell surface determinants in multiple sclerosis: a flow cytometric study / O. Lily, J. Palace, A. Vincent // Brain. — 2004. — Vol. 127. — P. 269—279.
32. Lucchinetti, C. The pathology of primary progressive multiple sclerosis / C. Lucchinetti, W. Bruck // Multiple Sclerosis. — 2004. — Vol. 10. — P. 23—30.
33. Lucchinetti, C. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination / C. Lucchinetti, W. Bruck, J. Parisi et al. // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 47. — P. 707—717.
34. Maggs, F.G. The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process? / F.G. Maggs, J. Palace // Multiple Sclerosis. — 2004. — Vol. 10. — P. 326—329.
35. Martin, R. HLA class I: friend and foe of multiple sclerosis / R. Martin // Nature Medicine. — 2008. — Vol. 14. — P. 1150—1151.
36. McDole, J. The role of CD8<sup>+</sup> T-cells in lesion formation and axonal dysfunction in multiple sclerosis / J. McDole, A.J. Johnson, I. Pirko // Neurological Research. — 2006. — Vol. 28. — P. 256—261.
37. McFarland, H.F. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity / H.F. McFarland, R. Martin // Nature immunology. — 2007. — Vol. 8. — P. 913—919.
38. Menge, T. Disease-modifying agents for multiple sclerosis: recent advances and future prospects / T. Menge, M.S. Weber, B. Hemmer et al. // Drugs. — 2008. — Vol. 68. — P. 2445—2468.
39. Merrill, J.E. Mechanisms of damage to myelin and oligodendrocytes and their relevance to disease / J.E. Merrill, N.J. Scolding // Neuropathology and Applied Neurobiology. — 1999. — Vol. 25. — P. 435—458.
40. Neumann, H. Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases / H. Neumann // Curr. Opin. Neurol. — 2003. — Vol. 16. — P. 267—273.
41. Paz Soldan, M.M. Heterogeneity of pathogenesis in multiple sclerosis: implications for promotion of remyelination / M.M. Paz Soldan, M. Rodriguez // The Journal of Infectious Diseases. — 2002. — Vol. 186 (2). — P. 248—253.
42. Podbielska, M. Molecular and immunogenic features of myelin lipids: incitants or modulators of multiple sclerosis? / M. Podbielska, E.L. Hogan // Multiple Sclerosis. — 2009. — Vol. 15 (9). — P. 1011—1029.
43. Rodriguez, M. Effectors of demyelination and remyelination in the CNS: implications for multiple sclerosis / M. Rodriguez // Brain Pathol. — 2007. — Vol. 17. — P. 219—229.
44. Schmidt, S. Candidate autoantigens in multiple sclerosis / S. Schmidt // Multiple Sclerosis. — 1999. — Vol. 5. — P. 147—160.
45. Sospedra, M. Immunology of multiple sclerosis / M. Sospedra, R. Martin // Annu. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 23. — P. 683—747.
46. Stangel, M. Neuroprotection and neuroregeneration in multiple sclerosis / M. Stangel // J. Neurol. — 2008. — Vol. 255 (6). — P. 77—81.
47. Steinman, L. Multiple sclerosis: a two-stage disease / L. Steinman // Nature immunology. — 2001. — Vol. 2. — P. 762—764.
48. Steinman, L. Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders / L. Steinman // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 3557—3563.
49. Svejgaard, A. The immunogenetics of multiple sclerosis // Immunogenetics. — 2008. — Vol. 60. — P. 275—286.
50. Tesmer, L.A. Th17 cells in human disease / L.A. Tesmer, S.K. Lundy, S. Sarkar et al. // Immunological Reviews. — 2008. — Vol. 223. — P. 87—113.
51. Vanderlugt, C.L. Epitope spreading in immunemediated diseases: implications for immunotherapy / C.L. Vanderlugt, S.D. Miller // Nature reviews: immunology. — 2002. — Vol. 2. — P. 85—95.
52. Vyshkina, T. Autoantibodies and neurodegeneration in MS / T. Vyshkina, B. Kalman // Lab. Inv. — 2008. — Vol. 88. — P. 796—807.
53. Waxman, S.G. Axonal conduction and injury in multiple sclerosis: the role of sodium channels / S.G. Waxman // Nature Reviews: neuroscience. — 2006. — Vol. 7. — P. 932—941.
54. Zaffaroni, M. Biological indicators of the neurodegenerative phase of multiple sclerosis / M. Zaffaroni // Neurol. Sci. — 2003. — Vol. 24 (5). — P. 279—282.

Поступила 05.03.10.

