

ОБЗОР

© ОСПЕЛЬНИКОВА Т.П., ШИТОВА А.Д., 2021

ВОЗМОЖНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Оспельникова Т.П.^{1,2}, Шитова А.Д.^{1,3}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, 105064, Москва, Россия

²ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи («НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») Минздрава России, 123098, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Резюме. Применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), сопряжено с изменением реактивности иммунной системы. Препараты интерферонов IFN-β-1a и IFN-β-1b входят в первую линию лечения рассеянного склероза (РС). Однако как белковые субстанции препараты IFN-β потенциально иммуногенны с возможным образованием через 3–6 месяцев после начала лечения в сыворотке крови пациентов с РС нейтрализующих антител (НАТ), блокирующих активность молекул интерферона. Выявление НАТ к применяемому препарату интерферона позволяет своевременно изменить стратегию ведения пациента. В качестве прогностического биомаркера эффективности применения IFN-β также может рассматриваться уровень провоспалительных и проапоптотических каспаз в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости. Кроме того, определенное прогностическое значение имеет определение микроРНК, нейрофиламентов в сыворотке крови и секреторных гликопротеинов (хитиназ) в цереброспинальной жидкости. Повышение специфичности действия лекарственных препаратов, поиск новых звеньев патогенеза как мишеней терапевтического воздействия, нахождение эффективных биомаркеров является основным направлением лечения РС в настоящее время. В обзоре рассмотрено современное понимание механизмов РС, роль инфекционных агентов в инициации нейровоспаления, обсуждаются прогностические биомаркеры основных методов патогенетической терапии.

Ключевые слова: рассеянный склероз; биомаркеры эффективности терапии; интерфероны; нейтрализующие антитела к интерферону; каспазы.

Для цитирования: Оспельникова Т.П., Шитова А.Д. Возможные биомаркеры эффективности терапии при рассеянном склерозе. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(1):4–14. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-1-4-14

Для корреспонденции: Оспельникова Т.П.; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Оспельникова Т.П., <https://orcid.org/0000-0002-1580-6096>; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Шитова А.Д., <https://orcid.org/0000-0003-0787-6251>; e-mail: countess.iris@yandex.ru

POSSIBLE BIOMARKERS OF THERAPY EFFECTIVENESS FOR MULTIPLE SCLEROSIS

Ospelnikova T.P.^{1,2}, Shitova A.D.^{1,3}

¹Federal State Budget Scientific Institution Research Institute of Vaccines and Sera of I.I. Mechnikov, 105064, Moscow, Russia

²Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology of N.F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, 123098, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

Abstract. Administration of the disease modifying therapy in patients with multiple sclerosis is associated with alterations in immune system reactivity. Interferon's IFN-β-1a and IFN-β-1b are included in the first-line treatment for multiple sclerosis cure. However, as protein substances, they are potentially immunogenic, hence neutralizing antibodies (Nab) can appear after 3–6 months in the serum of a multiple sclerosis patient, reducing IFN-molecules activity. Detection of the NAb to the administrated IFN-medication enables to change the patient management strategy. The level of inflammatory and apoptotic caspases in serum and cerebrospinal fluid may also be considered as a prognostic biomarker for the IFN-therapy efficiency. In addition, the level of microRNA, neurofilaments in serum and secreted glycoproteins (chitinases) in cerebrospinal fluid have certain prognostic value. Increasing of medical substances action specificity, searching for new pathogenesis links as targets for the therapeutic action and identification of the effective prognostic biomarkers are the main strategies of multiple sclerosis treatment nowadays.

Key words: multiple sclerosis; therapy effectiveness biomarkers; interferons; interferon neutralizing antibodies; caspases.

For citation: Ospelnikova T.P., Shitova A.D. Possible biomarkers of therapy effectiveness for multiple sclerosis. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(1):4–14. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-1-4-14

For correspondence: Ospelnikova T.P., e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ospelnikova T.P., <https://orcid.org/0000-0002-1580-6096>; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Shitova A.D., <https://orcid.org/0000-0003-0787-6251>; e-mail: countess.iris@yandex.ru

Received 16.11.2020

Accepted 01.12.2020

Список сокращений

АПК — антигенпрезентирующие клетки; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДК — дендритные клетки; ЛПС — липополисахарид; МАТ — моноклональные антитела; МРТ — магнитно-резонансная томография; НАТ — нейтрализующие антитела; РС — рассеянный склероз; САТ — связывающие антитела; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; AMIGO3 — amphoterin-induced gene and open reading frame-3 (амфотерин-индуцированный ген и открытая рамка считывания-3); ASC — apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (связанный с апоптозом пятнышкообразный белок, содержащий домен рекрутирования каспазы); АсТ — activity-on-target cytokines (цитокины активности на мишени); АТФ — adenosine triphosphate (аденозинтрифосфат); cGAS — cyclic GMP-AMP synthase (циклическая ГМФ/АМФ-синтетаза); CHIT1 — chitinase 1 (хитиназа 1); DAP — death activating protein kinases (протеинкиназы, активирующие смерть); ЕАЕ — experimental autoimmune encephalomyelitis (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит); EBV — вирус Эпштейна-Барр; EDSS — expanded disability status scale (индекс инвалидизации); FLIP — FADD-like IL-1 β -converting enzyme-inhibitory protein (FADD-подобный IL-1 β -превращающий фермент-ингибиторный белок); HSV — herpes simplex virus (вирус простого герпеса); IFN — interferon (интерферон); IRF3 — interferon regulatory factor 3 (регуляторный фактор интерферона 3); IRFs — IFN regulatory factors (факторы регуляции IFN); IL — interleukine (интерлейкин); LINGO-1 — leucine rich repeat and immunoglobulin domain containing 1 (лейцин-богатый повтор и иммуноглобулин-подобный домен, содержащий белок 1); lncRNA — длинные РНК; MAG — myelin-associated glycoprotein (миелин-ассоциированный гликопротеин); MAP — myelin-associated protein (белок, ассоциированный с миелином); MAVS — mitochondrial antiviral signaling protein (митохондриальный противовирусный сигнальный белок); MBP — myelin basic protein (основной белок миелина); МНСII — major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости); miRNA — микроРНК; MOG — myelin oligodendrocyte glycoprotein (миелин-олиго-

дендроцитарный гликопротеин); MSRV — multiple sclerosis-associated retrovirus (ретровирус, ассоциированный с рассеянным склерозом); МхА — белок резистентности к миксовирусам; Nab — neutralizing antibodies (нейтрализующие антитела); NF-H — neurofilament heavy (тяжелые нейрофиламенты); NF-L — neurofilament light (легкие нейрофиламенты); NF-M — neurofilament medium (средние нейрофиламенты); NG2 — neuron-glia antigen (нейрональный глиальный антиген); NLR — Nod-like receptors (Nod-подобный рецептор); NLRP3 — NLR family pyrin domain containing 3 (пириновый домен семейства NLR, содержащий 3); OPC — oligodendrocyte precursor cells (клетки-предшественники олигодендроцитов); PAMP — pathogen-associated molecular patterns (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны); PDGF α R — platelet-derived growth factor α receptor (рецептор тромбоцитарного фактора роста); RIDs — regulators of IFN induced death (регуляторы IFN-индуцированной смерти); PKR — dsRNA activated protein kinase (активированная двухцепочечной РНК протеинкиназа); PLP — myelin proteolipid protein (протеолипидный белок миелина); PML — promyelocytic leukemia gene (ген промиелоцитарной лейкемии); Rac1 — Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Ras-связанный субстрат ботулинического токсина C3 1); RLR — Rig-like-receptor (Rig-подобный рецептор); ROR γ — retinoic acid-related orphan receptor γ (орфаный рецептор, связанный с ретиноевой кислотой γ); RxR-gamma — retinoid X receptor gamma (гамма-рецептор ретиноида X); SNP — single-nucleotide-polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм); STAT3 — signal transducer and activator of transcription 3; sVCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1 (васкулярная молекула клеточной адгезии); TCR — T-cell receptor (Т-клеточный рецептор); TGF — transforming growth factor (трансформирующий фактор роста); Th — Т-хелперы; TLR — Toll-like receptor (Toll-подобный рецептор); TNF — tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли); TRAIL/Apo2L — TNF- α related apoptosis inducing ligand (связанный с TNF- α лиганд, индуцирующий апоптоз); Treg — Т-регуляторные клетки; VZV — Varicella Zoster Virus (вирус ветряной оспы); XAF-1 — XIAP associated factor-1 (фактор-1, связанный с XIAP).

Исследования многих авторов посвящены изучению этиологических факторов и механизмов развития и прогрессирования рассеянного склероза (РС), а также изучению эффективных методов патогенетической терапии, направленных на смещение иммунологического баланса в сторону противовоспалительных воздействий. Современные схемы лечения РС позволяют значительно уменьшить частоту обострений и замедлить нарастание неврологического дефицита, однако применение препаратов для лечения РС сопряжено с изменением реактивности иммунной системы, что может приводить как к недостаточности иммунного ответа, так и к аутоагрессивным иммунопатологическим процессам. Пандемия вируса SARS-CoV-2 [1–3] подчеркнула необходимость изучения рисков и эффективности иммуномодулирующей терапии.

Иммунологические механизмы рассеянного склероза

Согласно общепринятой теории, ключевая роль в патогенезе РС принадлежит CD4⁺ Т-лимфоцитам [4]. Активация аутореактивных Т-лимфоцитов в периферических лимфатических узлах происходит при распознавании молекулярно мимикрировавших чужеродных антигенов на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК) [4]. Известно, что источником антигенов, подобных основному белку миелина (myelin basic protein, MBP), могут быть герпес-вирус человека, вирус Эпштейна–Барр (EBV) и *Chlamydia pneumoniae* [4]. В результате наивные лимфоциты Т-хелперы (Th) дифференцируются в аутореактивные (Th1), поляризованные против белков миелина, которые через системный кровоток достигают центральной нервной системы (ЦНС) [4].

Для проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) лимфоциты экспрессируют на поверхности специальные адгезивные молекулы и продуцируют металлопротеиназы, нарушающие его целостность [4]. Обнаружив в ЦНС антигенные детерминанты, против которых лимфоциты были поляризованы, Th1 активируются и начинают секретировать провоспалительные цитокины, которые увеличивают количество адгезивных молекул на эндотелии ГЭБ и привлекают другие лейкоциты [5]. В качестве аутоантигенов, распознаваемых рецепторами лимфоцитов, выступают компоненты миелина: основной белок миелина (MBP), гликопротеин миелина олигодендроцитов (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG), компонент протеолипида миелина (myelin proteolipid protein, PLP) и белок, ассоциированный с миелином (myelin-associated protein, MAP) [4].

С инфильтрации мононуклеарными клетками периваскулярного пространства и окружающего белого вещества начинается формирование воспалительного очага, который регистрируется на МРТ в виде накапливающего контраст очага [4]. Повреждение миелина макрофагами связано с Fc-опосредованным фагоцитозом и продукцией ими миелотоксических молекул: свободных радикалов, глутамата, оксида азота и цитокина — фактора некроза опухоли-альфа

(tumor necrosis factor- α , TNF- α) [5]. Кроме того, имеет место комплемент-зависимое антитело-опосредованное клеточное повреждение и клеточная цитотоксичность CD8⁺ Т-клеток [5].

Влияние противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов-4, -10 (interleukine-4, -10, IL-4, IL-10) и трансформирующего ростового фактора бета (transforming growth factor- β , TGF- β) ограничивает воспаление и способствует ремиелинизации [5].

Особенности клеточного иммунного ответа при РС. Главными регуляторами клеточного иммунного ответа являются Th1 и Th17, в отличие от ответа на аллергены, регулируемого Th2 [4]. В результате активации рецепторов аутореактивные Т-лимфоциты начинают секретировать провоспалительные цитокины [4]. IFN- γ , продуцируемый Th1, является главным индуктором клеточного иммунного ответа, активируя макрофаги, микроглиальные клетки и CD8⁺ Т-лимфоциты [4].

В модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) главными провоспалительными агентами являлись Th17, в то время как клеткам Th1 принадлежала защитная роль [4]. I. Lazibat и соавт. утверждают, что воспалительный процесс в головном мозге развивается, если отношение Th17 к Th1 больше 1 (то есть Th17 численно преобладают с увеличением продукции IL-17) [4].

Согласно результатам недавних исследований, одним из компонентов патогенеза РС является дисбаланс Th17 и Т-регуляторных (Treg) лимфоцитов [4]. Дифференцировку обоих этих типов Th регулируют TGF- β и IL-6 [4]. TGF- β оказывает двойное действие. В нейтральной среде он активирует фактор транскрипции FOXP3, необходимый для генерации Treg, но в воспалительной среде изменяет функциональные свойства и способствует дифференцировке Th17 [4].

Гуморальный иммунный ответ при РС. Воспалительный инфильтрат при РС включает не только Т-, но и В-лимфоциты, которые также оказываются в периферическом кровотоке [4]. Механизмы патогенного действия аутореактивных В-лимфоцитов включают представление антигенов и костимуляцию Т-лимфоцитов, секрецию цитокинов, продукцию антител, формирование эктопических лимфоидных фолликулов в мозговых оболочках [4].

У здорового человека антитела в ЦНС не синтезируются, в то время как при РС аутореактивные иммуноглобулины в ликворе присутствуют на протяжении всего заболевания. Во время инфекционного процесса при нейроборрелиозе, герпетическом энцефалите, ВИЧ-энцефалите и подостром склерозирующем панэнцефалите антитела также могут находиться в ликворе, но всегда транзиторно, исчезая через несколько недель или месяцев [4]. Поэтому обнаружение персистирующих антител в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) всегда свидетельствует об аутоиммунном процессе [4]. Эктопические лимфоидные фолликулы могут свидетельствовать о латентной инфекции EBV [4].

Процессы ремиелинизации. После завершения воспалительного процесса, в среднем продолжающегося от нескольких дней до нескольких недель, начинается процесс ремиелинизации в результате активации резидуальных клеток и предшественников олигодендроцитов [4], имеющих маркеры: нейронально-глиальный антиген (neuron-glia antigen, NG2) и рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа (platelet-derived growth factor α receptor, PDGF α R) [6].

Миелин — это скопление липидов и белков в клеточной мембране олигодендроцитов. Эта мембрана спирально оборачивает аксон, накладываясь в несколько слоев. Отличием миелиновой мембраны от других биологических мембран является высокое отношение липиды:белки (значительно больше липидов) [6]. В норме толщина миелиновой оболочки увеличивается пропорционально диаметру аксона. В ЦНС один олигодендроцит может создавать 40 миелиновых сегментов множества аксонов [6].

Через месяц или два после активной демиелинизации начинается процесс ремиелинизации, который обеспечивают клетки-предшественники олигодендроцитов (oligodendrocyte precursor cells, OPCs), опознающиеся по поверхностным маркерам (NG2 и PDGF α R) [6]. В настоящее время известно 4 основных способа регуляции процесса ремиелинизации [6].

Теория первично нейродегенеративной природы РС. Несмотря на выраженность аутоиммунного воспалительного процесса в каждом случае РС, ряд авторов придерживается альтернативной гипотезы патогенеза заболевания, согласно которой ключевым фактором являются процессы нейродегенерации, обусловленной самим заболеванием или старением, а воспалительные обострения только усугубляют ее прогрессирование [4, 7].

Основанием для этой гипотезы является меньшая выраженность воспалительных явлений на поздних стадиях заболевания при вторично прогрессирующей форме [4]. При этом усиливающееся повреждение аксонов неотступно усугубляет неврологический статус на фоне отсутствия обострений и ремиссий [4].

Роль инфекционных агентов в патогенезе РС

Важным подтверждением участия инфекционных агентов в патогенезе РС может служить модель J. Goverman и коллег. Авторам исследования удалось вывести популяцию мышей, лимфоциты которых экспрессировали Toll-подобный рецептор (Toll-like receptor, TLR) к основному белку миелина MBP. В процессе инкубации двух групп из этой популяции в обычной и свободной от микробов среде спонтанное развитие аутоиммунной демиелинизации происходило только у мышей, контактировавших с микробами, в то время как у свободных от микробов животных аутоиммунный энцефалит так и не развился [8, 9].

A.J. Steelman описывает 5 механизмов активации аутореактивных клонов Т-клеток под влиянием инфекционных агентов: молекулярную мими-

крию, двойную активацию, активацию «свидетеля» (bystander activation), участие суперантигенов и распространение эпитопов [9]. В первом случае структура патогенного пептида настолько совпадает по химической структуре с аутоантигеном, что Т-лимфоциты, активированные в результате распознавания этого патогенного пептида, затем атакуют клетки собственного организма, так как их антигены также комплементарны их рецептору Т-клеток (T-cell receptor, TCR) [9]. Двойная активация происходит, если Т-лимфоцит, помимо рецептора к паттернам микробов, ассоциированным с патогенностью (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), также обладает рецептором к аутоантигенам и, активируясь под влиянием компонентов микробов, затем повреждает собственные клетки. Под активацией «свидетеля» подразумевается стимулирующее влияние цитокинов (IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-12, IL-15, IL-18), секретируемых макрофагом в результате взаимодействия с TCR нормального Т-лимфоцита, на аутореактивные клетки памяти [9]. Кроме того, микробные суперантигены могут вызывать неспецифическую массовую активацию Т-клеток с помощью связывания главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНСII) и TCR, среди которых могут оказаться и аутореактивные иммунные агенты [9]. Наконец, поддерживая хроническое воспаление, микробы способствуют высвобождению фрагментов собственных тканей и поглощение их АПК, которые в то же время подвержены воздействию медиаторов провоспалительной среды и микробных PAMP [9]. В результате эти АПК начинают активировать многочисленные аутореактивные клоны Т-лимфоцитов, провоцируя аутоиммунные процессы [9].

В первую очередь в качестве демиелинизирующих инфекционных агентов изучались нейротропные вирусы: вирус простого герпеса (herpes simplex virus, HSV) и вирус ветряной оспы (varicella zoster virus, VZV) [9]. Однако вирусы и бактерии, не обладающие нейротропностью, также могут спровоцировать обострение, в некоторых случаях даже при сохранной целостности ГЭБ [9]. Введение липополисахарида (ЛПС) на фоне вызванного вирусом воспалительного энцефалита провоцировало обострение заболевания. A.J. Steelman объясняет этот факт появлением в ЦНС проникающих через ГЭБ цитокинов IL-1 β , TNF и IL-6, продукция которых увеличивается в результате инфекционного процесса [9]. Кроме того, на фоне инфекционного процесса IL-1 β и TNF продуцируются резидентными макрофагами ЦНС и активируют рецепторы этих цитокинов на клетках астроглии и микроглии, в результате чего активируются АПК ЦНС и привлекаются с периферии Т-лимфоциты [9].

Однако компоненты микробов могут не только способствовать прогрессированию РС, но и замедлять демиелинизацию и даже способствовать ремиелинизации [9]. A.J. Steelman обуславливает ремиелинизирующее влияние ЛПС активацией TLR-рецептора микроглии, усилением секреции

нейротропного фактора (ciliary neurotropic factor) и пролиферацией предшественников олигодендроцитов [9]. Полисахарид А одного из компонентов кишечной микробиоты, *Bacteroides fragilis*, активирует TLR2, увеличивает количество Treg и уменьшает Th17 [9].

Методы лечения РС

Пульс-терапия глюкокортикостероидами. Для ограничения воспаления и купирования обострений РС в виде пульс-терапии применяют иммуносупрессоры — глюкокортикостероиды (ГКС) с их ингибирующим действием на пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, а также блокадой фосфолипазы А2, в результате которой прекращается синтез провоспалительных эйкозаноидов. В связи с большим количеством побочных эффектов ГКС используются только для купирования обострений и не применяются в период ремиссии.

Интерферонотерапия. Препараты IFN-β-1a и IFN-β-1b входят в первую линию лечения РС, оказывая множественное действие на иммунную систему [10]. Механизм терапевтического действия IFN-β при РС включает 4 компонента: подавление активации и пролиферации эффекторных Т-клеток (за счет блокады экспрессии МНСII и костимулирующих молекул), смещение цитокинового баланса в сторону противовоспалительных эффектов, предотвращение проникновения Т-лимфоцитов через ГЭБ (под влиянием IFN-β в сыворотке крови повышается содержание молекул IL-10, IL-27, фактора активации В-лимфоцитов и sVCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), который блокируют адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия) и стимулирующее влияние на Treg [11]. IFN-β повышает содержание фактора активации В-лимфоцитов (B-cell-activating factor) в лейкоцитах крови [11]. Так, в результате применения препарата Ребиф в сыворотке крови пациентов отмечено уменьшение содержания IFN-γ, IL-4 и повышение IL-6 [12], при исследовании IFN-статуса выявлено увеличение биологической активности IFN-α лейкоцитами крови [13], что способствовало более редкому возникновению обострений и замедлению прогрессирования заболевания.

Для избегания системных побочных эффектов IFN и повышения специфичности их действия разработан метод доставки IFN к мембране дендритных клеток (ДК) с помощью антител прицельной активности АсТ (activity-on-target cytokines) [10]. Для этого IFN связывают с искусственно созданным антителом к маркерам на поверхности ДК [14]. Преимущество АсТ перед другими типами иммуноцитоклинов состоит в том, что они могут специфически связываться только теми молекулами на поверхности клеток, к которым обладает аффинностью искусственно созданное антитело, в то время как иммуноцитоклины дикого типа, в которых цитокин связан с антигеном (или его фрагментом), выделенным из организма, имеет родство к большому количеству рецепторов, широко представленных в организме. Поэтому АсТ вызывают меньше побочных эффектов [10].

Другие иммуномодулирующие средства. Другим препаратом, эффективность которого эквивалентна IFN-β, является глатирамера ацетат (Копаксон) — полимер, включающий 4 аминокислоты: глутаминовую кислоту, лизин, аланин и тирозин [14]. Глатирамера ацетат препятствует сенситизации нормальных Т-лимфоцитов к основному белку миелина в условиях *in vitro* [14]. Распознавание Т-клетками пептидов, входящих в его состав, приводит к их поляризации в противовоспалительную сторону, и, проникая в ЦНС, такие лимфоциты секретируют преимущественно противовоспалительные, а не провоспалительные цитокины [14].

Пациентам с РС в дебюте заболевания с низким индексом инвалидизации может быть рекомендовано применение индукторов IFN для смещения цитокинового баланса в сторону противовоспалительных эффектов [15]. Так, регулярное применение Циклоферона (2 раза в неделю) при РС у пациентов с ремитирующим течением и индексом инвалидизации (EDSS) 1,5 балла приводило к улучшению показателей биологической активности IFN лейкоцитами крови (IFN-статус), уменьшению количества антител к основному белку миелина, стабилизации неврологического статуса через год после начала терапии [15].

Эпигенетическая терапия

Регуляция экспрессии генов без вмешательства в последовательность генетического кода является одним из новых направлений в лечении РС [16].

Ингибиторы деацетилазы гистонов трихостатин А, вориносат и вальпроевая кислота ограничивают продукцию провоспалительных цитокинов. Вальпроевая кислота уменьшает выработку TNF-α, IFN-γ, IL-1β и IL-17 и увеличивает продукцию IL-4, что приводит к преобладанию Th2 и Treg над Th1 и Th17 [16]. Вориносат ограничивает секрецию дендритными клетками цитокинов, поляризующих Т- и В-лимфоциты, и уменьшает количество костимулирующих молекул CD80, CD86 и HLA-DR на поверхности ДК [16].

Ключевым эффектом циркумина, ингибитора ацетилтрансферазы, является ограничение превращения CD4⁺ Т-клеток в Th17 за счет подавления продукции IL-6, IL-17, IL-21, STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), TGF-β и RORγ (retinoic acid-related orphan receptor γ) [16].

Ингибитор ДНК-метилтрансферазы, децитабин, повышает количество и секреторную активность Foxp3⁺ Treg [16].

МикроРНК (miRNA) так же, как и длинные РНК (lncRNA), относятся к продуктам транскрипции той части генома, которая не кодирует никакой последовательности аминокислот [17]. Эти молекулы регулируют экспрессию нескольких генов, продукты которых участвуют в процессах пролиферации и дифференцировки клеток и вовлечены в регуляцию иммунного ответа [17]. Нарушение регуляции экспрессии генов микроРНК в результате нарушения ее собственной адекватной экспрессии происходит у пациентов с РС [17]. Функции разных микроРНК

различны: так, одни микроРНК регулируют экспрессию РАР и некоторых компонентов рецепторной внутриклеточной сигнализации, в то время как miR-155 участвует в регуляции продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов, секреции цитокинов и пролиферации Treg, а miR-181a модулирует активность некоторых фосфатаз, вовлеченных в последствия активации Т-клеточного рецептора (клеточную сигнализацию) [17]. Подавление экспрессии микроРНК326 способствует уменьшению количества Th17 [16]. Авторами [18] было показано, что в стадии ремиссии экспрессия miR-126-3p, miR-146b-5p, miR-155, miR-196a-5p, miR-21-5p, miR-223-3p, miR-326 и miR-379-5p значительно превышает их образование у пациентов с обострением и здоровой контрольной группы. На основании этих результатов авторы указывают на важную роль микроРНК в ограничении активного воспалительного процесса [18].

Стратегии ускорения ремиелинизации

Причиной нарастания неврологического дефицита при прогрессировании РС являются дегенеративные процессы в аксоне вследствие повторных воспалительных повреждений и неполноценного восстановления миелиновой оболочки. Содержание в воспалительных бляшках веществ, ингибирующих восстановление миелиновой оболочки, выступает одной из причин недостаточности ремиелинизации [6].

Большинство стратегий стимуляции процессов ремиелинизации направлено на активирующие сигнальные пути [19]. Так, моноклональные антитела (МАТ) к витронектиновому/фибронектиновому рецептору $\alpha v\beta 3$, rHigM22, приводят к активации Src-киназ и усилению пролиферации олигодендроцитов [19]. МАТ против семафорина 4D (CD100), V15/2503, способствуют подавлению аутоиммунного энцефалита, восстановлению ГЭБ и ускорению дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов (oligodendrocyte progenitor cells, OPC) [19]. Также дифференцировку OPC стимулируют агонисты рецептора ретиноидной кислоты (retinoid X receptor gamma, RxR-gamma) [19].

Атипичное антипсихотическое средство, кветиапина фумарат (Quetiapine fumarate), путем воздействия на внеклеточные сигнал-опосредованные киназы ускоряет созревание OPC, усиливая синтез основного белка миелина [19]. Антихолинергический препарат бензтропин также усиливает дифференцировку OPC с помощью неизвестного до настоящего времени механизма [19], так же как и клемастин, антагонист гистаминовых рецепторов H_1 , и GSK239512, блокатор H_3 -рецептора [19].

Подавление антиремиелинизирующих сигнальных путей, препятствующих ремиелинизации, достигается с помощью блокады рецептор-опосредованного взаимодействия LINGO/NogoR1 с помощью МАТ (опицинумаб) [19]. Опицинумаб ускоряет процессы восстановления, связываясь с одним из трансмембранных белков олигодендроцитов — LINGO-1 (immunoglobulin domain containing 1), который ограничивает их дифференцировку и миелинизацию

[16]. Попытки ограничивать угнетающее действие LINGO не всегда позволяют достигнуть удовлетворительного результата [20]. S. Foale и соавт. объясняют это явление наличием в нейронах и глиальных клетках белка, способного оказывать аналогичное LINGO действие, — AMIGO3 (amphoterin-induced gene and open reading frame-3) [20]. AMIGO3 является аналогом LINGO, отличаясь от него только количеством лейциновых повторов. Избыточное образование AMIGO3 после травмы спинного мозга на моделях животных обнаруживалось гораздо раньше, чем LINGO (24 ч и 10 дней соответственно) [20].

Ингибиторы гамма-секретаз, например LY450139, устраняют подавляющее действие сигнального пути, участвующего в регуляции нейрогенеза [19]. Куэрсетин (quersetin) является ингибитором Wnt-сигнального пути, в котором вторичный мессенджер, β -катенин, проникает в ядро, связывается с транскрипционным фактором 4 (transcription factor 4, TCF4) и замедляет восстановление миелина [19].

Вмешиваться в процессы ремиелинизации и нарушать их также может белок эндогенного ретровируса, ассоциированного с РС (multiple sclerosis-associated retrovirus, MSRV) (envelope protein, ENV) [19]. Частицы этого вируса могут быть обнаружены в сыворотке крови и ЦСЖ пациента с РС [19].

Инфекционные риски у пациентов с РС, получающих иммуномодулирующую терапию

Вопрос о влиянии иммуномодулирующей терапии на риск развития у пациента инфекционного процесса остается нерешенным. С одной стороны, большинство препаратов, ингибирующих нейровоспаление, оказывают выраженное иммуносупрессивное действие, уменьшают количество циркулирующих активных иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов. Однако обострение РС на фоне текущего инфекционного заболевания может значительно усугубить состояние пациента. Кроме того, эффекты иммунокорректирующих препаратов на иммунную реактивность организма неоднозначны: некоторые, подавляя одни иммунные клетки, в то же время стимулируют другие [16]. Подавление избыточного воспаления на поздних стадиях инфекционного процесса может иметь положительный эффект [21]. Поэтому при составлении схемы лечения пациента с аутоиммунным заболеванием нервной системы в условиях высокого риска инфекционного заражения приходится учитывать особенности фармакологического действия препаратов, индивидуальные особенности пациента и эпидемиологическую обстановку. В условиях коронавирусной инфекции пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, находятся в группе высокого риска [22].

Такие ПИТРС, как IFN- β и глатирамера ацетат, проявляют иммуномодулирующий эффект без иммуносупрессивного действия [22]. В исследовании M. Barzegar и соавт. пациенты, принимавшие эти препараты, переносили инфекцию SARS-CoV-2 в легкой форме, без серьезных респираторных и неврологических осложнений [23].

Биомаркеры, определяющие прогноз и выбор тактики лечения РС

Целью обнаружения молекулярных маркеров активности демиелинизирующего процесса является раннее определение прогноза и выбор оптимальной тактики ведения пациента на основании предварительной оценки его резистентности к терапии, изменяющей течение заболевания [24].

IFN- β (1a и 1b), используемые в терапии РС как продукты генно-инженерных технологий, являются белковыми субстанциями. В этой связи они потенциально иммуногенны. Антитела против IFN- β возникают в результате нарушения иммунотолерантности, ассоциированной с процессами повторного представления антигена [25–27]. Эффекторами иммунного ответа на введение терапевтических препаратов IFN- β выступают нейтрализующие антитела (НАТ), блокирующие активность молекул IFN на этапе их связывания со специфическими рецепторами [28]. Сообщается, что НАТ могут быть обнаружены в крови пациентов с РС, получающих IFN- β , уже по прошествии 3–6 мес. после начала лечения [26, 29]. Частота их появления зависит от используемых препаратов IFN- β . Так, по данным Т.Е. Шмидт и Н.Н. Яхно (2010), НАТ к IFN- β -1b появляются у 28–45% больных, к IFN- β -1a для подкожного введения — у 11–24%, а к IFN- β -1a для внутримышечного введения — лишь у 2–5% пациентов [25, 29]. В различных публикациях сообщается, что у НАТ-позитивных пациентов с РС (особенно с высокими титрами) существенно снижается эффективность терапии IFN- β [29–32].

Использование скрининг-исследований на основе методов ELISA, белкового иммуноблота, радиоиммунопреципитации или аффинной хроматографии не позволяет дифференцировать обнаруженную активность связывания IFN- β между связывающими антителами (САТ) и НАТ [29, 27], поэтому выявление НАТ основано на специфических функциональных клеточных тестах.

При исследовании НАТ *in vitro* D. Hess и соавт. (2007, 2009) использовали тест, получивший название «индукции МхА» [29, 33, 34]. Этот метод позволяет определить способность НАТ, присутствующих в сыворотке крови пациентов, к снижению IFN- β -индуцированной экспрессии специфического маркера IFN — МхА (в форме мРНК или на белковом уровне). МхА — это белок резистентности к миксовирусам. Предполагается, что мРНК маркера МхА выступает наиболее чувствительным показателем при исследовании НАТ [26, 29].

Перспективным методом является так называемое люциферазное исследование, основанное на использовании клеток фибросаркомы человека с внесенной люциферазной кассетой гена-репортера (при наличии НАТ-связывания молекулы IFN- β с соответствующим рецептором и активации трансклеточного сигнального механизма с последующей транскрипцией гена люциферазы не происходит) [29, 35]. Однако следует отметить, что способ определения НАТ к IFN- β с использованием постоянной линии клеток

фибросаркомы, трансфецированных репортерной системой активности IFN- β , основан на измерении индуцированной экспрессии гена люциферазы и требует наличия специальных дорогостоящих реактивов и оборудования [38].

К традиционным методам определения активности НАТ к препаратам IFN относится биологическое тестирование путем титрования сыворотки пациента с IFN-содержащим препаратом или титрование препарата на монослое культуры клеток с добавлением сыворотки пациента, принимающего этот препарат IFN- β , и последующей обработкой клеточного монослоя тест-вирусом для оценки эффектов цитодеструктивного действия вируса [31, 32, 36]. Практическое применение данного метода основано на владении основами техники культивирования клеток эукариот и вирусологических исследований.

Разработанный авторами биологический культурально-вирусологический способ [37] состоит из комбинированного введения препарата, сыворотки крови пациентов РС, леченных IFN- β , в ячейки с монослоем чувствительной к IFN клеточной культуры и последующей обработкой тест-вирусом. Наличие антител к длительно применяемому препарату IFN- β в сыворотке крови блокирует активность IFN и способствует цитодеструктивному поражению монослоя клеток, выявляя таким образом не только наличие НАТ, но и количественное содержание НАТ [31, 37].

В качестве прогностического биомаркера эффективности применения IFN- β для уменьшения частоты обострений ремиттирующего РС может рассматриваться уровень провоспалительных и проапоптотических каспаз в сыворотке крови [42, 43] и цереброспинальной жидкости [42].

S.E. Baranzini и соавт. удалось установить, что неудовлетворительный эффект терапии IFN- β связан с нарушением внутриклеточного сигнального пути IFN, а не с полиморфизмом рецептора или особенностями метаболизма препарата [39]. С помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией авторам удалось установить, что прогностическую значимость для предварительной оценки эффективности терапии IFN- β имеет изменение экспрессии генов каспазы-2, каспазы-10 и FLIP (FADD-like IL-1 β -converting enzyme)-inhibitory protein), связанных с апоптозом молекул [39].

Известно, что каспазы-2 и -10 относят к группе проапоптотических молекул. Основной задачей проапоптотических каспаз является ограничение вовлечения в воспалительный процесс окружающих клеток для того, чтобы сделать апоптоз «иммунологически тихим» событием, приводящим к удалению только поврежденных клеток [40]. В том числе одним из эффектов проапоптотических каспаз является торможение продукции клеткой IFN I типа [40]. Так, например, каспазы-3, -7 и -9, расщепляя вторичные мессенджеры: циклическую GMP-AMP синтазу (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS), антивирусный сигнальный белок митохондрий (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) и регуляторный

фактор интерферона 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3), подавляют продукцию IFN I типа в ответ на распознавание вируса рецепторами RLR (Rig-like-receptor), а недостаточность апоптотических каспаз приводит к увеличению продукции IFN I типа [40].

IFN I и II типов сами могут индуцировать апоптоз, вызывая экспрессию IFN-индуцированных генов, среди продуктов которых есть агенты с противовирусным, антиангиогенным, иммуномодулирующим и проапоптотическим действием [41]. К проапоптотическим агентам относят лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с TNF- α (TNF- α related apoptosis inducing ligand, TRAIL/Apo2L), Fas/FasL, связанный с XIAP фактор-1 (XIAP associated factor-1, XAF-1), каспазу-4, каспазу-8, протеинкиназу, активируемую двухцепочечной ДНК (dsRNA activated protein kinase, PKR), 2'5'-олигоденилатсинтазу, протеинкиназы, активирующие смерть (death activating protein kinases, DAP), фосфолипидскрамблазу, галектин 9, регуляторные факторы IFN (IFN regulatory factors, IRFs), ген промиелоцитарной лейкемии (promyelocytic leukemia gene, PML) и регуляторы IFN-индуцированной смерти (regulators of IFN induced death, RIDs) [41].

В то же время провоспалительную каспазу-1, так же как и ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain), было предложено рассматривать в качестве достоверного биомаркера начала РС [42]. Появление активной формы каспазы-1, так же как и IL-1 β и IL-18, является следствием активации и сборки олигомерного комплекса NLRP3-инфламмасы (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) [43]. NLRP3 активируется в результате взаимодействия с митохондриальными активными радикалами кислорода, АТФ (adenosine triphosphate), микробными компонентами и внешними раздражителями [43]. Образование компонентов инфламмасы в свою очередь является следствием активации (под влиянием провоспалительных цитокинов или микробных компонентов — бактериальных или вирусных) NF- κ B, который индуцирует их синтез [43].

У пациентов с РС было обнаружено усиление экспрессии NLRP3-инфламмасы и продукции IL-1 β [43]. Причем, у пациентов с первично прогрессирующим РС их продукция была выражена значительно больше, чем у пациентов с ремитирующим течением [43]. IL-1 β был идентифицирован как биомаркер, связанный с неблагоприятным прогнозом первично прогрессирующего РС [43]. Однако в экспериментальной мышинной модели аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) блокада рецептора IL-1 не оказывала значительного эффекта, в то время как ингибитор NLRP3-инфламмасы уменьшал выраженность воспаления [43].

Другие NLR (Nod-like receptors), NLRP1 и NLRP4, способные к образованию инфламмасы, также вовлечены в процесс демиелинизирующего воспаления [44]. У пациентов с РС мутации в виде однонуклеотидного полиморфизма (single-nucleotide-polymorphism, SNP) были обнаружены в генах NLRP3

и NLRP1, последний из которых экспрессируется в ЦНС на нейронах, астроцитах и олигодендроцитах [44]. Включение NLRP4 в микроглии и астроцитах способствует демиелинизации [44].

IFN- β ингибирует активацию NLRP3-инфламмасы, так как под его влиянием уменьшается количество активного белка Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1), что способствует ограничению образования митохондриями свободных радикалов кислорода, активирующих NLRP3 [45]. Такое влияние IFN может быть одной из причин эффективности противовоспалительного действия IFN- β -терапии в случае РС. М. Inoue и соавт. удалось продемонстрировать, что в случае ЕАЕ у мышей результат применения препаратов IFN зависит от того, каким образом развивается патогенез демиелинизирующего воспаления — связанным или не связанным с NLRP3-инфламмасой путем [45]. В крови мышей с тяжелым ЕАЕ, резистентным к терапии IFN- β , не наблюдалось повышения инфламматорных белков, в то время как у мышей с NLRP3-ассоциированным ЕАЕ уровень этих белков был изначально повышен и снижался на фоне применения IFN- β [45].

Таким образом, по механизму действия провоспалительные и проапоптотические каспазы являются антагонистами. Появление провоспалительных каспаз в крови пациента с РС может указывать на NLRP3-ассоциированный механизм развития заболевания, в то время как повышение уровня проапоптотических каспаз, вероятно, может отражать активность внутриклеточного сигнального пути IFN I типа.

Степень повреждения аксонов отражает количество в ЦСЖ легких (NF-L), средних (NF-M) и тяжелых (NF-H) нейрофиламентов. Так как данный биомаркер отражает процесс повреждения нейронов, с его помощью можно оценить отдаленные последствия инвалидизации и возможность восстановления. Так, уровень NF-L отражает раннее острое повреждение аксонов, обусловленное воспалением, в то время как количество NF-H коррелирует с прогрессированием болезни и необратимой нейродегенерацией [24].

В воспалительных бляшках экспрессируются хитиназы CHIT1 (chitinase 1), CH13L1 и CH13L2 (секреторные гликопротеины, которые связывают и гидролизуют хитин) астроцитами и микроглией. Хитиназы обуславливают усиление проникновения клеток через ГЭБ, CH13L1 играет роль в хроническом воспалении и восстановлении тканей. Увеличение их количества коррелирует с более быстрым развитием инвалидности, когнитивных нарушений и ухудшением качества жизни [24].

Также значимым маркером активации микроглии является отношение растворимого CD14 (продуцируемого моноцитами) к количеству моноцитов. Растворимый CD13 коррелирует с количеством моноцитов и является биомаркером активности макрофагов [24]. Кроме того, маркером риска и эффективности терапии могут служить микроРНК. Так, уровень ми-

кроРНК-26а-5р до начала терапии IFN-β был выше у пациентов, для которых терапия оказалась эффективней, чем у резистентных пациентов [24].

Заключение

В настоящее время благодаря пониманию молекулярных механизмов патологического аутореактивного воспалительного процесса РС разработаны эффективные методы патогенетической терапии.

Действие большинства лекарственных препаратов направлено на ограничение нейровоспаления и подавление проникновения аутоагрессивных лимфоцитов через ГЭБ. С этой целью наиболее широко в настоящее время используются препараты IFN-β. Применение индукторов IFN также способствовало смещению цитокинового баланса в сторону противовоспалительных эффектов. Особенностью иммуноспецифической терапии с помощью МАТ является возможность прицельного воздействия на ключевые звенья патогенеза, однако риски, сопряженные с возникновением побочных эффектов данных препаратов, ограничивают возможности их применения.

Основным направлением разработки современных методов лечения является повышение специфичности действия лекарственных препаратов, поиск новых звеньев патогенеза как мишеней терапевтического вмешательства и выявление биомаркеров, отражающих активность воспалительного процесса и позволяющих оценить эффективность лечения. С этой целью исследуется возможность введения пациентам противовоспалительных иммунных клеток или веществ, смещающих иммунологический баланс в сторону противовоспалительных эффектов. Одним из новых способов угнетения нейровоспаления являются методы эпигенетической терапии.

Кроме того, исследуется возможность ускорения процессов ремиелинизации и преодоления недостаточности ремиелинизации и процессов нейродегенерации. Вещества, ускоряющие восстановление миелина, связываются с агентами активирующими и ингибирующими сигнальных путей и таким образом регулируют экспрессию генов. Однако в настоящее время недостаточно данных для подтверждения эффективности и безопасности этих веществ и рекомендации их для клинического применения.

В обзоре перечислен спектр возможных биомаркеров эффективности терапии при РС. Практическим выходом является разработанный отечественными исследователями метод количественного определения НАТ против длительно применяемого пациентом РС препарата IFN-β. Этот метод может дать объективную картину резистентности к проводимой терапии IFN-β с подтверждением на МРТ «активных» очагов при РС.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abate S.M., Ahmed Ali S., Mantfardo B., Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with

coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235653>

2. Ghayda R.A., Lee J., Lee J.Y., Kim D.K., Lee K.H., Hong S.H. et al. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(14):E5026. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145026>

3. Potere N., Valeriani E., Candeloro M., Tana M., Porreca E., Abbate A. et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2020;24(1):389. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03022-1>

4. Lazibat I., Rubinić Majdak M., Županić S. Multiple Sclerosis: new aspects of immunopathogenesis. *Acta Clin. Croat.* 2018;57:352–361. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.17>

5. Dhib-Jalbut S., Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:17–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c97d99>

6. Podbielska M., Banik N.L., Kurowska E., Hogan E.L. Myelin recovery in multiple sclerosis: the challenge of remyelination. *Brain Sci.* 2013;3(3):1282–1324. <https://doi.org/10.3390/brainsci3031282>

7. Chaudhuri A. Multiple sclerosis is primarily a neurodegenerative disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2013;120(10):1463–1466. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1080-3>

8. Goverman J., Woods A., Larson L., Weiner L.P., Hood L., Zaller D.M. Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity. *Cell*. 1993;72(4):551–60. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90074-Z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90074-Z)

9. Steelman A.J. Infection as an environmental trigger of multiple sclerosis disease exacerbation. *Front. Immunol.* 2015;6:520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00520>

10. Cauwels A., Tavernier J. Tolerizing Strategies for the Treatment of Autoimmune Diseases: From ex vivo to in vivo Strategies. *Front. Immunol.* 2020;11:674. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00674>

11. Dhib-Jalbut S., Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:17–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c97d99>

12. Котов С.В., Лиждвой В.Ю., Астахов П.В., Сергеев С.А., Оспельникова Т.П. Влияние иммуномодулирующей терапии на продукцию цитокинов при рассеянном склерозе. *Альманах клинической медицины*. 2006;13:55–56. [Kotov S.V., Lizhdvoj V.Yu., Astahov P.V., Sergeev S.A., Ospelnikova T.P. Impact of immunomodulatory therapy on cytokine production in multiple sclerosis. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2006;13:55–56. (In Russian)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-immunomoduliruyushey-terapii-na-produktsiyu-tsitokinov-pri-rasseyannom-skleroze>

13. Котов С.В., Лиждвой В.Ю., Оспельникова Т.П. Иммуномодулирующая терапия при рассеянном склерозе. *Альманах клинической медицины*. 2005;8(3):68–70. [Kotov S.V., Lizhdvoj V.Yu., Ospelnikova T.P. Immunomodulatory therapy in multiple sclerosis. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2005;8(3):68–70. (In Russian)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomoduliruyuschaya-terapiya-pri-rasseyannom-skleroze>

14. Racke M.K., Lovett-Racke A.E., Karandikar N.J. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:25–30. <https://doi.org/10.1007/s13317-018-0109-x>

15. Ospelnikova T., Lizhdvoj V.Yu., Sidorova O.P., Kotov S.V., Yershov F.I. PO98 Therapeutic potential of IFN inducer in Multiple Sclerosis. *Cytokine*. 2012;59(3):550. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.06.186>

16. Gholamzad M., Ebtekar M., Ardestani M.S., Azimi M., Mahmodi Z., Mousavi M.J., et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in

- the future. *Inflammation Research*. 2019;68(1):25–38. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1185-0>
17. Ghafouri-Fard S., Mohammad Taheri M. A Comprehensive Review of Non-Coding RNAs Functions in Multiple Sclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2020;879:173127. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173127>
 18. Кулакова О.Г., Баулина Н.М., Попова Е.В., Бойко А.Н., Фаворова О.О. Участие микроРНК в иммунопатогенезе рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;8:147. [Kulakova O.G., Baulina N.M., Popova E.V., Bojko A.N., Favorova O.O. Participation of miRNA in multiple sclerosis.. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;8:147. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118082128>
 19. Kremer D., Küry P., Dutta R. Promoting remyelination in multiple sclerosis: current drugs and future prospects. *Mult. Scler.* 2015;21(5):541–549. <https://doi.org/10.1177/1352458514566419>
 20. Foale S., Berry M., Logan A., Fulton D., Ahmed Z. LINGO-1 and AMIGO3, potential therapeutic targets for neurological and dysmyelinating disorders? *Neural Regen Res*. 2017;12(8):1247. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.213538>
 21. Pawlitzki M., Zettl U.K., Ruck T., Rolfes L., Hartung H.P., Meuth S.G. Merits and pitfalls of immunotherapies for neurological diseases in times of COVID-19. *EBioMedicine*. 2020;56:102822. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102822>
 22. Berger J.R., Brandstadter R., Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(4):e761. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000761>
 23. Barzegar M., Mirmosayyeb O., Ghajarzadeh M., Nehzat N., Vaheb S., Shayannejad V., Vosoughi R. Characteristics of COVID-19 disease in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102276. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102276>
 24. Harris V.K., Tuddenham J.F., Sadiq S.A. Biomarkers of multiple sclerosis: current findings. *Degener. Neurol Neuromuscul Dis*. 2017;7:19–29. <https://doi.org/10.2147/DNND.S98936>
 25. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. М.: «МЕДпресс-информ»; 2010:272. [Shmidt T.E., Yahno N.N. Rasseyannyj skleroz: rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izd. M.: «MEDpress-inform»; 2010:272. (In Russian)].
 26. Sorensen P.S. Neutralizing antibodies against interferon-Beta. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2008;1(2):125–41. <https://doi.org/10.1177/1756285608095144>
 27. Ospelnikova T.P., Morozova O.V., Isaeva E.I., Lizhdvoy V.Yu., Kotov S.V., Ershov F.I. Innate and Adaptive Immunity during Long-term Treatment of Multiple Sclerosis with Interferon Beta 1a. *Journal of General and Emergency Medicine*. 2017;2(2):014. . www.scientonline.org www.scientonline.org J Gen Emerg Med. Research Article
 28. Noronha A. Neutralizing antibodies to interferon. *Neurology*. 2007;68(24 Suppl 4):16–22. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277705.63813.84>
 29. Бурсагова Б.И., Пак Л.А., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. Проблема нейтрализующих антител в терапии рассеянного склероза. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(5):61–64. [Bursagova BI, Pak LA, Studenikin VM, Kuzenkova LM. The problem of neutralizing antibodies in management of multiple sclerosis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(5):61–64 (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-neytralizuyuschih-antitel-v-terapii-rasseyannogo-skleroza>
 30. Bertolotto A., Capobianco M., Amato M.P., Capello E., Capra R., Centonze D. et al. Italian Multiple Sclerosis Study group. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NAbs. to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group. *Neurol. Sci*. 2014;35(2) 307–16. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1616-1>
 31. Лиждвой В.Ю., Оспельникова Т.П., Котов С.В. Влияние нейтрализующих антител к интерферону-бета на прогрессирование рассеянного склероза. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(3):318–323. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-3-318-323> [Lizhdvoy V.Yu., Ospelnikova T.P., Kotov S.V. The influence of neutralizing antibodies to interferon-beta on progression of multiple sclerosis. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2016;44(3):318–323 (In Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-neytralizuyuschih-antitel-k-interferonu-beta-na-progressirovanie-rasseyannogo-skleroza>
 32. Оспельникова Т.П., Лиждвой В.Ю. Нейтрализующие антитела как маркеры эффективности терапии рассеянного склероза препаратами интерферона-бета. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8, вып.2):153–154. [Ospelnikova T.P., Lizhdvoy V.Yu. Neutralizing antibodies as efficiency markers of multiple sclerosis therapy with beta-interferon medications. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8, вып.2):153–154. (In Russian)].
 33. Hesse D., Sorensen P.S. Using measurements of neutralizing antibodies: the challenge of IFN-beta therapy. *Eur. J. Neurol.* 2007;14(8):850–9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01769.x>
 34. Hesse D., Sellebjerg F., Sorensen P.S. Absence of MxA induction by interferon beta in patients with MS reflects complete loss of bioactivity. *Neurology*. 2009;73(5):372–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b04c98>
 35. Farrell R.A., Espasandin M., Lakdawala N., Creeke P.I., Worthington V., Giovannoni G. Incorporation of an interferon-β neutralizing antibody assay into routine clinical practice. *Mult. Scler.* 2011;17(11):1333–40. <https://doi.org/10.1177/1352458511412654>
 36. Massart C, Gibassier J, Oger J, Le Page E, Edan G. Neutralizing antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: analytical evaluation for validation of a cytopathic effect assay. *Clin. Chim. Acta*. 2007;377(1–2):185–191. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.09.021>
 37. Оспельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю., Ершов Ф.И. Патент на изобретение РФ № 2626832 от 02.03.2016, опубликован: 02.08.2017. Способ определения нейтрализующих антител в сыворотке крови больных рассеянным склерозом, леченных препаратами интерферона-бета. [Ospelnikova T.P., Kolodyazhnaya L.V., Tabakov V.Yu., Ershov F.I. Patent na izobretenie RF № 2626832 ot 02.03.2016, opublikovan: 02.08.2017. Sposob opredeleniya nejtralizuyuschih antitel v syvorotke krovi bol'nyh rasseyannym sklerozom, lechennyh preparatami interferona-beta (In Russian)].
 38. Lallemand C., Meritet J.F., Erickson R., Grossberg S.E., Roulet E., Lyon-Caen O., Lebon P., Tovey M.G. Quantification of neutralizing antibodies to human type I interferons using division-arrested frozen cells carrying an interferon-regulated reporter-gene. *J. Interferon Cytokine Res*. 2008;28(6):393–404. <https://doi.org/10.1089/jir.2007.0142>
 39. Baranzini S.E., Mousavi P., Rio J., Caillier S.J., Stillman A., Villoslada P., Wyatt M.M., Comabella M., Greller L.D., Somogyi R., Montalban X., Oksenberg J.R. Transcription-based prediction of response to IFNbeta using supervised computational methods. *PLoS Biol*. 2005;3(1):e2. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030002>
 40. Ning X., Wang Y., Jing M., Sha M., Lv M., Gao P., Zhang R., Huang X., Feng J.M., Jiang Z. Apoptotic Caspases Suppress Type I Interferon Production via the Cleavage of cGAS, MAVS, and IRF3. *Mol. Cell*. 2019;74(1):19–31.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.02.013>
 41. Chawla-Sarkar M., Lindner D.J., Liu Y.F., Williams B.R., Sen G.C., Silverman R.H., Borden E.C. Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis. *Apoptosis*. 2003;8(3):237–49. <https://doi.org/10.1023/a:1023668705040>
 42. Keane R.W., Dietrich W.D., de Rivero Vaccari J.P. Inflammatory Proteins As Biomarkers of Multiple Sclerosis. *Front. Neurol*. 2018; 9:135. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00135>

43. Kadowaki A., Quintana F.J. The NLRP3 inflammasome in progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(5):1286–1288. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa135>
44. Deerpake M.E., Biswas D.D., Barclay W.E., Shinohara M.L. Pattern Recognition Receptors in Multiple Sclerosis and Its Animal Models. *Front. Immunol.* 2019; 0:2644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02644>
45. Inoue M., Williams K.L., Oliver T., Vandenabeele P., Rajan J.V., Miao E.A., Shinohara M.L. Interferon- β therapy against EAE is effective only when development of the disease depends on the NLRP3 inflammasome. *Sci. Signal.* 2012;5(225):ra38. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2002767>

Поступила 16.11.2020
Принята к печати 01.12.2020
