

Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения

И.А. Завалишин, А.В. Переседова

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

Концепция патогенеза рассеянного склероза в настоящее время включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации. В статье рассматриваются механизмы иммуно-воспалительных реакций и аксонального повреждения при рассеянном склерозе. Определяющая роль иммунной системы в патогенезе заболевания определяет терапевтические подходы. Иммунологические эффекты глюкокортикостероидов обуславливают их положительное влияние при обострении болезни. Для длительной терапии, модулирующей течение рассеянного склероза, широко используются две группы препаратов (интерфероны-бета и глатирамера ацетат). Назначение цитостатических препаратов и иммуноглобулинов при данном заболевании также определяется их иммуномодулирующими эффектами. Обсуждаются перспективы патогенетической терапии рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, лечение.

За последние два десятилетия достижения в проблеме рассеянного склероза (РС) обусловлены значительным продвижением в понимании патогенеза и разработке новых патогенетических методов лечения. В настоящее время концепция патогенеза РС включает выделение начальной воспалительной фазы, сопровождающейся фазой демиелинизации, а затем фазой нейродегенерации [25, 42, 56]. Именно определение роли аксонального повреждения в развитии неврологических нарушений при РС можно охарактеризовать как основное принципиальное изменение представлений о патогенезе этого заболевания, произошедшее за последние годы.

Инициация иммунопатологических механизмов, которые достаточно хорошо изучены, происходит в результате взаимодействия факторов внешней среды и генетически детерминированной предрасположенности [2, 3, 26, 53]. Активация анэргичных, неактивных CD4⁺-Т-клеток происходит вне центральной нервной системы (ЦНС) при взаимодействии соответствующего рецептора Т-клетки и аутоантигена, связанного с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости на антиген-презентирующих клетках, что способствует и пролиферации Т-клеток [64]. Именно субпопуляциям Т-клеток с их различной функциональной дифференцировкой и регуляторными взаимодействиями отводится важная роль в иммунопатогенезе РС. После антиген-презентирования происходит дифференциация Т-лимфоцитов в эффекторные клетки двух видов – Т-хелперы 1-го и 2-го типа: Th1 секретируют провоспалительные цитокины; Th2 – противовоспалительные. Тип Т-хелперов определяется влиянием антигена, ко-стимуляции, а также цитокиновым профилем в окружающей

среде [15]. Секреция провоспалительных цитокинов способствует активации других иммунных клеток – В-лимфоцитов, макрофагов и других Т-клеток, что усиливает иммунный ответ [64]. Кроме этого, цитокины данного профиля индуцируют экспрессию молекул адгезии.

Однако помимо активации, дифференцировки и пролиферации Т-клеток важное значение, вероятно, имеет и нарушение баланса различных субпопуляций Т-клеток. Так, в последние годы при аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при РС, изучается роль CD4⁺CD25⁺ регуляторных Т-клеток, обладающих супрессивным влиянием, участвующих в обеспечении ауто толерантности и характеризующихся высоким содержанием белка FoxP3. При этом получены данные, свидетельствующие о различной функции и экспрессии FoxP3 CD4⁺CD25⁺ Т-клетками в зависимости от варианта течения РС (ремиттирующего и вторично-прогрессирующего) [59].

Проникновение активированных CD4⁺-Т-клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС осуществляется при участии хемокинов, молекул адгезии, протеаз и происходит в несколько этапов [26]. На начальных этапах большее значение имеют хемокины, тогда как в дальнейшем взаимодействие различных типов молекул адгезии, экспрессирующихся как на поверхности Т-лимфоцитов, так и на эндотелиальных клетках, способствует миграции клеток через ГЭБ при участии матриксных металлопротеиназ [10].

В ЦНС происходит реактивация Т-клеток антиген-презентирующими клетками, в качестве которых выступают макрофаги и микроглия. Проникшие в ЦНС аутореактивные



А. Этап активации Т-клеток

АПК – антиген-презентирующая клетка

ГКГ – главный комплекс гистосовместимости



Б. Этап дифференциации Т-клеток в Т-хелперы, секреции провоспалительных цитокинов и активации макрофагов и В-клеток



В. Миграция через ГЭБ



Г. Развитие демиелинизации: Т-клетки реактивируются в ЦНС и инициируют развитие демиелинизации посредством иммунных клеток

Т-клетки и вторично активированные макрофаги и микроглия также секретируют провоспалительные цитокины (интерферон- γ , ФНО- α , лимфотоксин и др.), что еще в большей степени индуцирует и поддерживает воспалительные реакции и усиливает нарушения проницаемости ГЭБ. Активация иммунных реакций, включая макрофаги, В-лимфоциты с продукцией антител, приводит к разрушению миелиновой оболочки. Участие антител в развитии демиелинизации осуществляется за счет активации системы комплемента и индукции образования пор в миелиновой мембране, а также посредством привлечения макрофагов [42]. Фагоцитоз поврежденных участков миелина макрофагами осуществляется при участии цитотоксических медиаторов, таких, как фактор некроза опухоли- α , активных форм кислорода, метаболитов оксида азота.

Основные этапы патогенеза РС представлены на рис. 1.

Морфологические исследования очагов демиелинизации свидетельствуют о гетерогенности изменений при РС. Это позволяет выделить паттерны патологических изменений, варьирующих от Т-клеточной, макрофаг- и антитело-опосредованной демиелинизации до дистальной олигодендропатии и апоптоза олигодендроцитов, а также первичной олигодендроцитарной дегенерации, при этом механизмы развития последних остаются неизвестными [37, 39, 42]. Следует отметить, что у одного больного наблюдается только определенный вариант демиелинизации. Это позволяет предположить наличие одного патогенетического механизма на различных стадиях у одного пациента при различии механизмов между подгруппами больных РС, а также определенную генетическую детерминированность патогенетических механизмов демиелинизации [3, 48].

Иммуно-воспалительные изменения и демиелинизирующее поражение сопровождаются гибелью аксонов, которая наблюдается уже на ранних стадиях заболевания [19]. Именно аксональное повреждение считают ответственным за развитие необратимого неврологического дефицита и трансформацию ремиттирующего течения во вторично-прогрессирующее с неуклонным нарастанием темпов инвалидизации пациентов, что позволило выделить аксональный компонент при РС [58]. Схематично соотношение воспалительных реакций, аксонального повреждения и развития неврологического дефицита приведено на рис. 2.

При ремиттирующем течении аксональное повреждение слабо влияет на клиническую картину в связи с компенсаторными возможностями ЦНС. Эпизоды клинического ухудшения во время обострения с последующим частичным или полным регрессом вызваны воспалением, отеком и демиелинизацией, которые, в отличие от аксонального повреждения, по меньшей мере частично обратимы. Однако через несколько лет в результате кумулирующегося повреждения аксонов, которое достигает определенного порога, заболевание приобретает прогрессирующее течение с необратимым нарастанием неврологического дефицита.

До настоящего момента не установлено, является ли аксональное повреждение следствием первичного деструктивного процесса или вторичным ответом на демиелинизацию

рис. 1: Этапы патогенеза РС (цит. по: Serroni International S.A., 2004 [54])

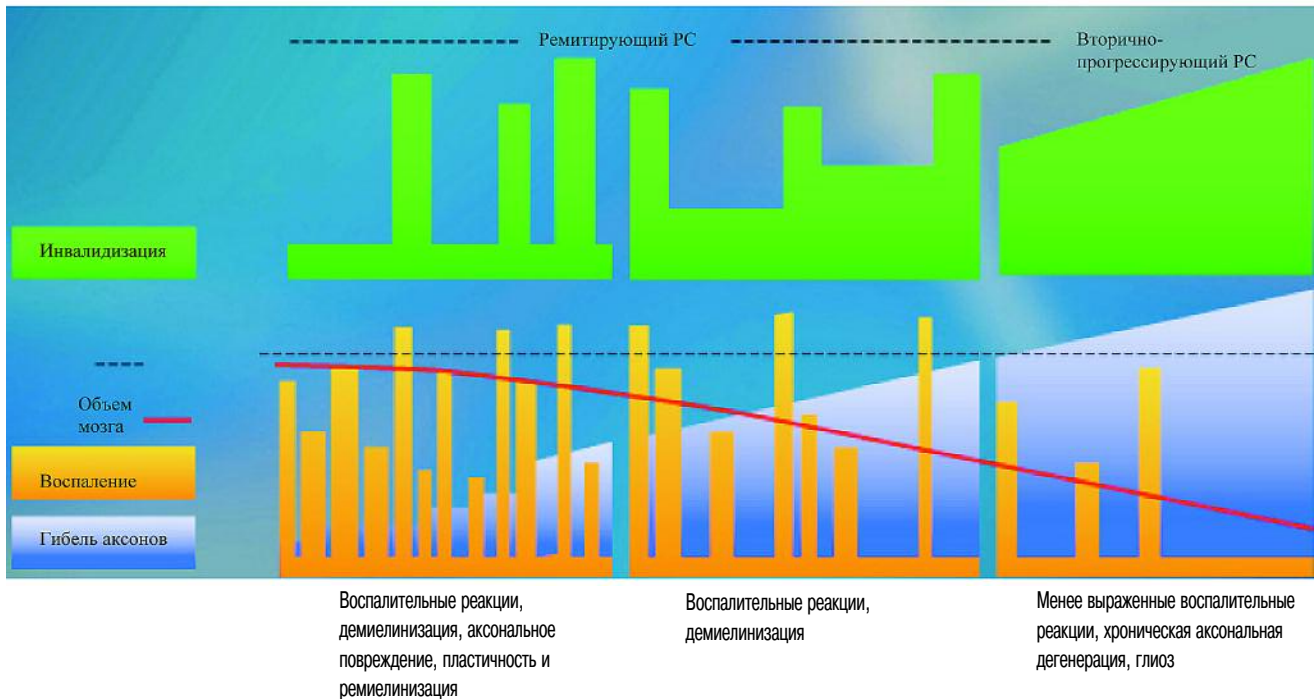
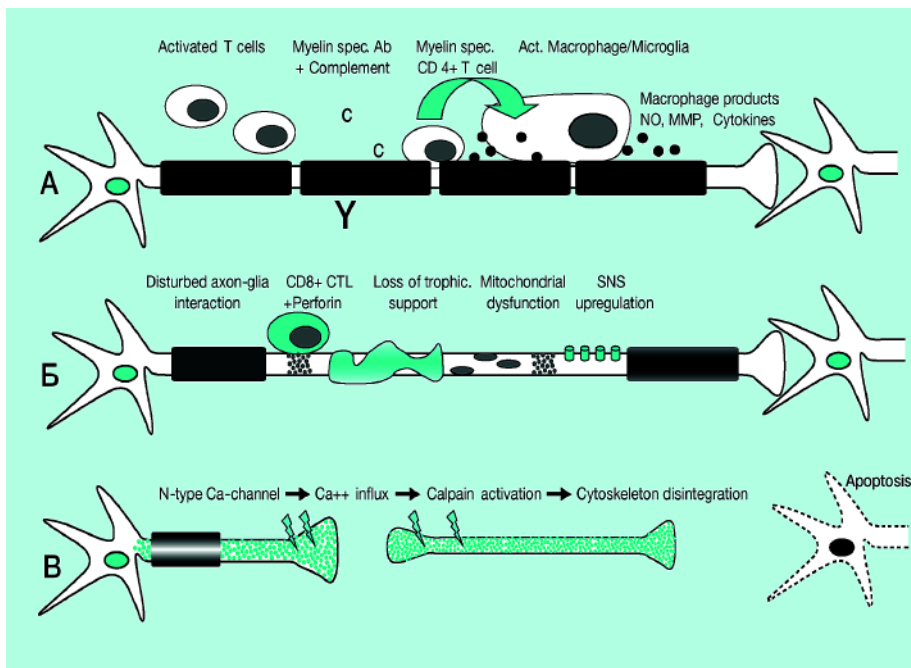


рис. 2: Воспаление, аксональное повреждение и развитие инвалидизации при РС (цит. по: Compston A., Coles A., 2002 [13])



А. Воспалительные факторы воздействуют на интактный миелин, что приводит к сегментарной демиелинизации
 Б. Комбинация нарушений аксоноглиальных взаимодействий, нарушение трофической поддержки и прямое токсическое влияние воспаления приводят к метаболическим нарушениям и адаптивным изменениям
 В. Непосредственный лизис вследствие токсического влияния или кальций-опосредованная деградация нейрофиламентов и пересечение аксонов

Ab - антитела; CTL - цитотоксические T-лимфоциты; MMP - матричные металлопротеиназы; NO - оксид азота; SNS - Na-каналы, специфичные для сенсорных нейронов

рис. 3: Возможные механизмы аксонального повреждения при РС, обусловленные воспалительными изменениями (цит. по: Rieckmann P., Maurer M., 2002 [52])

[42]. В качестве вероятной причины непосредственной деструкции аксонов при РС рассматривается экспрессия на них молекулы I класса главного комплекса гистосовместимости, что делает их уязвимыми к цитотоксическому влиянию CD8⁺-T-лимфоцитов [46]. Несколько возможных механизмов развития аксональной дегенерации предполагают влияние воспалительных реакций (рис. 3).

Повреждение аксонов может быть связано с увеличением внеклеточного давления при воспалительном отеке; эксайтотоксическим повреждением в результате воздействия возбуждающей аминокислоты глутамата, продуцируемой активированными макрофагами и микроглией; секрецией провоспалительных цитокинов [52]. Кроме этого, аксоны особенно подвержены дегенеративным изменениям при

воздействии оксида азота, продуцируемого в больших концентрациях в месте развития воспалительных реакций в момент их электрической активности за счет, вероятно, комбинации повышенных метаболических потребностей, с одной стороны, и сниженных метаболических возможностей за счет угнетения митохондриальных функций – с другой. Нарушение функций митохондрий, развивающееся в данной ситуации, приводит к нарушению ионного гомеостаза с последующей кальцийопосредованной дегенерацией аксонального цитоскелета. Участие ионов кальция в аксональной патологии подтверждается также и обнаружением порообразующей субъединицы нейронального типа вольтажзависимых кальциевых каналов в аксонах в активных очагах демиелинизации при РС, что может приводить к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и ионной нестабильности [35].

Однако дегенеративные изменения аксонов возможны и за счет нарушений трофической поддержки, в том числе при изменении экспрессии трофических факторов, а также при хроническом демиелинизирующем процессе за счет нарушения трофического влияния олигодендроглиоцитов и миелин-аксональных взаимодействий [12, 58].

Таким образом, нарушение аксонально-глиальных взаимосвязей, сопровождающееся изменением распределения ионных каналов и их проницаемости с нарушением кальциевого гомеостаза в аксоне, приводит к активации кальцийзависимых протеаз, дегградации цитоскелета, уменьшению аксонального транспорта и, наконец, к повреждению аксонов, что является универсальным механизмом и при других заболеваниях ЦНС [38].

В патогенезе РС играют роль и нарушения синаптической трансмиссии [1]. В качестве возможных причин рассматриваются влияние оксида азота [22, 33], цитокинов [61], а также нарушения структуры глии [6]. Однако точные механизмы синаптических изменений при РС неизвестны и могут быть связаны с характерными для этого заболевания сложными и еще недостаточно выясненными нарушениями нейроглиального и нейроиммунного взаимодействия.

В результате демиелинизирующего процесса, аксонального повреждения и изменений синаптической трансмиссии при РС нарушается проведение импульса по нервному волокну. Изменение пространственного распределения ионных каналов в аксолеме и нарушение их функций под влиянием различных блокирующих факторов, в том числе цитокинов, провоспалительных медиаторов и антител [18], является электрофизиологической основой развития неврологических симптомов при данном заболевании.

При РС рассматривается также возможность ремиелинизации. Хотя до настоящего времени регуляторные молекулы, инициирующие ремиелинизацию и восстановление *in vivo*, не идентифицированы, ряд факторов роста, источником которых, вероятнее всего, являются макрофаги или микроглия, рассматриваются в качестве возможных кандидатов. Было высказано предположение, что фагоцитоз детрита макрофагами или микроглией может запускать синтез и/или секрецию медиаторов, участвующих в процессах восстановления миелина [14].

Полученные результаты позволили сформулировать концепцию «нейропротективного иммунитета» при воспалительных заболеваниях ЦНС, в том числе и при РС, согласно которой в ходе воспалительных реакций иммунные клетки выделяют различные нейротрофические факторы, обеспечивающие нейропротективные эффекты [27, 34, 42].

Приведенные представления определяют подходы к патогенетическому лечению РС. Так, основным постулатом терапии при купировании обострений заболевания является проведение глюкокортикоидной терапии. Иммунологические эффекты глюкокортикоидов включают угнетение активации Т-клеток и продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-2, интерферона- γ); увеличение продукции противовоспалительных цитокинов, уменьшение экспрессии на макрофагах молекул главного комплекса гистосовместимости II типа, индуцированной интерферон- γ , угнетение синтеза провоспалительных цитокинов, простагландинов и лейкотриенов макрофагами; препятствие адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам; угнетение активации клеток эндотелия и молекул адгезии. Приведенные механизмы обуславливают эффекты стероидов на уровне ГЭБ, что препятствует проникновению иммунных клеток и молекул в нервную систему [42]. Кроме этого, глюкокортикоиды угнетают ядерный фактор κB , влияющий на иммуновоспалительные реакции, а также могут индуцировать апоптоз аутореактивных Т-клеток, что может способствовать угнетению острой атаки РС [23]. Преимущества внутривенной пульс-терапии перед пероральным назначением (бульшая эффективность при отсутствии целого спектра побочных эффектов, характерных для длительного таблетированного приема кортикостероидов) обуславливают ее широкое распространение в клинической практике при экзacerbации РС.

Другим направлением патогенетической терапии является модулирование течения РС, целью которого является предотвращение обострений, стабилизация состояния, предупреждение трансформации в прогрессирующее течение при ремиттирующем РС, а также снижение частоты обострений и замедления нарастания инвалидизации при вторично-прогредиентном РС. С этой целью к настоящему моменту общепризнанным является назначение иммуномодулирующих препаратов первой линии: интерферонов-бета (интерферон- $\beta 1b$ – бетаферон, интерферон- $\beta 1a$ для подкожного введения – ребиф, интерферон- $\beta 1a$ для внутримышечного введения – авонекс) и глатирамера ацетата (копаксон).

Указанные препараты различаются по механизмам действия. Так, терапевтические эффекты интерферонов-бета, предположительно, связаны с влиянием на презентирование антигенов и угнетением пролиферации и активации воспалительных клеток, угнетением продукции провоспалительных цитокинов и изменением цитокинового профиля в сторону противовоспалительного фенотипа; а также уменьшением поступления лейкоцитов в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер за счет влияния на молекулы адгезии, хемокины и матриксные металлопротеиназы [11, 31, 65]; вследствие вышеперечисленного уменьшается поражение нейронов (рис. 4). Кроме этого, интерферон-бета индуцирует синтез фактора



рис. 4: Механизмы действия ИФН-β (цит. по: Serrono International S.A., 2004 [54])

роста нервов астроцитами [9], а также усиливает секрецию данного нейротрофина эндотелиальными клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами (т.е. на уровне гематоэнцефалического барьера), что также определяет его иммуномодулирующее влияние и, возможно, обуславливает непосредственное воздействие на нейрональные клетки [8].

Механизмы действия глатирамера ацетата (копаксона) включают конкурентное с основным белком миелина связывание с молекулой II класса главного комплекса гистосовместимости, участвующей в презентировании антигенов, а также активацию Th2-фенотипа CD4⁺-Т-клеток, пересекающих гематоэнцефалический барьер и секретирующих противовоспалительные цитокины (интерлейкины-4, интерлейкин-10, интерлейкин-13, трансформирующий фактор роста-β), что приводит к угнетению аутоиммунного ответа на множественные антигены миелина [47] (рис. 5). Кроме этого, показано, что глатирамер ацетат-специфичные Т-клетки экспрессируют нейротрофический фактор мозгового происхождения и трансформирующий фактор роста-бета [5]. Результаты, полученные на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита, позволяют предположить, что глатирамер ацетат способствует нейрогенезу [4]. В настоящее время не установлено, обладает ли глатирамер ацетат нейропротективным эффектом при РС, однако данные клинических исследований, свидетельствующие об уменьшении образования «черных дыр» (гипоинтенсивных очагов в режиме T1 при МРТ, свидетельствующие о выраженном повреждении ткани мозга), могут быть обусловлены именно этим влиянием [11, 20].

Для каждого из указанных иммуномодулирующих препаратов при ремиттирующем РС проведены двойные слепые плацебоконтролируемые испытания, продемонстрировавшие их положительное влияние на активность патологического процесса как по клиническим, так и по нейровизу-

лизационным данным [29; 30, 51, 57]. Кроме этого, для ребифа и авонекса при ремиттирующем РС также показано замедление прогрессирования неврологического дефицита по шкале EDSS. При исследованиях эффективности копаксона и бетаферона также отмечено замедление нарастания неврологических нарушений, однако указанные изменения не были статистически значимыми.

При вторично-прогрессирующем РС проведены двойные слепые плацебоконтролируемые исследования эффективности ребифа и бетаферона, продемонстрировавшие снижение числа обострений и уменьшение выраженности иммуновоспалительных реакций по результатам МРТ. Также при назначении бетаферона показано замедление темпов нарастания инвалидизации пациентов (по шкале EDSS) независимо от исходной степени неврологических нарушений и наличия обострений до или во время исследования [17]. При лечении ребифом отмечен меньший процент пациентов с прогрессированием симптомов при наличии обострений в течение последних 2 лет (в отличие от больных без обострений) [55].

При обобщении результатов длительной терапии указанными препаратами (16-летний опыт терапии бетафероном, 10 лет лечения копаксоном и 8 лет терапии ребифом) получены данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности длительной иммуномодулирующей терапии РС, а также о необходимости раннего начала лечения [16, 21, 32, 49].

К иммуномодулирующим препаратам второй линии могут быть отнесены иммуносупрессивные препараты и иммуноглобулины. Из цитостатиков наибольшее распространение при РС нашел митоксантрон, обладающий иммуносупрессивным эффектом на Т- и В-лимфоциты, снижающий продукцию провоспалительных цитокинов, а также, как показано *in vitro*, индуцирующий апоптоз антиген-презен-

тирующих клеток, а также дезактивирующий макрофаги [41, 42, 45].

В ряде случаев для снижения частоты и выраженности обострений, замедления прогрессирования инвалидизации используется внутривенное введение иммуноглобулина. Предполагается несколько возможных механизмов его влияния: связывание и инактивация патогенных антител к иммуноглобулинам; блокада Fc-рецептора на моноцитарных фагоцитах, модулирование эндогенной продукции иммуноглобулинов, ослабление комплемент-опосредованных эффектов; нейтрализация молекул, вовлеченных в воспалительные реакции; индукция противовоспалительных цитокинов и апоптоза [42, 63].

Каковы же перспективы патогенетической терапии рассеянного склероза?

В качестве возможных направлений усовершенствования интерферонов- β рассматриваются удлинение периода полувыведения и изменения способа введения. Так, обсуждается возможность полиэтиленгликольной модификации структуры интерферона- β , что, как было показано на ряде белков, улучшает их фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Учитывая, что пероральное введение интерферона- β 1a не сопровождалось терапевтическим эффектом при ремиттирующем РС [50], в качестве альтернативы рассматривается возможность создания небольших синтетических пептидов, основанных на функциональном домене интерферонов- β , или использование вирусного вектора для экспрессии интерферона- β в сочетании с компонентами, обеспечивающими возможность перорального введения [11].

Использование измененных пептидных лигандов, созданных исходя из структуры основного белка миелина, было основано на их способности модифицировать иммунный ответ. Однако при проведении клинических исследований при РС были получены противоречивые результаты, в том числе демонстрирующие усиление воспалительных изменений в ЦНС при их назначении [7], что определяет необходимость дальнейших исследований.

Другим разрабатываемым направлением является ДНК-вакцинация к определенным антигенам, вовлеченным в патогенез РС, что способствует индукции антигенспецифической иммуномодуляции.

В последние годы активно исследуется эффективность различных моноклональных антител, направленных на специфические антигены. Так, антитела к молекулам адгезии могут ингибировать один из основных этапов патогенеза РС – взаимодействие с эндотелиальными клетками и миграцию лимфоцитов через ГЭБ. Одним из таких препаратов является натализумаб, связывающийся с $\alpha_4\beta_1$ субъединицей $\alpha_4\beta_1$ интегрина на поверхности Т-клеток. Положительные результаты были получены в ходе исследования II фазы данного препарата [40]. Однако выявление в дальнейшем исследовании случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии привело к удалению этого препарата из маркетинга и прекращению клинических испытаний. По результатам дальнейшего анализа FDA вновь рекомендовано использование этого препарата в качестве монотерапии при ремиттирующем РС в случае неэффективности или непереносимости другой терапии, однако с учетом риска развития подобных осложнений, что будет обуславливать определенные сложности при его назначении [11].

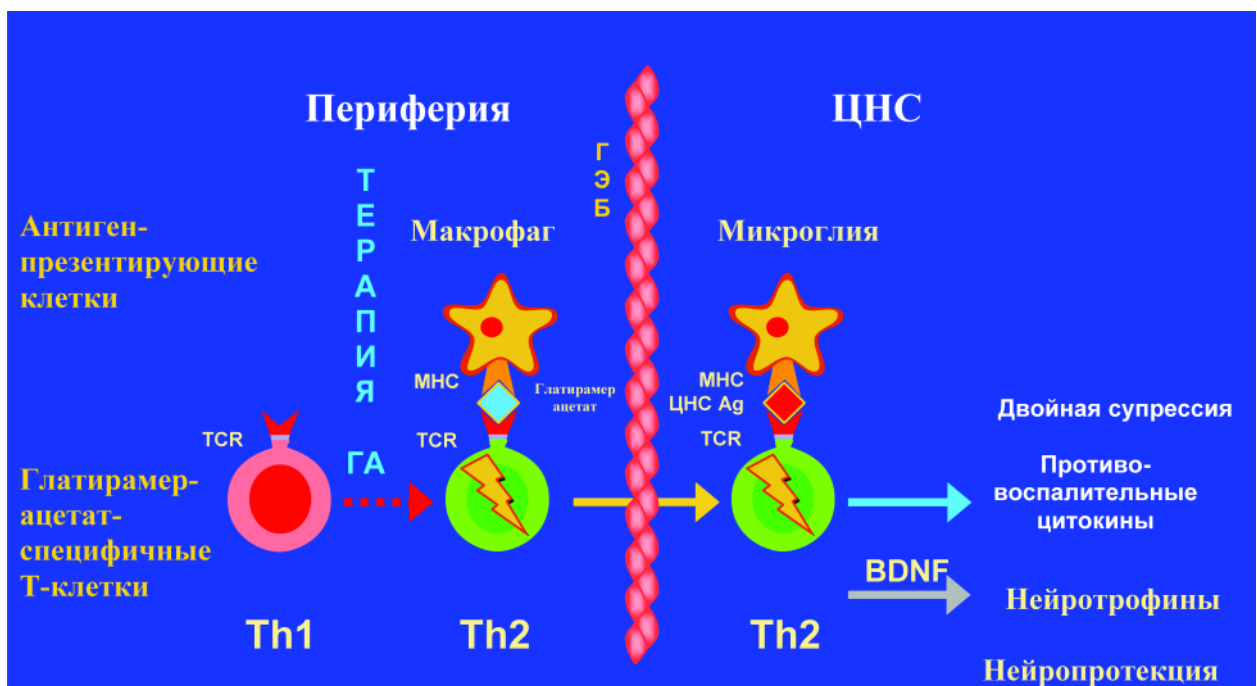


рис. 5: Механизмы действия копаксона (адаптировано из Neuhaus O. et al., 2001 [43]; Ziemssen T. et al., 2002 [66])
 TCR – Т-клеточный рецептор; MHC – главный комплекс гистосовместимости; Ag – антиген; BDNF – нейротрофический фактор мозгового происхождения

При РС исследуется возможность использования и других моноклональных антител. Однако основными проблемами использования этого класса препаратов являются: иммуногенность, что может способствовать выработке нейтрализующих антител; потенциальная возможность индукции системного воспалительного ответа; иммуносупрессивный эффект, который может уменьшить устойчивость к инфекциям, а также к развитию новообразований; трудности предвидения всех эффектов моноклональных антител – высокоспецифичных молекул, действующих в очень сложном патофизиологическом окружении [28].

В последние годы изучаются различные препараты для перорального приема, что представляется целесообразным, поскольку будет более удобным для пациентов и, возможно, повлияет на приверженность больных к длительной терапии [11]. В том числе изучается возможность назначения при РС статинов, которые помимо гиполипидемического действия обладают также иммуномодуляторной активностью [36, 44]. Предполагаемые механизмы действия статинов включают селективное угнетение молекулы адгезии LFA-1; ингибирование экспрессии молекул II класса главного комплекса гистосовместимости, индуцированной интерфероном- γ ; уменьшение Т-клеточной пролиферации; снижение экспрессии поверхностных активационных маркеров и индукция продукции интерлейкина-4 [36, 44; 62].

Многообразие патогенетических механизмов при РС обуславливает целесообразность проведения исследований комбинаций различных препаратов. Сочетанное назначение лекарственных средств преследует своей целью повышение эффективности, одновременное использование раз-

личных механизмов терапевтического влияния, возможность назначения меньших доз каждого препарата, увеличение безопасности и улучшение переносимости [11, 24].

Наконец, разрабатываемым, в основном на экспериментальных моделях, направлением лечения РС является протективное воздействие. Так, нейротрофические факторы не только вызывают сдвиг цитокинового баланса в противовоспалительную сторону [60], но и способствуют выживанию нейронов, что позволяет рассматривать фармакологическую нейропротекцию за счет экзогенного введения нейротрофических факторов как один из возможных в перспективе терапевтических подходов. Подобным нейропротективным влиянием обладает нейротрофический фактор мозгового происхождения, а также эритропоэтин. В качестве возможных кандидатов, обладающих влиянием на олигодендроглию, что, в свою очередь, могло бы способствовать сохранению миелина, рассматриваются цилиарный нейротрофический фактор, лейкомиа-ингибирующий фактор. Помимо этого, защита нейронов от эксайтотоксических механизмов повреждения и нормализация функции ионных каналов подразумевают использование блокаторов Na^+ -каналов и антагонистов рецепторов глутамата [11].

Приведенные данные позволяют подчеркнуть многообразие терапевтических направлений при РС, некоторые из которых, возможно, будут использоваться в широкой практике уже в ближайшее время. При этом предпочтение будет отдано иммунотерапии с учетом различных патогенетических механизмов развития демиелинизирующего процесса при РС.

Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А., Хайдаров Б.Т. Нейротрансмиттеры в механизмах связи между нервной и иммунной системами при рассеянном склерозе. Журн. невролог. и психиатрии им. С.С.Корсакова 1998; 11: 51–54.
2. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Нефть и газ, 1997. 463 с.
3. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Рассеянный склероз: основные аспекты патогенеза. В кн.: Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.) Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004: 60–74.
4. Aharoni R., Arnon R., Eilam R. Neurogenesis and neuroprotection induced by peripheral immunomodulatory treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Neurosci. 2005; 25: 8217–8228.
5. Aharoni R., Kayhan B., Eilam R. et al. Glatiramer acetate-specific T-cells in the brain express T-helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003; 100: 14157–14162.
6. Araque A., Parpura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. Trends. Neurosci. 1999; 22: 208–215.
7. Bielekova B., Goodwin B., Richert N. et al. Encephalitogenic poten-

tial of the myelin basic protein peptide (amino acids 83–99) in multiple sclerosis: results of a phase II clinical trial with an altered peptide ligand. Nat. Med. 2000; 6: 1167–1175.

8. Biernacki K., Antel J.P., Blain M. et al. Interferon beta promotes nerve growth factor secretion early in the course of multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2005; 62: 563–568.
9. Boutros T., Croze E., Yong V.W. Interferon-b is a potent promoter of nerve growth factor production by astrocytes. J. Neurochem. 1997; 69: 939–946.
10. Brown KA. Factors modifying the migration of lymphocytes across the blood-brain barrier. Int. Immunopharmacol. 2001; 1: 2043–2062.
11. Clanet M., Montalban X. (chairmen). The future of multiple sclerosis therapies. PAREXEL MMS Europe Ltd. 2006: 51 p.
12. Compston A. Mechanisms of axon-glial injury of the optic nerve. Eye 2004; 18: 1182–1187.
13. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221–1231.
14. Cuzner M.L. Molecular biology of microglia. In: Russel W.C. (ed.) Molecular biology of multiple sclerosis. England: John Wiley & Sons Ltd., 1997: 97–120.
15. Dong C., Flavell R.A. Cell fate decision: T-helper 1 and 2 subsets in immune responses. Arthritis Res. 2000; 2: 179–188.
16. Ebers G., Traboulsee A., Li D. et al. Final results from the interfer-

- on beta-1b 16-year long-term follow-up study. *Mult. Scler.* 2006; 12, Suppl. 1: S. 189 (P666).
17. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon b-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497.
 18. *Felts P.A.* The role of ion channel distribution, dysfunction and gene expression in demyelinating disease. In: Rose M., Griggs R. (eds.) *Channelopathies of the nervous system*. Bodmin: MPG Books Ltd., 2001: 125–137.
 19. *Filippi M., Bozzali M., Rovaris M. et al.* Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433–437.
 20. *Filippi M., Rovaris M., Rocca M.M. et al.* European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into “black holes”. *Neurology* 2001; 57: 731–733.
 21. *Ford C.C., Johnson K.P., Lisak R.P. et al.* A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2006; 12: 309–320.
 22. *Fossier P., Blanchard B., Ducrocq C. et al.* Nitric oxide transforms serotonin into an active form and this affects neuromodulation. *Neuroscience* 1999; 93: 597–603.
 23. *Gold R., Buttgereit F., Toyka K.V.* Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J. Neuroimmunol.* 2001; 117: 1–8.
 24. *Gonsette R.E.* Combination therapy for multiple sclerosis. *Int. MS J.* 2004; 11: 10–21.
 25. *Hemmer B., Archelos J.J., Hartung H.-P.* New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 291–301.
 26. *Hohlfeld R.* Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives [Invited review]. *Brain* 1997; 120: 865–916.
 27. *Hohlfeld R., Kerchensteiner M., Stadelmann C. et al.* The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2000; 107: 161–166.
 28. *Hohlfeld R., Wekerle H.* Drug insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2005; 1: 34–44.
 29. *Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. et al.* Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285–294.
 30. *Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
 31. *Johnson K.P., Calabresi P.A.* Interferon-b-1b: prophylactic therapy in multiple sclerosis. In: Cook S.D. (ed.) *Handbook of multiple sclerosis*. 3^d ed. Marcel Dekker Inc., 2001: 503–518.
 32. *Kappos L., Traboulsee A., Constantinescu C. et al.* Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-relapsing MS. *Neurology* 2006; 67: 930–931.
 33. *Kara P., Freidlander M.J.* Dynamic modulation of cerebral cortex synaptic function by nitric oxide. *Prog. Brain Res.* 1998; 118: 183–198.
 34. *Kerschensteiner M., Stadelmann C., Dechant G. et al.* Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 292–304.
 35. *Kornek B., Storch M., Bauer J. et al.* Distribution of calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2001; 124: 1114–1124.
 36. *Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F.* Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat. Med.* 2000; 6: 1399–1402.
 37. *Lassmann H., Bruck W., Lucchinetti C.* Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol. Med.* 2001; 7: 115–121.
 38. *LoPachin R., Lehning E.* Mechanisms of calcium entry during axon injury and degeneration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997; 143: 233–244.
 39. *Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J. et al.* Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 707–717.
 40. *Müller D.H., Khan O.A., Sheremata W.A. et al.* A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 15–23.
 41. *Morrissey S.P., Le Page E., Edan G.* Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int. MS J.* 2005; 12: 74–87.
 42. *Neuhaus O., Archelos J.J., Hartung H.-P.* Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection. *TRENDS Pharmacol. Sci.* 2003; 24: 131–138.
 43. *Neuhaus O., Farina C., Wekerle H., Hohlfeld R.* Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 702–708.
 44. *Neuhaus O., Strasser-Fuchs S., Fazekas F. et al.* Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology* 2002; 59: 990–997.
 45. *Neuhaus O., Wiendl H., Kieseier B.C. et al.* Multiple sclerosis: mitoxantrone promoted differential effects on immunocompetent cells in vitro. *J. Neuroimmunol.* 2005; 168: 128–137.
 46. *Neumann H., Cavalie A., Jenne D., Wekerle H.* Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 1995; 269: 549–552.
 47. *Panitch H.* Prophylactic therapy – glatiramer acetate (Copaxone). In: Cook S.D. (ed.) *Handbook of multiple sclerosis*. 3^d ed. Marcel Dekker Inc., 2001: 541–560.
 48. *Paz Soldan M.M., Rodriguez M.* Heterogeneity of pathogenesis in multiple sclerosis: implications for promotion of remyelination. *The Journal of infectious diseases* 2002; 186, Suppl. 2: S. 248–253.
 49. *Perumal J., Filippi M., Ford C.* Glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: a review. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2006; 2: 1019–1029.
 50. *Polman C., Barkhof F., Kappos L. et al.* Oral interferon beta-1a in relapsing-relapsing multiple sclerosis: a double-blind randomised study. *Mult. Scler.* 2003; 9: 342–348.
 51. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–1504.
 52. *Rieckmann P., Maurer M.* Anti-inflammatory strategies to prevent axonal injury in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 361–370.
 53. *Sawcer S., Maranian M., Setakis E. et al.* A whole genome screen for linkage disequilibrium in multiple sclerosis confirms disease asso-

ciations with regions previously linked to susceptibility. *Brain* 2002; 125: 1337–1347.

54. Serono International S.A. The pathophysiology of MS and mode of action of interferon beta. DVD-video. 2004.

55. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496–1504.

56. *Steinman L.* Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Natl. Immunol.* 2001; 2: 762–764.

57. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicentral, randomized double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–661.

58. *Trapp B.D., Ransohoff R.M., Fisher E., Rudick R.A.* Neurodegeneration in multiple sclerosis: relationship to neurological disability. *Neuroscientist* 1999; 5: 48–57.

59. *Venken K., Hellings N., Hensen K. et al.* Secondary progressive in contrast to relapsing-remitting multiple sclerosis patients show a normal CD4+CD25+ regulatory T-cell function and FOXP3 expression. *J. Neurosci. Res.* 2006; 83: 1432–1446.

60. *Villoslada P., Hauser S.L., Bartke I. et al.* Human nerve growth factor protects common marmosets against autoimmune

encephalomyelitis by switching the balance of T helper cell type 1 and 2 cytokines within the central nervous system. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1799–1806.

61. *Wang S., Cheng Q., Malik S., Yang J.* Interleukin-1beta inhibits gamma-aminobutyric acid type A (GABA (A)) receptor current in cultured hippocampal neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 292: 497–504.

62. *Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V. et al.* Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat. Med.* 2001; 7: 687–692.

63. *Wiles C.M., Brown P., Chapel H. et al.* Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 440–448.

64. *Yong V.W.* Differential mechanisms of action of interferon-b and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59: 802–808.

65. *Yong V.W., Chabot S., Stuve O., Williams G.* Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51: 682–689.

66. *Ziemssen T., Kumpfel T., Klinkert W.E. et al.* Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor. *Brain* 2002; 125: 2381–2391.

Multiple sclerosis: modern conception of pathogenesis and treatment

I.A. Zavalishin, A.V. Peresedova

Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, therapy.

The current conception is that multiple sclerosis pathogenesis comprises an initial inflammatory phase, followed by a phase of demyelination and, last, a neurodegenerative phase. The mechanisms of inflammatory reactions and axonal loss have been discussed. The crucial role of the immune system in disease pathogenesis has important therapeutic implications. The immunological effects of glucocorticosteroids underlie the beneficial

effect on multiple sclerosis relapse. Two classes of immunomodulators (interferon- β , glatiramer acetate) are approved for long-term treatment of multiple sclerosis. Immunosuppressive agents and immunoglobulins used in treatment have been shown to exert immunomodulatory effects. Future developments of multiple sclerosis therapy have been discussed.