

# Экспериментальная оценка биоэквивалентности оригинальных и воспроизведенных пептидных препаратов при рассеянном склерозе

М.С. Рябцева, Н.П. Неугодова, Т.А. Батушвили, Л.В. Симутенко

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, Россия

*Рассеянный склероз – широко распространенное хроническое нейродегенеративное заболевание, которое сопровождается значительной степенью инвалидизации и требует пожизненной лекарственной терапии. В связи с этим при производстве воспроизведенных лекарственных препаратов для лечения рассеянного склероза, так называемых дженериков, актуальной задачей является обеспечение их качества на уровне оригинальных форм. В статье представлен обзор методов определения сопоставимости дженериков и оригинальных препаратов для основных групп лекарственных средств, используемых для лечения рассеянного склероза: препаратов глатирамера ацетата, митоксантрона, моноклональных антител, иммуномодулирующих препаратов, препаратов на основе интерферона-β. На примере экспериментального аллергического энцефаломиелита, используемого для подтверждения специфической активности препаратов глатирамера ацетата, проведен анализ факторов, мешающих корректной оценке дженериков. Предложены подходы к стандартизации методов контроля эффективности препаратов данной группы.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, воспроизведенные лекарственные средства, эффективность, глатирамера ацетат, экспериментальный аллергический энцефаломиелит.

**Для цитирования:** Рябцева М.С., Неугодова Н.П., Батушвили Т.А., Симутенко Л.В. Экспериментальная оценка биоэквивалентности оригинальных и воспроизведенных пептидных препаратов при рассеянном склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 39–44.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.6

## Experimental evaluation of bioequivalence of the original and generic peptide drugs in multiple sclerosis

Marya S. Ryabtseva, Natalya P. Neugodova, Tamara A. Batuashvili, Ludmila V. Simutenko

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia

*Multiple sclerosis is a chronic, widespread neurodegenerative disease, which is accompanied by a considerable degree of disability and requires lifelong drug therapy. In this regard, the relevant objective for the production of generic drugs for treating multiple sclerosis, so-called generics, is to ensure their quality to be at the level of the original forms. This article provides an overview of methods for determining the comparability of generics and original drugs for major groups of medications used in the treatment of multiple sclerosis: glatiramer acetate preparations, mitoxantrone, monoclonal antibodies, immunomodulating agents, and preparations based on interferon-β. Experimental allergic encephalomyelitis, a standard model for verifying specific activity of glatiramer acetate preparations, was used as an example to analyze factors that impair the consistent assessment of generics. Approaches to standardization of methods for monitoring the effectiveness of medications of this group were suggested.*

**Keywords:** multiple sclerosis, generics, effectiveness, glatiramer acetate, experimental allergic encephalomyelitis.

**For citation:** Ryabtseva M.S., Neugodova N.P., Batuashvili T.A., Simutenko L.V. [Experimental evaluation of the original and generic peptide drugs' bioequivalence in multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 39–44 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.6

**Р**ассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание ЦНС аутоиммунной природы, характеризующееся возникновением очагов демиелинизирующего воспаления и дегенерации нервных клеток. Данное заболевание поражает и ведет к инвалидизации преимущественно трудоспособных людей молодого и среднего возраста. На сегодняшний день в мире РС страдает около 3 млн пациентов (0,04% населения). Однако существующие лекарственные препараты (ЛП) способны только улучшить качество жизни пациентов, но не излечить патологию.

Понимание молекулярных механизмов развития РС имеет большое значение при разработке лекарственных средств (ЛС) для лечения данного заболевания. На сегодняшний день в терапии РС используются несколько групп ЛП (рис. 1), действующих на разные звенья патологического процесса [1]. Наибольшее распространение получили пять групп препаратов [2]:

**1. Препараты глатирамера ацетата (ГА).** Механизм действия препаратов ГА до конца не изучен. Считается, что ГА структурно имитирует положительно заряженный иммунодоминантный фрагмент основного белка миелина, который конкурирует за связывание с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II DR, а также индуцирует регуляторные Т-клетки (тип Тх2/3), секретирующие противовоспалительные цитокины (интерлейкины-4, -10) и нейротрофический фактор головного мозга [3].

**2. Препараты на основе интерферона-β.** Терапевтический эффект интерферона-β при РС обусловлен смещением цитокинового баланса в пользу противовоспалительных цитокинов. Индуцируя синтез фактора некроза опухоли-α, интерфероны-β снижают связывающую способность и экспрессию рецепторов к интерферону-γ, усиливают их деградацию. Кроме того, интерферон-β способствует торможению пролиферации лейкоцитов, нарушению презентации аутоантигенов, а также снижению темпа миграции лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер за счет снижения экспрессии металлопротеаз, увеличивающих проницаемость гематоэнцефалического барьера [4–7].

**3. Митоксантрон** – ингибитор топоизомеразы II типа. Действие митоксантрона при РС связано с общим иммуносупрессорным эффектом [8], который реализуется за счет подавления антителосинтезирующей функции иммунокомпетентных клеток.

**4. Моноклональные антитела,** направленные против определенных молекул, участвующих в патогенезе заболевания. К препаратам данной группы можно отнести натализумаб, ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, даклизумаб и алемтузумаб [9–12].

**5. Иммуномодулирующие препараты,** влияющие на течение РС:

- финголимод – ингибитор SP1-ассоциированных G-опосредованных рецепторов, предотвращает миграцию лимфоцитов в ЦНС;

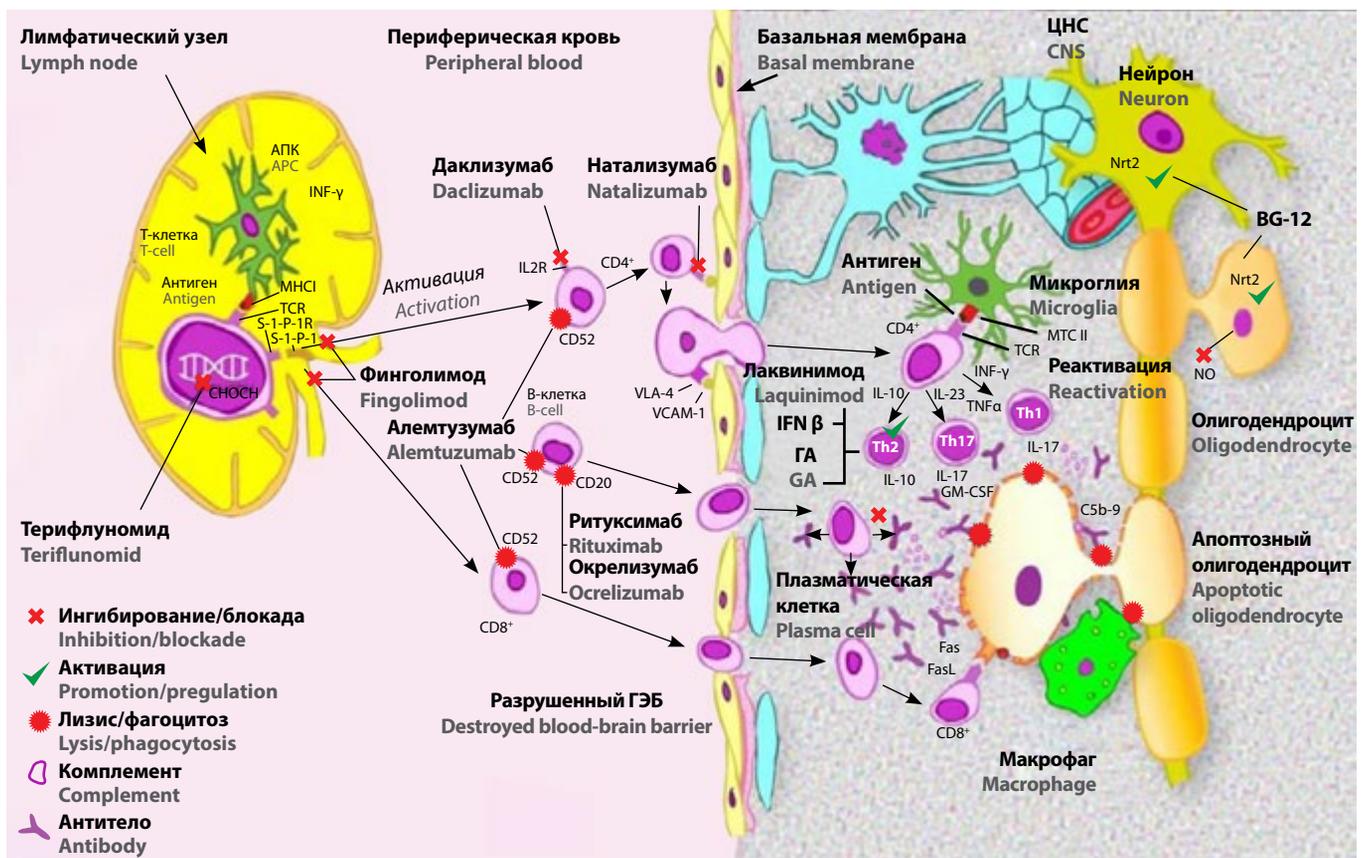


Рис. 1. Механизм действия препаратов, использующихся в терапии РС

Fig. 1. The mechanism of action of drugs used in therapy of multiple sclerosis

- терифлуномид – ингибитор пролиферации Т-клеток;
- диметилфумарат – индуцирует продукцию цитокинов Th2 типа [13].

В рамках реализации государственной программы «Фарма-2020» и стратегии импортозамещения в России активно ведется работа по созданию отечественных аналогов (дженериков) препаратов данных групп.

В клинической практике выбор терапевтического средства диктуется не только формой заболевания, но и результативностью лечения и выраженностью нежелательных явлений [14], поэтому для обеспечения конкурентоспособности отечественных дженериков важно гарантировать максимальную эффективность, соответствующую оригинальному препарату. Уровень соответствия по эффективности и безопасности контролируется на всех этапах создания дженерика: от доклинических исследований до выпускающего контроля качества серийной продукции.

На этапе доклинических исследований хорошо себя зарекомендовали прямые методы подтверждения соответствия, спектр которых зависит от природы действующего вещества и предполагаемого молекулярно-клеточного механизма, лежащего в основе терапевтического эффекта препарата. Так, использование иммунохимических реакций позволяет оценить специфику антигенного взаимодействия. Применение различных культур нервной ткани дает возможность *in vitro* исследовать процесс миелиногенеза, реактивность иммунокомпетентных клеток, а также прямое действие демиелинизирующих и корректирующих факторов на элементы нервной ткани. Моделирование демиелинизирующего заболевания у животных *in vivo* путем введения энцефалитогенных смесей различного состава позволяет изучать механизмы индукции и регуляции аутоиммунных реакций и действия ЛП на целостный организм.

На этапе выпускающего контроля качества применимы не только прямые, но и косвенные методы.

Для относительно простых синтетических ЛП (митоксантрон и иммуномодулирующие препараты), у которых полностью охарактеризована молекула действующего вещества, в рамках производства дженериков оценка безопасности и подтверждения соответствия эффективности ограничиваются объемом доклинических исследований. Качество же серийной продукции, как правило, контролируется посредством подтверждения подлинности молекулы и оценки физико-химических свойств ЛС.

Для ЛП биологической природы такой подход, как правило, неприменим из-за сложности строения действующего вещества и особенностей процесса производства. Как показывает практика использования в клинике препаратов – биоаналогов различных производителей (интерферон- $\beta$ , эритропоэтин и др.), эффективность терапии и переносимость ЛП пациентами различаются [13, 15]. Причина этого в том, что даже незначительные изменения на некоторых этапах технологического процесса приводят к образованию в получаемом продукте «измененных» белков, которые невозможно идентифицировать физико-химическими методами. Поэтому для обеспечения высокого уровня соответствия активности воспроизведенных препаратов от серии к серии важно не только проведение качественных исследований эффективности на предрегистрационном

этапе, но и обеспечение надежной оценки специфической активности на этапе выпускающего контроля качества.

Если механизм биологического действия ЛП хорошо изучен на клеточном и молекулярном уровнях, то, как правило, подобраны адекватные биологические методы контроля *in vitro*, в том числе оценка активности на культуре клеток, оценка связывания со специфичным рецептором, мониторинг активации сигнальных молекул, анализ аминокислотных последовательностей и др.

Наиболее проблемными с точки зрения производства аналогов и подтверждения их активности по праву можно считать препараты ГА. Оригинальный препарат ГА – Копаксон® («Teva», Израиль) представляет собой уникальный набор полипептидных последовательностей длиной 40–100 аминокислотных оснований, включающих случайную комбинацию левовращающих изомеров природных аминокислот: аланина, лизина, глутамина и тирозина в соотношении 0,427:0,338:0,141:0,095 [3, 16]. Процесс получения ГА представляет собой реакцию полимеризации отдельных мономеров (а не целых цепей) в полипептидный сополимер, содержащий большое количество активных аминокислотных последовательностей в определенном молярном соотношении. Особенность строения ГА, а также отсутствие адекватного физико-химического метода, способного точно охарактеризовать состав полученной полипептидной смеси, затрудняет производство дженериков данной группы. На сегодняшний день среди зарегистрированных препаратов ГА не существует полных аналогов, соответствующих оригинальному ЛП по физико-химическим свойствам; соответственно, невозможно говорить об их полной идентичности.

В случае подтверждения биологической активности препаратов ГА задача подбора адекватного метода установления профильной активности значительно затруднена в связи со сложностью механизма влияния данного класса ЛП на патогенез РС. Несмотря на то, что предложен ряд методов *in vitro* (например, по оценке активации противовоспалительных цитокинов), чаще используется более общая модель на лабораторных животных – экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ). Данный метод может несколько варьировать, поэтому с точки зрения стандартизации препаратов ГА важно понимать влияние отдельных факторов на формирование модели ЭАЭ и, соответственно, сопоставимость различных вариантов модели [17–19].

Согласно общемировой практике, для моделирования повреждений ЦНС, сходных с РС, применяются два способа индукции ЭАЭ. В первом случае иммунизацию животных осуществляют энцефалитогенной эмульсией с добавлением иммунных стимуляторов [2, 19–23]. Второй способ индукции ЭАЭ – инъектирование суспензии Т-клеток, активированных путем введения миелина. Выбор метода индукции ЭАЭ оказывает различное влияние на степень повреждения миелина и олигодендроцитов. Помимо этого, степень повреждения аксонов при ЭАЭ, как и при РС, зависит от стадии заболевания. Для большинства вариантов ЭАЭ характерно появление слабости в течение недели после иммунизации с последующим нарастанием клинических признаков энцефаломиелита.

Оптимальным для наблюдения за клиническими признаками является период с 10-х по 20-е сутки исследования, т.к. развитие максимальных неврологических симптомов

приходится на 15–17-е сутки после индукции ЭАЭ. Смещение периода наблюдения в ту или иную сторону не всегда оправданно.

Немаловажным вопросом для стандартизации модели ЭАЭ является характеристика тест-объекта. Чтобы свести к минимуму изменчивость внутри групп и максимально повысить заболеваемость, при моделировании ЭАЭ используют инбредных мышей или крыс линий, чувствительных к этому заболеванию. Восприимчивость мышей разных линий к ЭАЭ зависит от используемого энцефалитогена и протокола иммунизации.

С учетом низкой чувствительности лабораторных животных к энцефалитогенным антигенам, а также трудоемкости создания модели ЭАЭ, унификации существующих моделей может способствовать использование не только фенотипически и генотипически однородных животных, но и животных, эквивалентных по микробиологическому статусу, поскольку считается, что носительство ряда латентных инфекций может искажать результаты исследований. В рамках требований ветеринарного законодательства конвенциональных лабораторных животных исследуют на ограниченный набор антропозоонозов, и, в зависимости от эпизоотической ситуации в конкретном питомнике, набор латентных видоспецифичных инфекций у животных разных поставщиков может сильно варьировать. Это обстоятельство не позволяет стандартизировать конвенциональную тест-систему в разных регионах [24]. Таким образом, на сегодняшний день задача выбора животных, используемых для моделирования ЭАЭ, не имеет однозначного решения.

Помимо перечисленных факторов, определенные сложности в сопоставлении результатов, полученных в модели ЭАЭ, создает метод расчета биологической активности препаратов. Он основан на балльной оценке неврологических симптомов, развивающихся у животных, расчете активности (в %) и индекса соотношения средних максимальных оценок (СМО) по результатам балльной оценки. Такой подход, логичный на первый взгляд, характеризуется высокой степенью субъективности и может привести к ошибочной трактовке результатов испытания.

При существовании нескольких схем выполнения испытания, которые приводят к разной степени индукции ЭАЭ, сопоставление результатов, а соответственно, и стандартизация препаратов ГА осложняется отсутствием единого аттестованного стандартного образца ГА. Согласно любому из вариантов методики для проверки формирования модели (заболеваемости животных ЭАЭ) создают группу контроля ЭАЭ, которая не получает лечения испытуемым препаратом. Контроль ЭАЭ считается приемлемым и результаты оценки активности могут быть учтены, если заболеваемость в группе контроля ЭАЭ >70%, СМО=1,8–4,0. Если рассмотреть два крайних варианта, можно рассчитать допустимые методом границы выраженности заболевания:

- **1-й вариант:** активность составляет 70%, СМО=1,8. Такие результаты в группе контроля ЭАЭ могут получиться, если при оценке клинических признаков 30% животных получают 0 баллов, 30% – 2 балла, 40% – 3 балла, что соответствует низшей степени индукции ЭАЭ и, соответственно, низкой степени повреждения миелиновых волокон;
- **2-й вариант:** активность составляет 100%, СМО=4. Такие результаты в группе контроля ЭАЭ получатся, если при оценке клинических признаков 100% животных получают

4 балла. Это соответствует наивысшей степени индукции ЭАЭ и повреждения миелиновых волокон.

Если в опытной группе при этом не заболело ни одно животное, то в сертификате качества в обоих случаях будет указана активность 100% и СМО=0, в то время как в каждом из описанных вариантов действие ЛП будет направлено на различный по выраженности патологический процесс. Это значит, что прямое сравнение результатов нельзя считать объективным.

Имея представление о влиянии отдельных факторов на формирование модельного заболевания, с учетом существующего разнообразия вариантов ЭАЭ, можно заключить, что даже незначительные изменения в постановке испытания могут привести к его искажению или невозможности, что делает затруднительным перенос метода между испытательными площадками. В условиях появления большого числа дженериков ГА без гармонизации методических подходов к выполнению испытания данная модель становится не оптимальной для стандартизации препаратов ГА, а в случае отсутствия прямого сравнения – и для подтверждения аналогичности дженерика оригинальному препарату. Тем не менее, несмотря на очевидные сложности при использовании данной модели, исключение ее на сегодняшний день из спектра исследований препаратов ГА из-за отсутствия более подходящего метода не оправданно.

Нельзя не отметить, что параллельно с решением проблемы стандартизации модели ЭАЭ в вопросе оценки аналогичности препаратов ГА активно развивается комплексный подход, основанный на совместном применении методов подтверждения идентичности первичной, вторичной и третичной структур полипептидных последовательностей ГА с методами биологической активности *in vitro* (в том числе оценкой влияния на пролиферацию специфичных к ГА Т-клеток, связыванием с моноклональными антителами к ГА и общему белку миелина, иммуноблоттингом). Однако сложность и трудоемкость данного подхода в настоящее время затрудняют его применение в выпускающем контроле качества.

## Заключение

Одной из приоритетных задач фармацевтической промышленности, учитывая социальную значимость заболевания РС, является обеспечение качественными и доступными ЛП пациентов, которые пожизненно применяют лекарственную терапию. Поэтому стратегической задачей производителей при выпуске воспроизведенных ЛП является гарантия безопасности и аналогичности терапевтического эффекта.

Среди самых распространенных ЛП, применяемых для коррекции состояния пациентов с РС, более однородными по эффективности являются синтетические препараты с относительно «простой» молекулой действующего вещества (митоксантрон, некоторые иммуномодулирующие препараты), для подтверждения аналогичности которых возможно применение физико-химических методов. Биоаналогичные и сходные с ними ЛП характеризуются большей вариабельностью эффективности, поэтому должны поступать в обращение только после контроля их специфической активности. Выбор надежного и адекватного метода подтверждения активности ЛП зависит в первую очередь от природы активного вещества и должен основываться на фундаментальных исследованиях патогенеза заболевания и биологического действия препарата.

## Список литературы

- Buzzard K.A., Broadley S.A., Butzkueven H. What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *Int J Mol. Sci* 2012; 13: 12665–12709. DOI: 10.3390/ijms131012665. PMID: 23202920.
- Кузина Е.С. Убиквитин-независимый протеолиз основного белка миелина и его роль в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита: дис. ... канд. хим. наук. М., 2015. 113 с. <http://www.chem.msu.ru/rus/theses/2015/2015-02-26-kuzina/fulltext.pdf>.
- Teitelbaum D., Aharoni R., Sela M., Arnon R. Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9528–9532. DOI: 10.1073/pnas.88.21.9528. PMID: 1719533.
- Бетаферон. [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_6393.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_6393.htm)
- Buttmann M., Rieckmann P. Interferon-beta1b in multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 227–239. DOI: 10.1586/14737175.7.3.227. PMID: 17341170.
- Kovarik P., Sauer I., Schaljo B. Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons. *Immunobiology* 2007; 212: 895–901. DOI: 10.1016/j.imbio.2007.09.011. PMID: 18086388.
- Feng X., Yau D., Holbrook C., Reder A.T. Type I interferons inhibit interleukin-10 production in activated human monocytes and stimulate IL-10 in T cells: implications for Th1-mediated diseases. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 311–319. DOI: 10.1089/107999002753675730. PMID: 12034038.
- Hartung H.P., Gonsette R., König N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X. PMID: 12504397.
- Ритуксимаб. [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2695.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm).
- Cross A.H., Stark J.L., Lauber J. et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 63–70. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.029. PMID: 16904756.
- Ransohoff R.M. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2622–2629. DOI: 10.1056/NEJMct071462. PMID: 17582072.
- Tanasescu R., Ionete C., Chou I.J., Constantinescu C.S. Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed J* 2014; 37: 41–49. DOI: 10.4103/2319-4170.130440. PMID: 24732658.
- Милихина Н.В. Изучение гуморального звена специфического иммунитета при экспериментальной модели рассеянного склероза – аллергического энцефаломиелимита. В сб.: *Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки*. Матер. XXIX междунар. студ. науч.-практ. конф. Новосибирск, 2015; 3(28): 18–24.
- Завалишин И.А., Елисеева Д.Д. Патогенетическая терапия рассеянного склероза *Лечащий врач* 2009; (9): 43–46.
- Гусев Е.И., Демина Т.Л., Хачанова Н.В. Сравнительный анализ бета-интерферонов, используемых для лечения рассеянного склероза. *Нейроиммунология* 2003; (1): 45–50.
- Copaxone prescribing information <https://www.copaxone.com/Resources/pdfs/PrescribingInformation.pdf>
- Adamus G., Amundson D., Vainiene M. et al. Myelin basic protein specific T-helper cells induce experimental anterior uveitis. *J Neurosci Res* 1996; 44: 513–518. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960615)44:6<513::AID-JNR1>3.0.CO;2-E. PMID: 8794942.
- Hernández-Pedro N.Y., Espinosa-Ramirez G., de la Cruz V.P. et al. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 413465. DOI: 10.1155/2013/413465. PMID: 24174969.
- Tsunoda I., Fujinami R.S. Two models for multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 673–686. DOI: 10.1097/00005072-199606000-00001. PMID: 8642393.
- Пивнева Т.А. Механизмы демиелинизации при рассеянном склерозе. *Нейрофизиология* 2009; 41: 429–437.
- Baker D., Jackson S.J. Models of multiple sclerosis. *ACNR* 2007; 6: 10–12. [http://www.acnr.co.uk/JF07/ACNR\\_JF07\\_review\\_model.pdf](http://www.acnr.co.uk/JF07/ACNR_JF07_review_model.pdf)
- Dal Canto M.C., Melvold R.W., Kim B.S., Miller S.D. Two models of multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection. A pathological and immunological comparison. *Microsc Res Tech* 1995; 32: 215–229. DOI: 10.1002/jemt.1070320305. PMID: 8527856.
- Marques A., Müller S. Mouse models of autoimmune diseases. *Current Drug Discov Technol* 2009; 6: 262–269. DOI: 10.2174/157016309789869047 PMID: 20025594.
- Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. (ред.) *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. М.: Профиль-2С; 2010.

## References

- Buzzard K.A., Broadley S.A., Butzkueven H. What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *Int J Mol. Sci* 2012; 13: 12665–12709. DOI: 10.3390/ijms131012665. PMID: 23202920.
- Kuzina E.S. *Ubiquitin-nezavisimyy proteoliz osnovnogo belka miyelina i yego rol' v razvitiy eksperimental'nogo autoimmunnogo entsefalomyelita*: dis. ... kand. khim. nauk [Ubiquitin-independent proteolysis of the main myelin protein and its role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. dis. ... cand. chem. sci.]. Moscow; 2015. 113 p. <http://www.chem.msu.ru/rus/theses/2015/2015-02-26-kuzina/fulltext.pdf>. (In Russ.)
- Teitelbaum D., Aharoni R., Sela M., Arnon R. Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9528–9532. DOI: 10.1073/pnas.88.21.9528. PMID: 1719533.
- Betaferon. [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_6393.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_6393.htm) (In Russ.)
- Buttmann M., Rieckmann P. Interferon-beta1b in multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 227–239. DOI: 10.1586/14737175.7.3.227. PMID: 17341170.
- Kovarik P., Sauer I., Schaljo B. Molecular mechanisms of the anti-inflammatory functions of interferons. *Immunobiology* 2007; 212: 895–901. DOI: 10.1016/j.imbio.2007.09.011. PMID: 18086388.
- Feng X., Yau D., Holbrook C., Reder A.T. Type I interferons inhibit interleukin-10 production in activated human monocytes and stimulate IL-10 in T cells: implications for Th1-mediated diseases. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 311–319. DOI: 10.1089/107999002753675730. PMID: 12034038.
- Hartung H.P., Gonsette R., König N. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X. PMID: 12504397.
- Rituximab. [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2695.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm). (In Russ.)
- Cross A.H., Stark J.L., Lauber J. et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 63–70. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.029. PMID: 16904756.
- Ransohoff R.M. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2622–2629. DOI: 10.1056/NEJMct071462. PMID: 17582072.
- Tanasescu R., Ionete C., Chou I.J., Constantinescu C.S. Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed J* 2014; 37: 41–49. DOI: 10.4103/2319-4170.130440. PMID: 24732658.
- Milikhina N.V. [The study of the humoral link of specific immunity in the experimental model of multiple sclerosis – allergic encephalomyelitis]. In: *Nauchnoye soobshchestvo studentov XXI stoletiya. Estestvennyye nauki*. Mater. XXIX mezhdunar. stud. nauch.-prakt. konf [Scientific community of students of the XXI century. Natural Sciences. Materials of the XXIX International Stud. Sci. and Pract. Conference]. Novosibirsk; 2015: 3: 18–24. (In Russ.)
- Zavalishin I.A., Eliseeva D.D. [Pathogenetic therapy of multiple sclerosis] *Lechashchiy vrach* 2009; (9): 43–46. (In Russ.)
- Gusev E.I., Demina T.L., Khachanova N.V. [Comparative analysis of beta-interferons used for the treatment of multiple sclerosis]. *Neyroimmunologiya* 2003; (1): 45–50. (In Russ.)
- Copaxone prescribing information <https://www.copaxone.com/Resources/pdfs/PrescribingInformation.pdf>
- Adamus G., Amundson D., Vainiene M. et al. Myelin basic protein specific T-helper cells induce experimental anterior uveitis. *J Neurosci Res* 1996; 44: 513–518. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4547(19960615)44:6<513::AID-JNR1>3.0.CO;2-E. PMID: 8794942.
- Hernández-Pedro N.Y., Espinosa-Ramirez G., de la Cruz V.P. et al. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 413465. DOI: 10.1155/2013/413465. PMID: 24174969.
- Tsunoda I., Fujinami R.S. Two models for multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 673–686. DOI: 10.1097/00005072-199606000-00001. PMID: 8642393.
- Pivneva T.A. [Mechanisms of demyelination in multiple sclerosis]. *Neyrofiziologiya* 2009; 41(5): 429–437. (In Russ.)
- Baker D., Jackson S.J. Models of multiple sclerosis. *ACNR* 2007; 6: 10–12. [http://www.acnr.co.uk/JF07/ACNR\\_JF07\\_review\\_model.pdf](http://www.acnr.co.uk/JF07/ACNR_JF07_review_model.pdf)
- Dal Canto M.C., Melvold R.W., Kim B.S., Miller S.D. Two models of multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection. A pathological and immunological comparison. *Microsc Res Tech* 1995; 32: 215–229. DOI: 10.1002/jemt.1070320305. PMID: 8527856.
- Marques A., Müller S. Mouse models of autoimmune diseases. *Current Drug Discov Technol* 2009; 6: 262–269. DOI: 10.2174/157016309789869047 PMID: 20025594.
- Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. (ed.) *Rukovodstvo po laboratornym zhitvoinym i alternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh* [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Moscow: Profile-2C; 2010. (In Russ.)

**Информация об авторах:** Рябцева Мария Сергеевна – к.б.н., эксперт 1 категории лаб. фармакологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП». 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2. E-mail: infantes@yandex.ru;  
Неугодова Н.П. – к.б.н., начальник лаб. фармакологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия;  
Батуашвили Т.А. – к.б.н., главный эксперт лаб. фармакологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия;  
Симутенко Л.В. – к.б.н., ведущий эксперт лаб. фармакологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП», Москва, Россия

**Information about the authors:** Mariya S. Ryabtseva, PhD, the 1st category expert of the Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products. 127051, Moscow, Russia, Petrovskiy blrd, 8, build. 2. E-mail: infantes@yandex.ru;  
Natalya P. Neugodova, PhD, Head of Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia;  
Tamara A. Batuashvili, PhD, main expert of Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia;  
Ludmila V. Simutenko, PhD, leading expert of Laboratory of Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Moscow, Russia