ОБЗОР

УДК 577.29

Рассеянный склероз. Некоторые особенности патологии и возможные пути терапии. Часть 1

Е.К. Фетисова[1], Н.В. Воробьева[2], М.С. Мунтян[1, *]

[1]Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40;

[2]Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

**e-mail: muntyan@genebee.msu.ru*

Рассеянный склероз (РС) входит в число наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы. Заболевание приводит к патологической демиелинизации аксонов в белом веществе мозга с последующей демиелинизацией серого вещества и сопровождается прогрессирующей нейродегенерацией у пациентов. Этиология заболевания до конца не ясна. Однако установлен ряд внешних и внутренних факторов, повышающих вероятность заболевания РС среди активной работоспособной части населения. Определены особенности возрастных пациентов, отягощающие течение РС. В этой части обзора рассмотрены выявленные в последние годы механизмы активации воспаления при РС с участием инфламмасомы NLRP3 и нейтрофилов, влияние воспаления на повреждение гематоэнцефалического барьера и прогрессию РС, а также участие митохондрий благодаря образованию активных форм кислорода в развитии патологии, вызванной РС.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, окислительный стресс, активные формы кислорода, митохондриально-направленные антиоксиданты, демиелинизация, олигодендроциты, микроглия, старение*

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-2-2

Сокращения:

$АГ_м$ – антиген миелина;
АТ – антитела;
АФК – активные формы кислорода;
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер;
ДК – дендритные клетки;
ИИ – искусственный интеллект;
МАО – митохондриально-направленные антиоксиданты;
ММП – матриксная металлопротеиназа;
МПО – миелопероксидаза;
мтАФК – митохондриальные АФК;
ОД – олигодендроциты;
РС – рассеянный склероз;
СД1 – сахарный диабет 1-го типа;
ЦНС – центральная нервная система;
ЦМВ – цитомегаловирус;
ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит;
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр;
ACE–2 – Angiotensin Converting Enzyme 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2);
EDSS – Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала оценки степени инвалидизации);
GTDB – Genome Taxonomy Database (постоянно обновляемая он-лайн база данных по номенклатуре прокариот и архей, введенная 9 июля 2019 г. в обязательную практику после симпозиума FEMS-2019);
GWAS – Genome-Wide Association Study (поиск ассоциаций по всему геному);
HLA – Human Leukocyte Antigens (человеческие лейкоцитарные антигены, или система тканевой совместимости человека);
IFN-γ – Interferon Gamma (интерферон гамма);
IL-10 – Interleukin 10 (интерлейкин 10);
MBP – Myelin Basic Protein (основной белок миелина);
MS – Multiple Sclerosis (рассеянный склероз);
NAA – *N*-acetylaspartate (*N*-ацетил-аспартат);

© Фетисова Е.К., Воробьева Н.В., Мунтян М.С., 2024

NETs – Neutrophil Extracellular Traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки);

NF-κB – Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (ядерный фактор «каппа-би»);

NLRP3 – NLR family pyrin domain containing protein 3 inflammasome (мультибелковый комплекс NLRP3 из семейства нуклеотид-связывающих рецепторов олигомеризации NLR, содержащих домен пирина; содержит Nod-подобный рецепторный белок семейства NALP);

PAD4 – Protein-Arginine Deiminase Type IV (протеин-аргинин-деиминаза 4);

PPMS – Primary Progressive Multiple Sclerosis (первичный прогрессирующий подтип РС);

RRMS – Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (рецидивирующе-ремиттирующий подтип РС);

SNP – Single-Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм);

SPMS – Secondary Progressive Multiple Sclerosis (вторичный прогрессирующий подтип РС);

PRMS – Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis (прогрессивно-рецидивирующий подтип РС);

TNF – Tumor Necrosis Factor (фактор некроза опухоли).

Введение

Проблема рассеянного склероза (РС) во всем мире остается одной из самых актуальных в неврологии в связи с распространенностью заболевания среди лиц молодого дееспособного возраста и неизбежным развитием инвалидности на заключительной стадии болезни [1, 2]. Количество больных РС в мире постоянно растет и к 2020 г. достигло 2,8 млн человек, что можно связать как с прогрессом в диагностике, так и с увеличением заболеваемости [1]. Заболевание приводит к патологической демиелинизации аксонов вследствие избирательного разрушения миелиновой оболочки в белом веществе мозга с последующей демиелинизацией серого вещества. Демиелинизация аксонов, в свою очередь, сопровождается прогрессирующей нейродегенерацией, препятствующей нормальной передаче нервных импульсов, поскольку погибшая нервная ткань замещается соединительной тканью. Появление в структурах головного мозга очагов соединительной ткани называется глиозом. Глиозные клетки не могут заменить собой нейроны, что способствует развитию неврологической симптоматики. Симптомы демиелинизации определяются ее локализацией. В животном мире единственным спонтанно возникающим заболеванием, сходным с РС и вызывающим аналогичные клинические симптомы, является энцефаломиелит японских макак [3]. В настоящей части обзора рассматриваются факторы, влияющие на развитие РС, включая новые данные по этой проблеме, а также особенности патогенеза РС, связанные с окислительным стрессом.

Факторы риска возникновения РС

Этиология заболевания до настоящего времени полностью не ясна. Согласно эпидемиологическим наблюдениям низкий уровень витамина D в сыворотке крови, курение, физический и эмоциональный стресс, ожирение в детском возрасте, перенесенные инфекционные заболевания, работа с органическими растворителями и лакокрасочными материалами [4], неблагоприятные экологические условия являются факторами, способствующими развитию болезни [2, 4]. Факторы риска развития РС представлены на рис. 1. Многолетние наблюдения показывают, что возникновению РС, возможно, способствуют патогенные вирусные агенты, такие как вирусы Эпштейна-Барр (ВЭБ), герпеса, кори, краснухи, острого энцефаломиелита человека, сходного по молекулярной структуре с вирусом бешенства, а также инфекции дыхательных путей, вызванные пикорнавирусом, вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом и цитомегаловирусом (ЦМВ). Кроме этого, все перечисленные патогены могут вызывать рецидивы РС [5–7]. Факторами риска развития РС являются и патогенные бактерии, в том числе – стрептококки (s. *Streptococcus pneumoniae*, f. Streptococcaceae), стафилококки (s. *Staphylococcus aureus,* f. Staphylococcaceae), микоплазмы (s. *Mycoplasma pneumoniae,* f. Mycoplasmoidaceae), хламидии (s. *Chlamydia pneumoniae,* f. Chlamydiaceae), вызывающие пневмонию и ангину, паразитический микроорганизм хеликобактер (s. *Helicobacter pylori*, f. Helicobacteraceae), вызывающий гастриты, дуодениты, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [8], микобактерии (s. *Mycobacterium avium paratuberculosis*, f. Mycobacteriaceae), вызывающие инфекционное заболевание паратуберкулез. (Систематическое положение представителей микромира в тексте приведено согласно базе данных по номенклатуре прокариот и архей GTDB, https://gtdb.ecogenomic.org/ выпуска 09-RS220 от 24 апреля 2024 г.).

В новом представительном исследовании 2022 г. ученые из США и Швейцарии доказали, что инфицирование ВЭБ, но не ЦМВ, активирует иммунную систему и с большой вероятностью является одной из главных причин РС [9]. Основным местом локализации и сохранения ВЭБ являются В-клетки памяти, что позволяет использовать последние в качестве мишени для анти-CD20-моноклональных антител и эффективного подавления ВЭБ. Успешное и более прогрессивное лечение инфекции специфическими Т-клетками против ВЭБ показывает, что перспективным средством в профилактике и лечении РС могут стать противовирусные препараты.

Несмотря на поразительное сходство РС и сахарного диабета 1-го типа (СД1) по эпидемиологии, генетике и патогенезу, в ряде исследований

не выявили достоверной связи между этими аутоиммунными заболеваниями [10]. Причиной могла быть низкая частота аутоиммунных заболеваний и связанный с этим небольшой объем выборки в исследованиях. Однако другие исследования взаимной вероятности развития аутоиммунных заболеваний и РС подтвердили их взаимосвязь. Популяционное когортное исследование в Дании выявило в 3 раза более высокий уровень заболеваемости РС среди пациентов, уже страдающих СД1 [11]. Кроме того, масштабное исследование, проведенное среди подростков и молодых людей в Германии и Австрии, выявило 3–5-кратный риск одновременного развития РС и СД1, что было сопоставимо с данными, полученными на Сардинии [12]. В целом, по результатам мета-анализа в группу высокого риска по РС попадают пациенты с такими аутоиммунными заболеваниями, как СД1 и воспалительные заболевания кишечника, поскольку наблюдается высокая частота их одновременного присутствия [13].

Другим фактором, опосредованно связанным с активацией иммунной системы человека и влияющим на развитие РС, может быть микробиота человека. В последнее десятилетие исследования кишечной микробиоты человека показали, что при РС происходит сдвиг в спектре кишечной микрофлоры, причем типы продуцируемых цитокинов в крови человека зависят от состава микрофлоры. Показано, что при РС может происходить увеличение содержания в микрофлоре грибов рода *Candida* (f. Saccharomycetaceae), бактерий следующих родов – *Acinetobacter* (f. Moraxellaceae), *Akkermansia* (f. Akkermansiaceae), *Bifidobacterium* (f. Bifidobacteriaceae), *Clostridioides* (f. Peptostreptococcaceae), *Pedobacter* (f. Sphigobacteriaceae), *Flavobacterium* (f. Flavobacteriaceae), *Blautia* и *Dorea* (f. Lachnospiraceae) (см. обзор [14]).

По данным международных исследований, перенесенное заболевание COVID-19 в результате заражения вирусом SARS-CoV-2 вызывает не только развитие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сахарного диабета и аутоиммунных заболеваний, но и усугубляет симптомы РС, а также может быть фактором риска заболевания РС [15]. Показано, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к усилению активации врожденных и адаптивных иммунных реакций, связанных с экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов на периферии [16], и может стать фактором риска усугубления РС. Повышенный риск был ограничен подгруппой с оценкой EDSS > 3 (показатель степени инвалидизации при РС по расширенной шкале оценки) и сопутствующими заболеваниями [17, 18], а также группой пациентов с оценкой

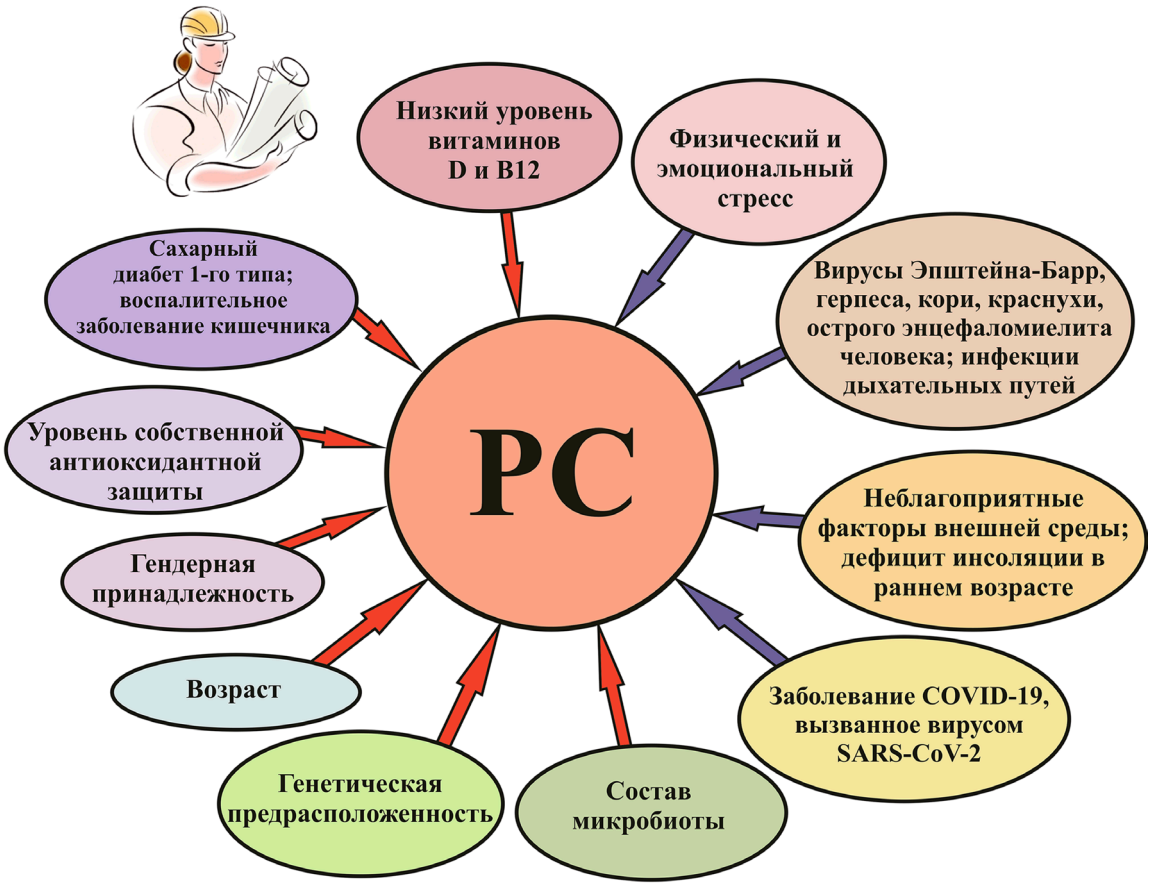

Рис. 1. Факторы, которые могут привести к развитию рассеянного склероза (РС) у человека. Красные стрелки указывают на внутренние факторы, синие стрелки – на внешние факторы, повышающие вероятность заболевания рассеянным склерозом.

EDSS⩽3 только в случае анти-CD20-терапии, снижающей активацию и пролиферацию В-лимфоцитов. Лечение РС ритуксимабом сопровождалось повышенным риском тяжелого течения COVID-19, что также указывает на важную роль В-клеток в защите от SARS-CoV-2. Защитное действие натализумаба и финголимода (препаратов для терапии РС) против развития COVID-19, несмотря на единичные положительные свидетельства, достоверно не подтверждено. В то же время, в подгруппе больных РС, получавших интерферон, наблюдалось снижение риска, что подтверждает защитную роль этого препарата. Риск развития инфекции COVID-19 был в два раза выше у пациентов с РС, однако остается неясным, усиливается ли иммунокомпетентность к инфекции SARS-CoV-2 за счет дефектов иммунитета, определяющих РС [18]. Опасность перенесенной инфекции COVID-19 заключается еще и в отсроченной активации аутоиммунитета у переболевших людей. Показано, что специфические антитела к S-белку вируса SARS-CoV-2 перекрестно реагируют с основным белком миелина (MBP, myelin basic protein). Это позволяет предположить возможность отсроченного постковидного развития РС [19].

Недавно показано, что цитотоксические Т-лимфоциты человека и их клетки-предшественники являются мишенью вируса SARS-CoV-2 [20]. Вирус, используя свой N-белок, проникает в Т-клетки, персистирует в них и убивает их, а сам избегает уничтожения и вызывает иммунодефицит. Угроза здоровью от персистирования вируса может быть связана с еще недоказанным предположением о способности вируса проникать с кровотоком через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в структуры мозга и вызывать воспаление в центральной нервной системе (ЦНС) [21]. Как уже доказано на людях и животных моделях, вирус SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС по обонятельному нерву. Это может вызвать непредсказуемые последствия, поскольку эндотелиальные клетки и некоторые клетки человеческого мозга – астроциты, олигодендроциты (ОД) и нейроны – экспрессируют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2, angiotensin converting enzyme 2), через которые вирус SARS-CoV-2 может проникать в клетки и заражать их.

Диета также может влиять на возникновение заболевания. Так, употребление большого количества рыбы в рамках средиземноморской диеты препятствует возникновению РС, а потребление животного жира способствует его развитию [22]. С риском развития РС также связывают неблагоприятные факторы окружающей среды, дефицит инсоляции в перинатальном периоде и раннем возрасте и недостаток витаминов D и B12 [23, 24]. Витамин D является прогормоном и входит в группу провоспалительных жирорастворимых секостероидов. Рецепторы к нему присутствуют во многих органах и тканях. В первую очередь, витамин D отвечает за гомеостаз кальция. Одновременно он играет роль в активации и регуляции иммунитета, индукции апоптоза В-лимфоцитов, подавлении ряда провоспалительных цитокинов и синтезе интерлейкина-10 (IL-10, interleukin 10). Дефицит витамина D, составляющий менее 25–40 нг/мл при норме 80 нг/мл, обнаруживается у многих пациентов, страдающих РС [25]. Дефицит витаминов B6 и B12 может служить значимой причиной возникновения неврологических заболеваний – в частности, РС [26]. Витамин B6 участвует в удалении гидроксильных радикалов и может снижать риск повреждения миелина. Витамин B12, как предположительно и витамин B6, является важным фактором в генерации компонентов миелиновой оболочки. Нехватка этих витаминов опосредованно приводит к дефициту метионина и S-аденозилметионина, что, в свою очередь, ассоциируется с демиелинизацией. Применение витамина B12 смягчает клиническое течение РС [27].

Статистические данные свидетельствуют о том, что пик заболевания приходится на возрастную группу 20–40 лет. Заболевание в детском возрасте, как и поздний дебют после 40 лет, происходит с многократно меньшей частотой, чем в среднем возрасте. Преимущественная манифестация заболевания приходится на гормонально активный период жизни человека и имеет явную гендерную асимметрию с преобладанием лиц женского пола. По данным разных исследователей, РС у женщин встречается в среднем в два-три раза чаще, чем у мужчин [28]. При обращении к усредненным данным по старению различных систем и органов человека можно заметить, что наибольшая заболеваемость РС приходится на период активности гонад и максимального уровня половых гормонов в крови у женщин. Это согласуется с тем, что половое созревание у лиц женского пола усиливает аутоиммунные механизмы ЦНС, объясняя преобладание РС у женщин в постпубертатном возрасте. В этой связи нужно отметить, что такие факторы риска развития РС, как дефицит витамина D и ожирение, сопряжены еще и с ранним половым созреванием и наступлением менархе, что в свою очередь коррелирует с повышенным риском РС в подростковом возрасте у девочек [29]. Предполагается, что еще одним фактором, участвующим в патогенезе РС, является цитокиноподобный белок – адипокиновый гормон лептин, ускоряющий половое созревание. Было показано, что лептин, уровень которого особенно повышается в период полового созревания у девочек, но не у мальчиков, участвует в индукции РС на модели этого заболевания у мышей. С повышением уровня данного гормона также связано увеличение чувствительности к аутоиммунитету, стимуляция активации линий моноцитов-макрофагов и секреция провоспалительных цитокинов клетками врожден-

ной иммунной системы, а также индукция провоспалительных ответов Т-лимфоцитов (Т-клеток) Th1 в адаптивной иммунной системе.

В последние годы наблюдается рост числа больных пожилого хронологического возраста [30, 31] с РС, составляющих от 1,4% до 9,9% всех пациентов с РС в разных странах [32], при этом у возрастных пациентов (возраст 50 лет и старше) по сравнению с более молодыми значительно чаще развиваются прогрессирующие формы РС, резистентные к доступным методам лечения [33, 34]. Предполагается, что предрасположенность пожилых пациентов к более тяжелому патогенезу РС обусловлена изменением свойств микроглии в результате ее изменений при старении. Согласно современным представлениям, в основе старения микроглии лежат фундаментальные биологические процессы, такие как укорочение теломер с увеличением возраста человека, остановка клеточного цикла вследствие клеточного старения, повреждение ДНК в результате накопления мутаций в течение жизненного цикла, изменение степени метилирования ДНК с возрастом, постепенное нарушение функции митохондрий (дисфункция), приводящее к повышению уровня активных форм кислорода (АФК) в тканях. Цифровые показатели указанных процессов, сопровождающих биологическое старение, используются в исследованиях в качестве маркеров старения. Данные, полученные с помощью маркеров старения, свидетельствуют о том, что в целом биологическое старение ускоряется у больных РС по сравнению с контрольной группой здоровых людей [31].

При этом у пожилых пациентов, по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста, наблюдается усугубление патологии и повышение риска смертности от РС, одним из факторов которого является значительное снижение активности как адаптивной, так и врожденной иммунной системы, сопровождающее старение организма [31, 34]. Кроме того, на фоне неблагоприятного прогноза у всех больных РС, у пациентов пожилого возраста прогноз по РС еще больше ухудшается при наличии сопутствующих заболеваний другой этиологии (рис. 2). К ним относятся наиболее распространенные заболевания пожилой возрастной группы, связанные с сердечно-сосудистой патологией (после 50–60 лет), гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2-го типа, онкологией, а также состояниями, обусловленными высоким уровнем липопротеинов низкой плотности и холестерина [30, 35]. Несмотря на снижение активности иммунной системы по мере старения организма, у людей пожилого возраста, независимо от наличия других заболеваний, может увеличиваться частота и распространенность других аутоиммунных заболеваний, таких как артрит и гигантоклеточный артериит. Кроме того, само заболевание РС особенно часто сопровождается развитием депрессии, а также нарушением общего психического здоровья и когнитивных функций у пациентов [36]. В наибольшей степени деструктивному влиянию при РС подвержены такие когнитивные функции больных, как способность к зрительному восприятию, восприятию и интегрированию информации, способность к выполнению действий, долгосрочная память,

Рис. 2. Особенности возрастных пациентов, отягощающие патологический процесс при рассеянном склерозе (РС) и затрудняющие терапию.

скорость обработки информации [30]. Несмотря на то, что нарушение когнитивных функций у больных РС имеет общие черты с ментальными нарушениями типичными для людей очень пожилого возраста, доказано, что нарушения при РС отличаются от таковых при деменции альгеймеровского типа [37]. Совокупность вышеуказанных факторов приводит к тому, что фармакокинетика и фармакодинамика у пожилых пациентов сильно отличаются от таковых у молодых пациентов. Все это приводит к увеличению трудностей диагностики и лечения пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми. Одним из важных факторов, осложняющих разработку и совершенствование терапии больных РС пожилого возраста, является выпадение возрастной группы 45–55 лет из проводимых клинических испытаний лекарственных средств. А в тех случаях, когда предпринимались попытки оценить терапевтический эффект лекарственных препаратов, зарекомендовавших себя наиболее эффективно в группах более молодых пациентов, у пожилых пациентов старше 53 лет результаты выявили их низкую эффективность.

Другой особенностью РС является его распространенность в зависимости от широтного градиента местности (см. карту распространенности заболевания по странам [1] и в пределах России [38]). В среднем в Центральной Европе приходится до 50 случаев заболеваний на 100 тыс. человек. Высокая заболеваемость (100–150 случаев на 100 тыс. человек) соответствует северным широтам Европы и Северной Америки. Заболеванию преимущественно подвержены лица европеоидной расы. Менее ясна частота заболеваемости у неевропейского населения. Большинство данных отражает его меньшую распространенность в восточной Азии и Африке. Ряд исследователей считает, что популяции, мигрировавшие в детстве на территории со значительной распространенностью РС, становятся более склонными к развитию этого заболевания. Однако некоторые авторы ставят под сомнение такого рода заключения. В последнее время проблема распространения РС обострилась, поскольку в ряде областей России, как и в ряде стран мира, наряду с тенденцией к снижению уровня заболеваемости РС, стал резко возрастать показатель распространенности заболевания [1]. В целом в России в 2022 г. число пациентов с РС увеличилось на 18% по сравнению с 2020 г. Ранняя диагностика имеет большое значение в снижении частоты тяжелых форм заболевания, хотя не всегда достижима [39]. Как показали пилотные проекты 2020 г., разработанный в России алгоритм искусственного интеллекта (ИИ), возможно, поможет решить эту проблему в будущем [40]. В течение многих лет было неясно, как фактор географической широты и генетические факторы связаны друг с другом. Однако широкомасштабные работы по секвенированию геномов в последнее десятилетие позволили установить ряд закономерностей в этом вопросе. Генетическая предрасположенность к РС не зависит от широты, но варьирует среди различных субпопуляций населения.

О связи РС с генетикой человека свидетельствует частота случаев РС у различных этносов, выявленная задолго до эры секвенирования геномов. С развитием методов высокопроизводительного анализа ДНК стало возможным проводить полногеномные исследования. В настоящее время при изучении генетической предрасположенности к РС произошла смена методологий: переход от метода SNP (single nucleotide polymorphisms) с поиском ассоциаций с однонуклеотидными заменами к более информативному методу GWAS (genome-wide association study) с поиском ассоциаций по всему геному, что принесло успех в выявлении связи групп генов с РС. И хотя признано, что РС, ввиду неменделевского типа наследования, является заболеванием полигенной природы, характеризующимся генетической гетерогенностью и трудно поддающимся анализу, связь РС с генами, входящими в систему HLA, в настоящее время считается доказанной. Например, для европеоидных этногрупп показана связь заболеваемости РС с гаплотипом DR15 системы лейкоцитарных антигенов человека (HLA, Human Leukocyte Antigens), у жителей Северной Африки – с гаплотипом DR3 и DR4 этой же системы. Наличие этих гаплотипов указывает только на предрасположенность к РС. Поиск сочетаний генов, увеличивающих риск РС, выявил связь генов системы HLA с генами иммунного ответа, а именно – генами цитокинов, хемокинов и их рецепторов, интерлейкинов, фактора некроза опухолей TNF, рецептора витамина D, аполипопротеина [41]. Предполагается, что на развитии РС может отражаться и эпигенетическая регуляция, влияющая на уровень транскрипции генов и изменения в самих генах. По данным Киселева и соавт. [42], высокий риск развития первичного прогрессирующего подтипа РС (PPMS, primary progressive multiple sclerosis), а также рецидивирующе-ремиттирующего подтипа (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis), возникает при носительстве аллеля *MIR196A2**C. В опубликованном масштабном исследовании с использованием GWAS показано, что генетический риск РС обусловлен длительным изменением регуляции клеточных путей иммунитета, в которые входят прежде всего клетки врожденного иммунитета – моноциты, а также В- и Т-клеточные звенья адаптивного иммунного ответа человека [43].

В исследованиях с привлечением близнецов, а также братьев и сестер различной степени генетической близости было показано, что риск заболевания РС увеличивается по мере возрастания тесноты генетических связей с больным РС и может указывать на возможную семейную предрасположен-

ность к заболеванию [44]. При этом, в обзоре отмечается, что, несмотря на большой размер выборки, изучение наследственности на основе близнецовых исследований не свободно от методологических ограничений, а широкие доверительные интервалы означают отсутствие возможности уточнить наследственность, оцененную даже на национальном уровне. Рансхофф и соавт. также указывают, несмотря на то, что в 10–15% случаев заболевание встречается у родственников первой степени родства с пациентами с РС, достоверная схема наследования неизвестна [45]. Имеются данные, полученные методом семейных исследований на ограниченном числе пациентов, о высокой вероятности случаев РС у членов семей, где имеются другие аутоиммунные заболевания [46].

И хотя в мире постоянно происходит совершенствование методов анализа генов и геномов на базе GWAS и метода семейных исследований с целью углубления понимания таких сложных заболеваний, как РС, установление истинных связей между генами и группами генов с развитием самого заболевания еще затруднительно.

Особенности течения РС

Особенностью болезни является одновременное поражение различных отделов нервной системы (головного мозга, спинного мозга и периферической нервной системы), обусловливающее появление разнообразных неврологических симптомов. В 1996 г. Консультативный комитет Национального Общества США по борьбе с РС (NMSS, National Multiple Sclerosis Society) выделил четыре клинических подтипа РС, для каждого из которых характерно наличие воспалительного процесса: 1) рецидивирующе-ремиттирующий подтип РС (RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis), когда демиелинизация чередуется с ремиелинизацией, а периоды обострения (возможны единичные) сменяются ремиссией (возможно, длительной); 2) вторичный прогрессирующий РС (SPMS, secondary progressive multiple sclerosis), который отличается более тяжелым течением, потерей подвижности и возможной деменцией; 3) первичный прогрессирующий подтип РС (PPMS, primary progressive multiple sclerosis), когда терапия, как правило, оказывается неэффективной; и 4) прогрессивно-рецидивирующий РС (PRMS, progressive-relapsing multiple sclerosis), характеризующийся выраженными рецидивами на протяжении всего течения, – подтип, который в настоящее время не выделяют. В 2013 г. NMSS пересмотрело описание подтипов РС, внедренных в клиническую практику в 1996 г., и рекомендовало оставить три первых подтипа РС, исключив четвертый подтип, PRMS, поскольку теперь эта форма была отнесена к PPMS-подтипу с активным течением заболевания [47]. Несмотря на пересмотр подтипов РС в научной литературе до настоящего времени можно встретить использование всех четырех. Также с 2013 г. по рекомендации Международной группы экспертов по РС рассматривают еще два варианта заболевания: не являющийся отдельным подтипом РС клинически изолированный синдром, который при переходе в активное состояние переопределяется как RRMS [47], и радиологически изолированный синдром [48].

В норме за миелинизацию аксонов отвечают зрелые ОД. Происходит это после того, как предшественники ОД созревают в миелинобразующие клетки. Но при РС зрелые ОД, присутствующие вокруг демиелинизированных участков, не ремиелинизируют поврежденные аксоны, нуждающиеся в ремиелинизации. Последнее приводит к неврологической патологии. Развитие патологии сопровождается генерацией лейкоцитами АФК, проникающих в ЦНС через ГЭБ. АФК провоцируют фагоцитоз миелина макрофагами, что приводит к повреждению ОД и нейронов [49]. Выраженные демиелинизация и нейродегенерация в прогрессирующей стадии РС диагностируются исключительно на фоне воспалительных процессов в мозге [50]. Разрушение нейрональных аксонов, очевидно, является двухстадийным процессом. Считается, что на первой стадии повреждение аксонов происходит на фоне острой фазы воспаления, при этом такие токсические медиаторы воспаления, как АФК, оксид азота и другие, рассматриваются как индукторы быстрого повреждения аксонов. Вторая стадия «медленного» повреждения аксонов осуществляется посредством внутриаксональных механизмов, запускающихся в процессе хронической демиелинизации [51]. При РС нейродегенерация отмечается как в сером, так и в белом веществе мозга. Фокальная демиелинизация белого вещества рассматривается как первоначальный потенциальный признак РС [52]. На вторичной прогрессирующей стадии заболевания отмечается снижение аксональной плотности и уровня *N*-ацетиласпартата (NAA, *N*-acetylaspartate) в участках неактивного поражения мозга. Уменьшение уровня NAA считается достоверным индикатором нарушения функции и гибели нейронов [53].

Воспалительная реакция при РС

Патогенез заболевания связывают с воспалительными и, возможно, аутоиммунными процессами [45]. Как правило, процесс активной демиелинизации сопровождается выраженным нейровоспалением. Наличие воспаления подтверждается увеличением уровня воспалительных цитокинов в очагах разрушения миелина (склеротических бляшках) и цереброспинальной жидкости у больных РС, как и у животных при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ). На последней стадии заболевания воспале-

ние ослабевает. Процесс нейродегенерации также снижается до контрольного уровня. При РС, даже в отсутствие демиелинизации, до 30% белого вещества мозга содержит активированную микроглию, которую многие исследователи считают первичным источником воспаления, приписывая ей также роль в поддержании воспаления [54]. Активированная микроглия производит большие количества провоспалительных цитокинов и других медиаторов нейровоспаления [55]. В качестве драйвера воспаления микроглия участвует во всех стадиях формирования повреждений, приводящих к прогрессии РС. Однако некоторые авторы полагают, что при РС основную роль в развитии воспаления играют макрофаги, а микроглия выполняет преимущественно очистительные функции. Иммуномодулирующие и противовоспалительные воздействия могут уменьшать прогрессирование заболевания, особенно на начальных стадиях, и смягчать его симптоматику, ингибировать активацию иммунных клеток, снижать продукцию провоспалительных цитокинов, редуцировать активность матриксных металлопротеиназ и ряда медиаторов нейровоспаления. Перечисленные терапевтические подходы имеют лишь ограниченный эффект. Нужно отметить, что противовоспалительная терапия неэффективна на прогрессирующей стадии болезни.

Механизмы активации воспаления при РС

Микроглия. Достоверно установлено, что микроглии принадлежит ключевая роль в развитии РС, при этом эта роль сложна и противоречива. Как в воспалительном процессе, так и в процессе ремиелинизации микроглия осуществляет одновременно и повреждающие (воспалительные), и репаративные функции [56]. Активность микроглии сильно зависит от ее локальных взаимодействий с тканями различного типа.

Роль инфламмасомы NLRP3. Согласно большой доказательной базе, воспаление является одним из ведущих факторов развития РС, о чем известно уже как минимум четыре десятилетия. Однако важная роль микроглии в поддержании воспаления стала более очевидной только в последнее десятилетие. Произошло это после накопления данных об инфламмасомах – специфических белковых комплексах, сборка которых приводит к запуску воспалительной реакции. В частности, было показано, что активация микроглии и развитие РС вызваны активацией инфламмасомы NLRP3, которая катализирует созревание провоспалительных интерлейкинов IL-1β и IL-18 [57]. Активация инфламмасомы NLRP3 зависит от экспрессии транскрипционного ядерного фактора NF-κB (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells). Последующая активация прокаспазы-1 в составе этого комплекса приводит к расщеплению предшественников интерлейкинов с образованием их провоспалительных форм.

Одним из факторов, приводящих к активации инфламмасомы NLRP3, является повышенная продукция митохондриальных АФК (мтАФК). В эксперименте активацию инфламмасомы можно вызвать индукцией мтАФК путем ингибирования дыхательной цепи ротеноном и антимицином А [58]. Активированный белковый комплекс NLRP3 перемещается из цитоплазмы и эндоплазматического ретикулума в поврежденные митохондрии. Устранение поврежденных митохондрий посредством избирательной аутофагии (митофагии) может служить механизмом, сдерживающим активацию NLRP3. Ингибирование митофагии приводит к спонтанной активации NLRP3 и усиливает активирующее действие агонистов инфламмасомы [59].

При исследовании образцов тканей мозга, полученных от больных РС в очагах поражения, обнаруживается высокое содержание каспазы-1, являющееся результатом активации прокаспазы-1 [57]. Кроме того, по данным генетических исследований, к РС предрасположены лица с мутациями в локусе *nlrp3*, приводящими к конститутивной активации NLRP3 [57]. Важная роль инфламмасомы NLRP3 в развитии РС подтверждается формированием резистентности к ЭАЭ у мышей, дефицитных по NLRP3 ($NLRP3^{-/-}$) или по каспазе-1, которая активируется в составе инфламмасомы [60]. Ряд авторов рассматривает активацию инфламмасом как общий механизм развития нейродегенеративных заболеваний [61, 62].

Повреждение ГЭБ при развитии РС. ГЭБ является совокупностью морфологических структур и механизмов (физиологических и физико-химических), функционирующих как единое целое и регулирующих потоки веществ между кровью и тканью мозга. Барьерная функция ГЭБ обеспечивается, прежде всего, свойствами эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды мозга. Благодаря плотным межклеточным контактам клетки эндотелия образуют выстилку капилляров, предотвращающую проникновение посторонних веществ в ткань мозга [63]. Эндотелий сосудов имеет плотную базальную мембрану, за которой располагаются астроциты, составляющие наибольшую массу этой гистогематической преграды. Астроциты постоянно обмениваются веществами с эндотелием и контролируют сохранность плотных контактов. Базальная мембрана и астроциты ГЭБ объединены общим названием – пограничная глиальная мембрана [64].

При РС прогрессия нейровоспаления приводит к повреждению ГЭБ и утрате его изолирующей функции, которые носят, как правило, временный характер [65]. Реализуется это следующим образом. Нейровоспаление вызывает инфильтрацию лейкоцитов через ГЭБ и их накопление в очагах

поражения, что происходит в результате нескольких скоординированных процессов. Лейкоциты прикрепляются к поверхности эндотелия с помощью молекул адгезии (ICAM, VCAM) и селектинов (гликопротеидов, которые экспрессированы как на мембране эндотелия, так и на поверхности лейкоцитов). Затем лейкоциты проникают через эндотелий в местах разборки плотных межклеточных контактов и проходят через базальную мембрану. Эти процессы стимулируются различными провоспалительными цитокинами и зависят от активации матриксных металлопротеиназ (ММП). При инфильтрации в иммунных клетках активируется выработка цитокинов, а также других медиаторов воспаления и ММП, что усиливает повреждение ГЭБ [65]. мтАФК играют важную роль в активации адгезии, повреждении межклеточных контактов эндотелия и активации ММП [66, 67].

Окислительный стресс и окислительные повреждения при РС

Мнение о том, что окислительный стресс играет важную роль в развитии РС, подтверждается все большим количеством доказательств [68]. О разрушительном влиянии окислительного стресса, в результате которого образуется избыточное количество АФК, свидетельствуют перечисленные ниже АФК-индуцированные повреждения молекулярных структур [39], возникающие уже на ранних стадиях РС [51]. Так, в тканях ЦНС, сыворотке крови и цереброспинальной жидкости множественные маркеры окислительного повреждения обнаруживаются в виде продуктов перекисного окисления липидов, разнообразных модификаций белков, ДНК и РНК [64, 69, 70]. В белом и сером веществе еще не пораженных участков головного мозга у больных РС отмечается увеличение количества карбонилированных и нитрозилированных белков [51]. Большое количество поглощаемого кислорода, высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, аскорбата и железа в тканях ЦНС обусловливают высокую подверженность липидов ЦНС перекисному окислению. Перекисное окисление липидов и повреждение мембран приводят к накоплению реактивных альдегидов в сыворотке крови больных РС. Маркеры перекисного окисления, 4-гидрокси-2-ноненал и нитрозин, обнаруживаются в макрофагах, захвативших миелин, и гипертрофированных астроцитах в участках демиелинизации. Акролеин является еще одним токсичным альдегидом, способным усиливать такие проявления РС, как ишемия, воспаление и эксайтотоксичность [71]. При физиологической норме акролеин направлен на уничтожение инфекции, но при суперпродукции и в определенных условиях способен превратиться в яд, наносящий удар по мембранам, белкам и ДНК [72].

Токсичный для предшественников ОД реактивный альдегид 4-гидрокси-2-ноненал препятствует их дифференцировке (созреванию). Миелинпродуцирующие глиальные клетки – ОД – чрезвычайно чувствительны к действию медиаторов воспаления и окислительного стресса. Окислительный стресс ингибирует дифференцировку незрелых ОД и препятствует экспрессии генов, вовлеченных в их дифференцировку [51]. Перечисленные факты укрепили представление о важной роли нарушений ОД в развитии РС [73]. В терапии РС защита ОД от окислительного стресса могла бы явиться ключевой стратегией, способной обеспечить созревание незрелых ОД и ремиелинизацию [51]. В отличие от макрофагов и астроцитов, интенсивно продуцирующих антиоксиданты, генерация антиоксидантов ОД (наиболее значимые среди них: супероксиддисмутаза – преимущественно изоформы медь/цинк-зависимой (SOD1) и магний-зависимой (SOD2); глутатионпероксидаза (GPX1); каталаза (CAT); глутатион (GSH)) и клетками эндотелия в участках повреждений при РС не увеличивается [74, 75]. Ввиду ослабленного компенсаторного механизма, высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот, наличия внутриклеточного железа и низкой способности производить антиоксиданты ОД особенно подвержены деградации при окислительном стрессе, индуцированном при РС. Возможно, по этой причине ОД играют ключевую роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [76].

Участие активных форм кислорода в патогенезе РС

Роль митохондрий в развитии воспаления при РС

Уже на ранних стадиях РС вследствие активации в иммунных клетках ферментов, производящих АФК, активируется микроглия, которая также продуцирует значительные количества АФК (оксид азота и хлорноватистую кислоту) [51]. Воспаление, сопровождающееся образованием АФК активированными иммунными клетками и микроглией, по механизму цепной реакции также приводит к генерации АФК поврежденными митохондриями резидентных глиальных клеток ЦНС (микроглии, ОД и астроцитов), а также нейронов, неглиальных миелоидных клеток и периферических лейкоцитов [51, 77, 78].

Исследования последних лет показали, что митохондрии, играющие важную роль в патогенезе РС, в значительной степени являются источником окислительного стресса [39, 68]. За последние два десятилетия установлено, что при РС, как и при нейродегенеративных заболеваниях, связанных со старением, нарушения в митохондриях возникают на фоне первичного воспаления в нервных тканях, причем поврежденные митохондрии становятся преимущественным источником избыточной генерации АФК [79]. Можно было бы ожидать, что антиоксиданты окажутся

полезным инструментом в терапии нейродегенеративных заболеваний. Как сообщалось ранее, клинические испытания антиоксидантов предыдущего поколения, таких как идебенон (NCT01854359), липоевая кислота (NCT01188811) и эпигаллокатехин-3-галлат (NCT00799890), которые проводились на пациентах с прогрессирующей формой РС, не дали обнадеживающих результатов [80–82]. Отсутствие успеха в клинических испытаниях могло быть обусловлено неправильной дозировкой, местом введения, длительностью терапии и свойствами самих соединений, которые не имеют в своем составе структур с адресом доставки в митохондрии и не накапливаются в этих органеллах.

Это позволяет предположить, что использование митохондриально-направленных антиоксидантов (МАО), обладающих в сверхмалых дозах одновременно высокой противовоспалительной и нейропротекторной активностью на моделях нейродегенеративных заболеваний, в перспективе может оказаться эффективным

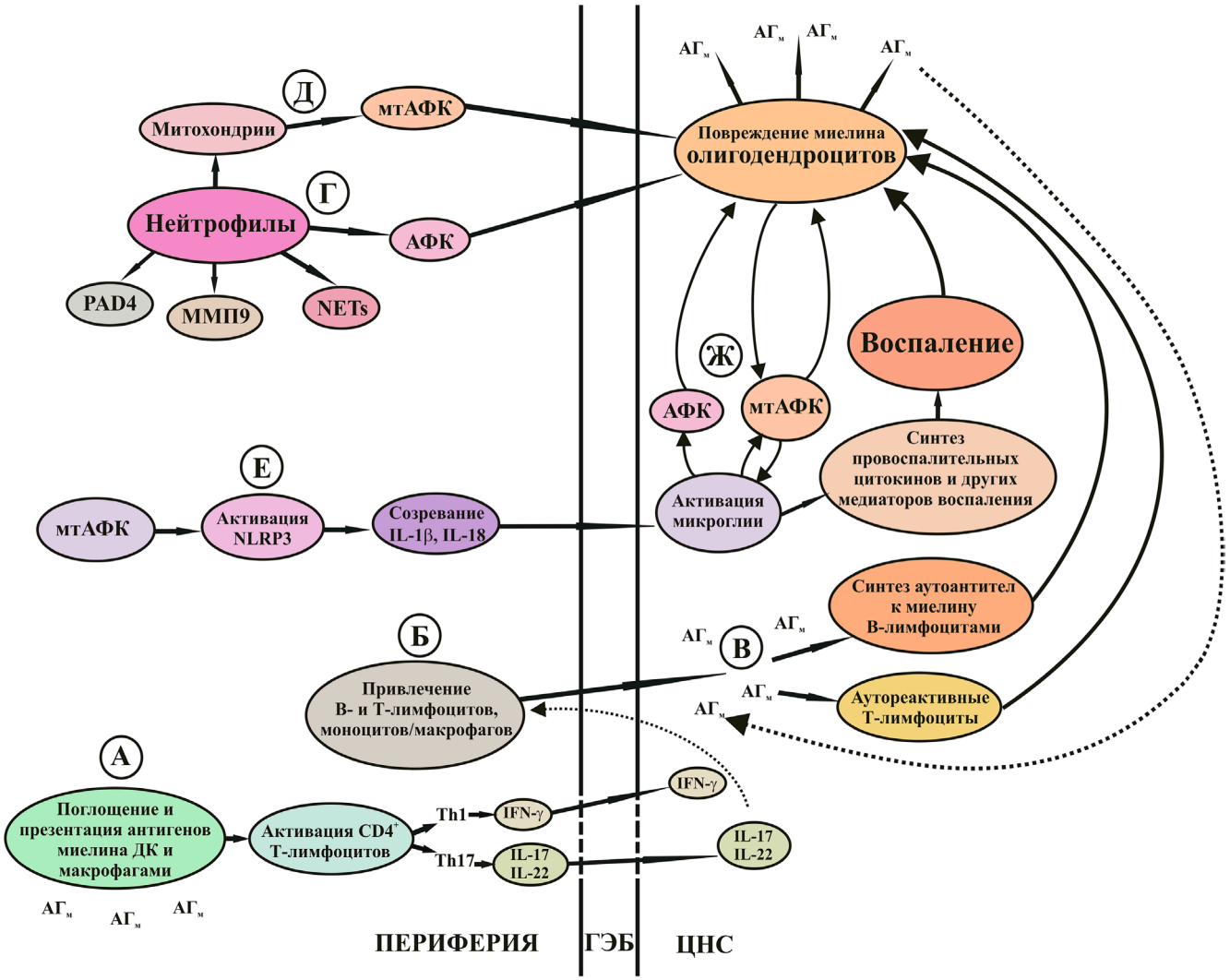

Рис. 3. Роль отдельных звеньев иммунитета в развитии патологии рассеянного склероза (РС).
А – Антиген миелина (АГм) или подобный ему вирусный антиген поглощается и презентируется клетками врожденного иммунитета: дендритными клетками (ДК) или макрофагами. Это приводит последовательно к активации $CD4^+$ Т-лимфоцитов, синтезу провоспалительных цитокинов и дифференцировке в Т-лимфоциты Th1 или Th17, выработке интерферона гамма (IFN-γ) и интерлейкинов IL-17, IL-22, пермеабилизации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).
Б – Привлеченные хемокинами, иммунные клетки (В- и Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги) устремляются через разрывы в ГЭБ с периферии в центральную нервную систему (ЦНС).
В – В результате повреждения миелина олигодендроцитов (ОД) в ЦНС происходит встреча АГм с активированными Т-лимфоцитами, что приводит к выработке В-лимфоцитами антител (АТ) к миелину.
Г – На периферии активируются нейтрофилы, которые при участии НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы (МПО) генерируют активные формы кислорода (АФК).
Д – Митохондрии нейтрофилов также вносят вклад в генерацию митохондриальных АФК (мтАФК).
Е – Экспрессия инфламмасомы NLRP3, которая катализирует созревание провоспалительных интерлейкинов IL-1β и IL-18, вносит вклад в активацию микроглии.
Ж – В ЦНС микроглия активируется и генерирует АФК [84]. Митохондрии микроглии и ОД, поврежденные АФК, в свою очередь, начинают генерировать мтАФК. Суммарные АФК повреждают миелин. Сокращения см. в тексте.

подходом в сочетании с применением иммуномодуляторов, традиционно использующихся в терапии РС у человека [26]. На это указывают и данные о том, что соединение SkQ1 (МАО нового поколения) в наномолярных концентрациях [83] защищает ОД в культуре клеток от окислительного стресса, индуцированного добавкой липополисахарида – эндотоксина бактериального происхождения [84, 85].

Роль иммунитета в развитии РС

Роль врожденного и приобретенного иммунитета в патологии РС и смягчении его течения подробно описаны в опубликованном ранее обзоре [25]. В контексте настоящей статьи отметим, что среди компонентов клеточного иммунитета имеются также значительные источники образования АФК. Так, например, основным предназначением нейтрофилов, клеток врожденного иммунитета, является целенаправленное уничтожение возбудителей инфекции. При этом одним из механизмов уничтожения является «окислительный взрыв» – генерация АФК в ходе активации нейтрофилов. Интересно, что в крови заболевших РС отмечается повышение уровня нейтрофилов. Известно, что основным генератором АФК у нейтрофилов является фермент НАДФН-оксидаза (рис. 3) [86]. Снижение секреции другого фермента, нейтрофильной миелопероксидазы (МПО), способного производить сильнейший окислитель гипохлорную кислоту, приводит к снижению продукции АФК на модели РС у животных (ЭАЭ мышей) и уменьшению выраженности симптомов заболевания. Можно предполагать, что нейтрофилы, генерируя АФК, вносят вклад в повреждение миелина.

Заключение

Многие описанные выше факторы патогенеза РС могут выступать в качестве мишеней при терапии заболевания. Так, нейтрофилы являются клетками, генерирующими АФК, а также обладающими такой эффекторной функцией, как образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), являющихся одновременно провоцирующим фактором ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В этой связи нейтрофилы являются перспективной мишенью при разработке методов лечения РС. Другим источником избыточного потока АФК в условиях патологии являются митохондрии. Это позволяет рассматривать разработку и применение МАО нового поколения как одно из потенциальных средств для смягчения патологического процесса. Терапия с использованием стволовых клеток позволяет перепрограммировать клетки пациента с последующим замещением их на здоровые. Усовершенствование этих методов может привести к существенному прогрессу в лечении РС. Гельминтотерапия сопровождается выделением антиоксидантов в ткани испытуемых и смещением состава микробиоты больных РС, что создает, соответственно, условия для (i) борьбы с окислительным стрессом и (ii) иммуномодуляции. Этим перспективам в терапии РС будет посвящена вторая часть обзора.

Благодарности. Мы посвящаем нашу работу светлой памяти выдающегося биохимика, нашего учителя и вдохновителя, Владимира Петровича Скулачева, с которым мы вместе работали много лет. В.П. Скулачев более полувека возглавлял отдел биоэнергетики и НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, заложил основы и способствовал развитию биоэнергетики как науки. Как и многие поколения студентов и аспирантов, воспитанные В.П. Скулачевым, мы с благодарностью будем вспоминать этого замечательного человека.

Мы выражаем искреннюю благодарность Максиму Владимировичу Скулачеву за ценные консультации в ходе подготовки рукописи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания на Госбюджетной основе (проект АААА-А19-119031390114-5).

Конфликт интересов. Авторы не имеют конфликта интересов в финансовой или каких-либо иных сферах деятельности.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием авторами животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Walton C., King R., Rechtman L., Kaye W., Leray E., Marrie R. A., Robertson N, La Rocca N., Uitdehaag B., van der Mei I., Wallin M., Helme A., Angood Napier C., Rijke N., Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the atlas of MS. *Mult. Scler. J.* 2020;26(14):1816–1821.

2. Dobson R., Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(1):27–40.

3. Axthelm M.K., Bourdette D.N., Marracci G.H., Su W., Mullaney E.T., Manoharan M., Kohama S.G., Pollaro J., Witkowski E., Wang P., Rooney W.D., Sherman L.S., Wong S.W. Japanese macaque encephalomyelitis: a spontaneous multiple sclerosis-like disease in a nonhuman primate. *Ann. Neurol.* 2011;70(3):362–373.

4. Hedström A.K., Hössjer O., Katsoulis M., Kockum I., Olsson T., Alfredsson L. Organic solvents and MS susceptibility. Interaction with MS risk HLA genes. *Neurology*. 2018;91(5):e455–e462.

5. Баринский И.Ф., Гребенникова Т.В., Альховский С.В., Кочергин-Никитский К.С., Сергеев О.В., Грибенча С.В., Раев С.А. Молекулярно-генетическая характеристика вируса, выделенного от больных

острым энцефаломиелитом человека и множественным склерозом. *Вопросы вирусологии*. 2015;60(4):14–18.

6. Buljevac D., Flach H.Z., Hop W.C., Hijdra D., Laman J.D., Savelkoul H.F., van Der Meche F.G., van Doorn P.A., Hintzen R.Q. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain*. 2002;125(Pt. 5):952–960.

7. Kriesel J.D., White A., Hayden F.G., Spruance S.L., Petajan J. Multiple sclerosis attacks are associated with picornavirus infections. *Mult. Scler*. 2004;10(2):145–148.

8. Cossu D., Yokoyama K., Hattori N. Bacteria-host interactions in multiple sclerosis. *Front. Microbiol*. 2018;9:2966.

9. Bjornevik K., Cortese M., Healy, B.C., Kuhle J., Mina M.J., Leng Y., Elledge S.J., Niebuhr D.W., Scher A.I., Munger K.L., Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296–301.

10. Handel A.E., Handunnetthi L., Ebers G.C. Ramagopalan S.V. Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis: common etiological features. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2009;5(12):655–664.

11. Nielsen N.M., Westergaard T., Frisch M., Rostgaard K., Wohlfahrt J., Koch-Henriksen N., Melbye M., Hjalgrim H. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch. Neurol*. 2006;63(7):1001–1004.

12. Bechtold S., Blaschek A., Raile K., Dost A., Freiberg C., Askenas M., Fröhlich-Reiterer E., Molz E., Holl R.W. Higher relative risk for multiple sclerosis in a pediatric and adolescent diabetic population: analysis from DPV database. *Diabetes Care*. 2014;37(1):96–101.

13. Magyari M., Sorensen P.S. Comorbidity in multiple sclerosis. *Front. Neurol*. 2020;11:851.

14. Лапштаева А.В., Абросимова Ю.Г., Еремкина Т.Я., Костина Ю.А. Микробные агенты как триггеры развития рассеянного склероза. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(6):1050–1056.

15. Conway S.E., Healy B.C., Zurawski J., Severson C., Kaplan T., Stazzone L., Galetta K., Chitnis T., Houtchens M.K. COVID-19 severity is associated with worsened neurological outcomes in multiple sclerosis and related disorders. *Mult. Scler. Relat. Dis*. 2022;63:103946.

16. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., Pramanik B.K., Kirsch C., Kuzniecky R.I., Pacia S.V., Azhar S. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J. Neuroinflamm*. 2020;17(1):231.

17. Sormani M.P., Schiavetti I., Carmisciano L. et al. COVID-19 severity in multiple sclerosis: putting data into context. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2021;9(1):e1105.

18. Michelena G., Casas M., Eizaguirre M.B., Pita M.C., Cohen L., Alonso R., Garcea O., Silva B.A. ¿ Can COVID-19 exacerbate multiple sclerosis symptoms? A case series analysis. *Mult. Scler. Relat. Dis*. 2022;57:103368.

19. Lima M., Aloizou A.M., Siokas V., Bakirtzis C., Liampas I., Tsouris Z., Bogdanos D.P., Baloyannis S.J. Dardiotis E. Coronaviruses and their relationship with multiple sclerosis: is the prevalence of multiple sclerosis going to increase after the Covid-19 pandemia? *Rev. Neurosci*. 2022;33(7):703–720.

20. Ximeno-Rodríguez I., Blanco-delRío I., Astigarraga E., Barreda-Gómez G. Acquired immune deficiency syndrome correlation with SARS-CoV-2 N genotypes. *Biomed. J*. 2023;100650. https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100650.

21. Bauer L., Laksono B.M., de Vrij F.M.S., Kushner S.A., Harschnitz O., van Riel D. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends Neurosci*. 2022;45(5):358–368.

22. Stoiloudis P., Kesidou E., Bakirtzis C., Sintila S-A., Konstantinidou N., Boziki M., Grigoriadis N. The role of diet and interventions on multiple sclerosis: a review. *Nutrients*. 2022; 14(6):1150.

23. Tarlinton R.E., Khaibullin T., Granatov E., Martynova E., Rizvanov A., Khaiboullina S. The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20(2):303.

24. Fazia T., Baldrighi G.N., Nova A., Bernardinelli L. A systematic review of Mendelian randomization studies on multiple sclerosis. *Eur. J. Neurosci.*, 2023;58(4):3172–3194.

25. Dhaiban S., Al-Ani M., Elemam N.M., Al-Aawad M.H., Al-Rawi Z., Maghazachi A.A. Role of peripheral immune cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science*. 2021;3(1):12.

26. Theodosis-Nobelos P., Rekka E.A. Efforts towards repurposing of antioxidant drugs and active compounds for multiple sclerosis control. *Neurochem. Res*. 2023;48(3):725–744.

27. Nozari E., Ghavamzadeh S., Razazian N. The effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on serum homocysteine, anemia status and quality of life of patients with multiple sclerosis. *Clin. Nutr. Res*. 2019;8(1):36–45.

28. Magyari M., Koch-Henriksen N. Quantitative effect of sex on disease activity and disability accumulation in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2022;93(7):716–722.

29. Salpietro V., Polizzi A., Recca G., Ruggieri M. The role of puberty and adolescence in the pathobiology of pediatric multiple sclerosis. *Mult. Scler. Demyelinating Disord*. 2018;3:2.

30. Ostolaza A., Corroza J., Ayuso T. Multiple sclerosis and aging): comorbidity and treatment challenges. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2021;50:102815.

31. Zhang Y., Atkinson J., Burd C.E., Graves J., Segal B.M. Biological aging in multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2023;29(14):1701–1708.

32. Lotti C.B.D.C., Oliveira A.S.B., Bichuetti D.B., Castro I.D., Oliveira E.M.L. Late onset multiple sclerosis: concerns in aging patients. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2017;75(7):451–456.

33. Noseworthy J., Paty D., Wonnacott T., Feasby T., Ebers G. Multiple sclerosis after age 50. *Neurology*. 1983;33(12):1537–1537.

34. Zeydan B., Kantarci O.H. Impact of age on multiple sclerosis disease activity and progression. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2020;20(7):24.

35. Marrie R.A., Cohen J., Stuve O., Trojano M., Sørensen P.S., Reingold S., Cutter G., Reider N. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult. Scler*. 2015;21(3):263–281.

36. Branco M., Ruano L., Portaccio E., Goretti B., Niccolai C., Patti F., Chisari C., Gallo P., Grossi P., Ghezzi A., Roscio M., Mattioli F., Bellomi F., Simone M., Gemma R., Amato M.P. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol. Sci*. 2019;40(8):1651–1657.

37. Jakimovski D., Weinstock-Guttman B., Roy S., Jaworski III M., Hancock L., Nizinski A., Srinivasan P., Fuchs T.A., Szigeti K., Zivadinov R., Benedict R.H. Cognitive profiles of aging in multiple sclerosis. *Front. Aging Neurosci*. 2019;11:105.

38. Boyko A., Melnikov M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Russian Federation: 30 years of studies. *Brain Sci.* 2020;10(5):305.

39. Fetisova E., Chernyak B., Korshunova G., Muntyan M., Skulachev V. Mitochondria-targeted antioxidants as a prospective therapeutic strategy for multiple sclerosis. *Curr. Med. Chem.* 2017;24(19):2086–2114.

40. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Черняева Г.Н., Бажин А.В., Пимкин А.А., Беляев М.Г., Кляшторный В.Г., Горшкова Т.Н., Курочкина Н.С., Якушева С.Ф. Валидация диагностической точности алгоритма «искусственного интеллекта» для выявления рассеянного склероза в условиях городской поликлиники. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020;11(2):58–65.

41. Kiselev I., Bashinskaya V., Baulina N., Kozin M., Popova E., Boyko A., Favorova O., Kulakova O. Genetic differences between primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis: the impact of immune-related genes variability. *Mult. Scler. Relat. Dis.* 2019;29:130–136.

42. Kiselev I.S., Kulakova O.G., Baulina N.M., Bashinskaya V.V., Popova E.V., Boyko A.N., Favorova O.O. Variability of the MIR196A2 gene as a risk factor in primary-progressive multiple sclerosis development. *Mol. Biol.* 2019;53(2):249–255.

43. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. A systems biology approach uncovers cell-specific gene regulatory effects of genetic associations in multiple sclerosis. *Nat. Commun.* 2019;10:2236.

44. Patsopoulos N.A. Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8(7):a028951.

45. Ransohoff R.M., Hafler D.A., Lucchinetti C.F. Multiple sclerosis – a quiet revolution. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11(3):134–142.

46. Pytel V., Matías-Guiu J.A., Torre-Fuentes L., Montero P., Gómez-Graña Á., García-Ramos R., Moreno-Ramos T., Oreja-Guevara C., Fernández-Arquero M., Gómez-Pinedo U., Matías-Guiu J. Familial multiple sclerosis and association with other autoimmune diseases. *Brain Behav.* 2017;8(1):e00899.

47. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sørensen P.S., Thompson A.J., Wolinsky J.S., Balcer L.J., Banwell B., Barkhof F., Bebo B. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278–286.

48. Govindhan E., Pavithra J., Yuvaraj K., Muralidharan P. A comprehensive review on multiple sclerosis: it's etiology, symptoms, epidemiology and current therapeutic approaches. *Int. J. Sci. Res. Arch.* 2023;8(2):462–474.

49. Hendriks J.J., Teunissen C.E., de Vries H.E., Dijkstra C.D. Macrophages and neurodegeneration. *Brain Res. Rev.* 2005;48(2):185–195.

50. Zheng C., Chen J., Chu F., Zhu J., Jin T. Inflammatory role of TLR-MyD88 signaling in multiple sclerosis. *Front. Mol. Neurosci.* 2020;12:314.

51. Van Horssen J., Witte M.E., Schreibelt G., de Vries H.E. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *BBA-Mol. Basis Dis.* 2011;1812(2):141–150.

52. Friese M.A., Schattling B., Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2014;10(4):225–238.

53. Scalfari A., Neuhaus A., Daumer M., Muraro P.A., Ebers G.C. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014;85(1):67–75.

54. Goodin D.S. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handbook of clinical neurology.* Eds. M.J. Aminoff, F. Boller, and D.F. Swaab. Elsevier; 2016;138:173–206.

55. Dong Y., Yong V.W. When encephalitogenic T cells collaborate with microglia in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2019;15(12):704–717.

56. Guerrero B.L., Sicotte N.L. Microglia in multiple sclerosis: friend or foe? *Front. Immunol.* 2020;11:374.

57. Inoue M., Shinohara M.L. NLRP3 Inflammasome and MS/EAE. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:859145.

58. Shao S., Chen C., Shi G., Zhou Y., Wei Y., Fan N., Yang Y., Wu L., Zhang T. Therapeutic potential of the target on NLRP3 inflammasome in multiple sclerosis. *Pharmacol. Therapeut.* 2021;227:107880.

59. Bulua A.C., Simon A., Maddipati R., Pelletier M., Park H., Kim K.Y., Sack M.N., Kastner D.L., Siegel R.M. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J. Exp. Med.* 2011;208(3):519–533.

60. Gris D., Ye Z., Iocca H.A., Wen H., Craven R.R., Gris P., Huang M., Schneider M., Miller S.D., Ting J.P. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses. *J. Immunol.* 2010;185(2):974–981.

61. Abais J.M., Xia M., Zhang Y., Boini K.M., Li P.L. Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector? *Antioxid. Redox Sign.* 2015;22(13):1111–1129.

62. Chen Y., Ye X., Escames G., Lei W., Zhang X., Li M., Jing T., Yao Y., Qiu Z., Wang Z., Acuña-Castroviejo D., Yang Y. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2023;28(1):51.

63. Wolburg H., Neuhaus J., Kniesel U., Krauß B., Schmid E.M., Ocalan M., Farrell C., Risau W. Modulation of tight junction structure in blood-brain barrier endothelial cells. Effects of tissue culture, second messengers and cocultured astrocytes. *J. Cell Sci.* 1994;107(5):1347–1357.

64. Owens T., Bechmann I., Engelhardt B. Perivascular spaces and the two steps to neuroinflammation. *J. Neuropath. Exp. Neur.* 2008;67(12):1113–1121.

65. Ortiz G.G., Pacheco-Moisés F.P., Macías-Islas M.Á., Flores-Alvarado L.J., Mireles-Ramírez M.A., González-Renovato E.D., Hernández-Navarro V.E., Sánchez-López A.L., Alatorre-Jiménez M.A. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch. Med. Res.* 2014;45(8):687–697.

66. Zinovkin R.A., Romaschenko V.P., Galkin I.I., Zakharova V.V., Pletjushkina O.Y., Chernyak B.V., Popova E.N. Role of mitochondrial reactive oxygen species in age-related inflammatory activation of endothelium. *Aging (Albany N.Y.).* 2014;6(8):661.

67. Zakharova V.V., Pletjushkina O.Y., Galkin I.I., Zinovkin R.A., Chernyak B.V., Krysko D.V., Skulachev V.P., Popova E.N. Low concentration of uncouplers of oxidative phosphorylation decreases the TNF-induced endothelial permeability and lethality in mice. *BBA-Mol. Basis Dis.* 2017;1863(4):968–977.

68. Sanabria-Castro A., Alape-Girón A., Flores-Díaz M., Echeverri-McCandless A., Parajeles-Vindas A. Oxidative stress involvement in the molecular pathogenesis and progression of multiple sclerosis: a literature review. *Rev. Neurosci.* 2024;35(3):355–371.

69. Calkins M.J., Johnson D.A., Townsend J.A., Vargas M.R., Dowell J.A., Williamson T.P., Kraft A.D., Lee J.M., Li J., Johnson J.A. The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease. *Antioxid. Redox Sign*. 2009;11(3):497–508.

70. Kharel P., McDonough J., Basu S. Evidence of extensive RNA oxidation in normal appearing cortex of multiple sclerosis brain. *Neurochem. Int*. 2016;92:43–48.

71. Tully M., Shi R. New insights in the pathogenesis of multiple sclerosis – role of acrolein in neuronal and myelin damage. *Int. J. Mol. Sci*. 2013;14(10):20037–20047.

72. Zhang J., Sturla S., Lacroix C., Schwab C. Gut microbial glycerol metabolism as an endogenous acrolein source. *mBio*. 2018;9(1):e01947-17.

73. Nonneman A., Robberecht W., Van Den Bosch L.V. The role of oligodendroglial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegen. Dis. Manag*. 2014;4(3):223–239.

74. van Horssen J., Schreibelt G., Drexhage J., Hazes T., Dijkstra C.D., van der Valk P., de Vries H.E. Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. *Free Radical. Biol. Med*. 2008;45(12):1729–1737.

75. Spaas J., van Veggel L., Schepers M., Tiane A., van Horssen J., Wilson D.M. 3rd, Moya P.R., Piccart E., Hellings N., Eijnde B.O., Derave W., Schreiber R., Vanmierlo T. Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders. *Cell Mol. Life Sci*. 2021;78(10):4615–4637.

76. Witte M.E., Geurts J.J., de Vries H.E., van der Valk P., van Horssen J. Mitochondrial dysfunction: a potential link between neuroinflammation and neurodegeneration? *Mitochondrion*. 2010;10(5):411–418.

77. Padureanu R., Albu C.V., Mititelu R.R., Bacanoiu M.V., Docea A.O., Calina D., Padureanu V., Olaru G., Sandu R.E., Malin R.D., Buga A.M. Oxidative stress and inflammation interdependence in multiple sclerosis. *J. Clin. Med*. 2019;8(11):1815.

78. Michaličková D., Šíma M., Slanař O. New insights in the mechanisms of impaired redox signaling and its interplay with inflammation and immunity in multiple sclerosis. *Physiol. Res*. 2020;69(1):1–19.

79. Ragupathy H., Vukku M., Barodia S.K. Cell-type-specific mitochondrial quality control in the brain: a plausible mechanism of neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(19):14421.

80. Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M., Bennett D., Doody R., Ferris S., Galasko D., Jin S., Kaye J., Levey A., Pfeiffer E., Sano M., van Dyck C.H., Thal L.J., Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(23):2379–2388.

81. Kamat C.D., Gadal S., Mhatre M., Williamson K.S., Pye Q.N., Hensley K. Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges. *J. Alzheimers Dis*. 2008;15(3):473–493.

82. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012;2012(3):CD007176.

83. Antonenko Y.N., Avetisyan A.V., Bakeeva L.E., et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 1. Cationic plastoquinone derivatives: synthesis and *in vitro* studies. *Biochemistry (Mosc.)*. 2008;73(12):1273–1287.

84. Fetisova E.K., Muntyan M.S., Lyamzaev K.G., Chernyak B.V. Therapeutic effect of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on the culture model of multiple sclerosis. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019;2019:2082561.

85. Fock E.M., Parnova R.G. Protective effect of mitochondria-targeted antioxidants against inflammatory response to lipopolysaccharide challenge: a review. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):144.

86. Vorobjeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020;85(10):1178–1190.

Поступила в редакцию 13.01.2024
После доработки 10.05.2024
Принята в печать 31.07.2024

REVIEW

Multiple sclerosis. Some features of pathology and prospects for therapy. Part 1

E.K. Fetisova[1], N.V. Vorobjeva[2], M.S. Muntyan[1, *]

[1]Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 1–40 Leninskie Gory, Moscow, 1119991, Russia;

[2]Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, 1–12 Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia

**e-mail: muntyan@genebee.msu.ru*

Multiple sclerosis (MS) is among the most common diseases of the central nervous system. The disease leads to pathological demyelination of axons in the white matter of the brain, followed by demyelination of gray matter, and is accompanied by progressive neurodegeneration in patients. The etiology of the disease is not fully understood. However, a number of external and internal factors that increase the likelihood of MS among the active capable part of the population have been established. The characteristics of age patients exacerbating the course of MS have been identified. The review discusses the mechanism of

inflammation activation at MS involving NLRP3 inflammasome and neutrophils identified in recent years, the effect of inflammation on damage to the blood-brain barrier and MS progression, as well as reactive oxygen species-mediated participation of mitochondria in MS pathology development.

Keywords*: multiple sclerosis, oxidative stress, reactive oxygen species, mitochondria-targeted antioxidants, demyelination, oligodendrocytes, microglia, aging*

Funding: This research was performed under the state assignment of Moscow State University, project number AAAA-A19-119031390114-5.

Сведения об авторах

Фетисова Елена Константиновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела математических методов в биологии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ. Тел.: 8-495-939-55-50; e-mail: ekfetisova@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7305-8102

Воробьева Нина Викторовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры иммунологии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-46-46; e-mail: nvvorobjeva@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5233-9338

Мунтян Мария Сергеевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отдела биоэнергетики Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ. Тел.: 8-495-939-53-60; e-mail: muntyan@genebee.msu.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2332-5644