

ОБЗОР

УДК 577.29+616-004



Рассеянный склероз. Некоторые особенности патологии и возможные пути терапии. Часть 2

Е.К. Фетисова¹ , Н.В. Воробьева² , М.С. Мунтян^{1,*}

¹Научно-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;

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

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

Рассеянный склероз (РС) входит в число наиболее распространенных неврологических заболеваний. Количество страдающих от РС постоянно растет во всем мире. Заболевание в отсутствие лечения приводит к инвалидизации наиболее трудоспособной части населения молодого возраста, а в последние годы стало все чаще диагностироваться и у пожилых пациентов. Вторая часть нашего обзора посвящена перспективам методов терапии РС, находящихся в стадии разработки. В качестве мишеней при лечении РС рассмотрены митохондрии с использованием митохондриально-направленных антиоксидантов, нейтрофилы, а также затронутые патологией клетки иммунитета и другие специализированные клетки, перепрограммировать и заместить которые на здоровые можно при помощи стволовых клеток, незрелые олигодендроциты, ускоренно созревающие и вызывающие ремиелинизацию аксонов при воздействии антигистаминного препарата. Гельминтотерапия, сопровождающаяся смещением состава микробиоты больных РС и выделением антиоксидантов в ткани человека и модельных животных, может приводить к иммуномодуляции и снижению окислительного стресса, обеспечивая значительное ослабление заболевания. Обсуждаются подходы к лечению пожилых больных РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, окислительный стресс, активные формы кислорода, нейтрофилы, митохондриально-направленные антиоксиданты, стволовые клетки, гельминтотерапия, старение

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-1

Сокращения:

АФК — активные формы кислорода;
АФА — активные формы азота;
МАО — митохондриально-направленные антиоксиданты;
ММП — матриксная металлопротеиназа;
МРТ — магнитно-резонансная томография;
МСК — мезенхимальные стволовые клетки;
НСК — нейрональные стволовые клетки;
РКИ — рандомизированное контролируемое испытание;
РС — рассеянный склероз;
СК — стволовые клетки;
СКК — стволовые кроветворные клетки;
ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит;

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);

iNOS — индуцибельная NO-синтаза;

MBP — myelin basic protein (основной белок миелина);

NETs — neutrophil extracellular traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки);

NOX2 — НАДФН-оксидаза;

PAD4 — protein-arginine deiminase type IV (протеин-аргинин-деиминаза 4);

RRMS — relapsing-remitting multiple sclerosis (рецидивирующе-ремиттирующий подтип РС);

TNF- α — tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли).

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое неврологическое заболевание, которое на настоящий момент является неизлечимым. В последнее время появились новые фармакологические препараты, позволяющие облегчать симптомы заболевания и добиваться ремиссии [1–3]. Однако с ростом распространенности РС в мире возникают и новые проблемы, в частности, смещение пика распространенности заболевания в группу возрастных пациентов, у которых терапия РС затруднена [4–6]. Поздние формы заболевания также плохо поддаются терапии у пациентов всех возрастных групп. Возникает необходимость поиска новых потенциальных путей терапии РС. Многие описанные в первой части обзора факторы патогенеза РС могут выступать в качестве мишеней при терапии заболевания [7]. Так, нейтрофилы являются клетками врожденного иммунитета, генерирующими активные формы кислорода (АФК), а также обладающими способностью к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) — эффекторной функцией, провоцирующей одновременно ряд 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 митохондриально-направленных антиоксидантов нового поколения (МАО) как одно из потенциальных средств для смягчения патологического процесса. Гельминтотерапия сопровождается выделением антиоксидантов в ткани испытуемых и смещением состава микробиоты больных РС, что создает, соответственно, условия для (1) борьбы с окислительным стрессом и (2) иммуномодуляции. Терапия с использованием стволовых клеток позволяет перепрограммировать патологически измененные клетки пациента с последующим замещением их здоровыми. Усовершенствование этих методов может привести к существенному прогрессу в лечении РС. Этим перспективам терапии РС посвящена представленная вторая часть нашего обзора.

Нейтрофилы как мишень при разработке новых лекарственных средств

Новые подходы в терапии РС могут возникнуть в результате изучения еще не до конца познанных клеточных и молекулярных эффектов, связанных с участием нейтрофилов в развитии РС. Одной из защитных функций нейтрофилов является образование NETs — выбрасывании из нейтрофилов преимущественно ядерной ДНК с целью захвата и изоляции патогенов [8, 9]. Было обнаружено, что уровень NETs повышен в сыворотке крови пациентов с РС по сравнению со здоровыми людьми предположительно из-за воспалитель-

ной среды, ответственной за праймирование нейтрофилов [10].

Еще одним известным свойством нейтрофилов является способность к цитруллинированию белков благодаря экспрессии в них изоформы фермента пептидил-аргинин-деиминазы 4 (PAD4). При РС в тканях мозга наблюдается повышение активности PAD4, в результате которого происходит цитруллинирование основного белка миелина (МВР). Эта модификация приводит к разворачиванию структуры МВР с последующим расщеплением его протеазами и появлением антиген-презентируемых эпитопов, что в свою очередь становится триггером для аутоиммунного ответа. Установлено также, что нейтрофилы, кроме провоспалительных функций, усугубляющих заболевание РС, обладают способностью секретировать основную матриксную металлопротеиназу ММП-9, которая также способствует патогенезу заболевания. Интересно, что эндогенная индукция антагониста ММП-9 (тканевого ингибитора металлопротеиназ-1, не синтезируемого нейтрофилами) при участии онкостатина М способна приводить к ремиелинизации на модели РС с купризоном у животных. Наблюдения показали, что развитие заболевания сопровождается также разрушением гематоэнцефалического барьера, в том числе с участием нейтрофилов, и скоплением нейтрофилов и других лейкоцитов в эндотелиальном слое через образовавшиеся разрывы, что также усиливает воспалительный процесс в головном мозге. В этом контексте нужно отметить, что ряд препаратов (интерферон, финголимод, диметилфумарат, алемтузумаб), использующихся в терапии РС, снижает вовлеченность нейтрофилов в развитие заболевания. Перечисленные факты указывают на перспективность исследования роли NETs и других факторов в патогенезе РС и использования нейтрофилов в качестве мишеней при разработке лекарственных средств.

Одна из опасностей заболевания РС — в его лавинообразном нарастании и невозможности остановить патологический процесс, если лечение не проводится на ранних стадиях. В современной практике для лечения РС используется ряд препаратов, сдерживающих активность специфических лейкоцитов, атакующих миелин: кладрибин, sipонимод и другие. Однако эти препараты преимущественно приводят к снижению количества лимфоцитов и подавлению иммунитета, что делает человека уязвимым к различным инфекциям. В центр внимания попадает и риск прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии при терапии РС окрелизумабом [11]. Как показали наши исследования, МАО нового поколения, SkQ1, хорошо справляется с функцией защиты миелиновых оболочек в культуре олигодендроцитов в условиях токсического стресса [12, 13]. Подобные эффекты МАО отмечают Фок и Парнова [14]. Это

позволяет предположить, что сочетание иммунотерапии с использованием новых МАО могло бы помочь обойти проблему побочных эффектов иммунодепрессантов, описанных выше.

Перспективы антиоксидантных соединений нового поколения

В настоящее время имеется множество доказательств, что окислительный стресс, приводящий к повышенному образованию АФК в организме и имеющий токсическое воздействие на живые ткани и биологические соединения, во многом определяет патогенез заболевания РС [7]. Отмечалось, что среди значительных источников образования АФК особого внимания заслуживают как митохондрии клеток мозга, олигодендроциты и активированной микроглии (см. рис. 4 в статье Фетисовой и соавт. [13]), так и клетки врожденного иммунитета, нейтрофилы. Генераторы АФК в указанных структурах имеют различную природу. В случае митохондрий в клетках, затронутых патологией, наиболее активными источниками АФК являются компоненты дыхательной цепи — комплекс I, комплекс II и комплекс III, а в нейтрофилах в результате их активации — ферменты НАДФН-оксидаза (NOX2) и миелопероксидаза. В активированной микроглии генераторами АФК являются как митохондрии, так и активированный фермент NOX2. Микроглия располагает еще одним ферментом, индуцибельной NO-синтазой (iNOS), которая в активированном состоянии способна генерировать активные формы азота (АФА), а АФА, в свою очередь, активируют NOX2, который генерирует АФК. Одно из направлений поиска нейтрализации токсического эффекта АФК в ходе терапии больных РС, а именно, применение антиоксидантов предыдущего поколения не принесло успеха, что может объясняться рядом причин [7]. Надежду на решение проблемы дало изобретение и синтез антиоксидантов нового поколения, МАО.

Основными преимуществами МАО перед безадресными препаратами являются (1) эффективная фармакокинетика и абсорбция, (2) специфическое многократное накопление в клетках и на несколько порядков более высокое в митохондриях, как показано ниже, что позволяет избежать неспецифических побочных эффектов, вызванных высокой концентрацией самих МАО [12]. Для первых МАО были разработаны системы доставки в митохондрии в виде векторов, основанных на липосомах; мито-портера, содержащего конденсированную плазмидную ДНК в липидной оболочке; липофильных катионов, встроенных в низкомолекулярные SS-пептиды; митохондриально-проникающих пептидов [12, 15]. В отличие от первых МАО, адресная доставка МАО нового поколения в митохондрии происходит по электрическому полю с помощью объемного липофильного катио-

на, ковалентно сшитого с антиоксидантной частью молекулы. Объемные липофильные катионы служат «локомотивом», обеспечивающим проникновение МАО через фосфолипидные мембраны. При этом накопление липофильных катионов в митохондриальном матриксе происходит в силу разности электрических потенциалов на внутренней митохондриальной мембране («минус» внутри митохондрий). Поскольку разность электрических потенциалов на митохондриальной мембране составляет около 140–160 мВ, это обуславливает почти 1000-кратное накопление липофильных катионов внутри митохондрий по сравнению с цитоплазмой [16]. На плазматической мембране клетки также имеется разность электрических потенциалов (30–60 мВ, «минус» внутри), так что результирующее накопление катионных соединений внутри митохондрий относительно внеклеточного окружения может возрасти в несколько тысяч раз, что позволяет применять эти соединения в чрезвычайно низких концентрациях. Примером такого часто используемого «локомотива» служит катион децилтрифенилфосфония, пришитый к различным антиоксидантным компонентам в МАО ряда SkQ- и MitoQ-соединений [12, 17–19].

Несмотря на то, что МАО показали положительные результаты на моделях многих заболеваний, а для ряда соединений были получены обнадеживающие результаты клинических испытаний фазы I или фаз I и II, в настоящий момент для терапевтического применения на человеке они не оптимизированы. Причины ограничения использования МАО в терапии следующие: а) поврежденные митохондрии по сравнению со здоровыми могут накапливать меньше молекул МАО из-за сниженного трансмембранного потенциала, поэтому МАО могут не выполнять свою функцию; б) молекулы МАО потенциально могут снижать количество митохондриальных АФК не только в поврежденных, но и в здоровых тканях, нарушая физиологически нормальный клеточный гомеостаз; в) из-за прооксидантных свойств некоторые МАО оказывались токсичными для клеток [20]. Так, клинические испытания МАО MitoQ показали нежелательные результаты для лечения болезни Паркинсона, что сказалось на отсутствии одобрения испытания митохондриальных антиоксидантов на основе пептидов. Тем не менее, MitoQ одобрен в качестве пищевой добавки, поскольку в низких концентрациях показал безопасность применения [20].

Отметим, что восстановленный SkQ1, но не окисленный, оказался одним из лучших современных МАО среди хинольных соединений [21]. Объясняется это тем, что замещение метоксигрупп в положениях 2 и 3 на метильные группы в SkQ1 привело к тридцатикратному увеличению концентрационного окна между анти- и прооксидантными свойствами SkQ1 по сравнению с MitoQ [18].

Такое улучшение антиоксидантных свойств дает преимущество соединениям SkQ-ряда для терапевтических целей. Антиоксиданты с новыми улучшенными свойствами можно рассматривать как перспективный компонент для будущих испытаний и составную часть терапии РС. Основная трудность на пути терапевтического использования этих соединений на нынешнем этапе заключается в неопределенных терапевтических дозах МАО для человека и методах доставки этих соединений к целевым органам и тканям. Имеется вероятность, что из-за липофильности такое соединение на пути к цели «уйдет» в мембраны первых тканей, с которыми встретится. В России начало преодолению этих трудностей положено исследователями соединения SkQ1. На базе Городской клинической больницы № 1 имени Н.И. Пирогова г. Москвы с участием 42 здоровых добровольцев проведены первые рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) фазы I препарата Пластомитин, содержащего в качестве действующего вещества соединение SkQ1 [22]. РКИ показали безопасность перорального применения препарата Пластомитин, содержащего SkQ1 в дозах 1,7, 3,4, 6,8, и 13,6 мг в расчете на действующее вещество. При приеме в дозе 13,6 мг соединение SkQ1 обнаруживалось в крови большинства добровольцев, что дает основание предполагать биодоступность соединения для органов и тканей.

К настоящему моменту показано, что низкие концентрации многих МАО безопасны для терапии человека. Для оценки их оптимальных доз в случае ряда неврологических заболеваний на разных стадиях, долгосрочного влияния на органы и ткани и потенциальных побочных эффектов требуются дополнительные исследования [20].

Терапия с использованием стволовых клеток

Многообещающим направлением, разработанным на рубеже XX–XXI вв., является терапия РС путем трансплантации больным стволовых клеток (СК) различного типа. Впервые этот подход применили в США и Европе в 1997 г. [23]. В России первая трансплантация стволовых кровяных клеток (СКК) человеку для лечения РС была проведена в 1999 г., а к 2017 г. ее провели 456 пациентам с различными формами РС. Метод заключается в том, что у больных последовательно проводят забор собственных СКК, химиотерапию для подавления иммунитета и трансплантацию собственных СКК. Лечение этим методом больных, у которых традиционные виды лечения не дали значимых результатов, более чем в 80% случаев приводило к длительной ремиссии. В исследовании, проведенном в Швеции, группа добровольцев из семи человек с прогрессирующим РС показала положительные изменения в иммунной системе через 7 сут после терапии мезенхимальными СК (МСК) [24]. Об-

следование мозга при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) через 12 нед. после лечения не выявило новых типичных поражений у 83% участников исследования. По данным исследователей из Беларуси, трансплантация МСК больным РС приводила к снижению инвалидизации, положительной динамике неврологического статуса, снижению активных очагов демиелинизации и увеличению толщины слоя нервных волокон сетчатки [25]. В России в трехгодичном исследовании на больных РС добились стабилизирующего эффекта с положительной динамикой инвалидизации в 90% случаев при помощи иммуносупрессивной терапии с трансплантацией аутологичных СКК [26]. Ученые из Италии показали, что при внутрибрюшинной и внутривенной трансплантации нейрональных СК (НСК) мышам с хроническим экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом (ЭАЭ) инициировались процессы нейропротекции и ремиелинизации, а функциональные нарушения, вызванные ЭАЭ, исчезали как клинически, так и нейрофизиологически [27].

Продолжение этого исследования в 2023 г. в ходе фазы I клинических испытаний в трехлетнем периоде показало, что интратекальная трансплантация аутологичных НСК безопасна и хорошо переносится пациентами. Данные показали более низкую скорость атрофии головного мозга у пациентов, получавших максимальную дозу НСК, и повышение уровня противовоспалительных и нейропротекторных молекул в спинномозговой жидкости [28]. Также были подтверждены результаты, ранее полученные на моделях болезни Альцгеймера у мышей, свидетельствующие, что трансплантация НСК уменьшает дефицит памяти за счет стимуляции нейрогенеза, синаптической пластичности и стабильности дендритов. Однако внутривенная трансплантация МСК в масштабных клинических испытаниях фазы II не дала положительного эффекта у больных с активной формой РС, хотя показала безопасность и хорошую переносимость [29]. Авторы отмечают, что на отрицательные результаты могли повлиять: тип СК, качество трансплантатов, дозировка/кратность, способы подготовки (наличие/отсутствие замораживания) и введения (интратекальный, внутривенный) трансплантатов. Недавно Сорокикова и соавт. провели анализ преимуществ и побочных эффектов при терапии РС разными типами СК по разным протоколам [30]. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования применения СК в терапии РС [31]. Новой ступенью в терапии РС может стать трансплантация без использования СК и связанных с этим побочных эффектов. В этой технике с помощью факторов транскрипции применяется прямое перепрограммирование соматических клеток в индуцированные НСК и индуцированные клетки-предшественники

олигодендроцитов, дифференцирующиеся в клетки с миелинизирующей активностью *in vitro* и *in vivo* [32, 33]. Для расширения знаний о путях преодоления побочных эффектов и возможностях эффективного и безопасного применения метода СК в терапии РС на людях требуются дальнейшие исследования, включающие клинические испытания фазы II и III.

Не затрагивающий трансплантацию клеток принципиально иной подход, использующий для ослабления симптомов РС антигистаминный препарат клемастин (блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов), оказался эффективным при ремиелинизации нервных волокон мозга. Как показали постмортемные исследования клеток модели радиационной травмы крыс, клемастин способствует дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов в олигодендроциты и, таким образом, приводит к миелинизации [34]. Прорывным оказалось достижение группы американских ученых в 2023 г., которые смогли доказать ремиелинизирующую способность клемастина путем первого прямого прижизненного наблюдения аксональной ремиелинизации в мозге пациентов с РС [35]. Эффект клемастина исследовали с помощью разработанного авторами инновационного метода на основе МРТ в группе из 50 пациентов с РС в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, в ходе которого удалось достичь восстановление миелина и последующее снижение замедления передачи нервных импульсов у пациентов. Таким образом, исследование может стать прологом к новым подходам в терапии РС с использованием антигистаминных препаратов.

Перспективы гельминтотерапии

Заманчивые перспективы терапии РС возникают на основе многолетних наблюдений за больными РС, инфицированными различными видами нематоды рода *Trichuris* [36–39] и другими кишечными паразитами, среди которых встречаются представители круглых червей (нематоды, р. Nematoda) — аскарида человека (*s. Ascaris lumbricoides*, g. *Ascaris*), угрица кишечная (*s. Strongyloides stercoralis*, g. *Strongyloides*), острица (*s. Enterobius vermicularis*, g. *Enterobius*); плоских червей (р. Platyhelminthes) — трематоды (с. Trematoda) и циклофиллиды (с. Cestoda), шистосома Мансона (*s. Schistosoma mansoni*, g. *Schistosoma*), печеночная двуустка (*s. Fasciola hepatica*, g. *Fasciola*), карликовый цепень (*s. Hymenolepis nana*, g. *Hymenolepis*) и др. [39]. В ряде работ отмечалось умеренное положительное влияние хронической гельминтозной инфекции на заболевших РС, что явилось основанием для выдвижения гигиенической гипотезы, согласно которой повышение уровня гигиены приводит к росту заболеваемости РС. Больные РС с гельминтозом в целом легче переносили заболе-

вание, что могло указывать на защитный эффект естественной гельминтоинфекции. Исследования на добровольцах с рецидивирующим РС, экспериментально зараженных круглыми червями-паразитами анкилостомы Нового Света (*s. Necator americanus*, g. *Necator*) [40], и на ЭАЭ-модели мышей после внутрибрюшинного введения продуктов секреции *Trichuris suis* и перорального приема яиц *T. suis* [36] подтвердили умеренный лечебный эффект гельминтов.

По результатам МРТ у 51% пациентов, инфицированных *N. americanus*, по завершению эксперимента отсутствовали новые поражения центральной нервной системы по сравнению с 28% участников, получавших плацебо. Терапевтические эффекты гельминтизации у больных РС подкрепляются данными по изменению их иммунного профиля по сравнению с больными РС, избежавшими инвазии паразитов. Согласно рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому исследованию фазы II, в крови больных с рецидивирующе-ремиттирующим подтипом РС (RRMS), зараженных *N. americanus*, как и у мышей с ЭАЭ после гельминтной терапии, наблюдалось значимое увеличение противовоспалительных цитокинов, периферических Т-хелперов (преимущественно клеток Th2), регуляторных CD4⁺CD25^{high}CD127^{neg} Т-клеток и эозинофилов, а также подавление экспансии аутоиммунных провоспалительных клеток Th1 и Th17, что указывало на подавление аутоиммунной реакции, возникающей при РС и ЭАЭ. Кроме того, в микробиоте добровольцев с РС, инфицированных *N. americanus*, в отличие от контрольной группы больных РС, сохранялся профиль кишечной микробиоты, характерный для здоровых людей, и увеличивался вклад бактерий штаммов *Tenericutes* класса Mollicutes (р. Mycoplasmatota, по классификации NCBI), соответствующего классу Bacilli (р. Bacillota, по классификации согласно номенклатуре прокариот и архей, GTDB), обладающих иммуномодулирующими свойствами и тенденцией к подавлению аутоиммунитета [41].

Предполагается, что селективными условиями для этих бактерий является Th2-содержащая среда, в которой индукторами повышения Th2, как показано на модели заболевания у крыс, являются гельминты [42]. Рассматривая роль гельминтизации в ослаблении симптомов РС, можно отметить приспособительное свойство гельминтов, связанное с их паразитическим образом жизни: для уклонения от АФК-опосредованного защитного ответа хозяина и закрепления в его теле эти паразиты используют видоспецифичные энзиматические и неэнзиматические антиоксидантные средства (тиоредоксин-глутатион-редуктазу, пероксидазу, супероксиддисмутазу, тиоредоксинпероксидазу, глутатионпероксидазу, глутатион-S-трансферазу, каталазу, пероксиредоксин, тиоредоксин) [43, 44].

При этом в отличие от млекопитающих, у гельминтов антиоксиданты секретируются не только внутрь их тела, но и в окружающую среду, т.е. в различные ткани хозяина. В этом контексте с терапевтическим эффектом гельминтов можно связать данные о защитной роли как искусственных, так и ряда природных антиоксидантов при демиелинизации [13, 14] и предположить, что антиоксидантные средства гельминтов являются частью механизма их терапевтического действия при РС. Однако исследование модуляции компонентов иммунитета показывает, что степень выраженности терапевтического эффекта гельминтоинфекции у больных РС значительно варьирует. Возможной причиной этого могут быть различия в силе Т-клеточного ответа и клеточной функциональности у пациентов [25]. Вероятно, глубже проникнуть в природу этих эффектов позволит использование в исследованиях не только самих гельминтов, но и выделенного из них действующего фактора.

Данные об ослаблении симптомов РС и более легком течении этого заболевания у людей, подвергшихся гельминтоинфекции, перекликаются с недавно опубликованными данными об ослаблении симптомов Covid-19 у людей, пораженных гельминтами *Trichinella spiralis*. Сообщалось, что предшествующая инвазия этих гельминтопаразитов у людей, подвергшихся вирусному заболеванию Covid-19, приводила к смягчению цитокинового шторма, вызванного иммунной системой заболевших и приводившего к гиперпродукции провоспалительных цитокинов первого типа, TNF- α и интерферона- γ [45], и даже предотвращению смертельного исхода. Как показало исследование, за смягчающий эффект отвечал противовоспалительный цитокин IL-9 [46]. Однако еще более выраженный эффект по сравнению с IL-9 продемонстрировали иммуномодулирующие продукты, секретируемые *T. spiralis*, состав которых пока до конца не изучен и отнесен к терапевтическим продуктам биологического происхождения. Исследование и понимание механизмов, с помощью которых *T. spiralis* и другие виды гельминтов, управляют иммунными ответами человека, является перспективной задачей на пути к разработке инновационных методов лечения воспалительных заболеваний человека.

Возможности терапии РС у возрастных пациентов

Рост числа пожилых пациентов с РС (возраст > 50 лет) во всем мире приводит к необходимости рассмотрения методов и подходов лечения, специфичных для данной группы пациентов. Так, в провинции Генуя (Италия) в 2007 г. распространенность РС в группе пожилых пациентов старше 60 лет составляла около 26%, старше 65 лет — 18% [47]. В провинции Манитоба (цен-

тральная область Канады) пик распространенности РС в зависимости от возраста на 100 000 населения постепенно смещался сторону увеличения возраста заболевших за период с 1984 по 2004 гг.: от возрастной группы 35–39 лет в 1984 г. к 40–44 годам в 1988 г., 45–49 годам в 2000 г. и 50–59 годам в 2004 г. [48]. При этом показатель распространенности РС в указанных возрастных пиках неуклонно возрастал с 80 случаев на 100 000 населения (1984 г.), до 184 (1988 г.), 416 (2000 г.) и 480 (2004 г.) случаев. О том, что пациенты с заболеванием РС в возрастной группе ≥ 50 лет не редкое явление и составляли 9,4% от всех больных РС, свидетельствуют данные, полученные в США с 1972 по 1980 гг. [49], а в 2004 г. пациенты с РС старше 65 лет составляли в США около 10% [50]. Причиной вышеуказанных тенденций являются как увеличение продолжительности жизни, так и прогресс в диагностике заболевания РС.

Выделение группы пожилых пациентов в отдельную категорию при подборе для них терапии РС обусловлено рядом изменений в организме человека при старении, которые в этой возрастной группе делают лечение неэффективным [51], хотя подобное лечение приводит к успеху в группе пациентов молодого и среднего возраста. К таким факторам относятся старение иммунной системы человека и присущая пожилым людям в целом коморбидность, а именно, приобретение комплекса заболеваний, включающих сердечно-сосудистые, аутоиммунные и онкологические заболевания, сахарный диабет II типа, прогрессирование снижения ментальных способностей, заболевания опорно-двигательного аппарата и другие возрастные заболевания [4, 7]. Ослабление иммунной системы ввиду ее старения у пожилых людей приводит к смещению преобладающих форм РС в сторону более тяжелых форм по сравнению с группами людей более молодого возраста. Как свидетельствуют медицинские наблюдения, для лиц пожилого возраста характерно преобладание прогрессирующих форм заболевания РС с тяжелым течением и симптомами, плохо поддающимися ослаблению, в отличие от группы пациентов молодого и среднего возраста, у которых преобладают ремиттирующие формы заболевания, легче поддающиеся сдерживающей терапии с возможностью остановки прогрессирования и выхода в длительные ремиссии.

Существует мнение, подтвержденное мета-анализом, что прогрессирующая форма РС является более поздней стадией заболевания [52]. К этому следует добавить позднюю выявляемость РС у пожилых пациентов, что обусловлено всеми вышеперечисленными факторами. В связи с этим у пожилых пациентов после 53 лет эффективность терапии лекарственными препаратами с выраженными иммуномодулирующими свой-

ствами снижается, а прогноз от приема таких препаратов становится неблагоприятным или необнадлежающим из-за отсутствия пользы от такого лечения. Напротив, у молодых пациентов более эффективные иммуномодулирующие препараты имеют преимущество перед менее эффективными, что согласно модели, опирающейся на метаанализ, соответствует более ранним стадиям РС у молодой возрастной группы. В то же время многочисленные данные показывают, что ранние стадии РС и раннее выявление заболевания являются решающим фактором в борьбе за сдерживание и остановку прогрессии РС, пока труднодостижимые у возрастных пациентов, что еще больше усиливает контраст в оценке перспектив терапии у молодых и пожилых групп населения [12].

Как отмечают Хуанг и соавт. [1] и Макарон и соавт. [3], схема распространенных терапевтических подходов борьбы с РС включает более 10 лекарственных средств, одобренных Европейским медицинским агентством (The European Medicines Agency, EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA). Названия части этих препаратов представлены ниже:

- наряду с вакциной фамцикловир (Famciclovir) против инфекции вируса Эпштейна-Барр, являющегося одной из главных угроз развития РС [53], это – диметил фумарат (Dimethyl fumarate, Tecfidera) и препарат моноклональных антител против В-клеток окрелизумаб (Ocrelizumab), которые снижают частоту рецидивов РС у пациентов всех возрастных групп, причем первый снижает риск прогрессии инвалидности у пациентов до 40 лет, а второй делает то же самое у пациентов всех возрастных групп с преимуществом у пациентов моложе 40 лет;

- алемтузумаб (Alemtuzumab, Lemtrada);

- пегилированный интерферон- β (Pegylated interferon- β , Plegriby);

- даклизумаб (Daclizumab) – снижающие воспаление в тканях мозга гуманизированные антитела;

- интерферон- β -1a (Interferon- β -1a, Avonex) и глатирамер ацетат (Glatiramer acetate, Copaxone) – препараты первой линии терапии для ремиттирующей формы РС, снижающие частоту, тяжесть рецидивов и замедляющие прогрессирование неврологической инвалидности;

- финголимод (Fingolimod), не оказывающий положительного действия на снижение рецидивов и риск прогрессии инвалидности у пациентов старше 40 лет;

- натализумаб (Natalizumab), значительно снижающий частоту рецидивов РС в обеих группах при определенных условиях и снижающий риск прогрессии инвалидности только у пациентов до 40 лет;

- терифлуномид (Teriflunomide), снижающий частоту ежегодных рецидивов у пациентов всех возрастных групп и риск прогрессии инвалидности только у пациентов до 38 лет;

- озанимод (Ozanimod), не снижающий рецидивов у пациентов старше 40 лет и риск прогрессии инвалидности в обеих группах;

- кладрибин (Cladribine), снижающий активность заболевания РС и риск прогрессии инвалидности у пациентов в обеих группах;

- сипонимод (Siponimod), значительно снижающий риск прогрессии инвалидности у пациентов всех возрастных групп;

- офатумумаб (Ofatumumab), значительно снижающий частоту рецидивов РС и риск прогрессии инвалидности в группах молодых и возрастных пациентов.

Видно, что из перечисленных препаратов, согласно представленным данным [1, 3], по крайней мере, пять препаратов заслуживают внимания для применения у пожилых пациентов, среди которых с подтвержденным частичным положительным эффектом – окрелизумаб, натализумаб и сипонимод, и с полным положительным эффектом – кладрибин и офатумумаб. Более подробный список фармакологических препаратов, которые могут использоваться при терапии различных форм РС, и их доступность приводится в обзоре Хаузера и Кри [2]. Возможности применения части указанных препаратов, особенно новых, для ведения пожилых больных РС требуют изучения и накопления опыта.

В связи с распространением нового взгляда на иммуннопатологию РС, а именно, признанием участия не только Т-клеточного иммунитета, но и ключевой роли В-клеток в патогенезе заболевания, рекомендуется применение новых высокоэффективных иммуномодулирующих препаратов на ранних стадиях заболевания, которые, как правило, фиксируются у молодых пациентов [2]. Одной из основных проблем терапевтической помощи больным с РС пожилого возраста является неэффективность или малая эффективность подобных лекарственных препаратов у этой группы пациентов, что согласуется с данными, показывающими, что воспаление более выражено у молодых пациентов, и поэтому благоприятный эффект мощных противовоспалительных препаратов ослабевает с возрастом [54]. В связи с этим для ведения возрастных пациентов с РС была предложена стратегия деэскалации («деэскалация» – снижение интенсивности терапии за счет уменьшения дозировки и количества лекарств), что позволило избежать полного прекращения лечения и связанной с этим угрозы прогрессирования ухудшения состояния и неизбежной инвалидизации [3, 55]. В то же время подчеркивается, что этот подход остается неизученным и требует дальнейших исследований [55]. В целом, стратегия деэскалации

для возрастных пациентов с РС могла бы включать в качестве вариантов следующие элементы терапии: переход на менее эффективные фармакологические препараты, такие как терифлуноид, и препараты на основе интерферона или глатирамера ацетата; увеличение интервала между приемами таких препаратов, как натализумаб и проведением терапии, уничтожающей В-клетки; при лимфопении и положительной серологии JCV (вирус Джона Каннингема), вследствие применения препаратов натализумаб или финголимод, может быть рекомендован переход на другие методы лечения с использованием кладрибина или В-клеточной терапии [3]. Учитывая риск инфекций и сопутствующих заболеваний у пожилых людей с РС, длительно находящихся на терапии, решение о продолжении или прекращении терапии должно рассматриваться в каждом конкретном случае индивидуально [56, 57].

Следует отметить, что одним из характерных явлений, наблюдаемых при старении организма человека, является увеличение продукции АФК митохондриями [58]. Избыточная продукция АФК является одной из значимых причин многих нейродегенеративных заболеваний и ухудшения ментальных способностей у пожилых людей [59, 60], и также играет одну из ключевых ролей в развитии патологии РС [61]. Исследования последних лет на клеточных моделях РС и моделях РС у мышей (ЭАЭ-модель) показали, что МАО SkQ1 и MitoQ, обладающие мощными антиоксидантными свойствами, приводят к ремиелинизации поврежденных патологией миелиновых оболочек [62]. Кроме того, на модели болезни Паркинсона у мышей МАО Mito-Q частично восстанавливал нарушение нейрофункций и активность митохондриальной аконитазы [63]. Более полный перечень защитных и регенерирующих свойств МАО, значимых для восстановления нейрофункций, представлен в обзоре Фетисовой и соавт. [12]. Можно предположить, что наряду со стратегией деэскалации в комплексной терапии пожилых пациентов с РС в перспективе также будет полезно применение МАО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang W.J., Chen W.W., Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp. Ther. Med.* 2017;13(6):3163–3166.
2. Hauser S.L., Cree B.A.C. Treatment of multiple sclerosis: A review. *Am. J. Med.* 2020;133(12):1380–1390.e2.
3. Macaron G., Larochelle C., Arbour N., Galmard M., Girard J.M., Prat A., Duquette P. Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Front. Neurol.* 2023;14:1197212.
4. Ostolaza A., Corroza J., Ayuso T. Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021;50:102815.

Заключение

За последние два десятилетия наметился существенный прогресс в понимании причин возникновения и подходах лечения РС. Использование достижений генетики, биохимии, молекулярной биологии и иммунологии приближают человечество к разгадке причин этого многофакторного тяжелого заболевания, которым страдают около 2,8 млн человек в мире. Перспективы применения новейших медицинских технологий с использованием стволовых клеток, таргетных технологий на основе целевых иммунопрепаратов и проникающих МАО дают пациентам шансы на достижение стойкой ремиссии и более высокого уровня в оказании медицинской помощи и, возможно, станут прологом избавления от столь тяжелого заболевания.

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 НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова и отдел биоэнергетики в том же Институте, 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.

Работа выполнена в рамках госзадания МГУ на госбюджетной основе (научные проекты №/№ 119121690043-3, 1243020800089-2, 121042600047-9). Авторы не имеют конфликта интересов в финансовой или каких-либо иных сферах деятельности. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с использованием авторами животных в качестве объектов.

5. Zhang Y., Atkinson J., Burd C.E., Graves J., Segal B.M. Biological aging in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2023;29(14):1701–1708.
6. Zeydan B., Kantarci O.H. Impact of age on multiple sclerosis disease activity and progression. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2020;20(7):24.
7. Fetisova E., Vorobjeva N., Muntyan M. Multiple sclerosis. Some features of pathology and prospects for therapy. Part 1. *Adv. Gerontol.* 2024;14(2):35–48.
8. Vorobjeva N.V., Chernyak B.V. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020;85(10):1178–1190.

9. De Bondt M., Hellings N., Opdenakker G., Struyf S. Neutrophils: underestimated players in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(12):4558.
10. 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.
11. Grebenciucova E., Pruitt A. Infections in patients receiving multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017;17(11):88.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Jiang Q., Yin J., Chen J., Ma X., Wu M., Liu G., Yao K., Tan B., Yin Y. Mitochondria-targeted antioxidants: a step towards disease treatment. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:8837893.
16. Liberman E.A., Topaly V.P., Tsofina L.M., Jasaitis A.A., Skulachev V.P. Mechanism of coupling of oxidant phosphorylation and the membrane potential of mitochondria. *Nature.* 1969;222(5198):1076–1078.
17. Korshunova G.A., Shishkina A.V., Skulachev M.V. Design, synthesis, and some aspects of the biological activity of mitochondria-targeted antioxidants. *Biochemistry (Mosc.).* 2017;82(7):760–777.
18. Fields M., Marcuzzi A., Gonelli A., Celeghini C., Maximova N., Rimondi E. Mitochondria-targeted antioxidants, an innovative class of antioxidant compounds for neurodegenerative diseases: perspectives and limitations. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3739.
19. Skulachev V.P., Antonenko Y.N., Cherepanov D.A., et al. Prevention of cardiolipin oxidation and fatty acid cycling as two antioxidant mechanisms of cationic derivatives of plastoquinone (SkQs). *Biochim. Biophys. Acta BBA-Bioenergetics.* 2010;1797(6–7):878–89.
20. 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.
21. Murphy M.P., Smith R.A.J. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007;47(1):629–656.
22. Открытое исследование I фазы по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Пластомитин® при однократном приеме возрастающих доз у здоровых добровольцев. (Ответственный исследователь Щукин И.А.) [Электронный ресурс]. Государственный реестр лекарственных средств. 2016. Дата обновления: 15.12.2024. URL: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrail/3570> (дата обращения: 15.12.2024).
23. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A., Kapinas K., Sakellari I., Kimiskidis V., Tsompanakou A. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transpl.* 1997;20(8):631–638.
24. Iacobaeus E., Kadri N., Lefsihane K., Boberg E., Gavin C., Törnqvist Andrén A., Lilja A., Brundin L., Blanc K.L. Short and long term clinical and immunologic follow up after bone marrow mesenchymal stromal cell therapy in progressive multiple sclerosis – a phase I study. *J. Clin. Med.* 2019;8(12):2102.
25. Федулов А.С., Борисов А.В., Зафранская М.М., Кривенко С.И., Марченко Л.Н., Качан Т.В., Московских Ю.В., Нижегородова Д.Б. Сравнительная оценка эффективности однократного и курсового применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза. *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(4–2):54–58.
26. Bisaga G.N., Topuzova M.P., Malko V.A., Motorin D.V., Alekseeva Yu.A., Badaev R.S., Krinitsina T.V., Alekseeva T.M. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: intermediate results of 3 years research. *Russ. Neurol. J.* 2022;27(6):22–31.
27. Pluchino S., Quattrini A., Brambilla E., Gritti A., Salani G., Dina G., Galli R., Del Carro U., Amadio S., Bergami A., Furlan R., Comi G., Vescovi A.L., Martino G. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature.* 2003;422(6933):688–694.
28. Genchi A., Brambilla E., Sangalli F., et al. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study. *Nat. Med.* 2023;29(1):75–85.
29. Uccelli A., Laroni A., Ali R., et al. Safety, tolerability, and activity of mesenchymal stem cells versus placebo in multiple sclerosis (MESEMS): a phase 2, randomised, double-blind crossover trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(11):917–929.
30. Сорокикова Т.В., Морозов А.М., Крюкова А.Н., Наумова С.А., Беляк М.А. Перспективы лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза трансплантацией стволовых клеток (обзор литературы). *Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, врач и здоровье.* 2023;13(4):154–161.
31. Cecerska-Heryć E., Pekała M., Serwin N., Gliźniewicz M., Grygorcewicz B., Michalczyk A., Heryć R., Budkowska M., Dołęgowska B. The use of stem cells as a potential treatment method for selected neurodegenerative diseases: review. *Cell Mol. Neurobiol.* 2023;43(6):2643–2673.
32. Xie C., Liu Y.Q., Guan Y.T., Zhang G.X. Induced stem cells as a novel multiple sclerosis therapy. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2016;11(4):313–320.
33. Yun W., Choi K.A., Hwang I., et al. OCT4-induced oligodendrocyte progenitor cells promote remyelination and ameliorate disease. *NPJ Regen. Med.* 2022;7(1):4.
34. Wang Y., Chang K., Liu C., Na W., Jiang Z., Xiong J. Clemastine promotes oligodendrocyte precursor cell differentiation and myelination after acute radiation injury. *J. Radiat. Res. Radiat. Proces.* 2023;39(5):48–55.
35. Caverzasi E., Papinutto N., Cordano C., Kirish G., Gundel T.J., Zhu A., Akula A.V., Boscardin W.J., Neeb H., Henry R.G., Chan J.R., Green A.J. MWF of the corpus callosum is a robust measure of remyelination: Results from the ReBUILD trial. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 2023;120(20):e2217635120.
36. Hansen C.S., Hasseldam H., Bacher I.H., Thamsborg S.M., Johansen F.F., Kringel H. *Trichuris suis*

secrete products that reduce disease severity in a multiple sclerosis model. *Acta Parasitol.* 2017;62(1):22–28.

37. Fleming J., Hernandez G., Hartman L., Maksimovic J., Nace S., Lawler B., Risa T., Cook T., Agni R., Reichelderfer M., Luzzio C., Rolak L., Field A., Fabry Z. Safety and efficacy of helminth treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the HINT 2 clinical trial. *Mult. Scler. J.* 2019;25(1):81–91.

38. Yordanova I.A., Ebner F., Schulz A.R., Steinfelder S., Rosche B., Bolze A., Paul F., Mei H.E., Hartmann S. The worm-specific immune response in multiple sclerosis patients receiving controlled *Trichuris suis* ova immunotherapy. *Life (Basel).* 2021;11(2):101.

39. Libbey J.E., Cusick M.F., Fujinami R.S. Role of pathogens in multiple sclerosis. *Int. Rev. Immunol.* 2014;33(4):266–283.

40. Tanasescu R., Tench C.R., Constantinescu C.S., Telford G., Singh S., Frakich N., Onion D., Auer D.P., Gran B., Evangelou N., Falah Y., Ranshaw C., Cantacessi C., Jenkins T.P., Pritchard D.I. Hookworm treatment for relapsing multiple sclerosis: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1089–1098.

41. Jenkins T.P., Pritchard D.I., Tanasescu R., Telford G., Papaikovou M., Scotti R., Cortés A., Constantinescu C.S., Cantacessi C. Experimental infection with the hookworm, *Necator americanus*, is associated with stable gut microbial diversity in human volunteers with relapsing multiple sclerosis. *BMC Biol.* 2021;19(1):74.

42. Wegener Parfrey L., Jirků M., Šíma R., Jalovecka M., Sak B., Grigore K., Jirků Pomajbíková K. A benign helminth alters the host immune system and the gut microbiota in a rat model system. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182205.

43. Calvani N.E.D., De Marco Verissimo C., Jewhurst H.L., Cwiklinski K., Flaus A., Dalton J.P. Two distinct superoxide dismutases (SOD) secreted by the helminth parasite *Fasciola hepatica* play roles in defence against metabolic and host immune cell-derived reactive oxygen species (ROS) during growth and development. *Antioxidants.* 2022;11(10):1968.

44. Otero L., Bonilla M., Protasio A.V., Fernández C., Gladyshev V.N., Salinas G. Thioredoxin and glutathione systems differ in parasitic and free-living platyhelminths. *BMC Genomics.* 2010;11:237.

45. Xiang C., Zhong G., Wang H. IL-9 plays a critical role in helminth-induced protection against COVID-19-related cytokine storms. *mBio.* 2024;15(7):e0122924.

46. Cao Z., Wang J., Liu X., Liu Y., Li F., Liu M., Chiu S., Jin X. Helminth alleviates COVID-19-related cytokine storm in an IL-9-dependent way. *mBio.* 2024;15(6):e00905–24.

47. Solaro C., Ponzio M., Moran E., Tanganelli P., Pizio R., Ribizzi G., Venturi S., Mancardi G.L., Battaglia M.A. The changing face of multiple sclerosis: Prevalence and incidence in an aging population. *Mult. Scler.* 2015;21(10):1244–1250.

48. 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.

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

50. Minden S.L., Frankel D., Hadden L.S., Srinath K.P., Perloff J.N. Disability in elderly people with

multiple sclerosis: An analysis of baseline data from the Soniya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *NeuroRehabilitation.* 2004;19(1):55–67.

51. Zinganell A., Göbel G., Berek K., Hofer B., Asenbaum-Nan S., Barang M., Böck K., Bsteh C., Bsteh G., Eger S., Eggers C., Fertl E., Joldic D., Khalil M., Langenscheidt D. et al. Multiple sclerosis in the elderly: a retrospective cohort study. *J. Neurol.* 2024;271(2):674–687.

52. Weideman A.M., Tapia-Maltos M.A., Johnson K., Greenwood M., Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front. Neurol.* 2017;8:577.

53. 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.

54. Matell H., Lycke J., Svenningsson A., Holmén C., Khademi M., Hillert J., Olsson T., Piehl F. Age-dependent effects on the treatment response of natalizumab in MS patients. *Mult. Scler.* 2015;21(1):48–56.

55. Gelibter S., Saraceno L., Pirro F., Susani E.L., Protti A. As time goes by: Treatment challenges in elderly people with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2024;391:578368.

56. Muñoz J.S., Santiago A.D., Escudero J.C., Merino J.A.G. Case report: Primary cytomegalovirus infection in a patient with late onset multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Front. Neurol.* 2024;15:1363876.

57. Oudr N. Multiple sclerosis in elderly patients: When we can stopped treatment? *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2023;80:105181.

58. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N., et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenergetics.* 2009;1787(5):437–461.

59. Zielonka J., Joseph J., Sikora A., Hardy M., Ouari O., Vasquez-Vivar J., Cheng G., Lopez M., Kalyanaram B. Mitochondria-targeted triphenylphosphonium-based compounds: syntheses, mechanisms of action, and therapeutic and diagnostic applications. *Chem. Rev.* 2017;117(15):10043–10120.

60. Lin M.M., Liu N., Qin Z.H., Wang Y. Mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns amplify neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol. Sin.* 2022;43(10):2439–2447.

61. 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.

62. Sutter P.A., McKenna M.G., Imitola J., Pijewski R.S., Crocker S.J. Therapeutic opportunities for targeting cellular senescence in progressive multiple sclerosis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022;63:102184.

63. Ghosh A., Chandran K., Kalivendi S.V., Joseph J., Antholine W.E., Hillard C.J., Kanthasamy A., Kanthasamy A., Kalyanaram B. Neuroprotection by a mitochondria-targeted drug in a Parkinson's Disease model. *Free Radical Biol. Med.* 2010;49:1674–1684.

Поступила в редакцию 13.01.2024

После доработки 22.11.2024

Принята в печать 11.12.2024

REVIEW

Multiple sclerosis. Some features of pathology and prospects for therapy. Part 2

E.K. Fetisova¹ , N.V. Vorobjeva² , 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 one of the most common neurological diseases and the number of affected people is constantly growing worldwide. Untreated MS leads to disability of the most capable part of the young population, and in recent years it has been diagnosed increasingly in elderly patients as well. The second part of our review is devoted to the prospects of MS therapies currently under development. Mitochondria and the use of mitochondria-targeted antioxidants, neutrophils, as well as immune cells affected by pathology and other differentiated cells, which can be reprogrammed and replaced by healthy cells using stem cells, are considered as targets in MS treatment. Helminth therapy, accompanied by a shift in the composition of the microbiota of MS patients and the release of antioxidants in the tissues of the examined humans and model animals, may lead to immunomodulation and reduction of oxidative stress, providing significant attenuation of the disease. Approaches to the treatment of elderly MS patients are discussed.

Keywords: *multiple sclerosis, oxidative stress, reactive oxygen species, neutrophils, mitochondria-targeted antioxidants, stem cells, helminth therapy, aging*

Funding: This research was performed under the state assignment of Moscow State University, project numbers 119121690043-3, 1243020800089-2, 121042600047-9.

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 имени М.В. Ломоносова. 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 им. М.В. Ломоносова. 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 имени М.В. Ломоносова. Тел.: 8-495-939-53-60; e-mail: muntyan@genebee.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2332-5644>