



## Рассеянный склероз под контролем: широкий выбор терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Инновационные методы лечения

*Несмотря на широкое внедрение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, лечение заболевания остается одной из наиболее сложных задач современной неврологии. Своевременно назначенная терапия с использованием эффективных препаратов иммуномодулирующего действия, в частности глатирамера ацетата и интерферона бета, позволяет уменьшить частоту и тяжесть обострений, замедлить прогрессирование рассеянного склероза.*



Д.м.н. Е.В. Попова

**К**ак отметила заведующая межклубным отделением рассеянного склероза Городской клинической больницы № 24 (Москва), ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Екатерина Валериевна ПОПОВА, выбирая тактику лечения пациента с рассеянным склерозом, следует учитывать ряд факторов, таких как уровень клинической активности, риск прогрессирования заболевания, а также индивидуальные характеристики пациента, в том числе соматический анамнез. У пациентов с рассеянным склерозом часто встречаются комор-

### **Рассеянный склероз и коморбидные патологии: оценка рисков. Выбор препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, первой линии с учетом соматических состояний**

бидные состояния, например депрессия, тревожные расстройства, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Результаты исследований указывают на прямую корреляцию между коморбидными заболеваниями, количеством обострений, очагов, обнаруженных при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), и прогрессированием инвалидизации больных рассеянным склерозом.

В момент постановки диагноза рассеянного склероза преобладающим коморбидным состоянием в большинстве случаев являются депрессивные расстройства<sup>1</sup>.

У пациентов с рассеянным склерозом встречаются аутоиммунные коморбидные состояния, такие как эндокринные заболевания, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, псориаз, бронхиальная астма, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Крона. Выявление сопутствующих аутоиммунных патологий обуславливает необходимость особого подхода к терапии – с учетом ин-

дивидуальных особенностей конкретного пациента и получаемого им лечения. Так, пациенту с рассеянным склерозом и сахарным диабетом, получающему инъекционные препараты, во избежание повышения риска развития нежелательных явлений не следует назначать дополнительную инъекционную терапию. При наличии сахарного диабета нежелательным считается назначение иммуносупрессивных препаратов, поскольку высок риск инфекционных осложнений.

Концепция современной терапии рассеянного склероза предусматривает:

- ✓ применение двух групп препаратов – для постоянного (длительного) приема и для индукции;
- ✓ раннее начало терапии и постоянный мониторинг;
- ✓ учет многих факторов, кроме активности заболевания, в частности коморбидности.

В настоящее время в неврологической практике широко используются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

<sup>1</sup> Marrie R.A. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care // Nat. Rev. Neurol. 2017. Vol. 13. № 6. P. 375–382.



NB

(ПИТРС). У пациентов с впервые диагностированным ремиттирующим рассеянным склерозом выбор препарата зависит от тяжести течения и наличия сопутствующих заболеваний. Высокодозный интерферон (ИФН) бета применяется, если рассеянный склероз характеризуется активным началом с повторными обострениями и короткими ремиссиями, имеется отчетливая остаточная неврологическая симптоматика после обострений, а в патологический процесс вовлечен ствол головного мозга или спинной мозг. Кроме того, высокодозный ИФН-бета показан пациентам, у которых, по результатам МРТ, выявлено несколько активных очагов.

Данные препараты могут быть рекомендованы пациентам с относительно выраженным неврологическим дефицитом в дебюте заболевания, имеющим тенденцию к высокой активности, по данным МРТ.

Глатирамера ацетат (ГА) становится препаратом выбора при наличии у пациента в анамнезе коморбидных состояний, таких как патология щитовидной железы, эпилептические припадки, депрессия. ГА также рекомендован при поздней диагностике рассеянного склероза, наличии спастического мышечного тонуса, как правило при нижнем парапарезе, лабораторных признаках недостаточности функции печени. На фоне применения препаратов высокодозного ИФН-бета существует риск ухудшения или возобновления данных патологических состояний у пациентов с рассеянным склерозом<sup>2</sup>.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлен отечественный препарат ГА Тимексон® (BIOCAD), который по своему составу и дозам идентичен оригинальному препарату Копаксон®-Тева.

В международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность и безопасность препаратов Тимексон® и Копаксон®-Тева при ремиттирующем рассеянном склерозе. Полученные данные подтвердили терапевтическую эквивалентность препарата Тимексон® оригинальному препарату. Так, согласно анализу эффективности после 48 недель терапии, различия между группами Тимексона и Копаксона-Тева по частоте обострений заболевания отсутствовали.

Результаты, полученные в течение двухлетнего наблюдения, продемонстрировали не меньшую эффективность препарата ГА Тимексон® по сравнению с оригинальным препаратом, а также сравнимую переносимость и безопасность препаратов. Исследователи сделали вывод об эффективности и благоприятном профиле безопасности препарата Тимексон®<sup>3</sup>.

Таким образом, при умеренной активности рассеянного склероза и наличии коморбидных состояний назначение препарата ГА, в частности отечественного препарата Тимексон®, в первой линии считается оптимальным.

Как уже отмечалось, для лечения пациентов с рассеянным склерозом в неврологической практике широко применяют препараты ИФН-бета. С целью повышения доступности лечения отечественной фармацевтической компанией был разработан препарат рекомбинантного человеческого ИФН-бета-1а Тебериф® (BIOCAD), представляющий собой биоаналог оригинального препарата Ребиф®. Основанием для регистрации препарата Тебериф® послужили результаты международного многоцентрового плацебоконтро-

### Рекомендованные дозы глатирамера ацетата при ремиттирующем рассеянном склерозе

Глатирамера ацетат (ГА) рекомендован при ремиттирующем рассеянном склерозе в дозе 20 или 40 мг/мл<sup>1</sup>.

При анализе результатов клинических исследований<sup>2-4</sup> установлено, что пациенты, получающие терапию ГА в дозе 40 мг/мл, значимо более удовлетворены лечением, чем пациенты, принимающие ГА в дозе 20 мг/мл. Кроме того, пациенты, которые получают ГА 40 мг/мл, считают лечение более удобным и демонстрируют более высокую приверженность терапии.

Местные реакции и немедленные постинъекционные реакции при введении ГА в дозе 40 мг/мл три раза в неделю наблюдаются реже, чем при ежедневных инъекциях ГА в дозе 20 мг/мл.

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru/

<sup>2</sup> КИ III фазы The GLACIER, NCT01874145, КИ IV фазы CONFIDENCE, NCT02499900, КИ IV фазы CONFIDENCE (extension), NCT02499900. Database of clinical studies conducted around the world // clinicaltrials.gov/

<sup>3</sup> Cutter G., Veneziano A., Grinspan A. et al. Higher satisfaction and adherence with glatiramer acetate 40 mg/mL TIW vs 20 mg/mL QD in RRMS // Mult. Scler. Relat. Disord. 2019. Vol. 33. P. 13–21.

<sup>4</sup> Cutter G., Veneziano A., Grinspan A. et al. Satisfaction and adherence with glatiramer acetate 40 mg/mL TIW in RRMS after 12 months, and the effect of switching from 20 mg/mL QD // Mult. Scler. Relat. Disord. 2020. Vol. 40. ID 101957.

лируемого рандомизированного исследования. В рамках исследования оценивали эффективность и безопасность препаратов Тебериф® и Ребиф® при ремиттирующем рассеянном склерозе, проводили анализ переносимости и безопасности переключения с терапии оригинальным препаратом на биоаналог Тебериф® и динамики основных показателей эффективности. В исследование были включены 163 пациента

<sup>2</sup> Бойко А.Н. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза // Медицинский совет. 2015. № 5. С. 78–79.

<sup>3</sup> Бойко А.Н., Лац Н.Ю., Шаранова С.Н. и др. Сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов глатирамера ацетата 20 мг у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 10–12. С. 61–67.



## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

с диагнозом «рассеянный склероз», установленным по критериям МакДоналда 2010 г., с ремиттирующим течением заболевания, длительностью не менее 12 месяцев, не имевших ранее опыта применения ПИТРС. Пациенты были рандомизированы в три группы: препарата Тебериф®, препарата Ребиф® и плацебо (с последующим переходом на открытое применение препарата Тебериф®)<sup>4</sup>. Результаты исследования, а также оценка динамики показателей МРТ на 52-й неделе терапии показали отсутствие статистически значимой разницы в эффективности исследуемого препарата Тебериф® и препарата сравнения Ребиф®. Кроме того, достоверных различий между группами Тебериф® и Ребиф® и отрицательной динамики по расширенной

шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) в обеих группах не выявлено, что говорит о стабильном неврологическом статусе пациентов и дополнительно подтверждает терапевтическую эквивалентность и эффективность препаратов. Интересные данные получены во второй части исследования, в которой оценивали переносимость и безопасность переключения с терапии оригинальным препаратом на биоаналог Тебериф®. Все пациенты групп исследуемого препарата и препарата сравнения были переведены на открытое применение препарата Тебериф®. Достоверной разницы между результатами МРТ в группе пациентов, получавших терапию препаратом Тебериф® в течение двух лет, и пациентами, переведенными

на биоаналог после 52-й недели исследования, не зафиксировано. Отсутствие отрицательной динамики свидетельствует о стабильном неврологическом статусе пациентов и снижении риска нарастания инвалидизации. Итак, полученные данные продемонстрировали стабильную эффективность терапии у пациентов с рассеянным склерозом после перевода с препарата Ребиф® на Тебериф®. В заключение Е.В. Попова подчеркнула, что тактика ведения пациентов с рассеянным склерозом умеренной активности предполагает прежде всего индивидуальный подход с учетом характера течения заболевания, выраженности неврологической симптоматики, наличия сопутствующих заболеваний.



Профессор, д.м.н.  
А.Н. Бойко

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, директор Института клинической неврологии, руководитель отдела нейроиммунологии Федерального центра мозга и нейротехнологий, директор Московского центра рассеянного склероза, президент Российского комитета исследователей рассеянного склероза (RUCTRIMS),

### Результаты, сообщаемые пациентом, в ежедневной практике врача

д.м.н., заслуженный деятель науки РФ Алексей Николаевич БОЙКО рассказал об использовании разновидности оценки клинического исхода – результатах лечения, сообщаемых пациентами (patient-reported outcomes, PRO), в неврологической практике. Он отметил, что результаты, сообщаемые пациентом, служат важным источником информации о состоянии больного на фоне лечения, его качестве жизни и удовлетворенности лечением и, как следствие, эффективности и безопасности терапии.

Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) шкалы PRO признаны обязательными при проведении клинических иссле-

ований для оценки результатов лечения. Нужно учитывать, что результаты оценки лечения по шкалам PRO пациентов могут не совпадать с оценкой врачей. На мнение пациента влияет ряд факторов, таких как особенности образования, социального статуса, субъективность в отношении отдельных симптомов, разность приоритетов, психологическое состояние и когнитивные нарушения. Профессор А.Н. Бойко продемонстрировал точки зрения врача и пациента на наглядном примере оценки побочных явлений радиотерапии при раке кишечника. На всех сроках после радиотерапии пациенты в отличие от врачей более высоко оценивали тяжесть диспепсии и недооценивали риск инфекций<sup>5</sup>. Показатели PRO также имеют ключевое значение для успеха

<sup>4</sup> Бойко А.Н., Босенко Л.П., Васильевский В.В. и др. Сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов интерферона бета-1а для подкожного введения у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом: результаты первого года наблюдения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 2–2. С. 107–113.

<sup>5</sup> Flores L.T., Bennett A.V., Law E.B. et al. Patient-reported outcomes vs. clinician symptom reporting during chemoradiation for rectal cancer // Gastrointest. Cancer Res. 2012. Vol. 5. № 4. P. 119–124.



## Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

Результаты, сообщаемые пациентом, – важный источник информации о состоянии больного на фоне лечения, его качестве жизни и удовлетворенности лечением и, как следствие, эффективности и безопасности терапии. Европейским агентством по лекарственным средствам и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов шкалы PRO признаны обязательными при проведении клинических исследований для оценки результатов лечения

применяемых методов терапии. В исследовании сравнивали показатели уровня качества жизни пациентов с рассеянным склерозом, измеряемого по специфической шкале опросника MusiQoL, до лечения, спустя шесть и 12 месяцев на фоне терапии первой линии ПИТРС ИФН-бета-1а и ГА. Установлено, что при использовании ИФН-бета-1а уже после шести месяцев применения улучшаются психические составляющие и отношение к системе здравоохранения в связи со снижением частоты обострений. Отсутствие динамики других показателей свидетельствует о проблеме с переносимостью курса терапии. В свою очередь на фоне ГА улучшение многих показателей оценки качества жизни зафиксировано только к 12 месяцам лечения.

Динамика показателей оценки качества жизни зависит от пола пациента. Так, более позитивное восприятие курса терапии отмечается у женщин, вероятно из-за более высокой приверженности длительному лечению, лучшей переносимости инъекций и особенностей психологического реагирования на изменения физического состояния<sup>6</sup>.

Неэффективность ПИТРС в первой линии терапии у больных с одинаковой тяжестью и длительностью рассеянного склероза обусловлена ухудшением показателей дневной активности и отношения к системе здравоохранения. При этом менее заметно улучшение общего индекса качества жизни на фоне лечения.

При сравнении динамики показателей неспецифического опросника SF-36 у больных рассеянным склерозом, принимавших финголимод в таблетках или инъекционные ПИТРС в первой линии, увеличение многих показателей качества жизни отмечалось в большей степени во время приема финголимода. Снижение показателей телесной боли при использовании финголимода связано с отсутствием локальных побочных реакций.

Результаты анализа динамики показателей опросников SF-36 и MusiQoL до и после лечения у больных рассеянным склерозом, принимавших ПИТРС во второй линии (натализумаб внутривенно или финголимод в таблетках), показали, что на фоне натализумаба существенно повышаются прежде всего показатели физического

состояния. В то же время прием таблетированного финголимода влияет на психическую составляющую, а при хорошем клиническом эффекте приводит к более равномерному повышению показателей качества жизни.

В рамках другого исследования были проанализированы показатели качества жизни 32 больных рассеянным склерозом на фоне терапии окрелизумабом в зависимости от течения заболевания<sup>7</sup> (как известно, показаниями к применению окрелизумаба являются первично прогрессирующий, высокоактивный рассеянный склероз и вторично прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями). Зарегистрировано достоверное улучшение основных показателей качества жизни через 12 месяцев применения окрелизумаба. При этом позитивная динамика показателей, характеризующих психическое состояние и ролевые функции, общее благополучие и жизнеспособность, наблюдалась уже через шесть месяцев, то есть на ранних сроках терапии, тогда как повышение показателей клинического состояния и физического функционирования – только к 12-му месяцу.

Данные литературы свидетельствуют, что показатели удовлетворенности лечением зависят от демографических факторов. Молодой возраст и мужской пол ассоциируются с более высокими уровнями удовлетворенности лечением<sup>8</sup>.

По словам профессора А.Н. Бойко, отношение к оценке качества жизни у молодых и пожилых пациентов с рассеянным склерозом различно. Физические показате-

<sup>6</sup> Бойко О.В., Татаринова М.Ю., Попова Е.В. и др. Улучшение показателей качества жизни больных рассеянным склерозом за 15-летний период // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 8–2. С. 23–28.

<sup>7</sup> Бойко О.В., Хорошилова И.И., Петров С.В. и др. Изменения качества жизни пациентов с рассеянным склерозом на фоне курса лечения окрелизумабом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 10. Вып. 2. С. 120–127.

<sup>8</sup> Athay M.M., Kelley S.D., Dew-Reeves S.E. Brief Multidimensional Students' Life Satisfaction Scale-PTPB Version (BMSLSS-PTPB): psychometric properties and relationship with mental health symptom severity over time // Adm. Policy Ment. Health. 2012. Vol. 39. № 1–2. P. 30–40.





## 4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

тели качества жизни и удовлетворенности лечением напрямую зависят от социальных факторов, таких как семейное положение и наличие работы. Многие пожилые люди с рассеянным склерозом имеют проблемы с социальной поддержкой, ограничением социальных контактов, адаптацией, что часто становится причиной депрессии. Кроме того, у пациентов старшего возраста распространены коморбидные заболевания и когнитивные нарушения, которые существенно снижают их качество жизни и удовлетворенность лечением<sup>9</sup>. Нельзя забывать и об особенностях личности, которые также отражаются на оценке результатов

лечения. Темперамент пациентов с рассеянным склерозом существенно влияет на результаты исследования качества жизни. Так, интроверсия и неврозы ассоциируются с низкими показателями PRO, невротические пациенты больше беспокоятся о будущем, чаще подвержены депрессии и тревоге, склонны к конфликтам<sup>10</sup>.

Реакция на хронические нарушения неврологических функций – наиболее частая причина тревожно-депрессивных состояний при рассеянном склерозе. Депрессия может быть симптомом очагового поражения определенных областей мозга. У пациентов с рассеянным склерозом и депрессией при

проведении МРТ часто выявляются очаги в височных, теменных и лобных долях правого полушария и мозжечка. Общий объем очагов у них больше, чем у больных без депрессии.

Подводя итог, профессор А.Н. Бойко отметил необходимость применения показателей оценки результатов, сообщаемых пациентами (PRO) с рассеянным склерозом, как в клинических исследованиях эффективности и безопасности терапии, так и в повседневной неврологической практике. Использование опросников позволяет определить эффективность лечения с точки зрения пациента, выбрать наиболее безопасные методы терапии.



К.м.н.  
М.В. Мельников

Ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии ФМБА России, старший научный сотрудник отдела нейробиологии Федерального центра мозга и нейротехнологий, к.м.н. Михаил Валерьевич МЕЛЬНИКОВ акцентировал внимание коллег на механизмах действия ГА.

### Влияние глатирамера ацетата на индуцируемый дендритными клетками Th17-иммунный ответ при рассеянном склерозе. Применимость результатов в клинической практике

Глатирамера ацетат – ацетатная соль стандартизированной смеси синтетических полипептидов, содержащих четыре природные аминокислоты: глутамин, лизин, аланин и тирозин. В ГА длина полипептидов, равно как и последовательность аминокислот, непостоянна и варьируется от одного пептида к другому. Иными словами, ГА не является единой молекулой, благодаря уникальным особенностям строения.

Точные механизмы действия ГА при рассеянном склерозе до конца не изучены, несмотря на доказанную эффективность препарата в клинической неврологической практике. На сегодняшний день выделяют несколько механизмов, которые подразумеваются как доминирующие:

- конкурентное связывание с Т-клеточными рецепторами основно-

го белка миелина/главного комплекса гистосовместимости;

- индукция и активация ГА-специфических Т-лимфоцитов;
- нейропротективный и противовоспалительный эффекты<sup>11</sup>.

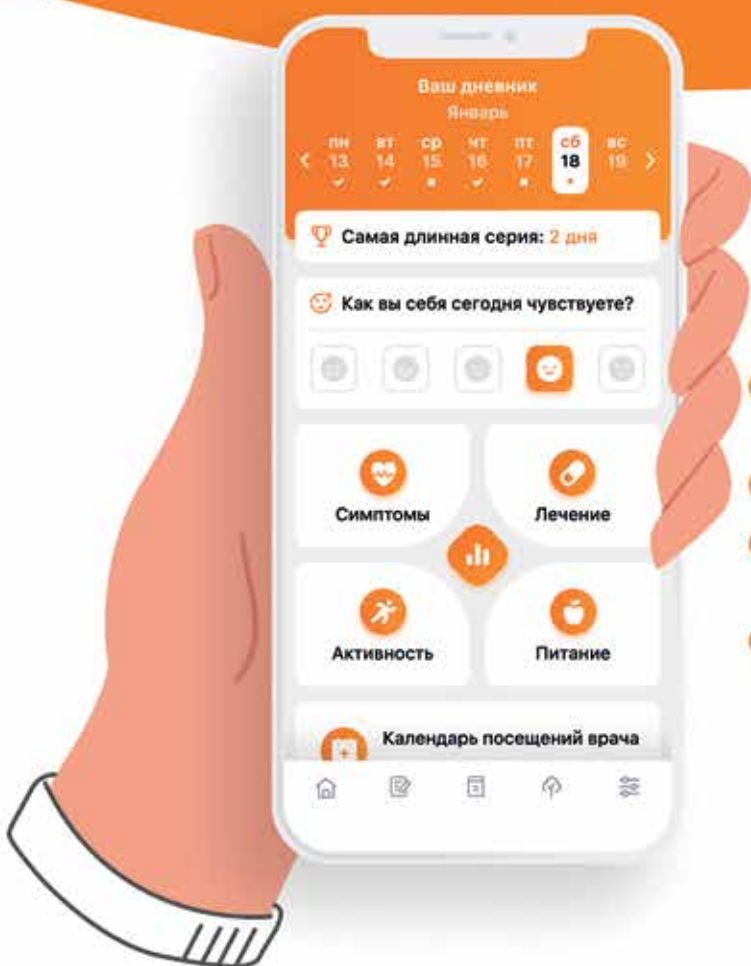
Большую роль в патогенезе рассеянного склероза играют Th17-лимфоциты. Действительно, Th17-иммунный ответ носит выраженный аутоагрессивный характер, что обуславливает его критическую роль при развитии ряда аутоиммунных заболеваний, в частности рассеянного склероза и псориаза. Известно, что Th17-лимфоциты вызывают повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повышая его проницаемость, экспрессируют рецепторы, позволяющие им проникать через ГЭБ легче, чем другим Т-лимфоцитам, а также индуцируют активацию иных вос-

<sup>9</sup> Ploughman M., Austin M.W., Murdoch M. et al. Factors influencing healthy aging with multiple sclerosis: a qualitative study // Disabil. Rehabil. 2012. Vol. 34. № 1. P. 26–33.

<sup>10</sup> Zarbo I.R., Minacapelli E., Falautano M. et al. Personality traits predict perceived health-related quality of life in persons with multiple sclerosis // Mult. Scler. 2016. Vol. 22. № 4. P. 551–558.

<sup>11</sup> Racke M.K., Lovett-Racke A.E., Karandikar N.J. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis // Neurology. 2010. Vol. 74. Suppl. 1. P. S25–S30.

# ВЕТАЛИФЕ – СЕРВИСНАЯ ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ЧЛЕНОВ ИХ СЕМЕЙ



## МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ВЕТАЛИФЕ

- ✓ Контролируйте самочувствие, физическую активность и питание
- ✓ Отслеживайте возникновение симптомов
- ✓ Читайте научные статьи и новости из области РС
- ✓ Общайтесь с единомышленниками

**Возьмите рассеянный склероз под контроль!**



Наведите включенную камеру мобильного телефона на QR-код, чтобы скачать приложение



Интернет-портал  
[betalife.ru](http://betalife.ru)  
[vk.com/betaliferu](https://vk.com/betaliferu)



Цикл брошюр  
«Библиотека РС»  
Доступны на [betalife.ru](http://betalife.ru)



Круглосуточная  
горячая линия  
8 (800) 200 08 16

**ВООСAD** Программа ВЕТАЛИФЕ создана при поддержке ВООСAD  198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 34-А

Обращение в сервисную программу поддержки пациентов и членов их семей ВЕТАЛИФЕ не может заменить очную консультацию лечащего врача. В рамках сервисной программы поддержки пациентов не предоставляются медицинские консультации и не оказываются медицинские услуги. На правах рекламы.



палительных клеток в центральной нервной системе<sup>12</sup>. Кроме того, потенциально Th17-лимфоциты могут повреждать миелин и аксоны<sup>13, 14</sup>. При этом Th17-иммунный ответ зависит не только от самих Т-хелперов 17-го типа. Ключевое значение в его индукции играют антиген-презентирующие клетки. При активации наивные CD4+ Т-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в различные субпопуляции, приобретающие хелперные или регуляторные функции. Путь дифференцирования главным образом регулируется цитокиновым окружением, а также активностью факторов транскрипции.

В научной литературе недостаточно освещены вопросы влияния ГА на функцию Th17-клеток у больных рассеянным склерозом. Докладчик представил данные исследования влияния ГА на Th17-клетки, а также индуцированный дендритными клетками Th17-иммунный ответ у больных рассеянным склерозом<sup>15</sup>. В исследовании изучали и сопоставляли влияние различных концентраций воспроизведенного и оригинального ГА (Тимексон® и Копаксон® соответственно) на продукцию цитокинов интерлейкина (ИЛ) 17 и ИФН-гамма стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови (МНКПК), продукцию ИЛ-17, ИФН-гамма и ИЛ-10 стимулированными CD4+ Т-клетками, а также на экспрессию генов цитокинов ИЛ-17 в стимулированных CD4+ Т-клетках больных рассеянным склерозом и здоровых доноров. Кроме того, оценивали влияние ГА на продукцию дендритными клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров Th17-

Результаты исследования продемонстрировали, что воспроизведенный и оригинальный ГА (Тимексон® и Копаксон® соответственно) способен подавлять функции Th17-клеток, оказывая прямое ингибирующее дозозависимое воздействие на продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма как МНКПК, так и CD4+ Т-клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров *in vitro*

дифференцировочных цитокинов. В рамках исследования изучали прямое влияние воспроизведенного ГА (Тимексон®) на способность дендритных клеток индуцировать продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма аутологичными CD4+ Т-клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров.

В исследование были включены 25 пациентов в возрасте 20–35 лет с ремиттирующим рассеянным склерозом, которые находились в стадии клинической ремиссии. Пациенты получали ГА не менее шести месяцев. На момент включения все больные свыше шести месяцев не применяли глюкокортикостероидов. Контрольную группу составили 25 условно здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с больными рассеянным склерозом.

Результаты исследования продемонстрировали, что воспроизведенный и оригинальный ГА (Тимексон® и Копаксон® соответственно) способен подавлять функции Th17-клеток, оказывая прямое ингибирующее дозозависимое воздействие на продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма как МНКПК, так и CD4+ Т-клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров *in vitro*.

Как отметил М.В. Мельников, полученные данные находят отражение в работах других исследователей. Показано, что определение уровня продукции ИЛ-17 МНКПК, а также ИФН-гамма в сыворотке крови может иметь прогностическую ценность в отношении ответа на терапию ГА<sup>16</sup>. Влияние воспроизведенного (Тимексон®) и оригинального (Копаксон®) препарата ГА на продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма сопоставимо. Оригинальный и воспроизведенный ГА характеризуются сопоставимой способностью модулировать выработку провоспалительных цитокинов.

Препарат Тимексон® подавляет развитие Th17-клеток за счет ингибирования цитокинов ИЛ-1-бета и ИЛ-6 стимулированными дендритными клетками больных рассеянным склерозом и здоровых доноров *in vitro*. Кроме того, воспроизведенный ГА Тимексон® подавляет индуцируемую дендритными клетками продукцию ИЛ-17 и ИФН-гамма CD4+ Т-клетками. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что ГА оказывает противовоспалительный эффект на разных этапах иммунопатогенеза рассеянного склероза. \*

<sup>12</sup> Dos Passos G.R., Sato D.K., Becker J., Fujihara K. Th17 cells pathways in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: pathophysiological and therapeutic implications // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol. 2016. ID 5314541.

<sup>13</sup> Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis // *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15. № 9. P. 545–558.

<sup>14</sup> Wu G.F., Alvarez E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis // *Neurol. Clin.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 257–278.

<sup>15</sup> Melnikov M., Sharanova S., Sviridova A. et al. The influence of glatiramer acetate on Th17-immune response in multiple sclerosis // *PLoS One.* 2020. Vol. 15. № 10. P. e0240305.

<sup>16</sup> Valenzuela R.M., Kaufman M., Balashov K.E. et al. Predictive cytokine biomarkers of clinical response to glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2016. Vol. 300. P. 59–65.