

## Теоретические и клинические исследования в нейроиммунологии\*

СТОЛЯРОВ И.Д., ПЕТРОВ А.М., ИВАШКОВА Е.В., ВОТИНЦЕВА М.В., НИКИФОРОВА И.Г.

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

Нейроиммунология — теоретическая и прикладная клиническая дисциплина, которая образовалась на стыке нейронаук и иммунологии, прошла путь развития от понимания механизмов взаимодействия основных регулирующих систем организма до создания новых способов регулирования физиологических и патологических процессов. Нервная и иммунная системы обеспечивают восприятие внешних и внутренних сигналов, обрабатывают информацию с последующим формированием ответа, используя для этого идентичные медиаторы — цитокины. На этапе становления иммунофизиологии как научной дисциплины (1960—1990 гг.) создана концепция многоуровневой иерархической организации системы регуляции функций иммунной системы [1—3]. В результате установлены влияния структур ЦНС на активность механизмов иммунологического надзора и величину иммунного ответа. Показана зависимость иммунного ответа от состояния гипоталамических и взаимосвязанных с ним структур мозга. Определены афферентные и эфферентные нейрогуморальные пути передачи регуляторных влияний ЦНС на состояние иммунной системы [4]. Активное развитие иммунологии и неврологической практика создали предпосылки к представлению о взаимном регулировании-взаимодействии нервной и иммунной систем [5—7], о значительной роли иммунной системы в регуляции большинства физиологических функций [8]. Очередным и логически необходимым шагом на пути изучения иммунофизиологии явилось исследование функций мозга в ходе реализации реакций на антигены. Анализ перестроек, возникающих в мозге после введения антигена при применении электрофизиологических [9, 10] и нейрохимических методов [11, 12], позволил установить пространственно-временной паттерн изменений электрической активности определенных структур мозга в ходе реализации реакции на антиген, показать, что в естественных условиях мозг может включаться в процесс в первые 10—30 минут после иммунизации и происходит динамическое взаимодействие между нервной и иммунной системами [9, 10, 13, 14]. Высказываемые представления о роли иммунологических механизмов в развитии нейропатологических процессов [15], значительный прогресс в установлении конкретных иммунологических звеньев в патогенезе большого количества неврологических заболеваний — рассеянного склероза, инсульта и других сосудистых поражений, эпилепсии, миастении, полинейропа-

тии, бокового амиотрофического склероза, черепно-мозговой травмы, опухолевых поражений, их систематизация в рамках частной нейроиммунопатологии [7] заложили фундамент для активного развития клинического этапа нейроиммунологии. Одним из центральных вопросов нейроиммунологии был и остается вопрос о степени специфичности изменений ЦНС, которые вызваны введением иммунотропных препаратов в клинику и эксперименте как развитию иммунопатологического процесса и создание на этой базе максимально локальных — точечных способов иммунологического воздействия для диагностики и терапии. Своеобразное направление исследований условнорефлекторного воспроизведения эффекта подавления функций иммунной системы было продемонстрировано при применении иммуносупрессора циклофосфида в качестве безусловного сигнала, что позволило условнорефлекторно воспроизвести действие препарата на примере гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета и воздействовать на течение иммунопатологического процесса. Автор изобрел модель, в которой условнорефлекторно воспроизводится фармакологический эффект циклофосфида, в результате подавляется функция иммунной системы [16, 17]. Большое количество работ посвящено проблеме стрессиндуцированных изменений функций иммунной системы [18]; отмечается, что важным каналом нейроиммунных взаимодействий являются глюкокортикоидные гормоны — неотъемлемый компонент стрессорной реакции [19, 20]. Стрессорные воздействия могут оказывать при длительном и интенсивном стрессе иммуносупрессирующее влияние, при адаптивных формах стресса — напротив, обладать иммуностимулирующим эффектом [21, 22]. Одним из механизмов развития стрессобусловленной иммуносупрессии считается вызванное стрессом изменение чувствительности иммунокомпетентных клеток к модулирующему воздействию провоспалительного цитокина ИЛ-1 [21]. Исследование механизмов иммуносупрессии в эксперименте подготовили условия для создания доминирующей в настоящее время группы иммуносупрессорных препаратов для лечения нейроиммунологических заболеваний.

Сохранением иммунофизиологии и развитием нейроиммунологии как научного направления в России в сложную пору его становления история во многом обязана академику Н.П.Бехтеревой, которая поддерживала и отстаивала эти дисциплины как перспективные направле-

\* Авторы выражают глубокую благодарность за возможность использовать для написания статьи данные сотрудникам лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН (заведующий лабораторией С.В. Медведев, заместитель заведующего Г.В. Катаева, старший научный сотрудник З.А. Александрия), нейроиммунологии (научный сотрудник А.Г. Ильвес, младший научный сотрудник К.К. Минеев, аспирант Г.Г. Шкильнюк), отделения функциональной неврологии (заведующий отделением И.Г. Заволоков, врач-невролог Л.Н. Прахова), отделения лучевой диагностики (заведующая отделением Е.С. Малахова, врач Ж.И. Савинцева).

ния медико-биологической науки и способствовала организации соответствующей лаборатории сначала в Институте экспериментальной медицины, а затем — лаборатории нейроиммунологии в Институте мозга человека в Ленинграде—Петербурге.

Клинический этап развития нейроиммунологии опирается на возможности нейроимиджевой оценки состояния структур ЦНС (магнитно-резонансная (МРТ) и позитронно-эмиссионная (ПЭТ) томография, спектроскопия, функциональная МРТ), значительные достижения иммунофармакологии, позволяющие воздействовать на отдельные звенья иммунной системы, в том числе с применением моноклональных антител и генной терапии.

Развитию клинического этапа нейроиммунологии способствует возрастающая общественная потребность в создании новых иммунокорректирующих препаратов для терапии заболеваний ЦНС, значительный масштаб международного сотрудничества, в том числе, в проведении мультицентровых клинических испытаний. Клинические модели исследований нейроиммунных взаимодействий направлены, прежде всего, на создание новых эффективных способов лечения нейроиммунологических заболеваний и, в первую очередь, рассеянного склероза. Как и в эксперименте, первоочередной является решение задачи максимально точечного воздействия на иммунную систему, что позволяет минимизировать иммуносупрессорный эффект препаратов, приводящий к возникновению вторичных иммунодефицитов, проявляющихся инфекционными осложнениями, прежде всего, развитием оппортунистических инфекций, новообразованиями. В качестве наиболее перспективных в этом аспекте могут рассматриваться лекарственные препараты на основе моноклональных антител.

При различных заболеваниях нервной системы, с одной стороны, происходят деструктивные изменения в тканях мозга, которые находятся под иммунологическим контролем, с другой стороны, нарушаются нервные регуляторные механизмы [4, 7]. В развитии многих хронических болезней нервной системы большее значение, чем предполагалось до 90-х годов XX века, могут иметь иммунопатологические механизмы. В этой связи значение изучения состояния иммунной системы распространяется не только на общепризнанные нейроиммунологические процессы в эксперименте, но и заболевания ЦНС. В то же время исследования влияния функциональной асимметрии головного мозга и повреждения мозговых структур (в том числе латерализованных) на характер иммунного реагирования, как в эксперименте, так и в клинике продолжают привлекать значительное внимание специалистов [23, 24].

В течение ряда лет нами проводились исследования иммунологических перестроек, возникающих при латерализованных фокальных ишемиях головного мозга в эксперименте и у больных ишемическим инсультом. В клинике также изучено изменение состояния иммунной системы у больных с право- и левосторонним ишемическим инсультом (с локализацией патологических очагов преимущественно в коре лобной, височной и теменной долей, внутренней капсуле) при применении по показаниям [25, 26] интрацеребральных и транскраниальных электрических стимуляций.

Экспериментальная часть работы была выполнена на крысах после электрокоагуляции средней мозговой артерии и моделировании право- и левостороннего инсульта. При правосторонней ишемии отмечали уменьшение содержания Т-лимфоцитов селезенки, усиление пролиферативного ответа лимфоцитов на Т- и В-клеточные митогены, сопровождавшегося подавлением супрессорной активности спленоцитов. В случае локализации очага в левом полушарии, напротив, показано подавление пролиферативного ответа на различные митогены. Сравнивая группы животных, отмечено угнетение миграционной активности лейкоцитов в присутствии нейроспецифического белка S-100 в обоих случаях, однако, при правосторонней патологии головного мозга оно более выражено [27].

Реакция иммунной системы в условиях морфофункциональных нарушений в ЦНС, характерных для ишемического инсульта в так называемой «подострой» стадии заболевания состояла в изменении как количественных, так и функциональных показателей Т- и В-звеньев иммунитета. При исследовании иммунного статуса обнаружена не только депрессия Т-клеточного иммунитета, проявляющаяся уменьшением общего количества зрелых Т-лимфоцитов и дисбалансом субпопуляций иммунокомпетентных клеток: хелперных/индукторных и супрессорных/цитотоксических, но и значительное подавление супрессорной активности лимфоцитов, нарушение спонтанной пролиферации лимфоцитов и ответа на Т- и В-клеточные митогены, увеличение количества В-лимфоцитов, уровней основных классов иммуноглобулинов. Патологические изменения в системе фагоцитов вследствие недостаточности кислородного метаболизма при цереброваскулярной катастрофе проявлялись в виде подавления бактерицидной активности нейтрофилов, что позволило предположить угнетение потенциальных ресурсов фагоцитоза в условиях стимуляции внутриклеточного метаболизма; функциональное раздражение глии и нейронов характеризовалось наличием гиперчувствительности иммуноцитов к нейроантигенам. Иммунодисфункция, определяемая, в том числе, полушарной асимметрией головного мозга, проявлялась некоторыми различиями в группах больных с право- и левосторонним инсультом, в частности, правогемисферные поражения сопровождались более выраженным Т-клеточным иммунодефицитом, значительным подавлением супрессорной активности иммунокомпетентных клеток, усилением, как спонтанной пролиферации лимфоцитов, так и митогенного ответа, большей нейросенсибилизацией иммуноцитов [28, 29].

Интрацеребральные и транскраниальные электрические стимуляции сенсорных и моторных областей коры головного мозга у больных ишемическим инсультом сопровождались нормализацией функций иммунной системы: субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, пролиферативной и супрессорной активности лимфоцитов, бактерицидной активности нейтрофилов, показателей иммуноглобулинограммы и ослаблением чувствительности иммуноцитов к нейроспецифическим антигенам. Следует отметить, что при правосторонней локализации патологического очага после курсов транскраниальных электромагнитных стимуляций восстановление иммунологических показателей более выражено, чем у больных с левосторонними инсульта-

ми [30]. Анализ нейроиммунотерпевтических свойств электрических стимуляций мозговых структур представляется перспективным для разработки основ нейроиммунотерапии, развитие которой будет способствовать ликвидации порочного круга взаимоподавляющих патологических процессов в нервной и иммунной системах, как при ишемическом инсульте, так и при иной патологии ЦНС [31].

Таким образом, получены данные, свидетельствующие о тесном нейроиммунном взаимодействии при фокальной ишемии в эксперименте и ишемическом инсульте в клинике. Воспалительно-деструктивный процесс в центральной нервной системе сопровождается изменением состояния иммунной системы, развитием иммунодисбаланса различной степени выраженности, связанного во многом, по нашему мнению, с полушарной локализацией поражения в головном мозге.

Одной из задач нейроиммунологии и смежных дисциплин является познание механизмов регуляции защитных функций организма в целях создания возможностей их усиления или ослабления при различных формах патологии. На этапе становления иммунофизиологии как научной дисциплины [3] вопрос об удельной значимости иммуногенности чужеродного вещества для развития перестроек функционального состояния структур мозга являлся одним из ключевых в теории нейрогуморальной регуляции иммунологических процессов. На решение данной проблемы было направлено экспериментальное исследование по изучению функциональной активности гипоталамических структур при индукции разнонаправленных иммунологических реакций. Было показано, что отклонения относительного уровня постоянного потенциала ряда областей гипоталамуса при введении толерогенной и иммуногенной фракций гамма-глобулина развиваются одновременно или предшествуют развитию исследуемых иммунологических процессов, а сам характер реакции гипоталамических структур зависит от иммунологической реактивности организма, иммуногенных свойств вводимых антигенов. Повторная иммунизация живых может усиливать иммунный ответ и сопровождаться негативными отклонениями уровня постоянного потенциала структур гипоталамуса [32].

Следует отметить, что применяемая в большинстве экспериментов модель изучения иммунного ответа — иммунизация антигенами после разрушения структур ЦНС — имеет сходство с реальным процессом вакцинации пациентов с деструкцией коры и ближайшей подкорки. В ходе проведенного у детей с различными поражениями ЦНС исследования иммунореактивности в условиях иммунизации АДС-М и коревой вакцинами при выполнении плановых иммунизаций выявлены особенности в субпопуляционном составе лимфоцитов, спонтанной и индуцированной супрессорной активности и продукции провоспалительного цитокина TNF $\alpha$ . Несмотря на отсутствие существенных различий в клиническом течении вакцинального процесса, выработке специфических антител в защитных титрах у детей с поражениями ЦНС и без таковых в ряде случаев у детей первой группы выявлялась незначительная гиперчувствительность иммуноцитов к нейроантигенам [33], что может быть следствием как особенностей нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера при антигенной нагрузке, так и непосредственного воздействия вируса коревой вакцины.

В течение последних 20 лет на рубеже XX и XXI веков совместными усилиями нейроиммунологов и специалистов смежных областей значительный успех достигнут в изучении иммунопатологических механизмов многих нервно-психических заболеваний. Среди широкого спектра исследований при данных заболеваниях приоритетными могут быть исследования субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового профиля с оценкой баланса про- и противовоспалительных цитокинов, определение интенсивности нейросенсибилизации клеточного и гуморального типа, оценка неспецифического иммунного ответа [34].

Использование данного нейроиммунодиагностического комплекса позволило нам не только оценить состояние иммунной системы у пациентов с различной патологией ЦНС, но и выявить интенсивность и направленность иммунных реакций. Так, при исследовании специфичности нейросенсибилизации у почти 200 больных с резидуально-органическими заболеваниями ЦНС, в том числе в структуру симптомокомплекса которых входит эпилептический синдром, получены данные о своеобразии нейроантигенного «пейзажа» и сделано предположение о корреляции уровня нейросенсибилизации с состоянием клеточного иммунитета, установлено, что наибольшие иммуносупрессивные изменения Т-звена выявляются у пациентов с высокой нейросенсибилизацией [35, 36].

Следует особо подчеркнуть, что в течение 1992—2011 гг. нами выполнено более 7000 нейроиммунологических обследований пациентов неврологического и нейрохирургического профиля, в том числе при инсультах, черепно-мозговых травмах, опухолях, арахноидитах, нейроинфекциях, эпилепсии, паркинсонизме, работающих при воздействии неблагоприятных производственных факторов, при подозрениях на иммунодефицитное состояние и иной патологии. Иммунодиагностика во многих случаях рационализировала тактику лечения, поскольку позволяла учитывать не только степень иммунозависимости заболеваний, но и особенности нарушений иммунного статуса в каждом конкретном случае. Даже не слишком подробное перечисление результатов всех работ формат данной статьи не предусматривает, однако, основные результаты нашли отражение в ряде ранее вышедших публикаций [31, 37—39].

Особое место в пуле проблем как теоретической, так и прикладной нейроиммунологии принадлежит демиелинизирующей патологии ЦНС и, в первую очередь, рассеянному склерозу (РС). Более 15 лет нами проводятся исследования по проблеме рассеянного склероза на различных уровнях организации процесса, некоторые результаты изложены в вышедших в 2002, 2008, 2009 гг. руководствах [40—42].

Оценка повреждения ЦНС при рассеянном склерозе как типичной модели нейроиммунологического патологического процесса проводилась с применением как клинических неврологических, так и радиологических и иммунологических методов. Данный подход позволил одновременно оценивать как системные аутоиммунные нарушения при рассеянном склерозе, так и локальные функциональные и морфологические изменения в центральной нервной системе [39, 40, 43].

При ремиттирующем типе течения заболевания была установлена прямая зависимость между степенью сенсibilизации к основному белку миелина и антигену ней-

рональных мембран и степенью нейросенсибилизации к белку S-100 и галактоцереброзидам, а при вторично-прогрессирующем — прямая корреляция между степенью сенсibilизации к мембранозному антигену и галактоцереброзидам. При первом варианте также выявлена прямая взаимосвязь между количеством очагов демиелинизации, количеством перенесенных обострений, длительностью и тяжестью заболевания, количеством и общим объемом очагов демиелинизации и уровнем сывороточного интерферона-гамма. Иная картина наблюдается при вторично-прогрессирующем типе, при котором имеется прямая взаимосвязь между общим объемом очагов демиелинизации и тяжестью (по шкале EDSS), объемом очагов и уровнем интерферона. При обоих типах течения РС нами установлена обратная взаимосвязь между количеством и объемом очагов и нейросенсибилизацией к ОБМ [44, 45]. В ходе выполнения данной работы также показана целесообразность использования специальной компьютерной программы для обработки МРТ-данных, в том числе для подсчета количества и объема очагов демиелинизации.

Существенный вклад в представление о патогенезе рассеянного склероза вносит изучение роли метаболических нарушений в ЦНС в формировании клинической картины заболевания [46—48]. У более чем 100 пациентов с различными типами течения рассеянного склероза нами проведен анализ регионарных изменений скорости метаболизма глюкозы (СМГ) в сером веществе головного мозга и сопоставление выявленных изменений с неврологической картиной заболевания [49], у многих пациентов осуществлено динамическое наблюдение. Регионарное снижение СМГ преимущественно в лобной (полю Бродмана 44, 45, 9) и теменной доле (поле Бродмана 40) левого полушария оказалось более выраженным при большей длительности и тяжести заболевания. Отмечена обратная взаимосвязь между тяжестью координаторных нарушений и снижением СМГ в обоих полушариях мозжечка, взаимосвязь между степенью координаторных нарушений и повышением СМГ в латеральной части левой прецентральной извилины [50]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) выполнялась как при ремиттирующем РС, так и при прогрессирующих (первично и вторично) типах течения заболевания, что позволило в определенной степени объяснить существующий «клинико-МРТ» парадокс. При прогрессирующих типах РС имеют место значительно более распространенные регионарные изменения метаболизма глюкозы, что свидетельствует о более выраженном вовлечении в патологический процесс коры и подкоркового серого вещества, кроме того, наряду с регионарным снижением метаболизма определяются зоны относительного повышения СМГ. Степень выраженности пирамидных, мозжечковых и чувствительных нарушений при данных типах течения заболевания взаимосвязана с регионарным повышением СМГ в подкорковых ядрах, таламусе и ряде областей коры головного мозга [51]. Наличие указанных взаимосвязей может свидетельствовать о функциональной реорганизации коры и подкоркового вещества головного мозга, компенсаторно развивающейся по мере прогрессирования нейроиммунопатологического процесса при рассеянном склерозе.

Структурные очаговые изменения возникают в белом веществе головного мозга и сопровождаются диффузны-

ми атрофическими процессами в целом мозге (тотальная атрофия). Тотальная атрофия головного мозга развивается у пациентов с умеренной инвалидизацией и нарастает у тяжелых больных. Выраженность тотальной атрофии коррелирует со степенью пирамидных, мозжечковых, чувствительных, зрительных нарушений и с тяжестью инвалидизации. При ремиттирующем типе течения рассеянного склероза установлена положительная взаимосвязь тяжести заболевания и когнитивных нарушений. Уже на ранних этапах заболевания обнаружена локальная атрофия мозжечка и чечевицеобразных ядер, которая сопровождается снижением скорости метаболизма глюкозы в обоих полушариях мозжечка и нарастанием координаторных и пирамидных расстройств [52].

Значительный вклад в клиническую картину рассеянного склероза вносят когнитивные нарушения (КН), которые встречаются уже на ранних этапах заболевания и могут быть одними из первых, а в некоторых случаях, и единственными симптомами начинающейся болезни. До сих пор не найдено объяснения того, какие повреждения ГМ являются первичными в развитии КН при РС, что диктует необходимость исследований ультраструктурных повреждений и изменений функциональной активности мозга. Также остается малоизученным механизм возникновения КН при различных типах течения РС.

Показано, что для больных РС характерны когнитивные нарушения в виде снижения объема непосредственной и оперативной памяти, снижения и неустойчивости уровня внимания, замедленности психических реакций, снижения умственной работоспособности и счетных навыков. Нами установлено, что когнитивные нарушения при РС связаны с изменением скорости метаболизма глюкозы в головном мозге в области височной и лобной коры правого полушария у больных с ремиттирующим типом течения заболевания и метаболическими изменениями в области височной коры левого полушария, левого таламуса, правых хвостатого и чечевицеобразного ядер у больных с вторично-прогрессирующим РС [53].

В изучении рассеянного склероза можно выделить проблемы, которые во многом пытались разрешить на экспериментальном этапе. Несмотря на смену ряда методов исследования — в клинических исследованиях значительно шире используются нейроимиджевые способы оценки (МРТ, ПЭТ и др.), чем электрофизиологические [54], ключевым в обоих случаях является вопрос об удельном значении диффузных и очаговых поражений. В эксперименте очаговые поражения создаются с помощью микрокоагуляций или криодеструкций, диффузные — воздействием на медиаторные системы мозга или иммунизацией животных комплексом мозговых антигенов.

Ключевым признаком РС является наличие очагов демиелинизации в белом веществе головного и спинного мозга, сопровождающееся формированием бляшек с возможных последующим разрушением аксона. Использование МРТ дает возможность прижизненно описать количество и локализацию этих очагов [55]. МРТ является важнейшим методом диагностики РС, жестко коррелируется с обнаруживаемой неврологом клинической симптоматикой [56]. Несмотря на неспецифический характер обнаруживаемых на МРТ-снимках очагов — реально определяется концентрация воды в зоне, параллельно проведенные патоморфологические исследования доказали,

что обнаруживаемые на МРТ гипер- и гипоинтенсивные зоны у больных РС представляют собой очаги демиелинизации на разных стадиях развития «специфического» воспалительного процесса, заканчивающегося альтерацией — гибелью олигодендроцитов и потерей аксонов.

К сожалению, анализ очаговых поражений при РС, делая видимым патологический процесс на доклинической стадии, не дает возможности, несмотря на очевидное стремление исследователей, оценить тяжесть заболевания и сделать прогноз. Очаговые признаки слабо связаны с состоянием иммунной системы [57—59].

Выраженность очаговых изменений, как правило, находится вне зависимости от степени диффузных поражений, которые все более привлекают внимание исследователей. Так, в работах [60, 61] описываются диффузные изменения в так называемом «нормальном» белом веществе. Значительный интерес вызывает изучение состояния серого вещества головного мозга. Последние годы характеризуются взрывным ростом исследований в этой области. В ряде работ указывается на возможность того, что поражение серого вещества является первичным [62, 63], а очаги поражения в белом веществе — бляшки, лишь вершина айсберга.

Ключевой проблемой РС является также исследование новых подходов к иммуномодулирующей терапии. Доминирующие позиции в современной терапии РС занимает интерфероновые препараты и копаксон, которые показали свою эффективность во многих клинических исследованиях.

Основная цель клинических исследований интерфероновых препаратов — обосновать срок начала проведения терапии при достоверном РС или дозу — при изолированном клиническом синдроме. Исследования показали, что, как правило, эффективность интерфероновых препаратов увеличивается при раннем применении в высоких дозах, кратности применения, больший эффект отмечен от многократного в течение недели применения. Многочисленные клинические исследования пытаются сравнить эффективность интерфероновых препаратов между собой или с копаксоном. Доказана эффективность ранней и высокодозной терапии интерфероновыми препаратами [64, 65, 66]. В то же время высокую эффективность показали клинические исследования иммуномодуляторов иного механизма действия — финголимода, лаквиминода [67—69] и других.

Практика фармакотерапии ряда онкологических и аутоиммунных заболеваний стимулировали поиск локального, точечного воздействия на иммунную систему с целью затормозить развитие аутоиммунного патологического процесса. Активно используются антитела к антигенным детерминантам иммунокомпетентных клеток и медиаторам иммунного ответа, методы генной терапии. Большая социально-экономическая значимость РС двояким образом воздействует на создание новых способов терапии. С одной стороны, в последние годы резко увеличивается количество и обеспеченность клинических исследований, в проведении которых весьма существенный вклад делают ведущие отечественные центры, с другой стороны, ставящаяся организаторами задача ограничена стремлением максимально быстро создать препарат, превосходящий по своей эффективности ранее используемые аналоги. Под эффективностью могут в таком случае понимать воздействие на отдельные проявления

заболевания. При подобном редукционализме реальные, лишь частично изученные, механизмы развития заболевания могут подменяться набором очагов, обнаруживаемых МРТ.

В то же время оценка комплексного эффекта препарата осуществляется по клиническим или МРТ параметрам. Иммунологические параметры используются, как правило, для оценки не прямых, а побочных терапевтических эффектов.

По нашему мнению, в настоящее время существует реальная возможность создания принципиально новых способов диагностики и возможностей топического неврологического анализа (фМРТ, спектроскопия, ПЭТ) и преимущественно наиболее специфических для каждого нейроиммунологического заболевания иммунологических трейсеров для обнаружения очагов или зон диффузного поражения.

Существующий опыт создания новых препаратов, влияющих на аутоиммунный патологический процесс, свидетельствует о необходимости сбалансированной оценки прямого и побочного терапевтического эффекта, проведения специализированных исследований, расширяющих представления о патогенезе демиелинизирующих процессов в ЦНС и, в частности, рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний.

Таким образом, в экспериментальных исследованиях нами получены данные о том, что различные иммунологические процессы — ответ на антиген и развивающуюся иммунную реакцию или состояние толерантности — на самых ранних этапах связаны с определенными структурами ЦНС. Локальные деструкции на экспериментальной модели ишемического инсульта вызывают значимые изменения состояния иммунной системы, зависящие от стороны поражения мозга. Показано, что транскраниальные стимуляции пораженных сенсорных и моторных зон коры головного мозга у больных ишемическим инсультом сопровождаются восстановлением иммунологических показателей, более выраженные при правосторонней локализации патологического очага.

Исследование нейровизуализационных (МРТ, ПЭТ) и нейроиммунологических показателей при рассеянном склерозе позволили сформулировать концепцию динамического развития патологического аутоиммунного процесса не только, как ранее считали, в белом, но и в сером веществе головного мозга. Наши исследования позволили описать последовательность развития атрофических изменений в подкорковых структурах головного мозга больных с РС, этапы компенсаторных корковых процессов, взаимную зависимость очаговых и диффузных поражений.

Впервые описана динамика развития локальной атрофии различных мозговых структур параллельно с развитием клинических и функциональных изменений у больных с рассеянным склерозом. По данным позитронно-эмиссионной томографии нами описан паттерн когнитивных нарушений при ремитирующем и вторично-прогрессирующем типах течения рассеянного склероза. Совместно с ведущими международными центрами проведена работа по созданию принципиально новых способов воздействия на иммунопатогенез рассеянного склероза с последующей оценкой клинической эффективности.

## Список литературы

1. Иммунофизиология / Под ред. Корневой Е.А. — СПб.: Наука, 1993. — 684 с.
2. Корнева Е.А., Григорьев В.А., Клименко В.М., Столяров И.Д. Электро-физиологические феномены головного мозга при иммунных реакциях. — Л.: Наука, 1990. — 148 с.
3. Корнева Е.А. Основные этапы становления иммунофизиологии // *Нейроиммунология*. — 2005. — Т. 3, №1. — С. 4.
4. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. — М.: Изд. НИИ биомед. химии, 2005. — 160 с.
5. Столяров И.Д. Нейрофизиологические корреляты иммунологической реакции в условиях измененного иммунного ответа: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Л., 1984. — 24 с.
6. Bezedovsky H.O., Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interaction: facts and hypothesis // *Endocrine Rev.* — 1996. — Vol. 17. — P. 64.
7. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология: Руководство. — М., 2003. — 438 с.
8. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — 223 с.
9. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шхинек Э.К. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза. — Л., 1978. — 175 с.
10. Григорьев В.А. Динамика постоянного потенциала гипоталамических структур кролика в ранние сроки развития иммунной реакции // *Физиол. журн. СССР*. — 1981. — Т.67, №3. — С. 463.
11. Бычков Е.Р., Григорьев В.А. Изменение уровня моноаминов и их метаболитов в структурах гипоталамуса в индуктивную фазу иммунного ответа // *Нарушение механизмов регуляции и их коррекция*. — Кишинев, 1989. — С. 244.
12. Besedovsky H.O., Del Rey A., Sorkin E. et al. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons // *Science*. — 1983. — №221. — P. 564.
13. Корнева Е.А., Шекоян В.А. Регуляция защитных функций организма. — Л., 1982. — 138 с.
14. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. — Л., 1988. — 251 с.
15. Бехтерева Н.П., Медведев С.В., Шандурина А.Н. Электрическая стимуляция мозга и нервов у человека. — Л.: Наука, 1990. — 263 с.
16. Курашвили В.Е. О некоторых механизмах противогриппозного иммунитета // *Новости медицины*. — 1953. — №38. — С. 33.
17. Лесников В.А., Исаева Е.Н., Лобжанидзе А.А. и др. Нарушение функций костного мозга при экспериментальной патологии ЦНС и их коррекция // *Взаимодействие нервной и иммунной систем: Сб.* — Л., 1990. — С. 103.
18. Solomon G.F. Emotion, stress, the central nervous system and immunity // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1969a. — №164. — P. 335.
19. Lukiw W.J., Martinez J., Pelaez R.P., Bazan N.G. The interleukin-1 type 2 receptor gene displays immediate early gene responsiveness in glucocorticoid-stimulated human epidermal keratinocytes // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274, №13. — P. 8630.
20. Wieggers G.J., Reul J.M.H.M. Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance // *TIPS*. — 1998. — №19. — P. 317.
21. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г. Интерлейкин-1 в реализации стрессиндуцированных изменений функций иммунной системы // *Росс. физиол. журнал*. — 2000. — Т. 86, №3. — С. 292.
22. Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Иммунопротективные эффекты фитопрепаратов-адаптогенов при стрессе // *Int. J. Immunorehabilitation*. — 1999. — №11. — С. 48.
23. Moshel Y.A., Durkin H.G., Amassian V.E. Lateralized neocortical control of T lymphocyte export from the thymus // *J. of Neuroimmunology*. — 2005. — №158. — P. 3.
24. Neveu P.J. Cerebral lateralization and the immune system // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2002. — №52. — P. 303.
25. Лысков Е.Б., Алексанян З.А., Сафонова Т.Е. Активация компенсаторно-восстановительных процессов ЦНС путем неинвазивной импульсной магнитной стимуляции // *Коррекция и управление функциональным состоянием в процессе трудовой деятельности*. — 1993. — С. 113.
26. Хилько В.А., Медведев С.В., Гущин Г.В. и др. Клинико-иммунологическая характеристика больных с тяжелыми ишемическими поражениями головного мозга при комплексном лечении с использованием интрацеребральных электростимуляций // *Вест. хирургии им. Грекова*. — 1991. — №5. — С. 42.
27. Ивашкова Е.В. Сравнительная оценки иммунореактивности при право- и левосторонних ишемических поражениях головного мозга (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — СПб., 2000. — 22 с.
28. Огурцов Р.П., Столяров И.Д., Петров А.М. и др. Иммунологическая реактивность при право- и левосторонней церебральной ишемии (в эксперименте и клинике) // *Физиол. чел.* — 1999. — Т. 25, №5. — С. 59.
29. Петров А.М. Нейроиммунные взаимодействия при ишемическом инсульте в ходе электрических стимуляций мозговых структур: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — СПб., 1997. — 22 с.
30. Петров А.М., Столяров И.Д., Огурцов Р.П. и др. Состояние иммунной системы пациентов с ишемическим инсультом при транскраниальной электромагнитной стимуляции // *Физиол. чел.* — 1999. — Т. 25, №5. — С. 53.
31. Столяров И.Д., Петров А.М., Ивашкова Е.В., Вотинцева М.В. К вопросу о нейроиммунологической терапии заболеваний нервной системы // *Физиол. чел.* — 2002. — Т. 28, №2. — С. 119.
32. Григорьев В.А., Столяров И.Д. Функциональные перестройки структур гипоталамуса в процессе индукции иммунологической толерантности // *Физиол. журнал*. — 1989. — Т. 75, №12. — С. 1744.
33. Фрейдлин И.С., Огурцов Р.П., Столяров И.Д. и др. Иммунологическая реактивность у детей с поражениями ЦНС в условиях иммунизации АДС-М и коревой вакцинами // *Нейроиммунология. Нейроинфекции. Нейроимидж*. — СПб.: Лики России, 1995. — С. 119.
34. Лисяный Н.И. Классификация иммунных нарушений при нервных болезнях и их характеристика // *Нейроиммунология*. — 2004. — Т. 2, №2. — С. 61.
35. Васильева О.А., Липатова Л.В., Ананьева Н.И. и др. Нейроспецифические антигены при посттравматической энцефалопатии у лиц молодого возраста // *Мед. иммунология*. — 2003. — Т. 5, №3-4. — С. 392.
36. Васильева О.А., Громов С.А., Липатова Л.В., Петров А.М. Нейроангиогенный пейзаж при различных заболеваниях ЦНС // *Нейроиммунология*. — 2005. — Т.3, №2. — С. 172.
37. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И.Д.Столярова. — СПб.: Сотис, 1999. — 176 с.
38. Столяров И.Д., Огурцов Р.П., Петров А.М. и др. Коррекция миелолипидом иммунодефицита у сотрудников промышленного предприятия, работающих со свинецсодержащими материалами // *Медицина труда и промышленная экология*. — 2001. — №5. — С. 26.
39. Столяров И.Д., Бисага Г.Н., Вотинцева М.В. и др. Некоторые современные методы диагностики и патогенетической терапии рассеянного склероза // *Неврологический вестник им. В.М.Бехтерева*. — 2002. — Т. 34, №1-2. — С. 65.
40. Рассеянный склероз / Под ред. И.Д.Столярова, Б.А.Осетрова. — СПб.: Элби, 2002. — 176 с.
41. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты / Под ред. И.Д.Столярова, А.Н.Бойко. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. — 320 с.
42. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз: Справочник. — М.: Реал Тайм, 2009. — 296 с.
43. Stolyarov I., Golovkin V., Petrov A. et al. Clinical, laboratory and instrumental monitoring in patients with multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis*. — 1997. — Vol. 3, №5. — P. 319.
44. Никифорова И.Г. Особенности взаимосвязи нейроиммунологических нарушений и демиелинизирующего поражения при рассеянном склерозе: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — СПб., 2003. — 22 с.
45. Никифорова И.Г., Ильвес А.Г., Вотинцева М.В. и др. Иммунологические исследования в диагностике рассеянного склероза // *Неврологический журнал*. — 2003. — Т. 8, №5. — С. 9.
46. Derache N., Marie R.M., Constans J.M. et al. Reduced thalamic and cerebellar rest metabolism in relapsing-remitting multiple sclerosis: a PET study // *Multiple Sclerosis*. — 2005. — Vol. 11, №1. — P. 150.

47. Roelcke U., Kappos L., Lechner-Scott J. et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study // *Neurology*. — 1997. — Vol. 48, №6. — P. 1566.
48. Zivadinov R., Cox J.L. Neuroimaging in multiple sclerosis // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2007. — Vol. 79. — P. 449.
49. Прахова Л.Н. Изменения скорости метаболизма глюкозы в головном мозге при рассеянном склерозе и их роль в формировании клинической картины заболевания: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — СПб., 2004. — 21 с.
50. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В. и др. Изменения метаболизма глюкозы головного мозга у больных рассеянным склерозом и их роль в формировании клинической картины и в развитии прогрессирования заболевания // *Журн. неврологии и психиатр. им. С.С.Корсакова*. — 2003. — Спец. вып. РС №2. — С. 53.
51. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В. и др. Клинико-радиологические (ПЭТ и МРТ) корреляции у больных рассеянным склерозом разной тяжести // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. — 2006. — Спец. вып. РС №3. — С. 81.
52. Ильвес А.Г. Атрофические и метаболические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями при рассеянном склерозе: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — СПб., 2008. — 22 с.
53. Шкильнюк Г.Г., Ильвес А.Г., Петров А.М. и др. Взаимосвязь когнитивных нарушений и изменений метаболизма глюкозы в головном мозге у больных с рассеянным склерозом // *Вестник Росс. воен.-мед. акад.* — 2012. — Т. 1, №37. — С. 121.
54. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко. — М.: Миклош, 2004. — 540 с.
55. Zivadinov R., Leist T.P. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis // *J. Neuroimaging*. — 2005. — Vol. 15 (Suppl. 4). — P. 10S.
56. Barkhof F. Assessing treatment effects on axonal loss — evidence from MRI monitored clinical trials // *J. of Neurology*. — 2004. — Vol. 251 (Suppl. 4). — P. 6.
57. Kraus J., Oschmann P., Engelhardt B. et al. Correlation of adhesion molecules in blood with disease burden in multiple sclerosis assessed by cranial MRI imaging // *Revue Neurologique*. — 2000. — Vol. 156 (Suppl. 3). — P. 78.
58. Prat P., Pelletier D., Duquette P. et al. Heterogeneity of T-lymphocyte function in primary progressive multiple sclerosis: relation to magnetic resonance imaging lesion volume // *Ann. Neurol.* — 2000. — Vol. 47, №2. — P. 234.
59. Wang H.Y., Matsui M., Saida T. Immunological disturbance in central nervous system linked to MRI findings in multiple sclerosis // *J. of Neuroimmunology*. — 2002. — Vol. 125, №1–2. — P. 149.
60. Calabrese M., Cao M., Gupta S. et al. Neocortical damage is early and diffuse in patients with multiple sclerosis // *Multiple sclerosis*. — 2005. — Vol. 11, №1. — P. 2.
61. Kutzelnigg A.E., Lucchinetti C.F., Stadelmann C. et al. Brain damage outside demyelinated white matter plaques in multiple sclerosis // *Multiple sclerosis*. — 2005. — Vol. 11, №1. — P. 5.
62. Cao M., Calabrese M., Gupta S. et al. Deep grey matter disease in multiple sclerosis: a primary or secondary pathogenetic process? // *Multiple sclerosis*. — 2005. — Vol. 11, №1. — P. 57.
63. Cerasa A., Fera F., Mc. Gioia et al. Functional correlates of early grey matter changes of dorsal Premotor cortex in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Multiple sclerosis*. — 2005. — Vol. 11, №1. — P. 57.
64. Kappos L. New aspects in treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b // *J. of Neurology*. — 2004. — Vol. 251 (Suppl. 4). — P. 1.
65. Krupp L., Banwell B.L., Picone M. et al. Safety and tolerability of Copaxone in paediatric patient with relapsing-remitting multiple sclerosis // *Multiple sclerosis*. — 2005. — Vol. 11, №1. — P. 85.
66. Vermersch P., Denev M., Waucquier N. et al. Long-term follow-up of multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a (Avonex) // *Multiple sclerosis*. — 2005. — Vol. 11, №1. — P. 75.
67. Polman C., Barkhof F., Sandberg-Wollheim M. et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS // *Neurology*. — 2005. — №64. — P. 987.
68. O'Connor P., Confavreux C., Comi G. et al. Oral teriflunomide in patients with relapsing MS: baseline clinical features of patients in the TEMSO phase III trial // *Multiple sclerosis*. — 2008. — Suppl. 1. — P. S85.
69. Kappos L. et al. A Placebo-controlled study of oral Fingolimod in relapsing MS // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — №362. — P. 387.