Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глатирамера ацетата (обзор литературы)

Т.Е. ШМИДТ

Кафедра нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва

Neurodegeneration in multiple sclerosis and the neuroprotective effect of glatiramer acetate: a literature review

T.E. SHMIDT

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

В обзоре обсуждается двухфазная модель патогенеза рассеянного склероза (РС) в аспекте связи воспалительного и нейродегенеративного процессов. В первой фазе РС значительно преобладают процессы воспаления с частыми обострениями и ремиссиями и появлением множества очагов на МРТ. Показано, что уже на этом этапе и даже в самой дебютной его фазе — на стадии клинически изолированного синдрома — имеется аксональное повреждение (нейродегенерация). Обсуждаются возможности коррекции нейродегенеративных изменений при РС, в частности при использовании глатирамера ацетата (ГА), или копаксона. Введение копаксона приводит к сдвигу фенотипа Th1-клеток с образованием так называемых ГА-специфичных Th2-лимфоцитов, которые также способны вырабатывать нейротрофические факторы. Приводятся клинико-МРТ, а также экспериментальные данные, доказывающие нейропротективное действие этого препарата.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, глатирамера ацетат, нейропротекция.*

The two-phase model of the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) is discussed in the aspect of inflammation and neurodegeneration processes. In the first phase, there are inflammation processes with frequent exacerbations and remissions and multiple lesions on MRI. An axonal lesion (neurodegeneration) is seen in this stage, even in the very beginning, i.e. in the stage of clinically isolated syndrome. The possibilities of treatment of neurodegenerative changes, in particular, with glatiramer acetate (GA) or copaxon, are reviewed. Copaxon induces a switch from Th1-cells to GA-specific Th2-lymphocyte production which can produce neurotrophic factors. Clinical and MRI data as well as experimental results supporting the neuroprotective effect of this drug are presented.

Key words: *multiple sclerosis, glatiramer acetate, neuroprotection.*

Рассеянный склероз (РС) является одной из самых часто встречающихся болезней центральной нервной системы (ЦНС) у людей молодого возраста, и число заболевших постоянно увеличивается. Поэтому РС привлекает внимание исследователей из многих областей нейронаук.

В последние 10—15 лет в понимании сущности РС и подходах к его лечению произошли значительные перемены. Прежде всего, оказалось, что это заболевание является не только воспалительным по своей природе, как это считалось многие годы, но и нейродегенеративным. Каждый из этих двух компонентов патогенеза имеет свои клинические и параклинические проявления. Воспаление при РС проявляется острым началом заболевания (или экзацербации), наличием обострений, морфологией очагов демиелинизации с наличием Т-лимфоцитов и макрофагов, накоплением контраста в очагах при проведении МРТ в режиме Т1 и ответом на кортикостероидную и иммуномодулирующую терапию. Подтверждением наличия нейродегенеративного компонента является постепенное прогрессирование заболевания; наличие стабильных «черных дыр» на МРТ; морфологически доказанные гибель аксонов, апоптоз олигодендроцитов и нейронов не только в очагах демиелинизации, но и в «нормально выглядящем» белом и сером веществе, что подтверждается снижением уровня N-ацетиласпартата (NAA), выявляемого при МР-спектроскопии (МРС); нарастающая атрофия головного и спинного мозга и развитие когнитивных нарушений. Однако РС выгодно отличается от таких классических нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. При них кли-

© Т.Е. Шмидт, 2012

e-mail: tshmidt@complat.ru

ническая манифестация происходит на этапе, когда значительная часть аксонов уже погибла. При РС же первые симптомы появляются тогда, когда повреждение аксонов еще не столь выражено, что позволяет начать патогенетическую терапию на ранней стадии заболевания [1, 2, 4, 12, 22].

В настоящее время принята двухфазная модель патогенеза РС. В первой фазе значительно преобладают процессы воспаления с частыми обострениями и ремиссиями и появлением множества очагов на МРТ. Показано, что уже на этом этапе и даже в самой дебютной его фазе — на стадии клинически изолированного синдрома — имеется аксональное повреждение, что отражается в снижении уровня NAA. Однако оно выражено незначительно и частично обратимо. Во второй же фазе превалируют нейродегенеративные процессы, проявляющиеся в неуклонном прогрессировании неврологических расстройств, отсутствии (или снижении) активности процесса по данным МРТ, нарастающей атрофии головного и спинного мозга. Гистологическое исследование ткани мозга обнаруживает наличие терминальных аксональных овоидов и нефосфорилированных нейрофиламентов. Эта двухфазная модель менее применима к первично-прогрессирующему РС, когда нейродегенеративные процессы становятся очевидными, начиная с самых ранних стадий заболевания [3, 5, 13, 15, 31].

Если механизмы демиелинизации достаточно хорошо изучены, то патогенез аксональной гибели менее понятен. Предполагаются несколько факторов, ответственных за повреждение аксонов: прямая иммунная атака демиелинизированных аксонов воспалительными клетками и антителами; «отсроченная травма» аксонов при нахождении их в воспалительной среде; отсутствие трофической поддержки миелина; не исключается также и возможность первичной аксональной дегенерации, приводящей к вторичному воспалительному ответу. Рядом авторов [5, 15, 17, 22, 27, 28] было установлено, что гибель аксонов (а затем и нейронов) в сочетании с демиелинизацией приводят к развитию атрофии головного (в том числе и коры) и спинного мозга.

Связаны ли между собой воспалительные и нейродегенеративные изменения при РС? Существует несколько гипотез. Согласно одной из них, воспаление первично и именно воспалительные процессы в ЦНС приводят к нейродегенерации. По другой — воспаление и нейродегенерация при РС существуют независимо друг от друга. И наконец, имеется гипотеза, согласно которой первична нейродегенерация с апоптозом миелинобразующих клеток — олигодендроцитов, а воспалительная реакция в мозге вторична. Не исключено, что все эти варианты патогенеза действительно имеют место при различных типах течения РС. Наиболее обоснованной представляется гипотеза, утверждающая, что воспаление и нейродегенерация лишь частично взаимосвязаны — на ранних этапах развития ремитирующего РС повреждение аксонов является прямым следствием воспалительной аутоиммунной атаки, а при вторично- и первично-прогрессирующем РС нейродегенеративные процессы развиваются независимо от воспаления. Существует мнение, что в этих случаях развитие нейродегенерации схоже с постполиосиндромом, когда клетки, «выжившие» после вирусной инфекции, через многие годы подвергаются апоптозу. Таким образом, при РС поврежденные воспалительным процессом клетки могут погибать через несколько лет без развития воспаления. И все же в многочисленных работах показано, что высокая частота обострений (проявление воспаления) приводит к быстрому развитию необратимого неврологического дефицита (проявление нейродегенерации). По мнению многих авторов [3, 5, 12, 22, 27, 28], этот факт дает основание для раннего начала проведения иммуномодулирующей терапии, оказывающей в основном противовоспалительное действие.

В настоящее время иммуномодуляторами первого ряда являются интерфероны бета и глатирамера ацетат — копаксон, имеющие принципиально различные точки приложения в патогенетической цепи РС [28, 32]. Введение копаксона приводит к сдвигу фенотипа Th1-клеток с образованием так называемых копаксон-специфичных Th2-лимфоцитов. Они проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), накапливаются в ЦНС и в дальнейшем при взаимодействии с аутоантигенами миелина выделяют противовоспалительные цитокины, оказывающие иммунорегуляторный, противовоспалительный эффект [3, 5, 25]. Противовоспалительное действие иммуномодуляторов первого ряда приводит к значительному сокращению числа обострений РС. Однако необратимый неврологический дефицит является следствием не воспалительных, а нейродегенеративных процессов в ЦНС. Для предотвращения стойкой инвалидизации необходим поиск путей защиты аксонов и нейронов от повреждения. В какой-то степени само воспаление ограничивает патологический процесс. Сформулирована теория так называемой защитной аутоиммунности. Показано, что Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги в очагах РС продуцируют несколько нейротрофических факторов. Роль нейротрофических факторов в центральной нервной системе чрезвычайно важна — прежде всего, они обеспечивают трофическую поддержку поврежденных аксонов и нейронов. Кроме того, они могут способствовать ремиелинизации. Обнаружено, что нейроны и астроциты в очагах РС имеют BDNF-рецепторы. Было установлено [10, 11, 18, 19, 30], что высвобождение BDNF из Т-клеток, инфильтрирующих ЦНС во время острых воспалительных эпизодов, может ограничи-

вать аксональную дегенерацию и способствовать нейрональному восстановлению. Показано [11, 23], что копаксон-специфичные Th2-лимфоциты также продуцируют несколько нейротрофических факторов: фактор роста нервов (NGF), нейротрофины 3 и 4 (NT-3, NT-4), мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Через 7 дней после введения копаксона животному при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) копаксон-специфичные Th2-лимфоциты экспрессируют BDNF, накапливаясь вокруг желудочков мозга и периваскулярно в коре. В эксперименте показано, что BDNF и NT-3 вызывают пролиферацию олигодендроцитов и миелинизацию в спинальных очагах демиелинизации; нейротрофины замедляют микроглиальную индукцию главного комплекса гистосовместимости II класса, а NGF снижает миграцию моноцитов [8, 10]. Уровень BDNF в сыворотке пациентов с РС снижен. Так, в норме он составляет 60,0 нг/мл, а при РС — 40,0 нг/мл. Лечение копаксоном приводит к нормализации уровня этого мощного нейротрофического фактора в сыворотке крови больных РС [30]. На основании этих фактов было сделано предположение, что копаксон при РС оказывает двойное действие: выделяемые копаксон-специфичными Th2-лимфоцитами противоспалительные цитокины блокируют воспаление, а нейротрофические факторы оказывают нейропротективное действие. Ниже рассматриваются некоторые факты, подтверждающие это предположение.

Влияние копаксона на стойкие «черные дыры»

Как известно, очаги демиелинизации в головном мозге в острой стадии РС выглядят при МРТ в режиме Т2 как гиперинтенсивные и в режиме Т1 — как изо- или гипоинтенсивные. Если гипоинтенсивные в Т1 очаги становятся постоянными, это свидетельствует о необратимом повреждении ткани мозга со значительным снижением числа неповрежденных аксонов. Таким образом, «черные дыры» являются конечной стадией эволюции очагов РС со значительной демиелинизацией, потерей аксонов и реактивным глиозом. Показано, что в участках мозга, выглядящих при МРТ в режиме Т1 как «слабо гипоинтенсивные», имеется 60% неповрежденных аксонов, тогда как в очагах с выраженной гипоинтенсивностью их остается только 20% [29]. Именно эти участки стойких «черных дыр» и ответственны за необратимый неврологический дефицит, развивающийся у пациентов с РС с течением времени.

В работе M. Fillipi и соавт. было показано, что за 9 мес у пациентов, получающих плацебо, число очагов, перешедших в «черные дыры», составляло 31,4%, тогда как на фоне лечения копаксоном — только 15,6%. Таким образом, применение этого препарата привело к снижению числа «черных дыр» на 50%.

Влияние копаксона на прогрессирование РС

К настоящему времени самое длительное проспективное исследование влияния иммуномодулирующей терапии на течение ремиттирующего РС — в течение 12 лет — проведено именно с применением копаксона. Частота обострений достоверно снизилась уже через 1 год применения препарата и продолжала снижаться в течение всего времени исследования. К 12-му году она снизилась с 1,52 до 0,22 обострения в год. Таким образом, риск возникновения обострений составил 1 обострение за 5 лет. Можно было бы предположить, что за эти 12 лет больные перешли в стадию вторичного прогрессирования заболевания, когда частота обострений снижается естественным образом, так как начинают превалировать процессы нейродегенерации. Это должно сопровождаться нарастанием инвалидизации. Однако средний балл инвалидизации за 12 лет наблюдения вырос только на 0,9, тогда как доля больных со стабильной или уменьшившейся инвалидизацией была весьма значительной (65%). Следует подчеркнуть, что средняя длительность РС до начала лечения была 7 лет, и к концу исследования она составляла уже 19 лет. При естественном течении заболевания к этому времени подавляющая часть больных инвалидизированы значительно больше [14]. Это было подтверждено и последующим наблюдением за пациентами, продолжающими лечение и прекратившими его по самым разным причинам. Тяжелой степени инвалидизации (6 и более баллов по шкале EDSS) достигли 50% больных, прекративших лечение, по сравнению с 9% пациентов, продолжающих его.

В работе A. Miller и соавт. приводится 26-летнее наблюдение за 18 пациентами с РС, средняя продолжительность лечения копаксоном которых составляет 17 лет. За это время среднегодовая частота обострений у них снизилась с 3,06 до 0,09, а средний балл EDSS при этом вырос только с 2,6 до 3,1.

Влияние копаксона на сохранность аксонов и нейронов

В экспериментальных работах на животных показано [9], что иммунизация копаксон-специфичными Th2-лимфоцитами замедляет вторичную дегенерацию аксонов ганглиозных клеток сетчатки после травматического, токсического или лазерного повреждения [6]. Применение копаксона при ЭАЭ, вызванном миелинолигодендроцитарным гликопротеином (МОГ) — одним из основных аутоантигенов ЦНС, показало [8, 16], что препарат вызывает клиническое улучшение, что сопровождается не только уменьшением очагов воспаления, но и снижением потери аксонов на 85%, а нейронов — на 63%. Кроме того, введение при МОГ-индуцированном ЭАЭ копаксона и интерферона бета-1b с применением оценки зрительных вызванных потенциалов и электроретинографии показало, что

оба препарата снижали клиническую активность патологического процесса, однако только копаксон оказывал протективный эффект на ганглиозные клетки сетчатки, аксоны которых формируют зрительные нервы [24].

Во многих работах было установлено, что при РС ткань мозга повреждается не только непосредственно в очагах демиелинизации, но и в зонах, макроскопически интактных. Это отражается в снижении уровня NAA, определяемого при МР-спектроскопии и являющегося основным маркером сохранности аксонов и нейронов. Уже на ранних стадиях РС количество NAA снижено более чем на 20% по сравнению с таковым у здоровых людей. Показано, что соотношение между NAA и креатином в очагах демиелинизации через 1 год лечения копаксоном больных ремиттирующим РС достоверно увеличилось на 10,7%, тогда как в контрольной группе, напротив, снизилось на 8,6%. В «нормально выглядящем» белом веществе это соотношение возросло на 7,1%, а у нелеченных пациентов уменьшилось на 8,9%. Эта тенденция сохранялась и на протяжении последующих 4 лет. По данным МР-спектроскопии, применение копаксона приводит не только к увеличению содержания NAA, но и к снижению уровня миоинозитола. Известно, что воспалительные процессы и глиальная пролиферация сопровождаются его повышением. Снижение же уровня миоинозитола свидетельствует об уменьшении пролиферации глии, что сохраняет аксоны и нейроны [20].

Влияние копаксона на атрофию мозга

Уменьшение объема паренхимы головного мозга, ведущее к атрофии головного мозга при РС, является хорошо известным феноменом. В основе атрофии мозга лежат обширная диффузная демиелинизация и потеря аксонов, которые имеют место как в очагах, видимых на Т2-взвешенных МР-изображениях, так и в так называемом нормально выглядящем веществе головного мозга.

Известно, что с возрастом объем ткани мозга уменьшается. Однако если в норме атрофия головного мозга составляет 0,2% в год, то при РС этот показатель в 5 раз выше и составляет 1% в год. Атрофия головного и спинного мозга при РС является результатом как демиелинизации, так и в еще большей степени — следствием диффузного аксонального повреждения. Она проявляется истончением коры и мозолистого тела, расширением борозд и желудочков мозга, снижением площади поперечника спинного мозга. При этом расширение III и боковых желудочков нередко отмечается уже в дебютной стадии заболевания [3, 5, 13, 15, 26, 27, 31].

В проведенном в США пилотном исследовании за 1 год атрофия мозга составила 0,6% у пациентов, получающих копаксон, и 1,8% — у получающих плацебо. В Европейско-Канадском исследовании анализ атрофии мозга на основании результатов МРТ в режиме Т1 проводился в подгруппе из 194 больных РС. До 9-го месяца достоверной разницы в снижении объема мозга в группах пациентов, получающих копаксон и плацебо (0,8 и 0,9%), не было. Однако в открытой фазе исследования с 9-го по 18-й месяц объем мозга снизился еще на 0,6% в группе, получающей копаксон, и на 1% — в группе плацебо, и разница в степени атрофии головного мозга стала достоверной.

Хорошо известно, что вскоре после начала применения иммуномодулирующей терапии развивается так называемая псевдоатрофия — выраженное уменьшение объема мозга за короткий период времени, не связанное с потерей клеток, а, вероятнее всего, обусловленное разрешением отека вокруг очагов. Было проведено долгосрочное исследование [21] по оценке влияния препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), — интерферона бета и глатирамера ацетата — на объем мозга за 5 лет у пациентов с ремиттирующим РС, ранее не получавших какую-либо иммуномодулирующую терапию. Пациенты были распределены по группам следующим образом: 1-я группа — копаксон 20 мг подкожно в сутки (n=121); 2-я группа — 250 мкг подкожно через день (n=94); 3-я группа (n=53) — 7 пациентов получали ребиф 44 мкг подкожно 3 раза в неделю.

Принималось во внимание возможное влияние псевдоатрофии, которая могла наблюдаться в течение 1-го года после начала лечения и оказать влияние на результаты спустя 5 лет. МР-томограммы головного мозга были получены через 1 год после начала терапии приблизительно у 90% пациентов в каждой группе лечения. Во всех группах было отмечено ощутимое снижение объема мозга, которое было достоверно (n=0,003) более выраженным в группе высокодозных интерферонов бета (−1,1%), чем в группах низкодозного интерферона бета (−0,79%) и копаксона (−0,79%). Через 5 лет терапии атрофия мозга составила −2,27% в группе копаксона, −2,62% в группе авонекса и −3,21% в группе бетаферона и ребифа 44 (−2,27% против −2,62%, p=0,0036; −2,27% против −3,21%, p<0,0001; −2,62% против −3,21%, p<0,0001). Данные результаты оставались стабильными после поправки на псевдоатрофию в течение 1-го года. Группой контроля служили пациенты с ремиттирующим РС, не получавших терапии в течение 8—24 мес. Во всех группах лечения уменьшение объема головного мозга в течение 5 лет наблюдения была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (p<0,0001).

Таким образом, из 3 сравнивавшихся в течение 5 лет препаратов копаксон наиболее выраженно замедлял уменьшение объема мозга.

Влияние копаксона на когнитивные нарушения

Нарушения когнитивных функций в той или иной степени имеются у большинства пациентов с

РС. Однако степени деменции они достигают редко, как правило, при длительном течении заболевания и выраженной инвалидизации. Ранее когнитивные нарушения при РС рассматривались как следствие разобщения корково-подкорковых связей в результате наличия очагов демиелинизации в белом веществе больших полушарий, т.е. как чисто подкорковый дефект. Однако с учетом того, что, как оказалось, при РС страдает не только белое, но и серое вещество головного мозга, в настоящее время следует, вероятно, рассматривать когнитивную дисфункцию при РС как смешанную — имеющую и корковое и подкорковое происхождение [4].

Предикторами развития когнитивных нарушений при РС являются: большая площадь очагов (особенно в лобных и височных долях), уменьшение в размерах мозолистого тела с нарушением интра- и интерполушарных связей в результате гибели аксонов, уменьшение объема зрительного бугра, общая атрофия мозга. Показано достоверное снижение на фоне применения копаксона когнитивной утомляемости, определяемой с помощью теста PASAT [2]. Возможным объяснением этого может служить тот факт, что применение копаксона приводит, как было показано выше, к замедлению атрофических процессов и к увеличению содержания BDNF в головном мозге. Ранее A. Patanella и соавт. установили, что BDNF оказывает нейропротективный эффект на когнитивные функции.

Таким образом, многочисленные данные, полученные как *in vivo*, так и клинически, подтверждают влияние копаксона на все проявления нейродегенеративного процесса при РС.

Новые экспериментальные данные

В настоящее время обсуждается возможность пересадки мезенхимальных стволовых клеток как один из способов лечения РС. Известно, что они могут трансформироваться в клетки с нейрональной морфологией. Показано, что при МОГ-индуцированном ЭАЭ введение копаксона усиливает эту трансформацию.

Вопреки распространенному ранее мнению о том, что «нервные клетки не восстанавливаются», теперь установлено, что во взрослом мозге возможен нейрогенез, который необходим после его повреждения. Этот процесс состоит из 3 стадий: 1-я — пролиферация прогениторных стволовых клеток в воронке гиппокампа и в субвентрикулярной зоне боковых желудочков; 2-я — миграция их через ростральный миграционный поток к обонятельным луковицам и 3-я — дифференцировка в зрелые астроциты или нейроны. Помимо этого, существует и эмбриональный путь миграции — латеральный корковый поток — вдоль мозолистого тела к различным участкам коры.

При введении копаксона мышам с ЭАЭ нейрональные прогениторные клетки из классических нейропролиферативных зон и миграционных потоков распространяются в те участки мозга, где в норме нейрогенез не происходит. Особое значение имеет то, что эти клетки направляются к местам повреждения — показана миграция прогениторных клеток из рострального миграционного потока к очагу повреждения в стриатуме и к очагу в лобной коре. Следует отметить, что подобный процесс происходит и без введения копаксона, но при этом миграция прогениторных клеток к очагу значительно меньше при больших очагах.

Показано также, что через 1 мес после завершения введения копаксона с маркером пролиферации нейронов (BrdU) этот маркер обнаруживается в клетках, имеющих дендриты и аксоны, что говорит о формировании зрелого нейрона. Эти новые нейропрогениторные клетки могут со временем накапливаться и замещать погибшие или поврежденные клетки. Кроме того, они интенсивно экспрессируют BDNF, что поддерживает нейропротекцию и аксональный рост [7, 8].

В недавно проведенной экспериментальной работе [7] были проанализированы изменения в спинном мозге при двух различных моделях ЭАЭ на животных — ремиттирующем ЭАЭ, индуцированном протеолипидным протеином (аутоантигеном миелина) и хроническом — МОГ-индуцированном. В качестве метода исследования применяли трансмиссионную электронную микроскопию и иммунохимические методы. Изучалось влияние копаксона на восстановление миелина и на сохранность моторных нейронов мышей. В 1-й группе экспериментальных животных наблюдалось обширное повреждение миелина с наличием и ремиелинизированных волокон, а во 2-й превалировали аксональная дегенерация, приводящая к прогрессирующей потере нейронов в поясничных сегментах спинного мозга и дистальный аксональный дефект в нервно-мышечном синапсе. Таким образом, была показана дегенерация пресинаптического сегмента аксона и распространение патологического процесса на периферию. Введение копаксона этим мышам привело к уменьшению количества очагов, большей плотности аксонов и большему числу сохранных аксонов. Эти данные также подтверждают нейропротективный эффект копаксона, который способен стимулировать нейрогенез и нейропротекцию.

Таким образом, имеющиеся клинические и экспериментальные данные подтверждают двойное действие копаксона. Его применение способствует меньшему повреждению ткани мозга за счет подавления воспаления и большей ее защите, предохраняя аксоны и нейроны от повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бойко А.Н., Петров С.В., Гусев Е.И.* Нейропротекция — новое направление в лечении рассеянного склероза. В кн.: Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М: Миклош 2005; 452—472.
2. *Елагина И.А., Шмидт Т.Е.* Утомляемость при РС. Неврол журн 2008; 13: 1: 37—45.
3. Рассеянный склероз. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М 2011.
4. *Шмидт Т.Е.* Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе. Журн неврол и психиат 2005; 3: 34—41
5. *Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.* Рассеянный склероз. М: МЕДпресс-информ 2010; 267.
6. *Aharoni R., Eilam R., Stock A. et al.* Glatiramer acetate augments remyelination and prevents motor neuron loss in mice with EAE/MS. J 2011; 17: Suppl 10: 498.
7. *Aharoni R., Vainstein A., Stock A. et al.* Distinct pathological patterns in relapsing-remitting and chronic models of EAE and the neuroprotective effect of glatiramer acetate. J Autoimmun 2011; 37: 228—241.
8. *Arnon R., Aharoni R.* Neuroprotection and neurodegeneration in MS and its animal model EAE effected by glatiramer acetate. J Neurol Transm 2009; 116: 1443—1449.
9. *Belokopytov M., Ben-Shlomo G., Rosner M. et al.* Functional efficacy of glatiramer acetate treatment for laser-induced retinal damages in rats. Laser Surg Med 2008; 40: 196—201.
10. *Besser M., Wank R.* Cutting edge: clonally restricted production of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurptrophin-3 mRNA by human immune cells and Th1/Th2-polarized expression of their receptors. J Immunol 1999; 162: 6303—6306.
11. *Chen M., Valenzuela R.M., Dhib-Jalbut S.* Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic facto. J Neurlol Sci 2003; 215: 37—44.
12. *Colman D., Lubetzki C., Reingold S.* Multiple paths towards repair in MS. TRENDS in Neurosci 2003; 26: 53—61.
13. *Coustans M., Leray E., Le Page E. et al.* Both relapsing-remitting and primary progressive MS are a two-stage disease, suggesting two consecutive mechanisms underlying progression of disability in MS. MS Journal 2004; 10: Suppl 2: 70.
14. *Ford C., Johnson K., Brooks B. et al.* Sustained efficacy and tolerability of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients over 10 years. Proceeding of 19th Annual Meeting of the ECTRIMS 2003; 485.
15. *Gallo A., Rovaris M., Rossi P. et al.* Axonal damage in primary progressive MS patients: a study of whole-brain N-acetylaspartate MR spectroscopy. J Neurol 2004; 251: Suppl 3: 86.
16. *Gilgun-Sherki Y., Panet H., Holdengreber V.* Axonal damage is reduced following glatiramer acetate treatment in C57/bl mice with chronic-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neurosci Res 2003; 47: 201—207.
17. *Giuliani F., Yong V.W.* Immune-mediate neurodegeneration and neuroprotection in MS. International MS J 2003; 10: 122—130.
18. *Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Stadelmann C. et al.* The neuroprotective effect of inflammation: implication for the therapy of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2000; 107: 161—166.
19. *Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens I. et al.* Activated human Tcells, Bcells and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vivo and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflamation? Exp Med 1999; 189: 865.
20. *Khan O., Shen Y., Caon C. et al.* Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. MS 2005; 646—651.
21. *Khan O., Bao F., Shah M. et al.* Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. J Neurol Sci 2011.
22. *Lassmann H.* Recent neuropathological findings in MS — implication for diagnosis and therapy. J Neurol 2004; 251: Suppl 4: 2—5.
23. *Liu J., Johnson T., Lin J. et al.* T cell independed mechanism for copolymer-1 induced neuroprotection. Eur J Immunol 2007; 37: 3143—3154.
24. *Maier K., Kuhnert A., Taheri N. et al.* Effects of glatiramer acetate and interferon beta on neurodegeneration in a model of multiple sclerosis: a comparative study. Am J Pathol 2006; 169: 1353—1364.
25. *Neuhaus O., Farina, Yassouridis A. et al.* Multiple sclerosis: Comparison of copolymer-1-reactive T cell lines from treated and untreaned subjects reveals cytokine shift from T helper 1 to T helper 2 cells. PNAS 2000; 97: 13: 7452—7457.
26. Neuroprotection in MS. In: Proceeding of MS modern management workshop. London 2004; 52.
27. *Rieckman P., Maurer M.* Axonal damage in MS: possible mechanisms. Curr Opin Neurol 2002; 15: 361—370.
28. *Rieckman P.* Inflamation and neurodegeneration: the role of these dual players in MS. Therapeutic strategies in MS: from neuroprotection to long term efficacy 2004; 5—10.
29. *Rovaris M.* Monitoring MS pathology using magnetic resonance imaging. Therapeutic strategies in MS: from neuroprotection to long term efficacy 2004; 11—16.
30. *Sarchielli P., Greco L., Stipa A. et al.* Brain-derived neurotrophic factor in patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2002; 132: 180—188.
31. *Trapp B., Peterson J., Ranschoff R. et al.* Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med 1998; 338: 278—285.
32. *Yong V.W.* The difference in mechanisms of action of beta-interferons and glatiramer acetate in MS. Neurology 2002; 59: 802—808.