Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, №10, вып. 2, с. 14-20
https://doi.org/10.17116/jnevro201911910214

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no10, issue 2, pp. 14-20
https://doi.org/10.17116/jnevro201911910214

Патологические и протективные эффекты фактора некроза опухоли-альфа при рассеянном склерозе

© И.В. СМАГИНА[1, 2], С.А. ЕЛЬЧАНИНОВА[1], А.С. ПАЛАЩЕНКО[1, 2], Л.П. ГАЛАКТИОНОВА[1]

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;
[2]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия

Резюме

Иммуномодулирующий цитокин — фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) участвует в регуляции как физиологических, так и патологических процессов в ЦНС. В обзоре анализируются данные об эффектах TNF-α в ЦНС, полученные в клинических наблюдениях и экспериментальных исследованиях, доказательства вовлеченности этого цитокина в патогенез РС. В свете современных представлений о механизмах действия TNF-α рассматриваются возможные причины неудач неселективного фармакологического подавления эффектов TNF-α при РС.

Ключевые слова: *фактор некроза опухоли-альфа, рецепторы фактора некроза опухоли-альфа, центральная нервная система, рассеянный склероз.*

Информация об авторах:
Смагина И.В. — https://orcid.org/0000-0002-7947-4529
Ельчанинова С.А. — https://orcid.org/0000-0003-2730-615X
Палащенко А.С. — https://orcid.org/0000-0001-8743-8803
Галактионова Л.П. — https://orcid.org/0000-0001-9226-3331

Как цитировать:
Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Палащенко А.С., Галактионова Л.П. Патологические и протективные эффекты фактора некроза опухоли-альфа при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10, вып. 2):14-20. https://doi.org/10.17116/jnevro201911910214

Pathological and protective effects of tumor necrosis factor-alpha in multiple sclerosis

© I.V. SMAGINA[1, 2], S.A. ELCHANINOVA[1], A.S. PALASHCHENKO[1, 2], L.P. GALAKTIONOVA[1]

[1]Altai State Medical University, Barnaul, Russia;
[2]Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

Abstract

The immunomodulatory cytokine tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) is involved in the regulation of both physiological and pathological processes in the central nervous system (CNS). The effects of TNF-α on CNS reported in clinical trials and experimental studies, evidence of involvement of this cytokine in the pathogenesis of multiple sclerosis are analyzed. Possible causes of failures of non-selective pharmacological inhibition of TNF-α effects in MS are considered in view of current concepts on mechanisms of TNF-α action.

Keywords: *tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor-alpha receptors, central nervous system, multiple sclerosis.*

Information about the authors:
Smagina I.V. — https://orcid.org/0000-0002-7947-4529
Elchaninova S.A. — https://orcid.org/0000-0003-2730-615X
Palashchenko A.S. — https://orcid.org/0000-0001-8743-8803
Galaktionova L.P. — https://orcid.org/0000-0001-9226-3331

To cite this article:
Smagina IV, Elchaninova SA, Palashchenko AS, Galaktionova LP. Pathological and protective effects of tumor necrosis factor-alpha in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(10, vyp. 2):14-20. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911910214

Автор, ответственный за переписку: Смагина Инна Вадимовна — e-mail: siv7000@yandex.ru

Corresponding author: Smagina I.V. — e-mail: siv7000@yandex.ru

Рассеянный склероз (РС) — прогрессирующее иммуновоспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся очаговым и диффузным повреждением миелиновой оболочки, олигодендроцитов и аксонов [1].

Этиология РС остается неизвестной, но общепризнано влияние на инициацию патологических процессов при этом заболевании особенностей структуры и экспрессии генов, прежде всего гена *HLADRB1* главного комплекса гистосовместимости, а также эпигенетических факторов при сочетании с экологическими факторами риска и инфекциями [1].

Патологические процессы при РС во многом зависят от влияний цитокинов, регулирующих иммунологическую реактивность [2]. В связи с этим фармакологическая коррекция продукции цитокинов и/или их связывания с рецепторами на клетках-мишенях является одной из составляющих стратегии лечения РС [3]. С другой стороны, интенсивно изучается возможность практического использования различных цитокинов в качестве биомаркеров активности этого заболевания [4].

Значимыми стимулами иммунного воспаления при РС являются взаимодействия фактора некроза опухоли-α (TNF-α, TNFSF2) со специфическими рецепторами на клетках иммунной системы и ЦНС [5, 6]. В то же время имеются свидетельства физиологических влияний TNF-α в ЦНС, а также нейропротективных эффектов этого цитокина при РС.

В обзоре анализируются данные об эффектах TNF-α в ЦНС, полученные в клинических наблюдениях и экспериментальных исследованиях, доказательства вовлеченности этого цитокина в патогенез РС. В свете современных представлений о механизмах действия TNF-α рассматриваются возможные причины неудач неселективного фармакологического подавления эффектов TNF-α при РС.

«Цитокиновый шторм» в иммунопатогенезе РС

Согласно современной концепции, в патогенезе РС выделяют процесс иммунного воспаления и демиелинизации и процесс нейродегенерации, который играет ключевую роль в прогрессировании РС и развитии необратимой инвалидизации пациентов [7].

Инициация иммунопатологических процессов, включающая активацию $CD4^+$ Т-лимфоцитов, происходит, главным образом, вне ЦНС при взаимодействии Т-лимфоцитов и аутоантигенов, связанных с молекулами HLA II класса на антиген-презентирующих дендритных клетках [8, 9]. После этого под действием цитокинов (IL-12, IL-23 и др.) происходит дифференцировка Т-лимфоцитов в Т-хелперы (Th1, Th17 и Th2), регуляторные Т-клетки (Treg), секретирующие соответственно про- и противовоспалительные цитокины [8, 9]. Предполагается, что один из основных механизмов активации аутореактивных Т-клеток связан с молекулярной мимикрией во время бактериальной или вирусной инфекции, обусловленной совпадением коротких последовательностей аминокислот в молекулах аутоантигенов и белков возбудителей инфекции [10]. Наиболее часто узнаваемыми аутореактивными Т-клетками являются аминокислотные последовательности в белках миелина [11].

Следующий этап патологического процесса включает проникновение аутореактивных Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Определяющую роль в этом процессе играет увеличение экспрессии эндотелием ГЭБ и клеточными элементами головного мозга (макрофагами, микроглией, астроцитами) цитокинов из семейств молекул адгезии — селектинов, хемоаттрактантов, хемокинов, а также интегринов — молекул межклеточного взаимодействия (ICAM-1), молекул сосудистой адгезии (VCAM-1) [12].

Проникшие в ЦНС аутореактивные Th1-лимфоциты и вторично активированные макрофаги, клетки микроглии выделяют провоспалительные цитокины — интерферон-γ, лимфотоксин, TNF-α, IL-1в, IL-10, активные формы кислорода, которые вызывают развитие ограниченной воспалительной реакции [8]. Проникновение клеток иммунной системы в ЦНС сопровождается разрушением матриксными металлопротеиназами коллагена соединительнотканных элементов кровеносных сосудов и, как следствие, увеличением проницаемости ГЭБ [13].

Активация $CD4^+$ Т-клеток сочетается с привлечением в ЦНС и активацией В-клеток [14—16]. При этом определенная комбинация цитокинов, присутствующих в ЦНС у пациентов с РС, может индуцировать специфический ответ В-клеток. Эти клетки участвуют в презентации антигенов $CD4^+$ Т-клеткам через молекулы HLA класса II, после дифференцировки в плазматические клетки продуцируют аутоантитела, способные вызывать гибель олигодендроцитов, демиелинизацию посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности и активации комплемента. И, наконец, В-клетки экспрессируют цитокины, такие как IL-6, TNF-α и др., вовлеченные в патогенез РС [14—16].

В очагах РС обнаруживаются $CD8^+$ Т-клетки (или цитотоксические Т-клетки), которые также могут повреждать клетки ЦНС путем производства цитотоксических медиаторов, таких как перфорин и гранзим В [17]. Большинство очагов РС содержат инфильтрирующие В-клетки различных типов, включая В-клетки памяти, лимфобласты и плазматические клетки, с отложением антител [14, 15].

Предполагают, что имеется ряд механизмов перехода от обострения к ремиссии РС. Один из механизмов связан с повышением системной продукции противовоспалительных цитокинов, локальным уничтожением аутореактивных лимфоцитов путем апоптоза и др. [18, 19]. И напротив, поддержание иммунного воспаления обусловлено нарушениями процесса апоптоза аутоагрессивных лимфоцитов, вызванными, в частности, дисбалансом про- и противоапоптотических цитокинов как в крови, так и в ЦНС больных РС [18—20].

Таким образом, на инициацию, персистирование патологических процессов при РС, прогрессирование этого заболевания существенное влияние оказывают цитокины. Изменения продукции и эффектов цитокинов при РС специалисты характеризуют как «цитокиновый шторм» [2, 19]. При этом TNF-α является одним из цитокинов, который опосредует взаимодействие между клетками иммунной системы и во многом определяет реакцию иммунной системы в целом.

TNF-α и рецепторы TNF-α в ЦНС

Плейотропный цитокин TNF-α функционирует в двух биоактивных формах: трансмембранном TNF-α (tmTNF-α), который оказывает эффекты на клетки-мишени при межклеточном контакте, и растворимом TNF-α (solTNF-α). Высвобождение solTNF-α из клетки-продуцента происходит после регулируемого протеолиза tmTNF-α с участием TNFα-превращающего фермента (TACE/ADAM17) [21].

В норме TNF-α продуцируется в ЦНС нейронами [22]. Воспалительные стимулы, такие как липополисахарид и провоспалительные цитокины, индуцируют продукцию TNF-α другими типами клеток ЦНС — астроцитами [23], эпендимными клетками сосудистого сплетения [24] и микроглией [25]. Основными продуцентами TNF-α при РС являются активированные макрофаги, астроциты, микроглия и, в меньшей степени, активированные Т-лимфоциты.

В экспериментах [26] на трансгенных мышах было показано, что tmTNF-α и solTNF-α выполняют разные функции: tmTNF-α опосредует множество «полезных» влияний TNF-α в ЦНС и не оказывает системных воспалительных эффектов, характерных для solTNF-α.

Кроме того, дивергенция эффектов TNF-α происходит и на уровне рецепции этого цитокина клетками-мишенями. Передача сигнала TNF-α клеткам-мишеням осуществляется через мембранные рецепторы двух типов: TNFR1 (CD120a, 55 кДа; кодируется TNFRSF1A) и TNFR2 (CD120b, 75 кДа; кодируется TNFRSF1B). Эти рецепторы различаются не только по структуре, но и по особенностям регуляции экспрессии, сродству к лиганду и внутриклеточным сигнальным путям [26]. По данным исследования L. Probert [26], tmTNF-α передает сигналы преимущественно через TNFR1 и TNFR2, тогда как solTNF-α — через TNFR1.

TNFR2 экспрессируется, главным образом, на иммунокомпетентных клетках, тогда как TNFR1 может быть экспрессирован практически на всех клетках, включая нейроны [27, 28]. Оба типа рецепторов могут существовать в мембраносвязанной и свободной растворимой форме (sTNFR). Последняя образуется в результате шеддинга — «сбрасывания» с поверхности клеток внеклеточного фрагмента мембраносвязанной формы рецепторов. Считается, что sTNFR в высокой концентрации может ингибировать, а в низких концентрациях — пролонгировать эффекты TNF-α [29].

По мнению ряда авторов [30—32], через TNFR2 модулируется активность Т-клеток. Эффекты TNF-α, опосредованные этим типом рецепторов, включают активацию и пролиферацию наивных клеток и Т-клеток памяти, индукцию апоптоза эффекторных Т-клеток, усиление накопления регуляторных клеток $CD4^+$ Treg, подавляющих активацию аутореактивных Т-клеток.

TNFR2 в клетках-мишенях активирует в основном не связанные с воспалением специфические процессы через PKB/Akt и NF-κB [30—32], а TNFR1 конститутивно инициирует сигнальные пути через активацию белка TRADD (TNFR1-ассоциированный домен смерти). Этот белок способен активировать два дополнительных сигнальных белка — FADD и RIP, которые соответственно активируют каспазу-8, инициируя апоптоз, или стимулируют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и антиапоптотических факторов через NF-κB [33].

TNF-α и рецепторы TNF-α у больных РС

В ряде клинических исследований были получены косвенные свидетельства вовлеченности TNF-α в патогенез РС. Так, при различных стадиях заболевания у больных РС выявлялось повышенное число лимфоцитов, экспрессирующих mRNA TNF-α [34]. Уровень спонтанной и индуцированной экспрессии mRNA TNF-α у пациентов с РС в течение ремиссии был выше нормального и возрастал дополнительно в период обострения [35]. Транзиторное повышение mRNA TNF-α наблюдается в активных очагах воспаления в ходе их формирования в ЦНС. В неактивных очагах и прилежащем белом веществе экспрессия TNF-α у больных РС не отличается от таковой у здоровых [36]. Высокая экспрессия mRNA TNF-α определяется и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных РС [37]. Повышенные уровни TNF-α регистрируются также в образцах сыворотки/плазмы крови пациентов с РС [38].

Данные о связи между клинической манифестацией заболевания и изменениями в продукции TNF-α пациентов с РС противоречивы. По данным ряда авторов [39, 40], концентрация TNF-α в плазме крови и ЦСЖ коррелирует с тяжестью и типом течения заболевания. Однако другими авторами [41] эти закономерности не подтверждаются.

Параллельно с повышенной экспрессией mRNA TNF-α выявляется и повышенная экспрессия mRNA-рецепторов к этому цитокину лейкоцитами крови больных РС [42], а также возрастание в сыворотке крови уровня и TNFR1, и TNFR2 [43]. Транзиторное повышение экспрессии TNFR1 и TNFR2 олигодендроцитами определяется в активных воспалительных очагах в ходе их формирования в ЦНС [44].

Неоднозначны результаты исследований sTNFR при РС. Результаты исследований [44, 45] показали, что sTNFR может снижать активность TNF-α, поскольку sTNFR, вероятно, конкурирует с мембранными рецепторами клеток-мишеней за связывание TNF-α. Отдельными исследователями [43] выявлено более выраженное повышение sTNFR1 в сыворотке крови пациентов с РС в ремиссии по сравнению с обострением и обнаружена корреляция между клиническими характеристиками активности заболевания и уровнем sTNFR1. Другими исследователями [46], напротив, не было найдено связи между течением РС и изменениями уровня sTNFR1.

У пациентов с РС по сравнению со здоровыми изменен шеддинг рецепторов TNF-α: снижена активность шеддинга TNFR1, в то время как «сбрасывание» TNFR2, напротив, происходит более активно [47]. Есть мнение [44], что сниженное «сбрасывание» TNFR1 у пациентов с РС может играть важную роль в патогенезе заболевания, поскольку этот тип рецепторов экспрессируется нейронами и опосредует в основном патологические эффекты TNF-α.

Эффекты системы TNF-α—TNFR при экспериментальном аутоиммунном энцефалите (ЭАЭ) в клетках ЦНС *in vitro*

Предположения о патогенетическом влиянии системы TNF-α—TNFR, основанные на результатах клинических наблюдений у больных РС и пациентов с другими иммуновоспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, болезнь Крона, псориаз и др.), стимулировали экспериментальные исследования на животных моделях этих заболеваний, а также в культуре клеток и тканей, вовлеченных в патологические процессы. Основные механизмы патогенеза РС были изучены на экспериментальной модели этого заболевания у мышей, а также в культуре клеток и тканей ЦНС.

Анализ публикаций проведенных исследований указывает на неоднозначную роль TNF-α в развитии ЭАЭ. С одной стороны, фармакологическое ингибирование TNF-α ослабляет клинические симптомы ЭАЭ, что связывают с подавлением индукции этим цитокином экспрессии хемокинов в ЦНС [48, 49]. С другой стороны, данные, полученные с использованием подхода обратной генетики, выявили более сложную картину [50]. У мышей с функциональным

блокированием гена *TNF-α* развивалось более тяжелое заболевание, чем у мышей дикого типа, а у мышей с делецией в гене *TNFR1* наблюдались замедленные течение и прогрессирование ЭАЭ. Напротив, генетическая инактивация TNFR2 приводила к обострению ЭАЭ с массивной инфильтрацией ЦНС $CD4^+$ Т-клетками и увеличением продукции Th1 эффекторных цитокинов [51, 52]. У мышей с двойным нокаутом TNFR1/TNFR2 развивается ослабленное заболевание, что указывает на патогенную роль TNFR1 и защитную роль TNFR2 в ЭАЭ [53]. Недавние исследования показали, что избирательное ингибирование TNFR1 защищало мышей от возникновения ЭАЭ. Более того, была также продемонстрирована защитная функция TNFR2 на модели нейродегенерации *in vivo* [54].

По мнению авторов, изучавших патогенез РС [26, 55], понимание роли TNF-α в инициации и персистировании ЭАЭ затруднено из-за наличия двух родственных лигандных форм (solTNF-α, tmTNF-α), их взаимодействия с двумя типами рецепторов, а также из-за вероятной зависимости эффектов TNF-α от клеточного источника этого цитокина. Так, в экспериментах с индуцируемой делецией в гене *TNF-α* в микроглии (микроглия CX_3 $CR1^+$) было установлено, что TNF-α, образующаяся моноцитами крови, но не клетками микроглии (резидентные макрофаги ЦНС), имеет решающее значение для развития ЭАЭ [56]. Интересно, что функции TNFR2 на клетках микроглии и моноцитах также различны: удаление TNFR2 на клетках микроглии CX_3CR1^+ усиливало инфильтрацию лейкоцитов в ЦНС, тогда как у мышей с инактивированным TNFR2 моноцитов тяжесть ЭАЭ была снижена [57].

Следует отметить также, что существует несколько вариантов модели ЭАЭ («активная», «пассивная», спонтанная с использованием трансгенных мышей со сверхэкспрессией антигенспецифического рецептора Т- или В-клеток) [55]. Однако ни один из них не является идеальной моделью РС [55].

Результаты исследований *in vitro*, так же как исследования при ЭАЭ, выявили не только множественность эффектов TNF-α в ЦНС, но и разнонаправленность влияний этого цитокина в зависимости от формы лиганда, типа рецептора и длительности воздействия [58—60].

Гипотезы об участии системы TNF-α—TNFR в патогенезе РС

Обобщая результаты клинических и экспериментальных исследований, можно предполагать, что TNF-α при РС оказывает как патологическое, так и протективное действие. Патологические эффекты TNF-α могут приводить к повреждению миелиновой оболочки через NF-kB-опосредованное ослабление экспрессии гена основного белка миелина в олигодендроглиоме [61, 62], индукции экспрессии Fas и Fas-лиганда и, как следствие, к инициации апоптоза в различных клетках ЦНС, включая олигодендроциты [63], усилению экспрессии HLAII и индукции биосинтеза цитокинов в микроглии и астроцитах [64]. Провоспалительные эффекты TNF-α на эндотелиальные клетки сосудов мозга способны вызывать увеличение экспрессии VCAM-1 в стенке кровеносных сосудов и ICAM-1 [63, 65] и таким образом способствовать повреждению ГЭБ и проникновению аутореактивных Т-клеток в ЦНС.

Защитная роль TNF-α в развитии очагов демиелинизации, вероятно, связана с его способностью стимулировать экспрессию тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1), а также пролиферацию олигодендроцитов [42]. Нельзя исключить вклад в протективные процессы при РС и регуляцию TNF-α-возбуждающих синапсов в ЦНС. Известно, что solTNF усиливает глутаматергическую синаптическую передачу путем быстрого увеличения AMPAR (рецепторов альфа-амина-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовой кислоты) на нейронах гиппокампа [66, 67] и коры [68] головного мозга, а кроме того, координирует высвобождение глутамата из астроцитов [69].

Вероятно, патогенетические влияния TNF-α при РС реализуются главным образом через взаимодействие solTNF-α с TNFR1 [70]. Передача сигналов через этот рецептор играет важную роль в запуске воспаления и прогрессирования демиелинизации в острой фазе заболевания и апоптоз [26, 71]. При этом tmTNF передает сигналы как через TNFR1, так и TNFR2, способствуя выживанию клеток, разрешению воспаления и миелинизации [26].

Причины неудач терапии РС анти-TNF-α-препаратами в свете современных представлений о механизмах действия TNF-α

Обнаружение цитокинов в ЦСЖ и очагах демиелинизации у больных РС, протективный эффект ингибиторов TNF-α при развитии ЭАЭ указывали на то, что использование анти-TNF-α-препаратов может быть одним из основных подходов к лечению РС так же, как в случае ревматоидного артрита. Однако уже первый опыт применения анти-TNF-α-препаратов у больных РС заставил коренным образом пересмотреть это предположение.

В исследовании в фазе I [72] клинических испытаний безопасности препарата 2 пациентам с быстропрогрессирующим РС была назначена внутривенная инфузия гуманизированных мышиных моноклональных антител против TNF-α. В ходе лечения наблюдалось повышение активности заболевания по ряду признаков. Было зарегистрировано увеличение гадолиний-накапливающих очагов демиелинизации в ЦНС по данным МРТ, возрастание цитоза и уровня иммуноглобулинов в ЦСЖ.

В плацебо-контролируемом исследовании, в фазе II [73] больные РС, в основном с ремиттирующим типом течения, получали ленерцепт — димерный внеклеточный домен TNFR1, сшитый с фрагментом тяжелой цепи человеческого IgG1, который способен связываться как с solTNF-α, так и с tmTNF-α и таким образом ингибировать их взаимодействие с TNFR. Это исследование было остановлено после увеличения числа пациентов с обострением заболевания по сравнению с плацебо и тенденцией к развитию более серьезных неврологических нарушений.

Эти исследования предоставили клинические доказательства того, что неселективное ингибирование TNF-α является не только бесполезным, но и вредным при РС [26].

Следует отметить, что TNF-α признан важной терапевтической мишенью и ингибиторы TNF-α активно используются при лечении различных хронических иммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита, псориаза и иммуновоспалительных заболеваний кишечника. В то же время неселективные ингибиторы TNF-α могут оказывать нежелательные побочные эффекты, связанные с подавлением иммунитета. Это ведет к возрастанию риска инфекций — туберкулеза, бактериального сепсиса и грибковых инфекций, а также лимфомы и других злокачественных новообразований у детей и подростков, развитию демиелинизирующих заболеваний и нейропатий [74, 75].

В контексте современных представлений о молекулярных механизмах влияний TNF-α эти нежелательные эффекты антицитокиновой терапии могут быть частично объяснены тем фактом, что системное ингибирование отдельного цитокина приводит к блокированию его патогенных функций, однако неизбежно и к блокированию важных защитных функций [2]. Так, усиление демиелинизации при применении анти-TNF-α-препаратов при РС, по мнению специалистов, может быть обусловлено несколькими причинами: подавлением эффектов, опосредуемых TNFR2, который регулирует пролиферацию олигодендроцитов и восстановление повреждений в ЦНС [76]; недостаточной проницаемостью ГЭБ для этих препаратов, препятствующей их прямому действию в ЦНС при увеличении аутореактивных Т-клеток в периферических тканях, которые могут мигрировать в ЦНС [77]; манифестацией прежде скрытой инфекции, которая может индуцировать аутоиммунную реакцию демиелинизации [78]; подавлением противовоспалительного цитокина IL-10 и увеличением продукции воспалительного цитокина IL-12 и IFN-γ [79]. Еще одно возможное объяснение неэффективности анти-TNF-α-терапии, вероятно, связано с существующим полиморфизмом гена, кодирующего TNFR1 [80].

Следовательно, перспективной может стать только специфическая анти-TNF-α терапия, предусматривающая ингибирование продукции цитокина клетками определенного гистотипа, блокаду (или стимуляцию) TNFR1 или патологически значимого сигнального каскада в клетках [81].

Заключение

Иммуномодулирующий цитокин TNF-α участвует в регуляции как физиологических, так и патологических процессов в ЦНС. Множественность и разнонаправленность эффектов TNF-α обусловлены существованием его в двух лигандных формах (tmTNF, solTNF), двух типов рецепторов к этому цитокину на многих клетках-мишенях (TNFR1 и TNFR2), которые отличаются по экспрессии, аффинности к лиганду, структуре и нижестоящим сигнальным путям.

Предполагается, что патогенетические влияния TNF-α при РС (запуск воспаления и прогрессирование демиелинизации, апоптоз олигодендроцитов) реализуются, главным образом, через взаимодействие solTNF-α с TNFR1. При этом tmTNF передает сигналы как через TNFR1, так и через TNFR2, способствуя выживанию клеток, разрешению воспаления и миелинизации.

В целом антицитокиновая иммунотерапия остается в русле тенденций в подходах к лечению РС. Однако очевидно, что разработка новых анти-TNF-α-терапевтических средств должна проводиться на основе более точной оценки сложных молекулярных механизмов регуляции продукции TNF-α, путей передачи сигналов этого цитокина в различных клетках-мишенях. Перспективной представляется селективная анти-TNF-α-фармакотерапия, направленная на избирательное ингибирование вредных эффектов этого цитокина при сохранении его основных и желательных эффектов на периферии и в ЦНС. В соответствии с современными представлениями о механизмах действия TNF-α основными потенциальными терапевтическими мишенями при РС являются solTNF-α и TNFR1. Остается актуальным дальнейшее уточнение эффектов TNF-α и механизмов их реализации при РС с учетом генетических особенностей больных, страдающих этим заболеванием.

Исследование не имело спонсорского, грантового финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Аутоиммунные заболевания в неврологии*. Клиническое руководство. Т. 1. Под ред. Завалишина И.А., Пирадова М.А., Бойко А.Н., Никитина С.С, Спирина Н.Н., Переседовой А.В. М.: РООИ Здоровье человека; 2014.
Autoimmune diseases in neurology. Clinical guideline. Zavalishin IA, Piradov MA, Boyko AN, Nikitin SS, Spirin NN, Peresedova AV, eds. Vol. 1. M.: ROOI Zdorov'e cheloveka; 2014. (In Russ.).
2. Sonar S, Lal G. Role of tumor necrosis factor superfamily in neuroinflammation and autoimmunity. *Front Immunol.* 2015;20(6):364. https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00364
3. Palle P, Monaghan K, Milne S, Wan E. Cytokine signaling in multiple sclerosis and its therapeutic applications. *Medical Sciences.* 2017;5(4):23. https://doi.org/10.3390/medsci5040023
4. Tomioka R, Matsui M. Biomarkers for multiple sclerosis. *Internal Medicine.* 2014;53(5):361-365. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1246
5. Montgomery S, Bowers W. Tumor necrosis factor-alpha and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* 2011;7(1):42-59. https://doi.org/10.1007/s11481-011-9287-2
6. Kallaur AP, Oliveira SR, Simão ANC, Alfieri DF, Flauzino T, Lopes J, de Carvalho Jennings Pereira WL, de Meleck Proença C, Borelli SD, Kaimen-Maciel DR, Maes M, Reiche EMV. Cytokine profile in patients with progressive multiple sclerosis and its association with disease progression and disability. *Mol Neurobiol.* 2017;54(4):2950-2960. https://doi.org/10.1007/s12035-016-9846-x
7. Stadelmann C, Wegner C, Brück W. Inflammation, demyelination, and degeneration — recent insights from MS pathology. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(2):275-282. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.07.007
8. Frohman EM, Eagar T, Monson N, Stuve O, Karandikar N. Immunologic mechanisms of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18(4):577-588. https://doi.org/10.1016/j.nic.2008.06.009
9. Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *J Neurol Sci.* 2013;333(1-2):76-87. https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.03.002
10. Junker A, Ivanidze J, Malotka J, Eiglmeier I, Lassmann H, Wekerle H, Meinl E, Hohlfeld R, Dornmair K. Multiple sclerosis: T-cell receptor expression in distinct brain regions. *Brain.* 2007;130(11):2789-2799. https://doi.org/10.1093/brain/awm214
11. Bashford-Rogers RJM, Smith KGC, Thomas DC. Antibody repertoire analysis in polygenic autoimmune diseases. *Immunology.* 2018;155(1):3-17. https://doi.org/10.1111/imm.12927
12. Freedman MS. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: current and future aspects. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(suppl 1):1-9. https://doi.org/10.1517/14656566.7.1.S1
13. Ugarte-Berzal E, Berghmans N, Boon L, Martens E, Vandooren J, Cauwe B, Thijs G, Proost P, Van Damme J, Opdenakker G. Gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 is a phase-specific effector molecule, independent from Fas, in experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One.* 2018;13(10):e0197944. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197944

14. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* 2018;19(7):696-707. https://doi.org/10.1038/s41590-018-0135-x
15. Lehmann-Horn K, Kinzel S, Weber MS. Deciphering the role of B cells in multiple sclerosis — towards specific targeting of pathogenic function. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2048. https://doi.org/10.3390/ijms18102048
16. Vasileiadis GK, Dardiotis E, Mavropoulos A, Tsouris Z, Tsimourtou V, Bogdanos DP, Sakkas LI, Hadjigeorgiou GM. Regulatory B and T lymphocytes in multiple sclerosis: friends or foes? *Auto Immun Highlights.* 2018;9(1):9. https://doi.org/10.1007/s13317-018-0109-x
17. Bittner S, Ruck T, Wiendl H, Grauer OM, Meuth SG. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(1):51-66. https://doi.org/10.1177/1756285616666741
18. Volpe E, Sambucci M, Battistini L, Borsellino G. Fas-fas ligand: checkpoint of t cell functions in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2016;7:382. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00382
19. Palle P, Monaghan KL, Milne SM, Wan ECK. Cytokine signaling in multiple sclerosis and its therapeutic applications. *Med Sci.* 2017;5:23. https://doi.org/10.3390/medsci5040023
20. Correale J, Marrodan M, Ysrraelit MC. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in progressive multiple sclerosis. *Biomedicines.* 2019;7(1):14. https://doi.org/10.3390/biomedicines7010014
21. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature.* 1997;385(6618):729-733. https://doi.org/10.1038/385729a0и
22. Boulanger LM. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. *Neuron.* 2009;64:93-109. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.001
23. Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin ML. Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:6348-6352. https://doi.org/10.1073/pnas.86.16.6348
24. Tarlow MJ, Jenkins R, Comis SD, Osborne MP, Stephens S, Stanley P, Crocker J. Ependymal cells of the choroid plexus express tumour necrosis factor-alpha. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1993;19:324-328. https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1993.tb00447.x
25. Sawada M, Kondo N, Suzumura A, Marunouchi T. Production of tumor necrosis factor-alpha by microglia and astrocytes in culture. *Brain Res.* 1989;491:394-397. https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90078-4
26. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015;302(27):2-22. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
27. Sipe KJ, Dantzer R, Kelley KW, Weyhenmeyer JA. Expression of the 75 kDA TNF receptor and its role in contact-mediated neuronal cell death. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;62(2):111-121. https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00221-6
28. Sipe KJ, Srisawasdi D, Dantzer R, Kelley KW, Weyhenmeyer JA. An endogenous 55 kDa TNF receptor mediates cell death in a neural cell line. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996;38(2):222-232. https://doi.org/10.1016/0169-328X(95)00310-O
29. Fernandez-Botran R. Soluble cytokine receptors: novel immunotherapeutic agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9(3):497-514. https://doi.org/10.1517/13543784.9.3.497
30. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine.* 2018;101:14-18. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.003
31. Pegoretti V, Baron W, Laman JD, Eisel ULM. Selective modulation of TNF-TNFRs signaling: insights for multiple sclerosis treatment. *Front Immunol.* 2018;30(9):925. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00925
32. Yang S, Wang J, Brand DD, Zheng SG. Role of TNF-TNF receptor 2 signal in regulatory T cells and its therapeutic implications. *Front Immunol.* 2018;19(9):784. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00784
33. Nikoletopoulou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833(12):3448-3459. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001
34. Inogés S, Merino J, Bandrés E, De Castro P, Subirá ML, Sánchez-Ibarrola A. Cytokine flow cytometry differentiates the clinical status of multiple sclerosis (MS) patients. *Clin Exp Immunol.* 1999;115(3):521-525. https://doi.org/10.1046%2Fj.1365-2249.1999.00816.x
35. Kahl KG, Kruse N, Toyka KV, Rieckmann P. Serial analysis of cytokine mRNA profiles in whole blood samples from patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2002;200(1-2):53-55. https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00136-3
36. Raine CS, Bonetti B, Cannella B. Multiple sclerosis: expression of molecules of the tumor necrosis factor ligand and receptor families in relationship to the demyelinated plaque. *Rev Neurol (Paris).* 1998;154(8-9):577-585.
37. Matusevicius D, Navikas V, Söderström M, Xiao B-G, Haglund M, Fredrikson S, Link H. Multiple sclerosis: the proinflammatory cytokines lymphotoxin-α and tumour necrosis factor-α are upregulated in cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Journal of Neuroimmunology.* 1996;66:115-123. https://doi.org/10.1016/0165-5728(96)00032-X
38. Hohnoki K, Inoue A, Koh CS. Elevated serum levels of IFN-γ, IL-4 and TNF-α/unelevated serum levels of IL-10 in patients with demyelinating diseases during the acute stage. *Journal of Neuroimmunology.* 1998;87:27-32. https://doi.org/10.1016/S0165-5728(98)00053-8
39. Graber JJ, Dhib-Jalbut S. Biomarkers of disease activity in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2011;305:1-10. https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.026
40. Haviv R, Stein R. Neuronal expression of TNFR. *J Neurosci Res.* 1998;52:380-389. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19980515)52:4%3C380::AID-JNR2%3E3.0.CO;2-5
41. Rovaris M, Barnes D, Woodrofe N, du Boulay GH, Thorpe JW, Thompson AJ, McDonald W, Miller DH. Patterns of disease activity in multiple sclerosis patients: A study with quantitative gadolinium-enhanced brain MRI and cytokine measurement in different clinical subgroups. *Journal of Neurology.* 1996;243:536-542. https://doi.org/10.1007/BF00886876
42. Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, Yonekawa T, Yamasaki R, Matsuse D, Murai H, Kira J. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013;8(4):61835. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061835
43. Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B. Cytokine mRNA levels in mononuclear blood cells from patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 1994;44:1523-1528. https://doi.org/10.1212/wnl.44.8.1523
44. Sipe KJ, Srisawasdi D, Dantzer R, Kelley KW, Weyhenmeyer JA. An endogenous 55 kDa TNF receptor mediates cell death in neural cell line. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;38:222-232. https://doi.org/10.1016/0169-328X(95)00310-O
45. Benveniste EN, Benos DJ. TNF-alpha- and IFN-gamma-mediated signal transduction pathways: effects on glial cell gene expression and function. *FASEB J.* 1995;9(15):1577-1584. https://doi.org/10.1096/fasebj.9.15.8529837
46. Spuler S, Yousry T, Scheller A, Voltz R, Holler E, Hartmann M, Wick M, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: prospective analysis of TNF-alpha and 55kDa TNF receptor in CSF and serum in correlation with clinical and MRI activity. *Neuroimmunol.* 1996;66:57-64. https://doi.org/10.1016/0165-5728(96)00020-3
47. Kraus J, Kuehne BS, Tofighi J, Frielinghaus P, Stolz E, Blaes F, Laske C, Engelhardt B, Traupe H, Kaps M, Oschmann P. Serum cytokine levels do not correlate with disease activity and severity assessed by brain MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(4):300-308. https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.1o199.x
48. Baker D, Butler D, Scallon BJ, O'Neill JK, Turk JL, Feldmann M. Control of established experimental allergic encephalomyelitis by inhibition of tumor necrosis factor (TNF) activity within the central nervous system using monoclonal antibodies and TNF receptor-immunoglobulin fusion proteins. *Eur J Immunol.* 1994;24:2040-2048. https://doi.org/10.1002/eji.1830240916
49. Ruddle NH, Bergman CM, McGrath KM, Lingenheld EG, Grunnet ML, Padula SJ, Clark RB. An antibody to lymphotoxin and tumor necrosis factor prevents transfer of experimental allergic encephalomyelitis. *J Exp Med.* 1990;172:1193-1200. https://doi.org/10.1084/jem.172.4.1193
50. Murphy CA, Hoek RM, Wiekowski MT, Lira SA, Sedgwick JD. Interactions between hemopoietically derived TNF and central nervous system-resident glial chemokines underlie initiation of autoimmune inflammation in the brain. *J Immunol.* 2002;169:7054-7062. https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.12.7054

51. Frei K, Eugster HP, Bopst M, Constantinescu CS, Lavi E, Fontana A. Tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha are not required for induction of acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 1997;185:2177-2182. https://doi.org/10.1084/jem.185.12.2177

52. Suvannavejh GC, Lee HO, Padilla J, Dal Canto MC, Barrett T A, Miller SD. Divergent roles for p55 and p75 tumor necrosis factor receptors in the pathogenesis of MOG(35-55)-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol.* 2000;205(1):24-33. https://doi.org/10.1006/cimm.2000.1706

53. Eugster HP, Frei K, Bachmann R, Bluethmann H, Lassmann H, Fontana A. Severity of symptoms and demyelination in MOG-induced EAE depends on TNFR1. *Eur J Immunol.* 1999;29(2):626-632. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199902)29:02%3C626::AID-IMMU626%3E3.0.CO;2-A

54. Dong Y, Fischer R, Naude PJ, Maier O, Nyakas C, Duffey M, Van der Zee EA, Dekens D, Douwenga W, Herrmann A, Guenzi E, Kontermann RE, Pfizenmaier K. Eisel UL. Essential protective role of tumor necrosis factor receptor 2 in neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:12304-12309. https://doi.org/10.1073/pnas.1605195113

55. Gogoleva VS, Atretkhany K-SN, Drutskaya MS, Mufazalov IA, Kruglov AA, Nedospasov SA. Cytokines as mediators of neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochemistry (Moscow)*. 2018;83(9):1089-1103. https://doi.org/10.1134/S0006297918090110

56. Wolf Y, Shemer A, Polonsky M, Gross M, Mildner A, Yona S, David E, Kim KW, Goldmann T, Amit I, Heikenwalder M, Nedospasov S, Prinz M, Friedman N, Jung S. Autonomous TNF is critical for in vivo monocyte survival in steady state and inflammation. *J Exp Med*. 2017;214:905-917. https://doi.org/10.1084/jem.20160499

57. Gao H, Danzi MC, Choi CS, Taherian M, Dalby-Hansen C, Ellman DG, Madsen PM, Bixby JL, Lemmon VP, Lambertsen KL, Brambilla R. Opposing functions of microglial and macrophagic TNFR2 in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Rep*. 2017;18:198-212. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.083

58. Selmaj KW, Raine CS. Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol.* 1988;23:339-346. https://doi.org/10.1002/ana.410230405

59. Marchetti L, Klein M, Schlett K, Pfizenmaier K, Eisel UL. Tumor necrosis factor (TNF)-mediated neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity is enhanced by N-methyl-D-aspartate receptor activation. Essential role of a TNF receptor 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF-kappa B pathway. *J Biol Chem*. 2004;279:32869-32881. https://doi.org/10.1074/jbc.M311766200

60. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-α. *Journal of Neuroscience.* 2005;25(12):3219-3228. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005

61. Huang C, Nazarian R, Lee J, Espinosa-Jeffery A, Vellis J. Tumor necrosis factor modulates transcription of myelin basic protein gene through nuclear factor kappa B in a human oligodendroglioma cell line. *Int J Neurosci*. 2002;20:289. https://doi.org/10.1016/S0736-5748(02)00022-9

62. Eugster HP, Frei K, Bachmann R, Lassman H, Fontana A. Severity of symptoms and demyelination in MOG-induced EAE depends on TNFR1. *Eur J Immunol.* 1999;29:626-632. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199902)29:02%3C626::AID-IMMU626%3E3.0.CO;2-A

63. Rempe RG, Hartz AM, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(9):1481-1507. https://doi.org/10.1177%2F0271678X16655551

64. Nakamura Y. Regulating factors for microiglial activation. *Biol Pharm Bull.* 2002;25;945-953. https://doi.org/10.1248/bpb.25.945

65. Steinman L. Some misconceptions about understanding autoimmunity through experiments with knockouts. *J Exp Med.* 1997;185:2039-2046. https://doi.org/10.1084/jem.185.12.2039

66. Pribiag H, Stellwagen D. TNF-alpha downregulates inhibitory neurotransmission through protein phosphatase 1-dependent trafficking of GABA(A) receptors. *J Neurosci.* 2013;33:15879-15893. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0530-13.2013

67. Lewitus GM, Pribiag H, Duseja R, St-Hilaire M, Stellwagen D. An adaptive role of TNF in the regulation of striatal synapses. *J Neurosci*. 2014;34:6146-6155. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3481-13.2014

68. He P, Liu Q, Wu J, Shen Y. Genetic deletion of TNF receptor suppresses excitatory synaptic transmission via reducing AMPA receptor synaptic localization in cortical neurons. *FASEB J.* 2012;26:334-345. https://doi.org/10.1096/fj.11-192716

69. Santello M, Bezzi P, Volterra A. TNF controls glutamatergic gliotransmission in the hippocampal dentate gyrus. *Neuron.* 2011;69:988-1001. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.003

70. Yang S, Xie C, Chen Y, Wang J, Chen X, Lu Z, June RR, Zheng SG. Differential roles of TNFα-TNFR1 and TNFα-TNFR2 in the differentiation and function of CD4+Foxp3+ induced Treg cells in vitro and in vivo periphery in autoimmune diseases. *Cell Death Dis.* 2019;10(1):27. https://doi.org/10.1038/s41419-018-1266-6

71. Holtmann MH, Neurath MF. Differential TNF-signaling in chronic inflammatory disorders. *Curr Mol Med.* 2004;4:439-444. https://doi.org/10.2174/1566524043360636

72. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BM, Woody JN, Hartung H-P, Polman CH. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology*. 1996;47:1531-1534. https://doi.org/10.1212/WNL.47.6.1531

73. Multiple Sclerosis Study Group TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The lenercept multiple sclerosis study group and the University of British Columbia MS/MRI analysis group. *Neurology.* 1999;53:457-465. https://doi.org/10.1212/WNL.53.3.457

74. Stubgen JP. Tumor necrosis factor-antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve.* 2008;37:281-292. https://doi.org/10.1002/mus.20924

75. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:165-172. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.1

76. Fernández-Espartero MC, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gómez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Study Group. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(4):330-337. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.06.004

77. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum.* 2001;44:1977-1983. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<1977::AID-ART345>3.0.CO;2-6

78. Prinz JC. Autoimmune-like syndromes during TNF blockade: does infection have a role? *Nat Rev.* 2011;7:429-434. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.35

79. Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, Konitsiotis S, Argyropoulou MI, Drosos AA. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:125. https://doi.org/10.1186/ar4582

80. Gregory AP, Dendrou CA, Attfield KE, Haghikia A, Xifara DK, Butter F, Poschmann G, Kaur G, Lambert L, Leach OA, Promel S, Punwani D, Felce JH, Davis SJ, Gold R, Nielsen FC, Siegel RM, Mann M, Bell JI, McVean G, Fugger L. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. *Nature.* 2012;488:508-511. https://doi.org/10.1038/nature11307

81. Efimov GA, Kruglov AA, Khlopchatnikova ZV, Rozov FN, Mokhonov VV, Rose-John S, Scheller J, Gordon S, Stacey M, Drutskaya MS, Tillib SV, Nedospasov SA. Cell-type-restricted anti-cytokine therapy: TNF inhibition from one pathogenic source. *Proc Natl Acad SciUSA.* 2016;113:3006-3011. https://doi.org/10.1073/pnas.1520175113

Поступила 29.06.19
Received 29.06.19
Принята к печати 19.07.19
Accepted 19.07.19