

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ПАТОГЕНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Кичерова О.А.¹, Рейхерт Л.И.¹, Ахметьянов М.А.¹, Деева М.В.²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России», Тюмень;

²АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень, e-mail: Bolba_marina@mail.ru

Изучение патогенеза рассеянного склероза является значимым и динамично развивающимся направлением медицинской науки. Раскрытие новых механизмов развития заболевания, поражающего преимущественно людей молодого трудоспособного возраста, является важным условием разработки новых перспективных методов его патогенетического лечения. Авторами рассмотрены современные представления о патогенезе рассеянного склероза. Прежде всего описываются аутоиммунные механизмы развития заболевания и основные события, происходящие в центральной нервной системе во взаимосвязи с избирательностью поражения ее отдельных структур. Раскрываются основные факторы, способствующие активации Т-лимфоцитов за пределами гематоэнцефалического барьера, а также условия, необходимые для инициации иммунной реакции в нервной ткани. Дается характеристика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Описывается роль перекисного окисления липидов, как дополнительного фактора, обеспечивающего проникновение иммунокомпетентных клеток в центральную нервную систему с демонстрацией авторами результатов собственных научных исследований. В заключение приводятся современные данные, рассматривающие роль витамина D в патогенезе рассеянного склероза. Особенности влияния витамина D на иммунные механизмы и установленная связь между уровнем витамина D и риском развития рассеянного склероза объясняют широко известную с середины прошлого века теорию «градиента широты», согласно которой заболеваемость рассеянным склерозом увеличивается по мере удаления от экватора.

Ключевые слова: рассеянный склероз, патогенез, аутоиммунный процесс, мембрано-дестабилизирующие процессы, оксидантный стресс, витамин D.

THE MAIN DIRECTIONS IN THE STUDY OF THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Kicherova O.A.¹, Reikhert L.I.¹, Akhmetyanov M.A.¹, Deeva M.V.²

¹ FGBOU VO «Tyumen State Medical University Ministry of Health of Russia», Tyumen;

²Joint-stock company «Medical unit «Neftyanik», Tyumen, e-mail: Bolba_marina@mail.ru

The study of the pathogenesis of multiple sclerosis is a significant and dynamically developing area of medical science. The discovery of new mechanisms for the development of the disease, which mainly affects people of young working age, is an important condition for the development of new promising methods for its pathogenetic treatment. The authors reviewed modern ideas about the pathogenesis of multiple sclerosis. First of all, the autoimmune mechanisms of the development of the disease and the main events occurring in the central nervous system are described in conjunction with the selectivity of damage to its individual structures. The main factors contributing to the activation of T-lymphocytes outside the blood-brain barrier, as well as the conditions necessary to initiate an immune response in the nervous tissue, are revealed. The characteristic of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines is given. The role of lipid peroxidation is described as an additional factor that ensures the penetration of immunocompetent cells into the central nervous system with a demonstration by the authors of the results of their own scientific research. In conclusion, current data are presented on the role of vitamin D in the pathogenesis of multiple sclerosis. Features of the effect of vitamin D on immune mechanisms and the established relationship between vitamin D levels and the risk of developing multiple sclerosis explain the widely known "latitudinal gradient" theory since the middle of the last century, according to which the incidence of multiple sclerosis increases with distance from the equator.

Keywords: multiple sclerosis, pathogenesis, autoimmune process, membrane-destabilizing processes, oxidative stress, vitamin D.

Рассеянный склероз – это дизиммунно-нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с многоочаговой неврологической симптоматикой, поражающее преимущественно людей молодого возраста и приводящее на определенной стадии к инвалидизации и значительному снижению качества жизни. Медицинская и социальная

значимость рассеянного склероза предопределяет основные научные направления его изучения. Так, основные механизмы развития рассеянного склероза, определившие его как классическое аутоиммунное заболевание, были установлены еще в середине прошлого века. Тогда же появились первые попытки его лечения, а именно - купирование обострений при помощи глюкокортикостероидных препаратов. Однако лечение эксацербаций не позволило в полной мере решить проблему рассеянного склероза, что способствовало появлению новых взглядов на особенности его патогенеза. Особенно активно это направление стало развиваться в последние годы в связи со значительным пополнением арсенала эффективных лекарственных средств, реализующих свой клинический эффект различными путями, способных модифицировать течение патологического процесса при рассеянном склерозе и замедлять его прогрессирование. В связи с указанным обстоятельством меняются и существенно расширяются представления о механизмах развития этого тяжелого заболевания, появляются все новые и новые теории патогенеза, каждая из которых, безусловно, заслуживает отдельного внимания. На некоторых из указанных теорий нам представляется целесообразным остановиться более подробно.

Цель обзора – изучить современные литературные данные о механизмах развития рассеянного склероза с точки зрения взаимосвязи между наиболее известными патогенетическими теориями данного заболевания.

Материал и методы исследования. Нами проанализированы данные национальной электронной библиотеки eLibrary (<https://elibrary.ru/>), библиографической базы данных MedLine (<http://www.medline.ru/>), библиореферативной базы Scopus (<https://www.scopus.com/>), базы Springerlink (<https://link.springer.com/>), научной электронной библиотеки «Киберленинка» (<https://cyberleninka.ru/>). В обзор включены публикации с 1952 года по настоящее время, типы публикаций: клинический случай, систематический обзор, собственные исследования. Ключевые слова поиска: рассеянный склероз, патогенез, демиелинизация, multiple sclerosis, pathogenesis, autoimmune process.

Результаты исследования и их обсуждение. Так, безусловно, ведущими в патогенезе рассеянного склероза являются аутоиммунные процессы, аналогичные тем, которые возникают при различных системных заболеваниях. Однако, в отличие от системных заболеваний, рассеянный склероз имеет свои особенности, поскольку сочетает в себе признаки как системной, так и тканевой специфичности. Основные мишени, на которые направлен патологический процесс при рассеянном склерозе, – это миелин центральной нервной системы и миелинсинтезирующие клетки (олигодендроциты) [1; 2]. Миелин представляет собой белково-липидную оболочку, многократно обернутую вокруг аксона нейрона. В центральной нервной системе миелин синтезируется клетками нейроглии – олигодендроцитами, а в периферической нервной системе – шванновскими клетками. Одной из основных функций миелиновой оболочки является проведение нервного импульса. В условиях демиелинизации

(повреждения миелиновой оболочки) эта функция нарушается, что приводит к развитию неврологической симптоматики [3-5].

Наличие очагов демиелинизации или бляшек в центральной нервной системе – определяющая черта рассеянного склероза, при этом у одного больного можно выявить сразу несколько типов очагов: острые (активные очаги демиелинизации с признаками воспаления), хронические (неактивные очаги, часто характеризующиеся дегенерацией аксонов и уменьшением содержания миелинообразующих клеток) и хронические очаги с признаками активации патологического процесса по периферии бляшки. Локализация очагов зависит от того, против каких компонентов миелина (основной белок миелина (ОБМ), миелинолигодендроцитарный гликопротеин (МОГ), миелинассоциированный гликопротеин (МАГ) и др.) будет направлен аутоиммунный процесс. Так, основными мишенями для демиелинизирующей атаки со стороны аутоантител к основному белку миелина являются зоны с самыми плотными миелиновыми оболочками – участки спинного мозга и ствола головного мозга, тогда как аутоантитела против пептидных фрагментов МОГ «работают» преимущественно в перивентрикулярных очагах и белом веществе мозжечка, где расположены проводники с тонкой миелиновой оболочкой [6-8]. Таким образом, очаги рассеянного склероза располагаются преимущественно в белом веществе головного и спинного мозга, а именно в перивентрикулярном пространстве больших полушарий, стволе мозга, спинном мозге и мозжечке, возможно образование бляшек в хиазме и в зрительных нервах. Эти зоны относят традиционно к характерным для патологического процесса в рамках рассеянного склероза, и обнаружение клинических и МРТ-очагов в данных областях положено в основу клинико-инструментальных диагностических критериев рассеянного склероза, которые используются в настоящее время для диагностики заболевания на основании подтверждения диссеминации процесса во времени и пространстве.

Важным условием возникновения иммунопатологического процесса при рассеянном склерозе является активация анергичных (неактивных) Т-лимфоцитов на периферии, т.е. вне ЦНС. Эта активация может достигаться несколькими способами и связана с нахождением на поверхности Т-лимфоцитов определенных видов рецепторов, специфичных по отношению к определенным антигенам. При этом на поверхности каждого Т-лимфоцита может располагаться как один, так и большее количество специфичных рецепторов. В то же время часть этих рецепторов может быть специфична к собственным тканям – в норме такие Т-лимфоциты быстро уничтожаются иммунной системой посредством апоптоза, однако при определенных условиях Т-лимфоциты, несущие рецепторы к собственным белкам, приобретают способность длительно персистировать, становясь инициаторами аутоиммунных процессов.

При активации рецепторов Т-лимфоцит переходит в активное состояние и становится способным продуцировать провоспалительные цитокины. На следующем этапе

патологического процесса активированные Т-лимфоциты проникают в центральную нервную систему посредством увеличения экспрессии молекул адгезии, присоединения к эндотелиальным клеткам, выработки ферментов – металлопротеиназ, разрушающих сосудистую стенку, и переходя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который в норме не проницаем для иммунокомпетентных клеток [9]. Проникнув в ЦНС, активированные Т-клетки взаимодействуют в ней с антигенпредставляющими клетками: макрофагами, астроцитами и микроглией. Активированные макрофаги «снимают» миелин с аксонов путем фагоцитоза и «представляют» его антигены (аутоантигены) на своей поверхности. Дополнительная активация макрофагов достигается выработкой Т-лимфоцитами провоспалительного цитокина – γ -интерферона. Под действием вышеописанных реакций в очаг воспаления привлекаются В-лимфоциты, которые начинают вырабатывать антитела против антигенов ЦНС (ОБМ). Длительное время роль В-лимфоцитов в иммунопатогенезе рассеянного склероза оставалась неустановленной, существовали представления об их как положительном, так и отрицательном влиянии на течение заболевания, однако в последнее время однозначно доказано, что В-лимфоциты выполняют ключевую функцию, являясь фактором, определяющим прогрессивность патологического процесса при рассеянном склерозе [10-12].

Необходимо отметить, что помимо Т1-лимфоцитов, вырабатывающих провоспалительные цитокины (интерлейкины - 1 и 2, фактор некроза опухолей-альфа, γ -интерферон) и являющихся инициаторами повреждения миелина, выделяют также Т2-лимфоциты, продуцирующие противовоспалительные цитокины (их около 20, в том числе – интерлейкины - 4, 5, 10, интерферон-бета). Противовоспалительные цитокины – это ростовые, трофические факторы, которые снижают продукцию провоспалительных цитокинов, стимулируют регенерацию, восстанавливают пониженную активность супрессорных клеток, подавляют активацию Т-клеток [13]. Именно Т2-лимфоцитам и противовоспалительным цитокинам принадлежит ключевая роль в достижении ремиссии при рассеянном склерозе. Взаимодействие этих векторов и определяет ремиссии и обострения этого заболевания.

Безусловно, для реализации всех этих механизмов, т.е. активного проникновения иммунокомпетентных клеток через ГЭБ, необходимо нарушение его проницаемости, которое наблюдается не только в активной фазе процесса. Сохраняющаяся в стадии ремиссии повышенная проницаемость ГЭБ создает условия для проникновения цитокинов в мозг при любой антигенной стимуляции клеточного иммунитета, поддержания патологической активности астроцитов, микроглии мозга [14; 15].

Дополнительным фактором, объясняющим патологическую проницаемость ГЭБ для иммунокомпетентных клеток, является процесс дестабилизации клеточных мембран. При этом ведущую роль в этих механизмах играет такая универсальная реакция организменного уровня, как окислительный стресс, развивающийся в результате образования активных форм

кислорода в астроцитах, микроглии и макрофагах под влиянием провоспалительных цитокинов. В проведенной нами серии биохимических исследований удалось установить, что выраженность мембранопатологических изменений во многом определяет тяжесть и прогноз заболевания, а состояние процессов репарации структурно-функциональных свойств клеточных мембран детерминирует степень восстановления жизненных функций [16; 17]. Одним из важнейших механизмов, регулирующих активность перекисления липидов и косвенно функциональную значимость эндогенных фосфолипаз, является состояние системы антиоксидантной защиты в организме больного, а именно дефицит или несостоятельность различных звеньев системы антиоксидантной защиты, что создает перспективу для формирования цепных реакций дестабилизации клеточных мембран [18; 19]. Было установлено, что состояние системы антиоксидантной защиты не только обуславливает тяжесть заболевания, но даже предопределяет его форму [20]. Таким образом, изучение процессов перекисного окисления липидов и состояния системы антиоксидантной защиты является хоть и не новым, но достаточно интересным направлением изучения патогенеза рассеянного склероза, а сами по себе биохимические параметры могут быть использованы в качестве предикторов, определяющих вероятность развития обострения заболевания, а также способных прогнозировать его исходы. В то же время изучение динамики данных параметров на фоне применения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, также позволило подтвердить их значимость в развитии и прогрессировании заболевания и его ответе на проводимую патогенетическую терапию.

Еще одним новым и достаточно перспективным направлением является изучение роли витамина D в патогенезе рассеянного склероза. Проведенные научные исследования выявили механизм, при помощи которого витамин D осуществляет свое влияние на иммунную систему [21]. Большинство иммунокомпетентных клеток экспрессируют рецепторы к витамину D. Они же могут регулировать метаболизм витамина D, экспрессируя 1 α -гидроксилазу (лимитирующий фермент в синтезе витамина D), а также способны синтезировать витамин D на паракринном уровне [22; 23]. 1,25(OH) $_2$ D, в свою очередь, индуцирует пролиферацию моноцитов, усиливает экспрессию интерлейкина-1 (ИЛ-1) и бактерицидных пептидов [24]. Более того, витамин D способен воздействовать на T-лимфоциты, ингибируя продукцию провоспалительных Th-1 цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН – гамма, ФНО- α , и ФНО- β) и стимулирует выработку регуляторных противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) [25; 26]. В результате толерантные иммунные механизмы начинают преобладать над аутоиммунными процессами.

Следующая за периодом обострения ремиелинизация при рассеянном склерозе может оставаться незавершенной ввиду невозможности дифференцировки клеток-предшественниц олигодендроцитов (на последних обнаружена витамин D-зависимая транскрипция рецепторов витамина D (VDR) и NGF мрнк) [27]. Это происходит в результате влияния воспалительного

микроокружения клеток на их созревание. В исследованиях блокада рецепторов витамина D приводила к затормаживанию ремиелинизации клеток-предшественниц олигодендроцитов, а активация витамином D – к ускорению дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов и, следовательно, ремиелинизации [28]. Все эти эффекты и привлекли внимание исследователей к изучению влияния витамина D на развитие и течение рассеянного склероза.

Самой ранней находкой, совершенной еще в середине прошлого века и подтвержденной последними исследованиями, явилась зависимость распространенности рассеянного склероза от географической широты: частота заболеваемости оказалась тем выше, чем севернее широта [29; 30]. Установлено, что риск имеет прямую зависимость от объема инсоляции и уменьшается у индивидуумов, мигрировавших из отдаленных широт ближе к экватору [31]. Данная зависимость исследовалась и при изучении детей, рожденных в осенний и весенний сезон. У последних встречаемость рассеянного склероза была выше, ввиду низкой инсоляции матерей в период беременности [32].

Зависимость распространенности рассеянного склероза от дополнительного приема витамина D была исследована в крупном проспективном исследовании, включавшем 187 тыс. женщин. В группе, где исследуемые принимали витамин D в количестве около 700 ЕД/сут., встречаемость заболевания была на 33% ниже, нежели в группах, принимавших витамин в более низких дозах. Более того, риск у женщин, принимавших витамин D в дозе не менее 400 ЕД/сут., был на 41% ниже, чем у тех, кто его не принимал вовсе [33]. Более позднее исследование подтвердило данную тенденцию. В нем было установлено, что средний сывороточный уровень витамина D около 30 нг/мл обеспечивает пониженный риск возникновения рассеянного склероза [34].

Группа исследователей изучила ассоциацию между приемом витамина D беременными, их средним сывороточным уровнем витамина D и риском возникновения рассеянного склероза у их дочерей. Встречаемость рассеянного склероза была ниже у субъектов, чьи матери принимали витамин D в течение беременности [35]. При исследовании влияния инсоляции и приема витамина D у детей на риск рассеянного склероза также был сделан вывод об их обратной связи [36; 37].

Также были изучены гендерные особенности иммунологических взаимодействий, которые могли бы оказать влияние на связь витамина D и рассеянного склероза. Появляются данные, свидетельствующие о роли эстрогена в связи фактора женского пола и частоты рассеянного склероза. Исследование *in vitro* пролиферации Т-клеток специфичных к основному белку миелина (ОБМ) показало половые различия в метаболизме витамина D, доказанные путем воздействия на мужские ОБМ-специфичные Т-клетки эстрогеном [38]. Взаимодействие витамина D и эстрогена выражается в VDR-зависимом усилении синтеза эстрогена и в эстроген-зависимой экспрессии рецепторов витамина D [39].

Была установлена роль витамина D не только в возникновении заболевания, но и в течении рассеянного склероза. Так, в ретроспективном исследовании 110 пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте было обнаружено, что повышение сывороточного уровня витамина D на каждые 10 нг/мл ассоциировалось со снижением риска рецидива на 34% [31]. Схожие наблюдения были сделаны и в проспективных исследованиях [37].

В нескольких крупных исследованиях была обнаружена взаимосвязь между низким уровнем витамина D в крови с возникновением новых очагов на МРТ (в том числе контрастирующихся гадолинием). При этом добавление витамина D к терапии уменьшало риск возникновения новых очагов. Однако эффективность была выявлена только на уровне нейровизуализации, тогда как клинически значимых изменений выявлено не было [40]. В то же время в другом рандомизированном исследовании наряду с описанными клиническими эффектами наблюдалась более низкая годовая частота рецидивов [41].

И наконец, в самом крупном на сегодняшний день двойном слепом многоцентровом 48-недельном исследовании наблюдалась незначительная тенденция к более низкой годовой частоте рецидивов в группе, принимавшей витамин D, по сравнению с группой плацебо. В то же время в этих же группах не было обнаружено статистически значимых различий в активности заболевания [42].

В последнее время активно изучается вопрос влияния приема витамина D на когнитивные функции у пациентов с рассеянным склерозом, лечившихся интерфероном-β. В одном из таких исследований пациенты показали лучшие результаты в тесте на зрительно-пространственную память [43].

Выводы. Таким образом, несмотря на большое количество уже имеющихся знаний о патогенезе рассеянного склероза, постоянно появляются все новые и новые сведения об отдельных его аспектах. Все вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что данные исследования, безусловно, имеют научную и практическую значимость и поэтому должны продолжаться.

Список литературы

1. Kuhn S., Gritti L., Crooks D., Dombrowski Y. Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond. *Cells*. 2019. Vol. 8. No. 11. P. 1424. DOI: 10.3390/cells8111424.
2. Schirmer L., Schafer D., Bartels T., Rowitch D., Calabresi P. Diversity and function of glial cell types in multiple sclerosis. *Trends Immunol.* 2021. Vol. 42. No. 3. P. 228-247. DOI: 10.1016/j.it.2021.01.005.
3. Гольдина И.А., Маркова Е.В. Нейроиммунные механизмы патогенеза рассеянного склероза // Красноярск: Научно-инновационный центр. 2018. С. 150. DOI: 10.12731/978-5-906314-89-5.

4. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Активность системы антиоксидантной защиты при рассеянном склерозе // Тюменский медицинский журнал. 2017. Т. 19. № 2. С. 44-48.
5. Lubetzki C., Stankoff S. Demyelination in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014. Vol. 122. P. 89-99. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00004-2.
6. Gottfried E., Rehli M., Hahn J., Holler E., Andreesen R., Kreutz M. Monocyte-derived cells express CYP27A1 and convert vitamin D3 into its active metabolite. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006. Vol. 349. No. 1. P. 209-213. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.08.034.
7. Hemond C., Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 May 1. Vol. 8. No 5. DOI: 10.1101/cshperspect.a028969.
8. Filippi M., Preziosa P., Banwell B., Barkhof F., Ciccarelli O., Stefano N., Geurts J., Paul F., Reich D., Toosy A., Traboulsee A., Wattjes M., Yousry T., Gass A., Lubetzki C., Weinshenker B., Rocca M. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019. Vol. 142. No 7. P. 1858-1875. DOI: 10.1093/brain/awz144.
9. Garg N., Smith T. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015. Vol. 5. No. 9. DOI: 10.1002/brb3.
10. Куклина Е.М., Байдина Т.В., Данченко И.Ю. Исследование функций В-лимфоцитов, несвязанных с продукцией антител, при рассеянном склерозе // Российский иммунологический журнал. 2014. № 3. С. 545-547.
11. Arneth B. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16. No.1. P. 128. DOI: 10.1186/s12974-019-1517-1.
12. Cencioni M., Mattosio M., Magliozzi R., Bar-Or A., Muraro P. B cells in multiple sclerosis - from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021. Vol. 17. No. 7. P. 399-414. DOI: 10.1038/s41582-021-00498-5.
13. Constantinescu C., Gran B. The essential role of T cells in multiple sclerosis: a reappraisal. *Biomed J*. 2014. Vol 37. No 2. P. 34-40. DOI: 10.4103/2319-4170.128746.
14. Mowry E., Waubant E., McCulloch C., Okuda D.T.; Evangelista A.A.; Lincoln R.R., Gourraud P.A. Brenneman D., Owen M.C., Qualley P. et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012. Vol. 72. P. 234–240.
15. Ortiz G.G, Pacheco-Moisés F.P., Macías-Islas M.A., Flores-Alvarado L.J., Mireles-Ramírez M.A., González-Renovato E.D., Hernández-Navarro V.E., Sánchez-López A.L., Alatorre-Jiménez M.A. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res*. 2014. Vol. 45. No. 8. P. 687-697. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.013.
16. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Значимость структурно-функционального состояния мембран в патогенезе рассеянного склероза // Академический журнал Западной Сибири. 2019. № 1. С. 42-44.
17. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз, М.: МЕДпресс-информ 2016. 269 с.

18. Волкодав О.В., Олейник В.Е. Рассеянный склероз. Вопросы патогенеза и лечения // Научный электронный журнал Меридиан. 2020. № 11. С. 84-86.
19. Хачанова Н.В. Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение. Роль оксидантного стресса в патогенезе рассеянного склероза. М., 2017. С. 583-597.
20. Камзеев В.Д., Соколова А.А., Рейхерт Л.И., Быченко С.М., Кичерова О.А., Маркина О.Л., Замятина Е.А. Мембрано-дестабилизирующие процессы и состояние антиоксидантной защиты в эритроцитах больных рассеянным склерозом // Казанский медицинский журнал. 2005. № 5. С. 375-379.
21. Trochoutsou A.I., Kloukina V., Samitas K., Xanthou G. Vitamin-D in the Immune System: Genomic and Non-Genomic Actions. *Mini Rev Med Chem*. 2015. Vol. 15. No. 11. P. 953-963. DOI: 10.2174/1389557515666150519110830.
22. Salzer J., Hallmans G., Nystrom M., Stenlund H., Wadell G., Sundstrom P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012. Vol. 79. No. 21. P. 2140-2145. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182752ea8.
23. Camu W., Pierrot-Deseilligny C., Hautecoeur P., Besserve A., Jean Deleglise A.S., Lehert P., Souberbielle J.C. Cholecalciferol supplementation in relapsing multiple sclerosis patients treated with subcutaneous interferon beta-1a: A randomized controlled trial. *ECTRIMS Online Library*. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://onlinelibrary.ectrimscongress.eu/ectrims/2016/32nd/146590/william.camu.cholecalciferol.supplementation.in.relapsing.multiple.sclerosis.html> (дата обращения: 05.07.2022).
24. Munger K., Zhang S., O'Reilly E., Hernán M.A., Olek M.J., Willett W.C., Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004. Vol. 62. No. 1. P. 60-65. DOI: 10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38.
25. Негреба Т.В., Погуляева Т.Н., Волошина Н.П., Коляда Т.И., Киржнер В.М. Сравнительная характеристика уровня про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от типа течения у больных со спорадической и семейной формами рассеянного склероза // Восточно-Европейский научный журнал. 2020. № 4-1. С. 51-56.
26. Chun R.F., Liu P.T., Modlin R.L., Adams J.S., Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014. Vol 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795646/> (дата обращения: 05.07.2022). DOI: 10.3389/fphys.2014.00151.
27. Луцкий М.А., Земсков А.М., Пожидаева Ю.А. Анализ значимости свободнорадикального окисления липидов в патогенезе рассеянного склероза // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. № 4. С. 792-795.
28. Baas D., Prüfer K., Ittel M.E., Kuchler-Bopp S., Labourdette G., Sarliève L.L., Brachet P. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia*. 2000. Vol. 31. P. 59-68.

29. Sabel C.E., Pearson J.F., Mason D.F., Willoughby E., Abernethy D.A., Taylor B.V. The latitude gradient for multiple sclerosis prevalence is established in the early life course. *Brain*. 2021. Vol. 144. No. 7. P 2038-2046. DOI: 10.1093/brain/awab104.
30. Alberto Ascherio. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013. Vol. 13. No. 12. P. 3-9. DOI: 10.1586/14737175.2013.865866.
31. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: Systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013. Vol. 84. No. 4. P. 427-432. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303934.
32. De la Fuente A.G., Errea O., vanWijngaarden P., Gonzalez G.A., Kerninon C., Jarjour A.A., Lewis H.J., Jones C.A., Nait-Oumesmar B., Zhao C., et al. Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *J. Cell Biol*. 2015. Vol. 211. No. 5. P. 975-985. Doi: 10.1083/jcb.201505119.
33. Correale J., Ysraelit M.C., Gaitan M.I. Oestrogens and 1,25 dihydroxyvitamin D3 show synergistic effect on multiple sclerosis immunomodulation. *Mult. Scler*. 2009. Vol. 15. P. 196.
34. Runia T., Hop W., de Rijke Y., Buljevac D., Hintzen R. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012. Vol 79. No. 3. P. 261-266. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825fdec7.
35. Mirzaei F., Michels K.B., Munger K., O'Reilly E., Chitnis T., Forman M.R., Giovannucci E., Rosner B., Ascherio A. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol*. 2011. Vol. 70. No. 1. P. 30-40. DOI: 10.1002/ana.22456.
36. Тенина О.А., Кичерова О.А., Быченко С.М., Маркина О.Л. Роль оксида азота и некоторых механизмов антирадикальной защиты в формировании клинических проявлений рассеянного склероза // *Медицинская наука и образование Урала*. 2009. № 2-1. С. 45-46.
37. Ascherio A., Munger K., White R., Köchert K., Simon K.C., Polman C.H., Freedman M.S., Hartung, H.P., Miller D.H., Montalbán, X., et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014. Vol. 71. No. 3. P. 306-314. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5993.
38. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Chen S., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol*. 2007. Vol. 179. P. 1634–1647.
39. Nashold F.E., Spach K.M., Spanier J.A., Hayes C.E. Estrogen controls vitamin D3-mediated resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling vitamin D3 metabolism and receptor expression. *J. Immunol*. 2009. Vol. 183. No. 6. P 3672-3681. DOI: 10.4049/jimmunol.0901351.
40. Луцкий М.А., Быкова В.А. Окислительный стресс в патогенезе рассеянного склероза // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2012. № 3. С. 823-828.
41. Liu X., Nelson A., Wang X., Farid M., Gunji Y., Ikari J., Iwasawa S., Basma H., Feghali-Bostwick C., Rennard S.I. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human

lung fibroblasts. *Am. J. Respir Cell Mol Biol.* 2014. Vol. 50. No. 1. P. 40-50. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0211OC.

42. Tarcin O., Yavuz D.G., Ozben B., Telli A., Ogunc A.V., Yuksel M., Toprak A., Yazici D., Sancak S., Deyneli O., et al. Effect of Vitamin D Deficiency and Replacement on Endothelial Function in Asymptomatic Subjects. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94. No. 10. P. 4023-4030. DOI: 10.1210/jc.2008-1212.

43. Embry A.F., Snowdon L.R., Vieth R. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2000. Vol. 48. P. 271-272.