

Т.В. Матвеева, М.И. Арлеевская, Т.В. Демин

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Казанский государственный медицинский университет,
Казанская государственная медицинская академия*

Ключевым механизмом патогенеза рассеянного склероза (РС) являются демиелинизация и связанное с ней нарушение проведения импульсов по аксонам. Данное заболевание в определенной степени генетически обусловлено. Среди больных РС с повышенной частотой встречается ряд антигенов системы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС). Наиболее сильная ассоциация обнаружена с гаплотипом II класса HLA, обозначенным как DR2, DW2, DQ6 [2]. Кроме того, имеют значение некоторые варианты генов Т-клеточных рецепторов, цитокинов, компонентов миелина [2]. Однако особенности генотипа предрасположенных к РС индивидуумов проявляются лишь в определенных условиях. Данные многочисленных эпидемиологических и миграционных исследований [18, 29] указывают на наличие географически ограниченного фактора внешней среды, влияющего на развитие заболевания.

Традиционно считается, что данный процесс — осложнение вирусной инфекции. Основанием для этого является наличие антител к вирусным антигенам в крови и цереброспинальной жидкости у больных РС. Предполагают, что вирусная инфекция у лиц, предрасположенных к РС, приводит к развитию избыточных антивирусных гуморальных реакций. Другой причиной формирования у них вторичного аутоиммунного процесса в ЦНС считается схожесть аминокислотных последовательностей вирусных антигенов и антигенов, экспрессированных на клетках гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, как следствие, развитие перекрестных иммунных реакций против компонентов ГЭБ [33].

Ряд авторов считают, что вирусная инфекция сама по себе никогда не вызывает развитие РС. Она лишь приводит к активации иммунной системы и к изменению проницаемости ГЭБ, но не к повреждению миелиновых оболочек [33]. Для развития заболевания необходимо повторное воздействие на ГЭБ, причем это воздействие могут оказать инсоляция, травма или любой другой неспецифический фактор, повышающий проницаемость ГЭБ [33]. В настоящее время вирусную теорию РС нельзя считать убедительно доказанной. Об этом сви-

детельствуют, в частности, длительные безуспешные попытки выявить четкую связь заболевания с конкретным возбудителем. Наличие же высоких титров противовирусных антител может быть следствием как вирусной инфекции, так и поликлональной активации лимфоцитов, характерной для любого аутоиммунного процесса [3].

Обнаруживаемые при РС нарушения функционирования иммунной системы во многом схожи с дефектами при ряде классических аутоиммунных заболеваний [21]. Наряду с упомянутым выше количественным и функциональным дефицитом Т-супрессоров, обнаруживается снижение в крови числа клеток с фенотипом CD45RA+CD4+ — индукторов супрессорных Т-лимфоцитов [43]. Кроме того, нарушается функционирование идиотип-антиидиотипической сети антител: блокирование антител к основному белку миелина (ОБМ) соответствующими вторичными антиидиотипическими антителами (анти-анти-ОБМ) коррелирует с ремиссией заболевания, а появление третичных антиидиотипических антител — с новым обострением [50]. В периферической крови при этом заболевании обнаруживаются Т-хелперы/индукторы с высокой плотностью Та₁-антигенов — маркеров предварительно активированных Т-клеток [20]. Эти активационные антигены экспрессируют и CD45RO+CD4+ Т-клетки памяти [35]. CD4+ Т-лимфоциты цереброспинальной жидкости больных РС также принадлежат преимущественно к хелперно-индуцирующей фракции [20].

По современным представлениям, РС является воспалительным заболеванием ЦНС со вторичными аутоиммунными нарушениями. В начале заболевания клетки, формирующие ГЭБ, экспрессируют на своих мембранах избыточные количества антигенов ГКГС и молекул адгезии. Причиной этого может быть либо прямое воздействие внешнего фактора на эти клетки, либо их стимуляция цитокинами, которые продуцируются дистально от будущего очага воспаления активированными мононуклеарами. Известно, что выработка ИЛ₂ увеличивается еще до развития полной клинической картины заболевания, повышается также уровень циркулирующих ИЛ₂-рецепто-

ров [34]. Большая часть лимфоцитов в очагах поражения несет рецепторы к этому лимфокину [28].

Изменение набора мембранных белков эндотелиоцитов способствует прилипанию к сосудистой стенке и последующему проникновению в вещество мозга лимфоцитов и моноцитов [2, 48]. Повышение проницаемости ГЭБ делает доступным забарьерные ткани мозга. Естественно предположить, что в этих условиях мишенями иммунных реакций могут стать все многочисленные антигены ЦНС. Однако, по общему мнению, объектами аутоагрессии при РС являются миелиновые оболочки.

Характерным признаком заболевания служит локальный синтез антител к антигенам миелина в тканях мозга [41, 51]. В цереброспинальной жидкости и крови обнаруживаются миелинспецифические клоны активированных Т-лимфоцитов, в то время как функция Т-супрессоров, специфичных к компонентам миелина, снижена [19, 57]. Такая избирательность аутоиммунных реакций неясна. По-видимому, в начале процесса она не обусловлена структурными особенностями миелина, который у лиц, предрасположенных к РС, не отличается от нормального [49].

Первоначально разрушение миелиновой оболочки происходит без участия специфичных к миелину лимфоцитов, например в процессе «беспорядочного», то есть ГКГС и антигеннезависимого киллинга CD3- и CD3+ цитолитическими Т-клетками, распознающими клетки-мишени по экспрессированным на их мембранах молекулам адгезии [45]. В дальнейшем в преимущественной активации миелинспецифических клонов лимфоцитов могут играть роль массивный выброс в кровоток этого белка — изолятора аксонов, широко представленного в белом веществе ЦНС, а также его антигенные свойства, более выраженные по сравнению с таковыми у других антигенов, попадающих в кровь одновременно с ним.

Действительно, ОБМ является наиболее сильным индуктором ЭАЭ у животных [2]. Синтезируемый в процессе ремиелинизации белок имеет, вероятно, измененную антигенную структуру, поскольку у лиц, предрасположенных к РС, экзогенные факторы наряду с изменением проницаемости ГЭБ могут модулировать экспрессию генов, кодирующих его компоненты, в частности ОБМ и протеолипидного белка [48, 49]. Это приводит к активации синтеза альтернативных изоформ миелина. Его измененная антигенная структура становится еще одним фактором, поддерживающим аутоиммунный процесс.

В разрушении миелиновой оболочки принимают участие клетки микроглии, мигрирующие из кровотока моноциты и CD28+CD8+ Т-эффекторы [28, 35]. Эти клетки обнаружены в очагах демиелинизации и в повышенном количестве содержатся в цереброспинальной жидкости [28]. Их способность разрушать олигодендроциты продемонстрирована *in vitro* в той же работе.

Еще одним механизмом разрушения олигодендроцитов и высвобождения из них миелина с последующей активацией специфических к нему лимфоцитов является апоптоз клеток, вызываемый γ -интерфероном [47]. В разрушении миелиновой оболочки участвуют и такие цитотоксические факторы, как компоненты системы комплемента и ФНО α , лимфотоксин α [30]. Vartanian T. и соавт. показали, что в маргинальных отделах бляшек в белом веществе присутствует γ -интерферон; именно в этих отделах обнаруживаются олигодендроциты с признаками апоптоза [47]. Там же обнаружены ФНО α и ИЛ-1 α [11], причем олигодендроциты в очаге экспрессируют рецепторы к ФНО α , опосредующие его цитопатическое действие [32]. Эти цитокины не только разрушают олигодендроциты, но и наряду с ИЛ-1, ИЛ-2 и некоторыми другими повышают проницаемость ГЭБ и участвуют в регуляции активности клеток воспалительного очага, в частности влияют на экспрессию антигенов ГКГС и молекул адгезии на мембранах эндотелия, астроцитов и микроглии [7, 27, 47]. *In situ* эти цитокины секретируются Т-лимфоцитами, макрофагами и астроцитами.

Видимо, особенности иммунной системы сами по себе не приводят к развитию РС. Об этом свидетельствуют следующие наблюдения. Показано, что клоны специфических к аутоантигенам миелина CD4+ клеток обладают энцефалитогенной активностью. По крайней мере, при адоптивном переносе ОБМ-специфических Т-клеток от здоровых иммунизированных животных они вызывали развитие ЭАЭ у животных-реципиентов [22]. Тем не менее эти лимфоциты могут присутствовать в крови у здоровых родственников больных РС и у здоровых независимых доноров. Кроме того, клинические проявления РС не всегда коррелируют с титром антител и/или количеством клонов сенсibilизированных клеток в цереброспинальной жидкости или крови [33].

Складывается впечатление, что возможность развития заболевания, а также масштабы повреждения миелиновых оболочек во многом определяются выраженностью дефекта ГЭБ. В пользу этого предположения может свидетельствовать тот факт, что на течение патологического про-

цесса влияют любые неспецифические факторы, повышающие его проницаемость и способствующие таким образом попаданию антигенов миеллина в кровь [33]. Морфологические особенности компонентов ГЭБ как в очагах демиелинизации, так и вне пораженных зон обнаруживали многие исследователи [10, 23].

Эндотелиоциты церебральных сосудов содержат мало митохондрий, количество же пиноцитозных пузырьков в них увеличено, что, возможно, свидетельствует об активации трансцеллюлярного транспорта. Обнаруживаются дегенеративные изменения перидцитов и астроцитов. Очевидным свидетельством повышенной проницаемости ГЭБ в этих участках являются периваскулярные отложения фибрина [10]. Причиной изменений может быть, разумеется, воздействие на ГЭБ вирусной инфекции или иных экзогенных факторов. Однако авторы приведенной работы указывают, что эндотелиальные клетки патологических очагов в белом веществе по количеству митохондрий и пиноцитарной активности сходны с эндотелием сосудов, не входящих в систему ГЭБ, что позволяет предположить наличие врожденной аномалии этих клеток. С этой точки зрения появление аутоантител к эндотелиоцитам церебральных сосудов у больных РС [42, 44, 46] можно объяснить особенностями их антигенного набора.

Поскольку межклеточные соединения в сосудах мозга не изменены [10], можно предположить, что при РС страдает трансцеллюлярный транспорт молекул и клеток через ГЭБ, то есть дефект ГЭБ обусловлен состоянием формирующих его клеток — эндотелиоцитов, астроцитов и клеток микроглии. Можно также предположить, что нарушенное взаимодействие этих клеток друг с другом, а также с нейронами и олигодендроцитами является одним из факторов, приводящих к развитию вторичного аутоиммунного процесса.

Немногочисленные данные свидетельствуют о том, что межклеточные взаимодействия в ЦНС играют большую роль в поддержании гомеостаза мозга. При совместном культивировании нейронов и клеток глии электрически активные нейроны подавляли экспрессию молекул ГКГС II класса в окружающей глии [54]. В этой связи представляется интересным предположение о том, что в развитии РС играют роль приобретенные или генетически обусловленные нарушения состояния нейронов [5]. В то же время γ -интерферон, продуцируемый астроцитами и микроглией, повышал экспрессию молекул ГКГС I класса на электрически «молчащих» нейронах, что, возможно, является механизмом иммунологичес-

ки опосредованной элиминации поврежденных или зараженных вирусом нервных клеток [54]. Предполагается, что нейроны участвуют в поддержании адекватного уровня цитотоксических реакций, регулируя активность лизосомальных ферментов в клетках глии [36].

Трофическая функция астроцитов контролируется нейронами, а также ИЛ₁ и ИЛ₆, источниками которых в ЦНС являются резидентные макрофаги и сами астроциты [15, 24]. В свою очередь, астроциты секретируют разнообразные цитокины: ИЛ₁, ИЛ₆, ИЛ₃, ИФ α и ИФ β , ФНО α , простагландины, мембранный кофакторный белок, регулирующий активность комплемента [16, 17, 38]. Эти и другие цитокины опосредуют участие астроглии в ряде процессов. Астроциты модулируют миелинсинтетическую активность олигодендроцитов [8], вместе с микроглией поддерживают адекватный уровень иммунных реакций в ЦНС [38], во взаимодействии с эндотелиальными клетками и микроглией формируют ГЭБ.

Разнообразные функции астроцитов обуславливают их участие во многих звеньях патогенеза РС. Под действием проникающих через поврежденный ГЭБ лимфокинов они экспрессируют избыточное количество адгезивных молекул и антигенов ГКГС, участвуют в миелиноклазии и в процессах ремиелинизации, в представлении антигенов миеллина лимфоцитам [25, 38]. Продуцируемые ими цитокины стимулируют экспрессию антигенов ГКГС на мембранах эндотелиальных и глиальных клеток, активируют другие их функции, привлекают в очаг и активируют мононуклеары сосудистого русла [53].

Активность эндотелиальных клеток церебральных сосудов у больных РС также меняется. Под влиянием цитокинов [37] либо в результате воздействия вируса [52] эти клетки начинают в избытке экспрессировать на своей мембране адгезивные молекулы и антигены ГКГС, секретируют повышенное количество ИЛ₁ и других хемотаксических, дифференцировочных и ростковых цитокинов [26], а также участвуют в представлении антигенов миеллина лимфоцитам [56]. Таким образом, клетки эндотелия играют активную роль в индукции и регуляции аутоиммунных реакций при РС.

Значительный интерес представляет участие в развитии заболевания таких полифункциональных клеток, как моноциты-макрофаги. В норме эти клетки как составная часть ГЭБ препятствуют проникновению в мозг лейкоцитов крови или, по крайней мере, не провоцируют их направленную миграцию. Это может быть связано, в частности, с ограниченной экспрессией на мембранах микроглиаль-

ных клеток антигенов ГКГС и молекул адгезии [16, 52]. Кроме того, макрофаги-резиденты ЦНС, вероятно, подавляют экспрессию молекул II класса ГКГС на клетках глии [31]. Тем не менее отдельные лимфоциты и в норме проникают через ГЭБ. Их контакт с забарьерными антигенами в присутствии антигенпредставляющих клеток потенциально опасен для нервной ткани. В этой связи представляют интерес данные J. Segwick [39], который обнаружил down-регулирующий эффект микроглии здорового мозга на опосредованные Т-лимфоцитами иммунные реакции. Этот эффект может быть связан с секрецией макрофагами ИЛ₁₀ и ПГЕ₂ [6].

Важной функцией микроглии является секреция различных цитокинов, регулирующих состояние олигодендроцитов, в частности синтез последними миелина [11]. Микроглиальные клетки наряду с астроцитами регулируют репаративные процессы, в том числе и ремиелинизацию, постоянно происходящую при РС [12]. Кроме того, резидентные макрофаги ЦНС участвуют в утилизации "изношенных" молекул и клеток. Микроглиальные клетки "хорошо вооружены". В их арсенале есть такие факторы, как лизосомальные ферменты, NO, ФНО α , активатор плазминогена. Однако в норме цитотоксическая активность этих зрелых макрофагов-резидентов минимальна [1, 13, 58].

При РС в условиях повышенной проницаемости ГЭБ и возросшего уровня цитокинов в крови состоянии макрофагов-резидентов меняется. Прежде всего их количество возрастает в 3-4 раза [40]. Клетки экспрессируют избыточное количество молекул ГКГС I и II классов, а также ряд активационных антигенов, в частности MRP14 и 27E10 [9, 28].

Интересным представляется тот факт, что при ЭАЭ — модели РС на клетках микроглии обнаруживается избыточная экспрессия молекул CD4, представляющих собой рецепторы для вирусов [4, 40, 66]. Возможно, в результате действия лимфокинов происходит активация цитотоксической функции макрофагов-резидентов, в частности в них начинает выявляться активность синтетазы NO II [32]. Мононуклеарные фагоциты и их цитотоксические факторы обнаруживаются в очагах активной демиелинизации. В повреждении миелиновой оболочки наряду с макрофагами-резидентами участвуют рекрутированные из крови клетки моноцито-макрофагальной системы [14, 25]. Следует подчеркнуть, что участие не относящихся к микроглии (внемозговых) клеток ММС в развитии РС не ограничивается лишь разрушением миелиновой оболочки. При изучении мышей с ЭАЭ обнаружено, что об-

работанные циклоспорином А клетки селезенки с функциональными и фенотипическими характеристиками макрофагов подавляют пролиферацию ОБМ специфических Т-хелперов [55].

Таким образом, РС имеет сложный патогенез, стержнем которого являются нарушения взаимоотношений клеток, формирующих ГЭБ, и взаимодействия этих клеток с мононуклеарами сосудистого русла, а также с олигодендроцитами и нейронами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьев Г.М., Посевая Г.Л., Медведева Г.И. // *Вопр. вирусол.* — 1983. — N 1. — С. 81-85.
2. Бойко А.Н., Фаворова О.О. // *Молекулярная биология.* — 1995. — Т. 29. — Вып. 4. — С. 727-749.
3. Головизин М.В. // *Иммунология.* — 1996. — № 1. — С. 12-17.
4. Клиническая иммунология и аллергология. / Под ред. Йегера Л. — М., 1990.
5. Крыжановский Г.Н., Мараева С.В., Макаров С.В. *Нейроиммунопатология.* — М., 1997.
6. Aloisi F. // *Int. Symp. Pathophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage.* — Rome, Italy, 30 Nov. — 2 Dec., 1995. — *The Newsletter of The Internat. Society for Neurochemistry.* — Rome, Italy. — 1996. — P. 6.
7. Benveniste E.M., Benos D.J. // *FASEB J.* — 1995. — Vol. 12. — P. 1577-1584.
8. Blakemore W. // *Int. Symp. Pathophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage.* — Rome, Italy, 30 Nov. — 2 Dec., 1995. — *The Newsletter of The Internat. Society for Neurochemistry.* — Rome, Italy, 1996. — P. 7.
9. Bruck W., Porada P., Poser S. et al. // *Ann Neurol.* — 1995. — Vol. 11. — P. 788-796.
10. Claudio L. Raine C.S., Brosnan C.F. // *Acta Neuropathol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 226-238.
11. Compston D. // *Int. Symp. Pathophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage.* Rome, Italy, 30 Nov. — 2 Dec., 1995. — *The Newsletter of The Internat. Society for Neurochemistry.* — Rome, Italy, 1996. — P. 7.
12. Cuzner A. // *Int. Symp. Pathophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage,* Rome, Italy, 30 Nov. — 2 Dec., 1995. — *The Newsletter of The Internat. Society for Neurochemistry.* — Rome, Italy, 1996. — P. 7.
13. Cuzner M.L., Gveric D., Strand C., Loughlin A.J., Paemen L., Opendakker G., Newcomb J. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1996. — Vol. 55. — P. 1194-1204.
14. Dijkstra C. // *Int. Symp. Pathophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage* — Rome, Italy, 30 Nov. — 2 Dec., 1995. — *The Newsletter of The Internat. Society for Neurochemistry.* — Rome, Italy, 1996. — P. 6.
15. Fontana A. // *31. Int. Congr. Physiol. Sci., Helsinki, 9-14 July, 1989: Abstr. Oulu.* — 1989. — P. 139.
16. Frei K., Siepl C., Bodmer S., Fontana A. // *Biochem. Pathol. Astrocytes: Proc. Satell. Symp. Int. Soc. Neurochem. and Amer. Soc. Neurochem. Miami, Fla, May 26-29, 1987.* — N.-Y., 1988. — P. 239-245.
17. Gordon D.L., Sadlon T.A., Wesselingh S.L. et al. // *J. Neuroimmunol.* — 1992. — Vol. 2-3. — P. 199-208.
18. Granieri E. // *J. Neurology.* — 1997. — Vol. 49. — P. 2-3.
19. Gulher E., Vartanian T., Stefanson S. // *Clin. Neurosci.* — 1994. — Vol. 3-4. — P. 245-252.
20. Hafler D.A., Brod S.A., Weiner H.L. // *Res. Immunol.* — 1989. — Vol. 2. — P. 233-239.

21. *Hafler D. A., Weiner H. L.* // Immunol. Today. - 1989. - Vol. 3. - P. 104-107.
22. *Hauser S.L., Lee-Paritz D., Nguyen M.-H. et al.* // Neurology. - 1994. - Vol. 44. - P. 147.
23. *James P.B.* // J. R. Soc. Med. - 1992. - Vol. 11. - P. 713-714.
24. *Lee S.* // Int. Symp. Pathophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage. - Rome, Italy, 30 Nov. - 2 Dec., 1995. - The Newsletter of The Internat. Society for Neurochemistry. - Rome, Italy, 1996. - P. 5.
25. *Lee S.C., Moore G.R., Golenwsky G., Raine C.* // J. Neuropath. and Exp. Neurol. - 1990. - Vol. 2. - P. 122-136.
26. *Mantovani A., Dejana E.* // Immunol. Today. - 1989. - Vol. 11. - P.370-375.
27. *Martino G., Muiola L., Brambilla E., Clementi E., Comi G., Grimaldi L.M.* // J. Neuroimmunol. - 1995. - Vol.11. - P.169-176.
28. *Massa P.T.* // Res. Immunol. - 1989. - Vol. 2. - P. 196-201.
29. *Materlian E., Sepcic J.* Multiple sclerosis in Europe. / Firnhaber W., Lauer K., eds. Darmstadt: Leuchtturm- Verlag. - 1994. - P. 295-300.
30. *Matusевич D., Navikas V., Soderstrom M., Xiao B.G., Haglund M., Fredrikson S., Link H.* // J. Neuroimmunol. - 1996. - Vol. 66(1-2). - P. 115-123.
31. *Morris A.G., Tomkins P.T.* // Immunology. - 1989. - Vol. 4. - P. 537-539.
32. *Murphy S.* Int. Symp. Pathophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage. - Rome, Italy, 30 Nov. - 2 Dec., 1995. - The Newsletter of The Internat Society for Neurochemistry. - Rome, Italy, 1996. - P. 7.
33. *Poser C.M.* // J. Neurol. Sci. - 1993. - Vol. 115. - P. 3-15.
34. *Reingold Stephen C.* // J. Neuroimmunol. - 1992. - Vol. 1-2. - P. 175-182.
35. *Renno T., Krakowski M., Piccirillo C., Lin J.Y., Owens T.* // J. Immunol. - 1995. - Vol. 154(2). - P. 944-953.
36. *Ringheim G.E., Burgher K.L., Heroux J.A.* // J. Neuroimmunol. - 1995. - Vol. 63. - P. 113-123.
37. *Rober J.S.* // Ann. Inst. Pasteur. Immunol. - 1988. - Vol. 3. - P. 317-323.
38. *Salamat Sharon M., Tallent Michael W., Keane Robert W.* // Biochem. Pathol. Astrocytes: Proc. Satell. Symp. Int. Soc. Neurochem. and Amer. Soc. Neurochem. Miami, Fla. May 26-29, 1987. - N.-Y., 1988. - P. 247-259.
39. *Sedgwick J.* Int. Symp. Pathophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage. - Roma, Italy, 30 Nov. - 2 DEC., 1995. - The Newsletter of The Internat. Society for Neurochemistry. - Rome, Italy, 1996. - P. 6.
40. *Sedwick J.D., Schwender S., Imrich H. et al.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1991. - Vol. 16. - P. 7438-7442.
41. *Sindic C.J.M., Laterre E.C.* // J. Neuroimmunol. - 1991. - Vol. 33. - P. 63-72.
42. *Stemberg N.H.* // Res. Immunol - 1989 - Vol. 2. - P. 187-192.
43. *Strauss K., Hulstaert F., Deneys V. et al.* // J. Neuroimmunol. - 1995. - Vol. 12. - P. 133-142.
44. *Tonaka Y., Tsukada N., Koh Ch.-S., Yanagisava N.* Trends Eur. Multiple Sclerosis Res.: Proc. Eur. Comm. Treat. and Res. Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Congr, Lyon, 3-5 Sept., 1987. - Amsterdam etc., 1988. - P. 252.
45. *Theile Dwain L., Lipsky Peter E.* // Immunol. Today. - 1989. - Vol. 11. - P. 375 - 381.
46. *Tsukada N., Tanako Y., Miyagi K., Yanagisava N., Okano A.* // J. Neuroimmunol. - 1989. - Vol. 1-2 - P. 41-48.
47. *Vartanian T., Li Y., Zhao M., Stefansson K.* // Mol. Med. - 1995. - Vol. 7. - P. 732-743.
48. *Voskhul R.R., McFarlin D.E., Stone R., McFarland H.F.* // J. Neuroimmunol. - 1993. - Vol. 42. - P. 187-191.
49. *Voskuhl R., Martin R., McFarland H.* // J. Neuroimmunol. - 1993. - Vol. 42. - P. 199-207.
50. *Warren K.G., Catz I.* // J. Neurol. Sci - 1993. - Vol. 115. - P. 169-176.
51. *Warren K.G., Catz I., Steimman L.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995 - Vol. 24. - P. 11081-11085.
52. *Wawryk S.O., Novothny J.R., Wicks I.P. et al.* // Immunol. Rev. - 1989. - Vol. 108 - P. 135-161.
53. *Wekerle H.* // Curr. Opin. Neurobiol. - 1993. - Vol. 3. - P. 779-784.
54. *Wekerle H.* Int. Symp. Patnophysiology of astrocytes and microglia: focus on multiple sclerosis and HIV-related brain damage. - Rome, Italy, 30 Nov. - 2 Dec., 1995. - The Newsletter of The Internat. Society for Neurochemistry - Rome, Italy, 1996. - P. 6.
55. *Whitham R.H., Vandenbark A.A., Bourdette D.N, Chou Y.K., Offinner H.* // Cell. Immunol. - 1990. - Vol. 21. - P. 290-303.
56. *Wilcox G.E., Healey D.G., Baker D., Willoughby D.A., Turk J.L.* // Immunology. - 1989. - Vol. 4. - P. 435-440.
57. *Wucherpfennig K.W., Weiner H.L., Hafler D.A.* // Immun. Today. - 1991. - Vol. 12 - P. 277- 282.
58. *Zielasek J., Tausch M., Toyka K.V., Hartung H.-P.* // Cell. Immunol. - 1992. - Vol.1. - P. 11-120.

Поступила 10.05.98.

