

Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Никифорова И.Г.  
ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия  
1197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9

## Небиологические лекарственные средства сложного химического строения и их аналоги в патогенетической терапии рассеянного склероза: вопросы эффективности и безопасности при клиническом использовании

Обобщен опыт применения одного из основных оригинальных препаратов для лечения рассеянного склероза (РС) – глатирамера ацетата (ГА, Копаксон®-Тева) в крупных российских центрах по исследованию и лечению РС. Проведенный анализ клинических исследований свидетельствует об эффективности и благоприятном профиле безопасности препарата. Одной из особенностей современного этапа развития медицины является завершение срока действия патентов на ряд эффективных и широко применяемых оригинальных лекарственных средств, в том числе препаратов из группы иммуномодуляторов, применяемых для лечения РС. В связи с тем, что большинство из них относятся к интерферонам  $\beta$ , т. е. биопрепаратам, либо близким к ним по строению небиологическим веществам сложного химического состава, обсуждается необходимость проведения сравнительных клинических исследований оригинального препарата и ГА-подобных препаратов с измеряемыми конечными точками для установления эффективности, безопасности и доказательства терапевтической эквивалентности в целях оценки их потенциальной взаимозаменяемости.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; глатирамера ацетат; клиническое исследование; биологические аналоги.

**Контакты:** Игорь Дмитриевич Столяров; [sid@ihb.spb.ru](mailto:sid@ihb.spb.ru)

**Для ссылки:** Столяров ИД, Петров АМ, Вотинцева МВ, Никифорова ИГ. Небиологические лекарственные средства сложного химического строения и их аналоги в патогенетической терапии рассеянного склероза: вопросы эффективности и безопасности при клиническом использовании. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):75–79.

### *Non-biological complex drugs and their analogues in the pathogenetic therapy of multiple sclerosis: Issues of efficacy and safety in clinical use*

*Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V., Nikiforova I.G.*

*N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia  
9, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376*

The paper generalizes the experience with one of the main original drugs for the treatment of multiple sclerosis (MS) – glatiramer acetate (GA, Copaxone®, Teva) in large Russian MS centers. The performed analysis of clinical trials suggests the high efficacy and favorable safety profile of the drug. The fact that patents for a number of effective and widely used original drugs, including those for agents from a group of immunomodulators, used to treat MS expire is one of the features of the current development of medicine. Due to the fact that most of them belong to interferons- $\beta$ , i.e. biologicals, or structurally close to nonbiological complex drugs, the authors discuss the need to conduct comparative clinical trials of the original drug and follow-on glatiramoids with measured endpoints that can be used to establish their efficacy, safety, and evidence for therapeutic equivalence in order to examine their potential interchangeability.

**Key words:** multiple sclerosis; glatiramer acetate; clinical trial; biological analogues.

**Contact:** Igor Dmitrievich Stolyarov; [sid@ihb.spb.ru](mailto:sid@ihb.spb.ru)

**For reference:** Stolyarov ID, Petrov AM, Votintseva MV, Nikiforova IG. Non-biological complex drugs and their analogues in the pathogenetic therapy of multiple sclerosis: issues of efficacy and safety in clinical use. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):75–79.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-75-79>

Рассеянный склероз (РС) – иммунологически опосредованное тяжелое хроническое заболевание головного и спинного мозга. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости РС. Неясность многих вопросов этиологии и патогенеза РС, трудности диагностики в ранних стадиях развития, разнообразие клинических вариантов те-

чения с быстрой инвалидизацией делают изучение и лечение РС наиболее актуальными задачами современной неврологии [1].

В Российской Федерации современные иммуномодулирующие лекарственные средства, применяемые при лечении РС, были зарегистрированы в короткие сроки после

разрешения их медицинского применения за рубежом, что существенно улучшило возможности фармакотерапии заболевания. Так, интерферон  $\beta$  1b (бетаферон) был зарегистрирован в нашей стране в 1995 г., через 2 года после регистрации в США и Европейском Союзе, глатирамера ацетат (Копаксон®-Тева) — в 1997 г., через 1 год после регистрации в Израиле и почти одновременно с регистрацией в США. С появлением этих препаратов заболевание перестало восприниматься как «приговор» пациенту, поскольку появилась возможность замедлить его прогрессирование.

Глатирамера ацетат (ГА) занял прочные позиции в практической неврологии как эффективное и хорошо переносимое лекарственное средство для лечения пациентов с ремиттирующим РС (РРС). Показателем признания препарата как неврологами, так и пациентами является неуклонное увеличение его назначений, включение на протяжении многих лет в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Минздрава России и аналогичные региональные документы, Федеральный Перечень лекарственных средств для дополнительного лекарственного обеспечения [2].

ГА показан для лечения пациентов, у которых был диагностирован первый клинический эпизод заболевания и выявлен высокий риск дальнейшего развития клинических проявлений РС, а также для снижения частоты обострений у пациентов с РРС.

ГА является ацетатной солью стандартизированной смеси синтетических полипептидов, содержащих четыре природные аминокислоты — L-аланин, L-глутаминовую кислоту, L-лизин и L-тирозин — в стабильных молярных соотношениях 0,14 : 0,34 : 0,43 : 0,09, получаемых в определенных, строго контролируемых условиях производства. Полимеризация в рамках реакции осуществляется за счет присоединения отдельных мономеров, а не целых пептидных цепей. Не являясь по определению единой молекулой, ГА представляет собой гетерогенную смесь полипептидов, содержащую не поддающееся подсчету количество активных аминокислотных последовательностей в определенном молярном соотношении. Установить точный состав и структуру такой смеси полипептидов на основании существующих аналитических методов исследования не представляется возможным. Молекулярный состав полностью зависит от оригинального процесса производства, который запатентован и известен лишь компании, создавшей препарат [3–5].

Механизм действия ГА до конца не изучен, неизвестно, какие аминокислотные последовательности в его составе отвечают за терапевтический эффект. Тем не менее результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований позволили установить, что ГА:

- обладает высоким сродством к главному комплексу гистосовместимости и играет роль «ложной мишени», при взаимодействии с которой запускается пролиферация супрессорных Т-лимфоцитов, тормозится выработка провоспалительных цитокинов, что сдерживает развитие аутоиммунной реакции против основного белка миелина (ОБМ);
- вызывает активацию ГА-специфичных Т-клеток и их миграцию в места повреждения ЦНС, где эти клетки секретируют противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы;
- действует за счет формирования специфического иммунного ответа, т. е. препарат, который вводится под-

можно в течение длительного периода, можно рассматривать как антиген-вакцину [6–11]. Было установлено, что в месте введения ГА гидролизуеться до пептидов и аминокислот, а в сыворотке крови определяются только следовые уровни метаболитов, которые не коррелируют с терапевтическим эффектом препарата [12–14]. Соответственно, проведение фармакокинетических исследований для установления биоэквивалентности ГА-подобных препаратов с оригинальным препаратом (Копаксон®-Тева) не представляется возможным. До настоящего времени не выявлены валидированные биомаркеры для оценки эффективности препарата [15].

Копаксон®-Тева был создан в ходе экспериментов, в которых изучали действие различных антигенов, применяемых для воспроизводства экспериментального аутоиммунного энцефалита (ЭАЭ) у мышей в Институте имени Вейцмана (Реховот, Израиль). С целью активации аутоиммунной реакции и развития ЭАЭ мышам вводили синтетические пептиды (кополимеры), сходные по аминокислотной последовательности с ОБМ. Выяснилось, что синтезированные в качестве потенциальных антигенов кополимеры, включающие аминокислоты и входящие в ОБМ, не могут вызвать ЭАЭ. Напротив, они уменьшают проявления ЭАЭ у животных с уже развившимся заболеванием.

Первые клинические исследования ГА были начаты в 1977 г., и только в 1991 г. технология синтеза ГА была стандартизирована и начато двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование, проходившее в 11 центрах в США (III фаза). В ходе этого исследования 251 пациент с РРС в течение 2 лет получал ГА: наблюдались достоверное снижение (>30%) частоты обострений РРС, стабилизация или уменьшение уровня инвалидизации, в то время как в группе плацебо он нарастал. В 1996 г. ГА был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения РРС [1].

Работа над совершенствованием препарата и изучением его механизма действия продолжается. Проведено клиническое исследование применения ГА в увеличенной дозе (40 мг по сравнению с зарегистрированной дозой 20 мг), ежедневно, в рамках исследований II фазы. На основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве суррогатной конечной точки увеличение дозы дало многообещающие результаты в плане сокращения поражений головного мозга. В последующих клинических исследованиях III фазы, в которых в качестве клинической конечной точки была использована частота рецидивов РРС, применение дозы 40 мг продемонстрировало эквивалентность, но не выявило преимуществ перед зарегистрированной дозой 20 мг при ежедневном введении. В настоящее время успешно завершена плацебоконтролируемая фаза клинического исследования эффективности применения ГА в дозе 40 мг 3 раза в неделю при РРС [16]. Новая инъекционная форма препарата зарегистрирована в Израиле, США и Европе, а метод лечения РРС с ее использованием получил патентную защиту.

Накоплен продолжительный опыт применения Копаксон®-Тева в крупных неврологических российских центрах по исследованию и лечению РС.

Данные, полученные в Научном центре неврологии РАН, свидетельствуют об эффективности и благоприятном

профиле безопасности длительного применения ГА. Проведен анализ в группе из 30 пациентов (7 мужчин, 23 женщины) с РС, средний возраст которых составил  $44,9 \pm 7,5$  года, длительность РС —  $16,5 \pm 6,7$  года, продолжительность терапии ГА — более 5 лет (от 5 до 14 лет, в среднем  $10,0 \pm 2,8$  года). Активность патологического процесса у этих пациентов подтверждалась высокой частотой обострений за 2 года до начала лечения —  $1,9 \pm 0,7$ . В ходе терапии было отмечено статистически значимое снижение частоты обострений в 1-й год терапии по сравнению с показателем за 1 год до лечения, а также на 2-м году лечения по сравнению с 1-м годом лечения, затем частота обострений оставалась постоянно низкой. При этом балл по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) до начала лечения составлял  $2,7 \pm 0,8$ , а на момент последнего осмотра на фоне терапии ГА —  $2,5 \pm 0,9$  ( $p > 0,05$ ). В целом по группе при длительном применении ГА наблюдалась достоверная стабилизация степени выраженности неврологического дефицита. Профиль безопасности был полностью аналогичен спектру побочных эффектов, зафиксированных в других исследованиях и приведенных в инструкции по применению ГА; только у 2 пациентов выявлена липодистрофия [17].

Полученные данные согласуются с результатами других длительных исследований применения Копаксон®-Тева. Так, по данным 10-летнего применения ГА в Московском городском центре рассеянного склероза, у 74 больных с активным РС отмечалось существенное снижение частоты обострений заболевания на протяжении всех 10 лет. Показатель тяжести заболевания по шкале EDSS был стабильным и достоверно повышался только к 10-му году наблюдения. Положительная устойчивая клиническая динамика не зависела от тяжести заболевания на момент начала терапии. Переносимость препарата была хорошей, что позволяло контролировать течение РС: у 64,8% больных отмечалось не более 1 обострения за 10 лет, а у 71,6% больных прогрессирование заболевания отсутствовало или было минимальным (до 1 балла по шкале EDSS). Сделан вывод, что длительное (10-летнее) лечение ГА позволяет у многих пациентов контролировать развитие заболевания [18].

С начала 2000-х годов применение Копаксон®-Тева было начато в Институте мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой. Отмечены эффективность препарата, а также значительное отличие спектра его побочных эффектов от такового других препаратов первой линии и препаратов, направленных на эскалацию терапии: отсутствуют лихорадочная реакция, иммуносупрессорные эффекты, влияние на сердечно-сосудистую систему. Проведенные нами радиологические (МРТ, позитронно-эмиссионная томография) и иммунологические исследования подтвердили представление о том, что ГА снижает не только частоту клинических обострений, но и, оказывая нейропротективное действие, может замедлять развитие инвалидизации [19, 20].

Значимым аспектом длительного использования ГА, отмеченным во всех представленных исследованиях, является доказанный эффект в отношении замедления прогрессирования и стабилизации степени выраженности инвалидизации, которая в значительной мере обусловлена нейродегенеративным процессом [17].

ГА — один из немногих доступных в нашей стране оригинальных препаратов. Поэтому часть пациентов уже при первых визитах к врачу просят назначить им Копаксон®-Тева.

Одной из особенностей современного этапа развития медицины является завершение срока действия патентов на ряд эффективных и широко применяемых лекарственных средств. Это имеет непосредственное отношение и к лекарственным препаратам из группы иммуномодуляторов, применяемых для лечения РС [3].

Политика в отношении генерических препаратов нацелена на предоставление пациентам экономически доступных, безопасных и эффективных лекарств. Это непростая задача для врачей и органов надзора в здравоохранении из-за трудности оценки генерических форм используемых биологических и небологических лекарственных средств сложного химического строения (НЛССХС). Основным предметом обсуждения является влияние генерика на иммунную систему, включая иммуногенность, т. е. способность инициировать иммунный ответ. В последнее время особое внимание уделяется необходимости разработки регуляторных подходов к проведению клинических исследований и процессу регистрации генерических форм НЛССХС [21].

Поскольку биомаркеры ответа и маркеры фармакодинамики ГА до сих пор не разработаны [15], трудно провести его сравнение с другими глатирамоидами. Ряд авторов разработали инновационные расчетные методы, которые могут надежно охарактеризовать различия иммунологического воздействия ГА и ГА-подобных препаратов.

При сравнении лекарств, полученных в ходе различных производственных процессов, важно оценить стабильность их биологического воздействия в разных партиях препарата. Авторы исследования объединили несколько расчетных методов, чтобы определить, являются ли различия в экспрессии генов результатом случайных вариаций, или же они указывают на систематические различия в биологическом воздействии ГА-подобного препарата по сравнению с патентованным ГА. В исследовании сравнивали 34 образца из 30 различных партий ГА (Копаксон®-Тева, «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.», Израиль) и 11 образцов из 5 различных партий ГА-подобного препарата (Глатимер®, «Натко Фарма Лтд.», Индия). Расчетные методы указывают на то, что ГА оказывает более устойчивое биологическое воздействие в сравнении с генериком в разных партиях препарата и вызывает более устойчивую и эффективную активацию FoxP3+ T<sub>рег</sub> по сравнению с ГА-подобным препаратом. Доказано, что FoxP3+ T<sub>рег</sub> индуцируют благоприятную толерантность у пациентов с РС, подавляя опасные миелинреактивные Т-лимфоциты [22]. Таким образом, более изменчивая и менее выраженная активация T<sub>рег</sub> ставит под вопрос возможную эффективность ГА-подобного препарата, особенно принимая во внимание последние наблюдения, показавшие влияние препарата Копаксон®-Тева на T<sub>рег</sub> [23] и взаимосвязь T<sub>рег</sub> с клиническим ответом у пациентов с РС.

Кроме того, в этом исследовании показано, что ГА-подобные препараты вызывают более выраженную экспрессию генов, ассоциированных с макрофагами и моноцитами, по сравнению с Копаксон®-Тева [21].

Эти различия ставят перед регуляторными органами и врачами задачу поиска безопасных и эффективных методов лечения пациентов с РС и указывают на необходимость проведения сравнительных клинических исследований Копаксон®-Тева и ГА-подобного препарата с соответствующими клиническими конечными точками и до-

казательством терапевтической эквивалентности, безопасности и эффективности [21].

Сегодня в мире разрешен к применению ряд препаратов, относящихся к группе глатирамидов (веществ, имеющих сходное строение с ГА). В Индии и на Украине зарегистрирован препарат глатимер компании «Натко Фарма Лтд.» (Индия). Компания «Раффо» (Аргентина) выпускает препарат эскадра, представленный на рынках Латинской Америки, препарат пробиолат зарегистрирован в Мексике. Все эти препараты были зарегистрированы только на основании сходства их строения с оригинальным препаратом, без проведения клинических исследований с доказательством терапевтической эквивалентности. Разработкой ГА-подобных препаратов занимаются компании «Сандоз» (Хольцкирхен, Германия) и «Момент Фармасьютикалз» (Кембридж, Массачусетс). В настоящее время проводится многоцентровое двойное слепое, в параллельных группах, рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эквивалентности еще одного глатирамида – GTR («Синтон БВ», Нидерланды) [24].

Копаксон®-Тева длительно и тщательно изучался в доклинических и клинических исследованиях, имеется продолжительный опыт безопасного и эффективного применения его у пациентов с РС. По мнению некоторых авторов, существует возможность выявить различия между ГА и ГА-подобными препаратами, но идентичность биологически активных полипептидных последовательностей двух глатирамидных препаратов, произведенных в результате различных процессов, доказать нельзя. Важно отметить, что невозможно с уверенностью предсказать клиническую эффективность и безопасность даже незначительных структурных или композиционных различий [3].

Потенциальная взаимозаменяемость данных препаратов может рассматриваться только тогда, когда имеются результаты полноценных клинических исследований с измеряемыми конечными точками эффективности и безопасности новых ГА-подобных препаратов. Однако даже в этом случае замена оригинального препарата на ГА-подобный препарат в ходе лечения пациентов с РС может быть связана с дополнительным риском из-за того, что иммуногенность этих препаратов может быть различной, а о возможных иммунологических взаимодействиях различных препаратов группы глатирамидов практически ничего неизвестно [3].

В Российской Федерации накоплен значительный (не всегда положительный) опыт замены оригинальных препаратов интерферонов на биологические аналоги (биоаналоги). В некоторых регионах после замены оригинального препарата на биоаналог доля нежелательных явлений могла достигать 80%, количество поступивших от пациентов жалоб при однократной замене препарата – 58%. Международное сообщество пациентов также выражало обеспокоенность вопросами безопасности и качества терапии, подчеркивая, что биоаналоги требуют более жесткого контроля на этапах предрегистрационного исследования и мониторинга при клиническом применении [25]. К сожалению, нередко биоаналоги не проходили даже минимального объема исследований, дающих возможность узнать об эффективности препарата, его побочных эффектах и последствиях перевода пациентов с оригинальных препаратов. Не вызывает сомнения, что недостатки в процедурах регистрации биоаналогов интерферонов  $\beta$  необходимо учитывать при обсуждении проблемы ГА-подобных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Столяров ИД, Бойко АН, редакторы. Расеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2008. 320 с. [Stolyarova ID, Boiko AN, editors. *Rasseyannyi skleroz: diagnostika, lechenie, spetsialisty* [Multiple sclerosis: diagnosis, treatment, specialists]. Saint-Petersburg: ELBI-SPB; 2008. 320 p.]
2. Завалишин ИА, Шварц ГЯ, редакторы. Копаксон в лечении рассеянного склероза (сборник статей). Москва: Миклош; 2007. 310 с. [Zavalishin IA, Shvarts GYa, editors. *Kopakson v lechenii rasseyannogo skleroza (sbornik statei)* [Copaxone in the treatment of multiple sclerosis (collection of articles)]. Moscow: Miklosh; 2007. 310 p.]
3. Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Анализ причин практической невозможности создания генериков Копаксона. Химико-фармацевтический журнал 2012;46(11):1–6. [Shvarts GYa, Ramenskaya GV. Analysis of the reasons for the impossibility of creating Copaxone generics. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* 2012;46(11):1–6. (In Russ.)]
4. Varkony H, Weinstein V, Klinger E, et al. The glatiramoid class of immunomodulator drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Mar;10(4):657–68. doi: 10.1517/14656560902802877.
5. Nicholas JM. Complex drugs and biologics: scientific and regulatory challenges for follow-on products. *Drug Inf J*. 2012;46(2):197–206
6. Farina C, Weber MS, Meinel E, et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol*. 2005 Sep;4(9):567–75.
7. Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):802–8.
8. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):702–8.
9. Шмидт ТН, Яхно НН. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. Москва: МЕД-пресс-информ; 2012. 272 с. [Shmidt TN, Yakhno NN. *Rasseyannyi skleroz. Rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 272 p.]
10. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:537–70.
11. Larche M, Wraith DC. Peptide-based therapeutic vaccines for allergic and autoimmune diseases. *Nat Med*. 2005 Apr;11(4 Suppl):S69–76.
12. Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, et al. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Nov 25;100(24):14157–62. Epub 2003 Nov 12.
13. Aharoni R, Herschkovitz A, Eilam R, et al. Demyelination arrest and remyelination induced by glatiramer acetate treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Aug 12;105(32):11358–63. doi: 10.1073/pnas.0804632105. Epub 2008 Aug 4.
14. Schellekens H, Klinger E, Mühlbacher S, et al. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Feb;59(1):176–83. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.09.021. Epub 2010 Oct 14.
15. Bakshi S, Chalifa-Caspi V, Plaschkes I, et al. Gene expression analysis reveals functional pathways of glatiramer acetate activation. *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Apr;17(4):351–62. doi: 10.1517/14728222.2013.778829. Epub 2013 Mar 8.
16. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relaps-

- ing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705–13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28.
17. Переседова АВ, Завалишин ИА, Адарчева ЛС и др. Глатирамера ацетат (Копаксон) в лечении рассеянного склероза. Результаты длительного применения: возникающие вопросы и направления дальнейших исследований. *Нервные болезни*. 2012;(4):26–30. [Peresedova AV, Zavalishin IA, Adarcheva LS, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) in the treatment of multiple sclerosis. The results of long-term use: issues and directions for further research. *Nervnye bolezni*. 2012;(4):26–30. (In Russ.)].
18. Бойко АН, Давыдовская МВ, Демина ТЛ и др. Эффективность и переносимость глатирамера ацетата (копаксона) при длительном использовании: 10-летний опыт Московского городского центра рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(2):86–92. [Boiko AN, Davydovskaya MV, Demina TL, et al. The efficacy and tolerability of glatiramer acetate (Copaxone) in extended use: a 10-year experience of the Moscow city center for multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012;(2):86–92. (In Russ.)].
19. Stoliarov I, Ilves A, Prakhova L, et al. Effect of Glatiramer acetate therapy on regional cerebral metabolic abnormalities in MS patients (pilot study). *Multiple Sclerosis* 2002; 8 (Suppl.1): S48.
20. Петров АМ, Минеев КК, Ивашкова ЕВ и др. К вопросу о когнитивных нарушениях и изменении цитокинового профиля при ремиттирующем рассеянном склерозе. *Нейроиммунология*. 2008;6(3–4):41–4. [Petrov AM, Mineev KK, Ivashkova EV, et al. To the question of cognitive impairment and change in cytokine profile in remitting multiple sclerosis. *Neuroimmunologiya*. 2008;6(3–4):41–4. (In Russ.)].
21. Towfic F, Funt JM, Fowler KD, et al. Comparing the biological impact of glatiramer acetate with the biological impact of a generic. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e83757. doi: 10.1371/journal.pone.0083757. eCollection 2014.
22. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012 Apr;122(4):1180–8. doi: 10.1172/JCI58649. Epub 2012 Apr 2.
23. Hong J, Li N, Zhang X, et al. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 May 3;102(18):6449–54. Epub 2005 Apr 25.
24. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01489254?term=GTR001&rank=1>
25. Завалишин ИА, Пирадов МА, Бойко АН и др., редакторы. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. Т.1. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2014. 400 с. [Zavalishin IA, Piradov MA, Boiko AN, et al., editors. *Autoimmunnye zabolevaniya v neurologii. Klinicheskoe rukovodstvo* [Autoimmune diseases in neurology. Clinical guide]. Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka»; 2014. Vol. 1. 400 p.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.