

# Нарушение биохимических показателей периферической крови у пациентов с рассеянным склерозом

*Кротенко Н.В., Алифирова В.М., Иванова С.А.*

## The abnormality of the biochemical parameters in the peripheral blood of patients with multiple sclerosis

*Krotenko N.V., Alifirova V.M., Ivanova S.A.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Кротенко Н.В., Алифирова В.М., Иванова С.А.

### Введение

РС (рассеянный склероз) — хроническое заболевание, характерным признаком которого является поражение нервной системы воспалительного и нейродегенеративного характера, в генезе которого существенную роль играют аутоиммунные механизмы [2, 8, 9, 11]. Этиология этого заболевания сложна и окончательно не выяснена.

Индивидуальные различия во вкладе и взаимодействии факторов этиопатогенеза могут объяснять чрезвычайно гетерогенное клиническое течение РС. Характерной патоморфологической чертой является демиелинизация, а также повреждение нервных волокон различной выраженности [9].

На основании анализа данных литературы предполагается, что основное значение в разрушении миелина имеет усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетение антиоксидантных систем (АОС) организма [10]. Нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантного контроля за их содержанием приводит к развитию оксидантного стресса (ОС).

Пусковым механизмом ОС в нервных и глиальных клетках является интенсивная гиперпродукция свободных радикалов, повышение окислительной деструкции белков и липидов, приводящая к разрушению клеточных мембран, рецепторов, факторов транскрипции, митохондриальных ферментов, аминокислот, ДНК олигодендроцитов и нейронов с развитием демиелинизации и уменьшением числа аксонов [25]. Мозг высокочувствителен к кислороду. Так, составляя всего 2% от общей массы тела, он утилизирует 20—25% получаемого кислорода.

В нормальной ткани постоянно протекает процесс липидной перекисидации, его интенсивность находится в обратной зависимости от активности естественной АОС. Усиление процессов ПОЛ является неспецифическим процессом. С одной стороны, активация свободнорадикальных процессов — универсальный повреждающий механизм клеточных структур. С другой стороны, система ПОЛ играет ключевую роль в сложном комплексе механизмов формирования адаптационно-приспособительных реакций в ответ на различные стрессовые ситуации и лежит в основе пластического и энергетического обеспечения устойчивости клеток к действию повреждающих факторов. Механизм ПОЛ в клетках ЦНС аналогичен механизмам в других тканях, однако интенсивность процесса здесь значительно выше.

В современной неврологии изучению демиелинизирующих заболеваний нервной системы отводится важное место. В частности, интерес к РС объясняется его значительным распространением как за рубежом, так и в России [14]. Диагностика РС в настоящее время представляется исключительно сложной, поскольку основывается на анализе большого числа клинических показателей, которые широко варьируют. Одним из наиболее четких признаков этого заболевания является возникновение очагов демиелинизации в головном мозге, обычно обнаруживаемых с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако их появление происходит только на поздней стадии заболевания. Более того, даже этот параметр не считается достаточным для однозначной диагностики РС, поскольку такого же рода очаги обнаруживаются у людей с другими неврологическими заболеваниями. Для решения ряда вопросов, связанных с

очень сложной природой самого демиелинизирующего процесса, требуется дальнейшая комплексная работа, так как проблема миелообразования и демиелинизации имеет общебиологический интерес.

В связи с этим является актуальным поиск новых методов диагностики РС и маркеров тяжести патологического процесса, особенно на ранних стадиях его развития.

Данные об участии свободнорадикальных процессов в патогенезе РС противоречивы. При исследовании продуктов ПОЛ у пациентов с РС А.П. Хохлов и соавт. (1980) не обнаружили малонового диальдегида (МДА) в ликворе, а содержание диеновых конъюгатов было достоверно снижено [17]. В то же время А.А. Белкиной (2000) установлено, что процессы ПОЛ приводят к существенному снижению способности рецепторов нейрональных мембран связывать нейромедиаторы. Известно, что нарушение нейромедиаторной рецепции является одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе развития РС [3].

В связи с предположением, что имеющая место при РС интенсификация ПОЛ и дисбаланс в АОС [15] как основные проявления ОС сочетаются с развитием синдрома эндотоксикоза [4, 6, 13], одним из показателей интоксикации организма являются так называемые средние молекулы. Это продукты распада белков, являющиеся токсинами с молекулярной массой до 5 000 Да. Интерес к исследованию данных веществ определяется прежде всего тем, что они получили известность как важные универсальные факторы синдрома эндогенной интоксикации. Причинные факторы возникновения синдрома эндогенной интоксикации разнообразны и сложны по своей природе. Деструктивные процессы, лежащие в основе этого синдрома, как правило, связаны с нарушениями структуры и функции мембран и в целом рассматриваются как реакции метаболического полома. Развитие синдрома эндогенной интоксикации, начиная от первичного поражения тканей и до генерализации процесса, не является специфическим. При ряде патологий уровень молекул средней массы коррелирует с тяжестью состояния больных и может быть показателем степени эндотоксикоза. Увеличение уровня молекул средней массы связывают с усилением их образования в тканях с последующим выходом в кровь, либо с нарушением их удаления из организма, либо смешанными механизмами [13], а также при снижении функциональной активности систем естественной детоксикации.

В большинстве случаев возникшая эндогенная интоксикация отяжеляет течение основного заболевания и крайне

тяжелых состояний, оказывает доминирующее влияние на исход болезни при многих патологических состояниях.

Промежуточные продукты ПОЛ — малоновый диальдегид и гидроперекиси являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью. Определяя концентрацию ТБК-активных продуктов в сыворотке крови, можно косвенно судить о степени мембранной патологии клеток у пациентов с РС. Наиболее доступным объектом для исследований в клинических условиях является кровь. Предполагая, что спектр биохимических показателей крови при РС может существенно отличаться от таковых у здоровых доноров, проведен анализ биохимических параметров сыворотки крови больных РС.

Цель настоящего исследования — изучение взаимоотношений процессов ПОЛ, показателей эндогенной интоксикации и компонентов АОС в сыворотке крови больных РС при разных типах течения заболевания и степенях его тяжести, а также в зависимости от проводимой фармакотерапии.

## Материал и методы

В ходе работы было проведено комплексное клинико-биологическое обследование 78 пациентов с достоверным диагнозом РС, которые находились на лечении в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Диагноз РС установлен в соответствии с международными критериями Мак-Дональда (2005). Группа сравнения состояла из 75 здоровых доноров, не имеющих аутоиммунных заболеваний и признаков демиелинизации, проживающих в г. Томске, средний возраст — 31,9 года, аналогичный возраст у пациентов с РС.

Забор крови проводили утром натощак. Состояние ОС оценивали по содержанию в сыворотке крови ТБК-связывающих продуктов в пересчете на концентрацию малонового диальдегида как конечного продукта ПОЛ [16]. Состояние ферментативных и неферментативных систем АОС устанавливали по активности каталазы и содержанию восстановленного глутатиона. Уровень эндогенной интоксикации определяли по спектру среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови при длине волн 280, 254 и 230 нм (с помощью скрининг-метода [6, 12]). Исследование интегральных антиоксидантных свойств заключалось в определении способности сыворотки крови снижать люминолзависимую хемиллюминесценцию в модельной системе: гемоглобин — перекись водорода — люминол [21].

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows («StatSoft Inc.», США). Достоверность различий определяли по *t*-критерию Стьюдента и с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$  [7].

## Результаты и обсуждение

В ходе работы было проведено обследование 78 пациентов с достоверным диагнозом РС, находившихся на лечении в неврологической клинике. Клиническое обследование больных РС проводили по общепринятой схеме [11, 20, 23]. В ходе клинического обследования больных РС учитывались возраст, пол, первые симптомы заболевания, общая длительность болезни. Для объективизации тяжести неврологического дефицита применяли шкалу J. Kurtzke [20] с определением степени инвалидизации и скорости прогрессирования патологии (EDSS, длительность заболевания). Степень тяжести течения болезни оценивали по расширенной шкале состояния инвалидности (EDSS, Kurtzke) [20]. Средние значения клинико-демографических характеристик всей группы больных РС приведены в табл. 1.

Соотношение мужчин и женщин в исследуемой группе 1 : 1,78. Цереброспинальная форма заболевания установлена у 65 (94,67%) больных, церебральная — у 10 (2,96%) и спинальная — у 7 (2,37%).

По ряду специфических признаков течения болезни пациенты были разделены на три подгруппы: 1-я группа представлена 50 больными с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС), 2-я группа — с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС), включающая 22 пациента, и 3 — с первично-прогрессирующим РС (ППРС) (6 человек). Клиническими признаками ремиссии считались отчетливое улучшение состояния больного в виде уменьшения выраженности или исчезновения симптомов длительно — не менее 1 мес. При наличии в анамнезе достоверных данных об обострениях и ремиссиях без признаков хронического прогрессирования (увеличение тяжести симптомов в течение не менее 2 мес), когда перенесенное обострение оставляло после себя лишь резидуальную симптоматику, которая, однако, накапливалась и усиливалась с каждым последующим обострением, тип течения определялся как РРС.

Таблица 1

Средние значения клинико-демографических характеристик для группы исследуемых пациентов с РС

Характеристика	Значение
Средний возраст пациентов, лет	35,65
Женщины/мужчины, количество человек	50/28
Средний возраст начала РС, лет	26,8
Средняя длительность РС, лет	10,89
Ремиттирующее течение, абс. (%)	50 (64,1)
Вторично-прогрессирующее течение, абс. (%)	22 (28,2)
Первично-прогрессирующее течение, абс. (%)	6 (7,7)
Средний уровень EDSS в баллах, абс. (%)	3,87 (0,24)
Количество человек с баллом по EDSS менее 3,0, абс. (%)	30 (38,46)
Количество человек с баллом по EDSS менее 6,0, абс. (%)	41 (52,56)
Количество человек с баллом по EDSS менее 8,0, абс. (%)	7 (8,98)
Скорость прогрессирования заболевания	0,87

У больных с ремиттирующим течением возраст начала болезни составил в среднем 26 лет, а длительность болезни 6 лет; средний показатель степени тяжести больных — 2,6 балла при скорости прогрессирования 0,5.

ВПРС определялась при наличии в анамнезе четких сведений о перенесенных обострениях и ремиссиях, причем с явной остаточной симптоматикой после очередного обострения. Средний возраст дебюта заболевания составил почти 28 лет, длительность болезни варьировала в широких пределах — от 1 года до 33 лет (в среднем 11,15). Балл по шкале инвалидности EDSS составил 3,87; скорость прогрессирования 0,86.

В случаях, когда заболевание с самого начала не имело обострений и ремиссий, а неуклонно прогрессировало, вариант течения определялся как первично-прогрессирующий [2, 3]. У больных с ППРС болезнь дебютировала в возрасте от 16 до 37 лет (средний возраст начала болезни составил 27 лет), длительность заболевания от 2 до 8 лет (в среднем 5,3 года), средняя степень тяжести больных по шкале инвалидности Kurtzke 5 баллов и средняя скорость прогрессирования 1,2.

При анализе биохимических показателей периферической крови у обследованных пациентов с РС, представленных в табл. 2 и на рис. 1, отмечалась значительная гипероксидация, что проявлялось увеличением содержания ТБК-активного продукта в сыворотке крови пациентов при всех типах течения РС по сравнению со здоровыми лицами в три раза.

Проведенные исследования, отражающие зависимость изменений содержания ТБК-связывающих продуктов свободнорадикального окисления липидов в сыворотке крови пациентов РС при разных уровнях тяжести неврологического дефицита по шкале J. Kurtzke [20] представлены в табл. 3 и на рис. 1. Показано, что уровень МДА в сравнении со здоровыми донорами достоверно выше — в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) у пациентов с EDSS 1—3 балла. В то же время

имеет место повышение уровня МДА при EDSS 3—6 баллов и EDSS 6—8 баллов в 2,7 и 2,5 раза соответственно. Возможно, чем больше степень неврологического дефици-

та при РС, тем больше реагирует АОС, и наблюдается тенденция к частичному снижению уровня гипероксидации сыворотки крови у пациентов с РС.

Таблица 2

Биохимические характеристики крови при различных типах течения РС ( $M \pm \sigma$ )				
Показатель	РРС	ВПРС	ППРС	Здоровые доноры
МДА сыворотки, мкмоль/л	3,39 ± 1,65	2,97 ± 1,52	3,32 ± 1,55	1,16 ± 0,54
Каталаза сыворотки, мКАТ/л	72,63 ± 28,63	67,27 ± 31,43	58,67 ± 24,59	71,66 ± 35,50
Глутатион сыворотки, мкмоль/л	195,48 ± 98,57	163,15 ± 38,01	272,16 ± 208,90	224,59 ± 65,59
СМП 280 нм, усл. ед.	0,28 ± 0,07	0,29 ± 0,15	0,23 ± 0,06	0,29 ± 0,09
СМП 254 нм, усл. ед.	0,35 ± 0,10	0,32 ± 0,10	0,31 ± 0,10	0,32 ± 0,07
СМП 230 нм, усл. ед.	0,67 ± 0,54	0,73 ± 0,45	0,89 ± 0,41	0,31 ± 0,15
НПИ	2,23 ± 1,94	2,60 ± 1,90	3,22 ± 0,81	1,11 ± 0,80
ИА	0,82 ± 0,22	1,13 ± 0,83	0,72 ± 0,26	0,96 ± 0,38

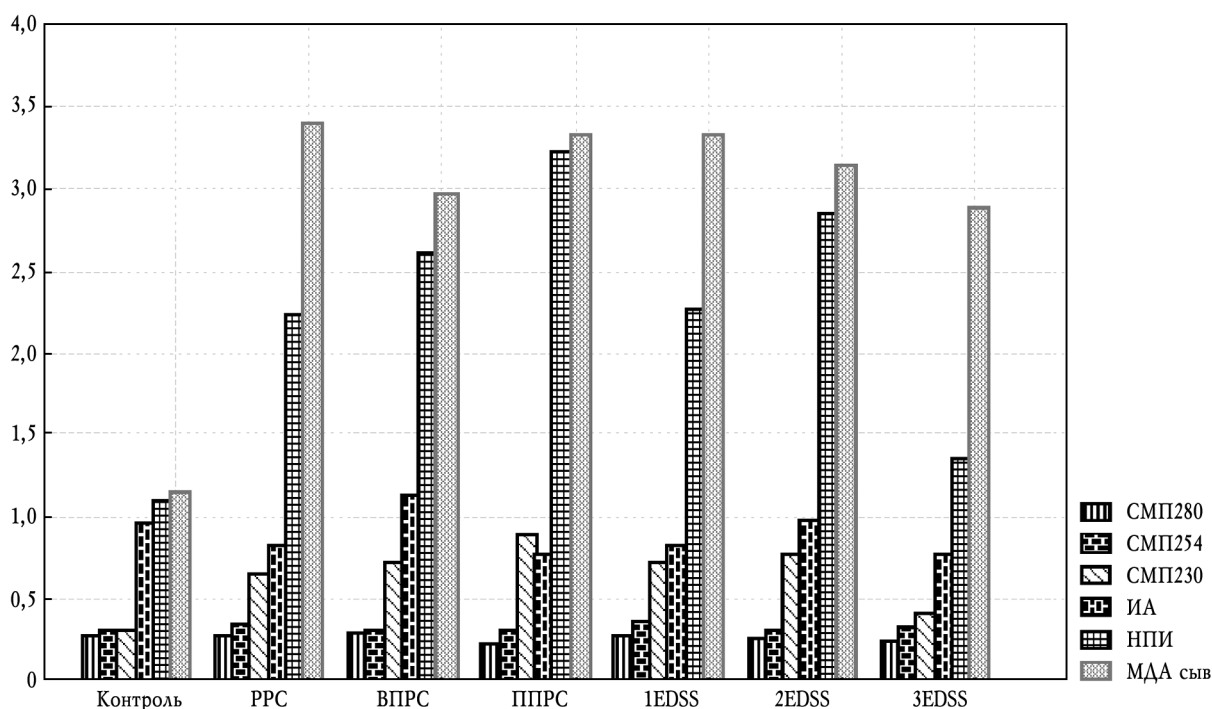


Рис. 1. Изменение биохимических параметров сыворотки крови при разных типах и разных степенях тяжести течения РС. По оси ординат — концентрация МДА (мкмоль/л), средних молекул в сыворотке крови (усл. ед.) — оптическая плотность при соответствующих длинах волн 280 нм, 254 нм, 230 нм и относительные значения индексов; по оси абсцисс — типы течения и тяжести РС

Таблица 3

Биохимические характеристики крови в зависимости от тяжести течения РС ( $M \pm \sigma$ )				
Показатель	EDSS 1—3 балла (30 человек)	EDSS 3—6 баллов (41 человек)	EDSS 6—8 баллов (7 человек)	Здоровые доноры (95 человек)
МДА сыворотки, мкмоль/л	3,33 ± 1,67	3,14 ± 1,61	2,88 ± 1,43	1,16 ± 0,54
Каталаза сыворотки, мКАТ/л	86,57 ± 30,74	62,18 ± 25,91	57,01 ± 26,66	71,66 ± 35,50
Глутатион сыворотки, мкмоль/л	185,03 ± 55,42	197,64 ± 60,42	209,00 ± 90,65	224,59 ± 65,59
СМП 280 нм, усл. ед.	0,29 ± 0,07	0,27 ± 0,12	0,25 ± 0,07	0,29 ± 0,09
СМП 254 нм, усл. ед.	0,36 ± 0,09	0,32 ± 0,10	0,33 ± 0,06	0,32 ± 0,07

СПМ 230 нм, усл. ед.	0,72 ± 0,58	0,78 ± 0,43	0,42 ± 0,29	0,31 ± 0,15
НПИ	2,26 ± 1,98	2,85 ± 1,79	1,36 ± 0,92	1,11 ± 0,80
ИА	0,82 ± 0,18	0,99 ± 0,37	0,7 ± 0,26	0,96 ± 0,38

Инициация ПОЛ, приводящая к увеличению ТБК-активируемых продуктов, безусловно, активирует такие факторы АОС, как каталаза и глутатион. Каталаза является одним из основных ферментов АОС. Происхождение сывороточной каталазы при острых воспалительных процессах не до конца ясно, наиболее вероятно ее выделение из разрушенных клеток. В то же время в результате действия протеолитических ферментов во внеклеточных жидкостях каталаза быстро теряет свою активность.

Как следует из табл. 2, 3 и рис. 1, активность каталазы сыворотки крови при разных типах и степенях тяжести течения РС не претерпевает достоверных изменений. Уровень активности каталазы у пациентов, страдающих РС, близок к показателям у здоровых доноров.

Баланс между перекисными процессами и антирадикальной защитой, по мнению исследователей [26], в значительной степени определяется обменом неферментативного компонента АОС — глутатиона — и его резервами. Тесная связь интенсивности процессов ПОЛ и метаболизма глутатиона была подтверждена В.Е. Высокогорским [17].

У обследованных пациентов с РРС отмечено снижение концентрации глутатиона в сыворотке крови на 17%, с ВПРС — на 22,4% по сравнению с контрольной группой, а у пациентов с ППРС уровень глутатиона не отличался от уровня здоровых доноров (табл. 3 и рис. 2). Результаты определения содержания глутатиона в сыворотке крови больных РС с разным уровнем инвалидизации (EDSS, Kurtzke) [20], представленные в табл. 3 и на рис. 1, свидетельствуют о снижении уровня глутатиона на 12,2% при EDSS 1—3 балла, на 19,5% — при EDSS 3—6 баллов, на 14,7% — при EDSS 6—8 баллов при сравнении с контрольными величинами.

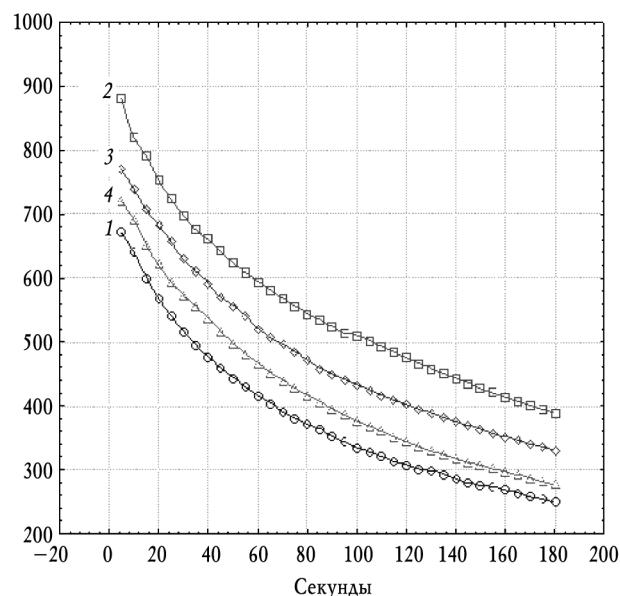


Рис. 2. Изменение уровня индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови в течение курса лечения: 1 — контроль; 2 — до лечения; 3 — 3 мес; 4 — 12 мес

Если рассматривать общие тенденции, то при среднем и тяжелом уровне проявлений РС происходит уменьшение концентрации неферментативных компонентов АОС — восстановленного глутатиона и слабая тенденция к увеличению ферментативной активности каталазы в сыворотке крови. Вероятно, неферментативное звено первым реагирует на ОС, участвуя в обезвреживании свободных радикалов.

Накопление СМП является не только маркером эндотоксикации, но и фактором, усугубляющим течение патологического процесса, приобретая роль вторичных токсинов, оказывая влияние на функции органов и систем.

В ходе исследования СМП у пациентов с РС в зависимости от типа течения (табл. 1, рис. 1) выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение нуклеарной фракции E230 в сравнении с контролем E230 ( $0,21 \pm 0,02$  ед.). Нуклеарная фракция E230 представлена эндогенными патогенами в виде белков-гистонов, продуктов разрушения ДНК, вышедшими из цитозоля в межклеточную среду, лимфоток и кровь при нарушении целостности клеточных мембран. Возможно, повышенная до проведения фармакотерапии нуклеарная фракция E230 указывает на увеличение в крови остатков ну-

клеиновых кислот, что может быть следствием усиления апоптоза [8]. Токсическая фракция E254 состоит из гидрофобных токсинов, обладающих высоким сродством к биологическим структурам, находящимся в плазме в практически полностью связанном состоянии в виде комплексов с альбумином или липопротеинами низкой плотности, и изменяется в меньшей степени.

Определение антиоксидантных свойств заключалось в способности сыворотки крови снижать хемилюминесценцию в модельной системе: гемоглобин — перекись водорода — люминол. Интенсивность хемилюминесценции обратно пропорциональна активности АОС. Среднестатистические графики хемилюминесценции, характеризующие интегральное состояние антиоксидантных систем сыворотки крови в процессе фармакотерапии, представлены на рис. 2. В общей группе пациентов с РС до начала лечения обнаружены достоверно значимые высокие показатели интенсивности хемилюминесценции, что свидетельствует о низких антиоксидантных свойствах сыворотки крови по сравнению с нормальными значениями здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

После проведения комплексной фармакотерапии антиоксидантные свойства сыворотки крови пациентов достоверно улучшились ( $p < 0,05$ ) по сравнению с кривой до лечения, но были ниже показателей здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

Таким образом, проведенные исследования выявили у пациентов с РС повышение содержание ТБК-активных продуктов в эритроцитах, снижение концентрации глутатиона в сыворотке крови, повышение фона СМП. В результате проведенной фармакотерапии наблюдается снижение токсической фракции СМП E254 до значений нормы. Спектр СМП можно рассматривать в качестве объективного критерия метаболических нарушений при РС и оценки эффективности проводимой терапии. Полученные результаты способствуют дальнейшему углублению понятий о механизмах формирования РС, включающего изменения характера биохимических реакций и снижение устойчивости организма. Полученные данные свидетельствуют о существенной роли активации процессов ПОЛ при тяжелом течении поражений нервной системы при РС и снижении активности АОС-защиты, что следует учитывать при проведении лечебных мероприятий у больных данной этиологии.

## Литература

1. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // Соровский обзор. журн. 2001. Т. 7. № 4. С. 21—28.
2. Бойко А.Н., Фаворова О.О. Рассеянный склероз, молекулярные и клеточные механизмы // Молекулярн. биология. 1995. Т. 29. С. 727—749.
3. Белкина А.А. Биохимические механизмы нарушения нейромунного взаимодействия при рассеянном склерозе // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 11. С. 42—46.
4. Беляков Р.А., Малахова М.Я., Соломенников А.В. и др. Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984. С. 240—241.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в клетке // Природа. 1997. № 4. С. 47—54.
6. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев Ф.Ф. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации. М., 1985. С. 11.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М., Практика, 1998. — 459 с.
8. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М.: ООО «Губернская медицина», 2001. 128 с.
9. Дильман В.М., Голубев А.Г. Механизмы метаболической имуннодепрессии // МРЖ. Р. XXI. 1981. С. 4; 36—44.
10. Дулин А.М., Хаспекоев Л.Г., Лыжин А.А., Викторов И.В. Особенности регистрации продуктов перекисного окисления липидов при его индукции в монослойных нейроглиальных культурах мозга // Нейрохимия. 1997. Т. 14. В. 1. С. 93—96.
11. Завалишин М.Н., Захарова Л.Ш., Аскарова и др. Современные направления в изучении патогенеза демиелинизирующих заболеваний // Журн. неврологии и психиатрии. 1997. № 5. С. 64—67.
12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Минск: Беларусь, 2000. Т. 1. С. 344—350.
13. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (Обзор литературы) // Клинич. лаб. диагностика. 2004. № 3. С. 56—59.
14. Марков Д.А., Леонович А.Л. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 1976, 296 с.
15. Луцкий А., Есауленко И.Э. Оксидантный стресс в патогенезе рассеянного склероза // Рассеянный склероз. 2006. № 3. С. 26—30.
16. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Методы определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66.
17. Высокогорский В.Е., Самусева Н.Л. и др. Интенсивность свободно-радикальных процессов и нарушение закономерностей органогенеза у пренатально алкоголизированного потомства // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2003. № 1. (27). С. 69—72.
18. Boldyrev A.A. Significance of reactive oxygen species for neuronal function // Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation: Molecular, Biochemical and Clinical Aspects / Eds. A. Tomas et al. IOS Press, 2002. P. 157—163.
19. Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective an-

- tioxidant therapy // *J. Neurol.* 2004. Mar. № 251 (3). P. 261—268.
20. Kurtzke J.F. The diagnosis of multiple sclerosis / Eds. C.M. Poser. N. Y.: Thieme-Stratton, 1984. P. 3—13.
21. Lander H.M. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. № 99. P. 7915—7922.
22. Okuda Y., Apatoff B.R., Posnett D.N. Apoptosis of T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid is associated with disease activity of multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2006. Feb. № 171 (1—2). P. 163—170.
23. Poser C.M. The diagnosis of multiple sclerosis. N. Y.: Thieme-Stratton, 1984. P. 3—13.
24. Schumaker V.N., Puppione D.L. Sequential flotation ultracentrifugation // *Methods in Enzymology. Part A.* 1986. V. 128. P. 155—170.
25. Smith K.J., Kapoor R., Felts P.A. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species // *Brain Pal hoi.* 1999. № 9. P. 69—92.
26. Wieland P., Lauterburg B.H. Oxigation of mitochondrial proteins and following administration of ethanol // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. V. 213. № 3. P. 815—819.

**Актуальные вопросы неврологии, г. Томск, 4—5 июня 2008 г.**