

# Новые технологии предикции терапии рассеянного склероза

Головкин В.И., Поздняков А.В., Камынин Ю.Ф., Мартенс И.С.

## New therapy prediction technologies in multiple sclerosis

Golovkin V.I., Pozdnyakov A.V., Kamynin Yu.F., Martens I.S.

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург

© Головкин В.И., Поздняков А.В., Камынин Ю.Ф., Мартенс И.С.

Проведено прижизненное исследование мозгового метаболизма у 60 больных рассеянным склерозом (РС) с использованием высокопольной протонной магнитно-резонансной спектроскопии и суперпозиционного электромагнитного сканирования. Дана характеристика процесса демиелинизации в зависимости от воспалительной или дегенеративной фазы заболевания. Выявлен феномен фликерного шума как нового показателя прогрессивности патологического процесса. Получены данные о снижении тканевого дыхания, гипометаболизме нейротрансмиттерных, энергетических и ферментных систем мозга, которые целесообразно использовать в качестве предикции и мониторинга терапии РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, прижизненная функциональная нейровизуализация и нейрометрия, предикция и мониторинг терапии.

The study investigates the intravital high-field proton magnetic resonance spectroscopy and superimposed magnetic scanning of brain metabolism in 60 patients showing the association between demyelination activity and the inflammatory or degenerative stage of MS. It also educates Flicker noise phenomenon as a new indicator of a pathologic process progression. The data on the tissue respiration decrease, of the neurotransmitter hypometabolism, energy, and enzyme brain systems were collected to use as the therapy prediction and monitoring of MS.

**Key words:** multiple sclerosis, vital functional neurovisualization and neurometry, therapy prediction and monitoring.

УДК 616.832-004.2-085:615.038

### Введение

Ж.М. Шарко в 1874 г. в заключении к лекциям по рассеянному склерозу писал: «Время, когда бы могли взяться за серьезное лечение рассеянного склероза, еще не наступило». За почти полуторавековую историю рассеянного склероза (РС) практические врачи получили только одно средство для уменьшения выраженности его обострения — кортикостероиды, но и это не лечение заболевания в полном смысле слова.

Во всех современных монографиях, посвященных теории и практике РС, раздел обоснования лечения самый скромный или вообще отсутствует. Поликаузальность заболевания, мультифакториальность его патогенеза и полигенность наследования исключают возможность унифицированного метода терапии. Клиническая эффективность длительного применения современных иммуномодулирующих препаратов не превышает 25% для бетаферона и 40% для копаксона [1, 2], что, естественно, заставляет продолжать поиски дру-

гих способов лечения [17, 23, 25] и углублять знания о механизмах развития заболевания [12—14]. В фазе воспалительной демиелинизации для диагностики активного процесса в иммунологических реакциях обычно используется ОБМ, который составляет только 30% от всех энцефалитогенных белков миелина. Другие антигены: протеолипидный протеин, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, миелинассоциированный гликопротеин, кристаллин, S100 — практически не используются. В связи с этим достоверность выявления активной демиелинизации составляет 42% [14, 16]. Очевидна недостаточность так получаемой информации не только для предикции терапии, но и для объяснения развития многих синдромов РС.

### Материал и методы

Весьма перспективным для обоснования и мониторинга терапевтических мероприятий является изучение мозгового метаболизма, которое стало воз-

возможным с введением в практику протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) [3, 8, 10, 11, 18, 21]. Использование высокопольной ПМРС (1,5—2,0 Тл) позволяет четко визуализировать у здоровых людей восемь пиков метаболитов: миоинозитол/инозитол, холин, креатин/фосфокреатин, N-ацетиласпартат, глутамин, глутамат, гамма-аминобутил, а при определенном режиме ПМРС (локализационный объем 4 мл, время эха TE 20—10 мс, TR 1 500—5 000 мс, TE H<sub>2</sub>O 90 мс) можно определить и ацетат — 1,5—1,6 ppm.

В условных единицах можно обозначать и их концентрацию в ткани мозга для использования при последующей математической обработке полученных данных.

Исследования проведены на базе Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института МЗ РФ (ЦНИРИ). Обследовано 60 пациентов с достоверным РС в возрасте от 18 до 42 лет с ремиттирующим и вторично прогрессирующим течением заболевания. Дебют РС был у 20 человек, состояние неустойчивой клинико-иммунологической ремиссии — у 40 человек, EDSS в среднем составляла ( $3,40 \pm 0,45$ ) балла.

Как бы ни была увлекательна работа по изучению РС с помощью ПМРС, возможности данного метода ограничиваются программой, разработанной для шестисью метаболитов, громоздкостью аппаратного обеспечения и высокой ценой производства и обслуживания высокопольных томографов. Поэтому с 2003 г. на базе Лаборатории исследования мозга НИЦ эволюции человека Северо-западного центра биологии, физики и прикладных технологий РАЕН предпринимаются усилия по внедрению в практику нового отечественного метода изучения мозга с помощью суперпозиционного электромагнитного сканера (СПЭМС), разработанного акад. Н.П. Меткиным (патент на изобретение 2290869).

Известно, что ткани мозга являются источником электрических потенциалов. На основе положений о многослойном распределении множества электромагнитных осцилляторов в тканях мозга (А.И. Могильнер, 1976) и пространственно-временной модели локализации диполей Scherg и Cramon (1985, 1986) была построена модель трехмерного распределения плотности осцилляторов мозга. Данная модель и используется в работе СПЭМС, позволяющего определить функ-

циональную активность биообъекта в конечном объеме. Составными компонентами сканера являются персональный компьютер, цифровой регистрирующий и калибровочные блоки, 120-канальный датчик, позволяющий одновременно подавать на поверхность головы и снимать в широком диапазоне частотные, временные и амплитудные калибровочные сигналы и показатели электродинамической активности, и выводное устройство. Полученные значения с помощью программ компьютерного обеспечения группируются в первичные и калибровочные матрицы на каждом уровне. Суперпозиция матриц позволяет построить трехмерное распределение активности тканей мозга и после математической обработки вывести их в виде двумерных томограмм с присвоением значения (цвета) в зависимости от активности. По определению функциональной активности тканей мозга метод сопоставим с позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и позволяет получить данные о спектре активности ферментов, нейромедиаторов, плотности ионных каналов, а при РС и об уровне и характере процесса суммарной и очаговой демиелинизации.

Математическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 10.07, критерием статистической достоверности являлся уровень  $p = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Наиболее ранним показателем демиелинизации при РС, а точнее, распада фосфолипидов мембран явилось увеличение пика инозитола (на 73% от нормы), которое опережало накопление внутривенно введенного контраста, т.е. появление перифокального отека. Назначение в это время перорального приема миоинозитола в дозе 500—1 000 мг/сут в течение 1 мес приводило к положительной динамике по результатам исследования вызванных зрительных потенциалов. Одновременно с этим или раньше снижалась концентрация креатина, что отражалось на увеличении индекса Ins/Cr, особенно при спектроскопии очагов в лобных и затылочных долях, в которых концентрация креатина в норме выше, чем в других участках мозга. Креатин является важным маркером энергетического метаболизма и часто используется в качестве внутреннего стандарта при оценке активности основного обмена. Гипергоз определялся нами и ранее при по-

мощи ПЭТ мозга, где площади зон гипометаболизма радиофармпрепарата 6-дезоксиглюкозы в 8—10 раз превышали объем фокусов демиелинизации на МРТ [4]. Если учесть, что анаэробный гликолиз дает только 20% энергии, а 80% добывается при клеточном дыхании (аэробном окислении), то приоритет борьбы с гипэргозом следует отдать каскаду дыхательных ферментов в митохондриях клеток, в частности, убихинону и цитохрому. И действительно, совместное с

Л.С. Онищенко (1997) ультраструктурное изучение митохондрий олигодендроглиоцитов при ЭАЭ выявило снижение активности их ключевого фермента цитохромоксидазы и закручивание крист в спирали. При этом митохондрии нейронов образовывали паракристаллические структуры (цитосомы), что свидетельствовало о начинающемся липофусцинозе (старении) клеток. В дальнейшем наблюдалась вакуолизация (блэбинг) нейронов, их чрезвычайное напряжение, дегенерация по «темному типу» и все стадии нейрональной митохондриопатии [9].

Следует подчеркнуть, что одна из последних работ известного специалиста в изучении РС проф. Т.Л. Дёминой показывает возможность начала патологического процесса при ЭАЭ с повреждения нейронов, а не с иммунного воспаления миелиновых оболочек [5].

Вместе с инозитолом, но в меньшей степени (на 15—30% от нормы) повышался пик резонанса и от другой составляющей миелина — холина, хотя его содержание в мозговой ткани существенно выше, чем инозитола. Возможно, это объясняется тем, что фосфатидилхолин в присутствии пантотеновой кислоты превращается в двигательный нейротрансмиттер ацетилхолин. Во всяком случае в настоящее время общепризнано, что постоянное употребление в пищу лецитина в форме жидкого концентрата, состоящего на 55% из фосфатидилхолина, медленно высвобождающего холин, поддерживает ремиссию РС.

Через 2—4 нед от начала экзацербации РС при спектрометрии свежих очагов, накапливающих гадолиний, в 82% случаев отмечено появление пика липидов и пика лактата, свидетельствующих о свершившемся разрушении миелиновых оболочек и переходе гликолиза на анаэробный путь, который в 10 раз энергетически более затратен, чем аэробный. Снижение степени сопряженности дыхания и фосфорилирования

повышает удельный вес свободного окисления, т.е. простого горения с выделением тепловой энергии вместо химической. В какой-то мере это служило обоснованием назначения озонотерапии и аэрокриотерапии (или других кулинг-процедур). Накопление лактата и других недоокисленных продуктов, конечно, указывает на грубые сдвиги метаболизма в сторону эндогенной интоксикации, снижения фонда естественных антиоксидантов, нарушения текучести мембран, появления молекул адгезии, что в конечном счете приводит к превращению золя в гель. Несмотря на исчезновение контрастного усиления в очагах после кортикостероидной противоотечной терапии, пик липидов определялся в течение 8 мес и более, что говорило о продолжающейся демиелинизации.

Следствием патологического обмена веществ является защитная аутоиммунная агрессия. Сопряженность иммунной и антиоксидантной систем позволяет использовать стимуляцию эндогенных антиоксидантов, в частности глутатиона, как физиологический способ сдерживания аутоиммунной агрессии при РС. Из экзогенных препаратов наиболее популярна тиоктовая, или альфа-липоевая, кислота, антиоксидантный эффект которой обусловлен наличием цикла с легко восстанавливаемой дисульфидной связью, обладающей высоким энергетическим потенциалом. Очень часто токсическая блокировка этих сульфидных групп выступает существенным условием клинических проявлений интоксикаций при хронических заболеваниях.

Необходимым условием реализации антиоксидантного действия применяемых препаратов считается сбалансированность их состава, близкого к природному сочетанию, и содержание в биологических средах в диапазонах концентраций, соответствующих физиологическому состоянию организма и реальным его потребностям. Кроме того, для успешного применения антиоксидантов необходимы катализаторы (янтарная, фумаровая, щавелевоуксусная кислоты и др.) и микроэлементы. Так, например, главный фермент антиоксидантной системы супероксиддисмутазы существует в различных функциональных модификациях: Cu-, Zn-, Mn-, Fe-СОД. Использование отдельных катализаторов требует их введения в организм в той последовательности, в которой они необходимы в процессе клеточного метаболизма, что практически невозможно в медицинской практике. Поэтому авторами использовались коктейли биологически активных ве-

ществ в субоптимальных концентрациях, близких к гомеопатическим: убихинон- и коэнзим композитум, содержащие от пяти до девяти главных составляющих в различных потенциях [7]. Двухлетнее проведение такой терапии ремиттирующего РС позволило снизить количество обострений заболевания в несколько раз по сравнению с таким же периодом до назначения антиоксидантов [15].

Наиболее характерным изменением для вторично прогрессирующего РС (ВПРС) (80,9% случаев) являлось снижение концентрации ацетиласпартата (на 30% от нормы). Уменьшение индекса NAA/Cr считается маркером вторичного повреждения аксонов и перехода фазы обратимого воспаления и демиелинизации в фазу прогрессирующей дегенерации [10]. Являясь нейрональным предшественником нейротрансмиттеров, в частности глутамата, NAA участвует в балансе возбуждающих и тормозных систем мозга, затрагивающих такие функции высшей нервной деятельности, как память и мышление.

Важным являлся этап программы ПМРС, включающий составление метаболической карты морфологически неизмененного белого вещества. У половины пациентов (48,6%) независимо от срока давности заболевания имелись биохимические изменения экстрафокального белого вещества, указывающие на наличие диффузной демиелинизации. Снижение пика NAA в области гиппокампа, например, определялось до развития его атрофии, выявляемой с помощью МРТ.

В результате обследования с помощью СПЭМС 60 больных с ВПРС в фазе неустойчивой ремиссии с EDSS от 2,0 до 5,5 балла получены данные, указывающие на глубокие метаболические сдвиги специфического и неспецифического характера, заключающиеся в лактат-ацидозе, тканевой гипоксии, вследствие нарушения функции каскада дыхательных ферментов убихинона и цитохрома, повышении перекисного окисления с появлением гидроперекисей, в снижении функциональной активности нейротрансмиттеров (по плотности никотиновых и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, концентраций дофаминовых, адреналиновых, норадреналиновых медиаторов, плотности рецепторов мозжечка и ствола мозга к 5-окси-триптофану).

Характеристика суммарной демиелинизации заключалась в снижении плотности миелина, набухании оболочечных мембран, отставании синтеза мие-

лина от его деградации и была распределена на три условных группы: выраженная — более 10 усл. ед. (зарегистрирована в 14,20 % случаев), умеренная — более 5 усл. ед. (в 57,14% случаев) и легкая — до 5 усл. ед. (28,57%) при норме 0—1 усл. ед. Степень деградации миелина вычислялась отдельно для правого и левого полушария (рис. 1). В зонах клинического интереса проводилась дополнительная спектромиелометрия. Степень выраженности фокальной всегда превышала степень выраженности суммарной демиелинизации (рис. 2).

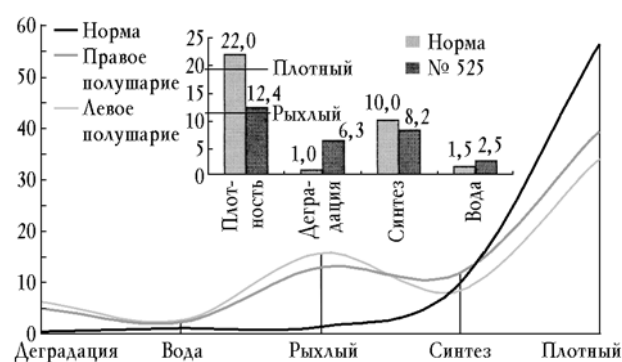


Рис. 1. Суммарная спектромиелометрия (содержание компактных и некомпактных форм миелина и интенсивность его деградации) правого и левого полушария мозга при дебюте РС (большой Б., EDSS = 3,5): уровень демиелинизации находится в пределах 5—7 усл. ед.

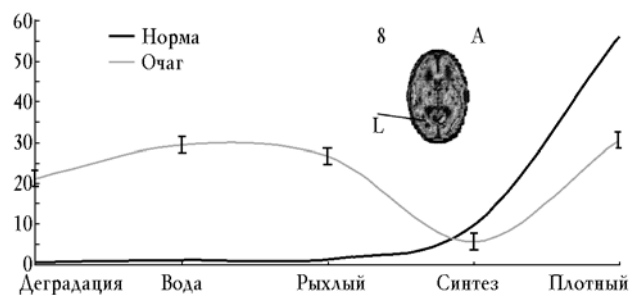


Рис. 2. Фокальная спектромиелометрия у того же больного (содержание компактных и некомпактных форм миелина и интенсивность его деградации в очаге): уровень демиелинизации превышает 20 усл. ед.

При углубленном анализе компьютерных срезов в ткани мозга выявлены дополнительные микроточечные источники генерации электромагнитных колебаний, не совпадающие с зонами демиелинизации и атрофии. Амплитуда резонансного пика с этих дефектных структур достигала 30% от номинала. Температура в них достигала 41—45 °С, что позволи-

ло обозначить их как фликер, а суммарный этот спектр как фликерный шум. Спектральная мощность фликерного шума превышала сигнал, вызываемый деградацией миелина, и являлась дополнительным диагностическим критерием прогрессивности заболевания при его клинической и иммунологической ремиссии (рис. 3).

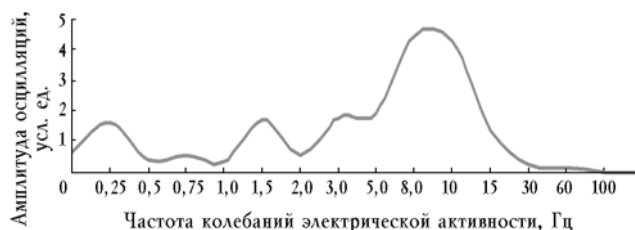


Рис. 3. Фликерный шум мозга при РС — новый признак прогрессивности заболевания

Отмечен параллелизм снижения метаболизма нейротрансмиттеров и повышения фликерного шума, что дало основание рассматривать эти дефектные структуры как зоны ловушки для нейрхимического сигнала с превращением в них специфической энергии нервного импульса в неспецифическую тепловую энергию. Гипометаболизм транзитных систем представлен на примере больной X., 21 год, основной жалобой которой была немотивированная повышенная усталость по утрам (рис. 4).

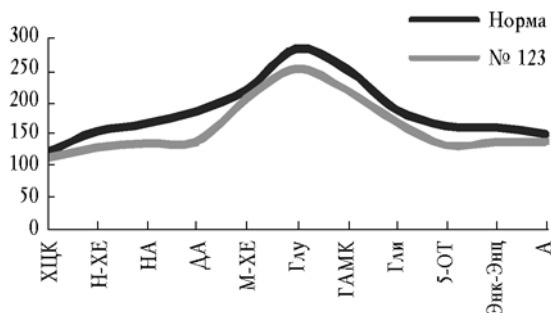


Рис. 4. Снижение содержания рецепторов нейротрансмиттеров в тканях мозга при ВПРС (больная X., 21 год): ХЦК — холецистокинин; Н-ХЕ — никотиновые рецепторы ацетилхолина; НА — норадреналин; ДА — дофамин; М-ХЕ — мускариновые рецепторы ацетилхолина; Глу — глутамат; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; 5-ОТ — 5-окситриптофан; Энк-Энц — энкефалины; А — адреналин

Большинство начальных проявлений патологии вторично и должно исчезать при коррекции главных энергетических составляющих жизнедеятельности человека. Нет энергии — нет адаптации,

т.е. приспособления к жизни, а есть хроническая болезнь или старость, что, в известной степени, одно и то же [22]. Это хорошо прослеживается при правильном сборе анамнеза у больных РС: в 92% случаев выявляется немотивированная повышенная общая утомляемость (синдром хронической усталости (СХУ)) и в 70% случаев — когнитивно-мнестические нарушения, не связанные с процессом демиелинизации [20]. В качестве симптоматической терапии СХУ и деменции обычно рекомендуются селегилин и глиатилин, т.е. дофаминергические и холинергические препараты. К этому следует добавить депрессию, которая наблюдается в 55% случаев и может быть манифестным симптомом обострения РС [24], т.е. нарушения в обмене серотонина развиваются раньше, чем нарушения в обмене миелина. Высокий уровень личностной тревожности у больных РС носит врожденный (эндогенный) характер, поэтому проводимая фармакологическая коррекция, как правило, малорезультативна [6]. Кроме того, попытки корригировать все выявляемые нарушения у больных РС неизбежно приводят к полипрагмазии и ко «второй болезни».

В связи с этим в течение 5 лет проводилось изучение клинической эффективности препарата «Мексидол» (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат), заявленного как антигипоксанта с антиоксидантным действием («Фармасофт», г. Москва).

Выявлен феномен «специфического результата без специфического действия», т.е. положительное влияние на процесс демиелинизации (прекращение распада миелина) через шунтирование каскада дыхательных ферментов митохондриального уровня и повышение вследствие этого энергообеспечения клеток и их мембран путем возврата к аэробному окислению глюкозы и прекращению образования молочной кислоты (лактат-ацидоза) в тканях мозга (рис. 5 и 6, таблица).

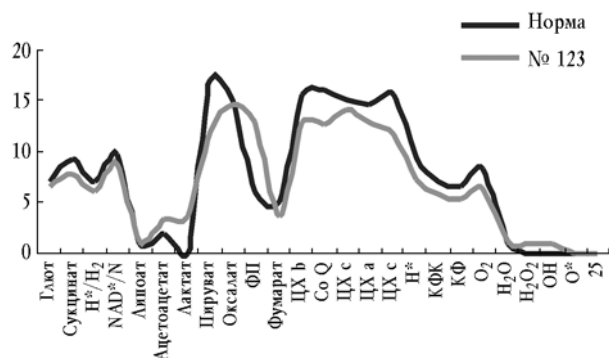


Рис. 5. Суперпозиционное электромагнитное сканирование головного мозга со спектрографией и спектрометрией ферментных систем у больного К., 35 лет, ВП РС, фаза неустойчивой ремиссии, EDSS = 4,5 балла. Редукция каскада дыхательных ферментов в условиях уменьшения сукцината способа окисления, повышение уровня лактата при снижении уровня пирувата, снижение активности кретинофосфокиназы (КФ, накопление перекисей и гидроперекисей (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH)

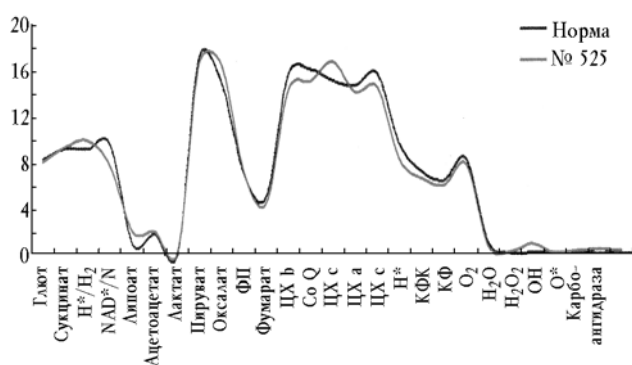


Рис. 6. Спектрография и спектрометрия ферментных систем мозга у того же больного после 3-месячного курса лечения мексидолом. Нормализация уровня сукцината, восстановление коэффициента лактат/пируват, повышение активности цитохрома С (ЦХс), уменьшение перекисного окисления (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

**Улучшение электромагнитной характеристики миелина больных рассеянным склерозом после курса мексидола (M ± m), усл. ед.**

Показатель	Клиническое состояние больных (10 человек)		
	Тяжелое (EDSS > 5)	Легкое (EDSS = 3—3,5)	Все
Распад до	17,0 ± 3,0	5,6 ± 2,4	9,0 ± 4,5
после	14,0 ± 4,0*	3,2 ± 1,2*	6,3 ± 4,0*
Рыхлость до	43,0 ± 4,0	35,7 ± 7,5	30,0 ± 11,5
после	18,5 ± 4,5**	17,2 ± 5,0**	16,4 ± 6,0**
Набухание до	27,0 ± 4,0	13,8 ± 6,0	17,1 ± 6,0
после	18,5 ± 8,5**	7,4 ± 3,5**	10,7 ± 5,0**

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,01.

**Заключение**

В целом по данным суперпозиционного электромагнитного сканирования мозга у больных РС определены следующие патогенетические звенья заболевания:

- снижение активности дыхательных ферментов;
- развитие тканевого лактат-ацидоза;
- снижение синтеза креатинфосфата и его содержания в депо до 80% от нормы;
- повышение активности гистамина и ПОЛ (+6%);
- снижение нейротрансмиссии в мозжечке, стриопаллидарной системе, мосту, мозолистом теле;
- генерация низкочастотного фликерного шума мощностью более 30% над номиналом.

С учетом современных представлений об изменениях метаболизма мозга при РС основные этапы развития заболевания во времени и пространстве выглядят следующим образом:

- метаболические нарушения (митохондриальная дисфункция, гипэргоз, шейпинг белков);
- нейротрансмиттерный (синаптический) блок;
- демиелинизация;
- аксональная дегенерация.

Для предикции и мониторинга терапии рассеянного склероза целесообразно иметь количественное представление о процессах демиелинизации, митохондриальном дыхании, состоянии нейротрансмиттерных систем и энергообеспечении мозга, что возможно при широком внедрении в практику таких современных средств функциональной нейровизуализации и нейрометрии, как протонная магнитно-резонансная спектроскопия и спектрометрия, а также суперпозиционное электромагнитное сканирование мозга с миелометрией, спектрометрией ферментных, нейротрансмиттерных и других систем мозговой деятельности.

**Литература**

1. Акимов С.Б. Клинико-иммунологическая диагностика и иммунокоррекция при рассеянном склерозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 20 с.
2. Бисага Г.Н. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 48 с.
3. Бисага Г.Н., Поздняков А.В. Магнитно-резонансная спектроскопия // Рассеянный склероз / ред. И.А. Завалишин, В.И. Головкин. М., 2000. С. 244—249.
4. Головкин В.И., Столяров И.Д., Коротков А.Д. и др. Позитронно-эмиссионная томография в комплексе клинико-морфологических исследований мозга при рассеянном склерозе // Актуал. вопр. клинич. и воен. невроло-

- гии. СПб., 1997. С. 64.
5. Давыдовская М.В., Лебедев С.В., Гурина О.И., Дёмина Т.Л. и др. Параметры элиминации NSE и BMP в ликворе и крови при остром экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у крыс // Тр. 9-го Всерос. съезда неврологов. Ярославль, 29.05—02.06.06. С. 315.
  6. Заславский Л.Г. Рассеянный склероз: клинические особенности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 34 с.
  7. Марьяновский А.А. Биологические основы применения катализаторов в комплексной терапии хронических заболеваний // Дисциркуляторная энцефалопатия (тромбофилия, эндотелиальная дисфункция, демиелинизация) / ред. В.И. Головкин. СПб.: «Роза мира», 2004. С. 134—164.
  8. Методы магнитно-резонансной томографии и спектроскопии // Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко. Рассеянный склероз. М., 1997. С. 261—274.
  9. Онищенко Л.С. Ультраструктурные изменения в центральной и периферической нервной системе при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите // Рассеянный склероз / ред. И.А. Завалишин, В.И. Головкин. М., 2000. С. 405—435.
  10. Поздняков А.В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике заболеваний головного мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 32 с.
  11. Поздняков А.В. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике ремиссии и exacerbации заболевания // Иммуноопосредованный ремиттирующий рассеянный склероз / ред. В.И. Головкин, Н.М. Калинина. СПб.: «Роза мира», 2003. С. 35—50.
  12. Попова Н.А. Na/Li противотранспорт в мембране эритроцита больных с различной клинической характеристикой рассеянного склероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2005. 22 с.
  13. Стрекнев Г.А. Рассеянный склероз и система гемостаза // Дисциркуляторная энцефалопатия (тромбофилия, эндотелиальная дисфункция, демиелинизация) / ред. В.И. Головкин. СПб.: «Роза мира», 2004. С. 14—53.
  14. Хохлов А.П., Савченко Ю.Н. Миелинопатии и демиелинизирующие заболевания. М.: Медицина, 1990. 208 с.
  15. Шлейкин А.Г. Сопряженность антиоксидантной и иммунной систем организма при развитии аутоиммунных процессов // Иммуноопосредованный ремиттирующий рассеянный склероз / ред. В.И. Головкин, Н.М. Калинина. СПб.: «Роза мира», 2003. С. 87—97.
  16. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М.: Медицина, 2003. 160 с.
  17. Яушева М.В. Возможности низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении больных рассеянным склерозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2005. 21 с.
  18. Arnold D.L. Magnetic resonance spectroscopy: imaging axonal damage in MS // J. Neuroimmunology. 1999. V. 98 (1). P. 2—6.
  19. Cocco E., Naini A., Sardu C. et al. Coenzyme Q10 in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients // Abstr. ECTRIMS, 2008. S. 269. P. 820.
  20. Koch M.W., Hyttenboogaart M. et al. Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis // Abstr. ECTRIMS, 2007. S. 228. P. 754.
  21. Koopmans R.A., Li D., Zhu G.T. et al. Magnetic resonance spectroscopy of multiple sclerosis: in vivo detection of myelin breakdown products // Lancet. 1993. V. 341. P. 631—632.
  22. Saprunova V.B., Bakeeva L.E., Roshina N.V., Pasukova E.G. Mitochondrial ultrastructure — the biological marker of the aging // Abstr. 6 European congress of gerontology (St.-Petersburg, 2007). A. 160. P. 68—69.
  23. Working together to make MS history // Annual Review MSIF, 2005. P. 5.
  24. Young G.B. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1986. V. 49, № 3. P. 265—272.
  25. Zaffaroni M., Lorashi A. a. oth. Herbal medicine among multiple sclerosis patients in Italy: a nation wide survey // Abstr. ECTRIMS, 2009. P. 854.

Поступила в редакцию 06.04.2010 г.

Утверждена к печати 13.05.2010 г.

#### Сведения об авторах

**В.И. Головкин** — д-р мед. наук, профессор кафедры невропатологии СПб МАПО (г. Санкт-Петербург).

**И.С. Мартенс** — аспирант кафедры невропатологии СПб МАПО (г. Санкт-Петербург).

**А.В. Поздняков** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник РНЦ радиологии и хирургических технологий Минздравсоцразвития РФ (г. Санкт-Петербург).

**Ю.Ф. Камынин** — канд. мед. наук, руководитель Лаборатории исследования мозга НИЦ эволюции человека РАЕН (г. Санкт-Петербург).

#### Для корреспонденции

**Головкин Владимир Иванович**, e-mail: golovkin@hotmail.com