

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE

УДК 616.832

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-5-12

Губарев Ю. Д.¹,
Чефранова Ж. Ю.²,
Яценко Е. А.³

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «АЗИЛЕКТ»
В ТЕРАПИИ ВТОРИЧНО-ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА**

- 1) кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины НИУ «БелГУ», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия, E-mail: gubarev@bsu.edu.ru
- 2) доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины НИУ «БелГУ», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия, E-mail: chefranova@bsu.edu.ru
- 3) ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины НИУ «БелГУ», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия, E-mail: yatsenko_ea@bsu.edu.ru

Аннотация. Рассеянный склероз – хроническое мультифакториальное прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, развивающееся в любом возрасте, но преимущественно у молодых людей. Одним из факторов прогрессирования его прогрессирования, наряду с демиелизирующим процессом, является аксональная дегенерация и непосредственная гибель тела нейрона. В настоящее время ведется активный поиск новых препаратов для лечения РС, способных подавлять проапоптотные факторы и активировать антиапоптотные молекулы. В качестве препарата с подобным действием на группе пациентов нами был применен препарат «Азилект» фирмы TEVA, действующий на процесс предотвращения ядерной транслокации глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, активации антиапоптотных молекул, подавление проапоптотных факторов и сохранения потенциала митохондрий. Показано, что назначение препарата «Азилект», в качестве цитопротекторной терапии больным, страдающим вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза, вероятно, способствует повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, терапия, азилект, аутоиммунная реакция, демиелизация, аксональная дегенерация, шкала EDSS.

Gubarev Yu. D.¹
Chefranova Zh. Yu.²
Yatsenko E. A.³

**CLINICAL EFFICIENCY OF AZILEKT IN THE THERAPY
OF PRIMARY PROGRESSING MULTIPLE SCLEROSIS**

- 1) PhD in Medicine, Assistant Professor. Department of Nervous Diseases and Regenerative Medicine. Belgorod State National Research University. 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: gubarev@bsu.edu.ru
- 2) MD, Professor. Department of Nervous Diseases and Regenerative Medicine. Belgorod State National Research University. 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: chefranova@bsu.edu.ru
- 3) Assistant Lecturer. Department of Nervous Diseases and Regenerative Medicine. Belgorod State National Research University E-mail: yatsenko_ea@bsu.edu.ru

Abstract. Multiple sclerosis – the chronic multifactorial progressing autoimmune disease of the central nervous system developing at any age, but mainly in young people. One of the factors of progression, along with the demyelination process is axonal degeneration and imminent death of the cell body. Currently, scientists are actively searching for new drugs for the treatment of MS, the drugs that can inhibit proapoptotic factors and activate the anti-apoptotic molecules. In the

capacity of a drug with similar effects on patients, we used the drug Azilekt (TEVA) which affects the process of preventing the nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, the activation of anti-apoptotic molecules, the suppression of proapoptotic factors and conservation capacity of mitochondria. We have revealed that the use of the drug Azilekt as a cytoprotective therapy in patients suffering from secondary progressive multiple sclerosis is likely to improve the effectiveness of treatment and quality of life of patients.

Key words: multiple sclerosis; therapy; azilekt; autoimmune reaction; demiyelizatsiya; aksonalny degeneration; EDSS scale.

Актуальность. Рассеянный склероз – довольно распространённое заболевание. В мире насчитывается около 2 млн. больных рассеянным склерозом, в России – более 200 тыс. В ряде регионов России заболеваемость рассеянным склерозом довольно высокая и находится в пределах 20 – 40 случаев на 100 тыс. населения. В крупных промышленных районах и городах она выше. В Белгородской области на настоящее время зарегистрировано свыше 600 больных.

Рассеянный склероз обычно возникает в возрасте около тридцати лет, но может встречаться и у детей. Первично-прогрессирующая форма чаще встречается в возрасте около 50-ти лет. Как многие аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз чаще встречается у женщин и начинается у них в среднем на 1 – 2 года раньше, в то время как у мужчин преобладает неблагоприятная прогрессирующая форма течения заболевания. У детей распределение по полу может достигать до трех случаев у девочек против одного случая у мальчиков. После 50-летнего возраста соотношение страдающих рассеянным склерозом мужчин и женщин приблизительно одинаковое [4].

Этиология и патогенез. Причина возникновения рассеянного склероза точно не выяснена. На сегодняшний день наиболее общепринятым является мнение, что рассеянный склероз может возникнуть в результате случайного сочетания у данного человека ряда неблагоприятных внешних и внутренних факторов. К неблагоприятным внешним факторам относятся частые вирусные и бактериальные инфекции; влияние токсических веществ и радиация (в т. ч. солнечная); особенности питания; геоэкологическое место проживания, особенно велико его влияние на организм детей; травмы; частые стрессовые ситуации. Генетическая предрасположенность к рассеянному склерозу, вероятно, связана с сочетанием у данного индивидуума нескольких генов, обуславливающих нарушения прежде всего в системе иммунорегуляции [12].

У каждого человека в регуляции иммунного ответа принимает участие одновременно несколько генов. При этом количество взаимодействующих генов может быть большим. Гены, связанные с функционированием иммунной системы, расположены на разных хромосомах. Например, на 6-й хромосоме локализуются локусы генов I и II класса главного комплекса гистосовместимости, гены фактора некроза опухолей, комплемента, транспортных белков, цитохрома 450, гены миелинолигодендроцитарного гликопротеина (МОГ). На 7-й хромосоме – гены b-цепи Т-клеточного рецептора; на 14-й хромосоме – гены a-цепи Т-клеточного рецептора, гены константных и переменных цепей иммуноглобулинов. На 2-й хромосоме – гены рецептора интерлейкина 1, на 18-й – гены основного белка миелина [3].

Для обозначения локусов генов используется специальная номенклатура, унифицированная Всемирной организацией здравоохранения (I. Vodmer и соавт., 1989). По этой номенклатуре локусы генов обозначаются латинскими буквами. Наиболее изученной при аутоиммунных заболеваниях является HLA – система (человеческие лейкоцитарные антигены), а именно – три локуса A, B, C I класса и целый ряд локусов генов II класса, объединённых в области: DR, DQ и DP.

Отмечаются некоторые различия в сочетании частоты экспрессии генов MLA-системы I и II класса в зависимости от этнической принадлежности больных. Например, в США установлена повышенная связь возникновения рассеянного склероза с наличием у больных антигенов B7, DR2, в Центральной России – с локусами A3 и B7, в Сибири – A1, A9, B7 [3].

У европейских народов при рассеянном склерозе наиболее часто определяется гаплотип DR2 (DW2) DRB1*1501 – DQA1*0102 – DQB1*0602 MLA-системы II класса.

В то же время имеются сообщения об отсутствии у больных рассеянным склерозом локусов, выявляемых у здоровых людей, так называемых протективных локусов. Установлено также присутствие и различное сочетание тех или

иных генетических маркеров, что может предопределять не только возможность возникновения заболевания, но и отражаться на особенностях патогенеза, иммунорегуляции у больных рассеянным склерозом типа клинического течения болезни. Например, наличие маркеров DR3 и ФНО а 9 связано с неблагоприятным течением рассеянного склероза, ФНО а 7 – с клинически более мягким проявлением заболевания [10].

Исследованиями последних лет подтверждено обязательное участие иммунной системы – первичное или вторичное – в патогенезе рассеянного склероза. Нарушения в иммунной системе, как уже упоминалось, связаны с особенностями набора генов, контролирующих иммунный ответ. У больных рассеянным склерозом разных национальностей и этнических групп это генетическое своеобразие может обуславливать особенности дебюта заболевания, клинических форм типа лечения, длительности и исхода заболевания.

Для того, чтобы понимать патогенез рассеянного склероза, а также целесообразность и смысл назначения иммуномодулирующих препаратов, необходимо понимать некоторые положения о строении и функционировании иммунной системы.

Иммунная система организма человека и животных служит для защиты от проникновения и влияния внешних или образующихся в самом организме чужеродных структур, называемых антигенами. Конечной функцией иммунной системы является нейтрализация или удаление антигенов посредством целого ряда сложных иммунных реакций, включающих такие этапы, как специфическое своевременное распознавание антигена, выработка в ответ специальных белковых молекул, называемых иммуноглобулинами или антителами, взаимодействие этих антител с антигеном и удаление его из организма. Иммунный ответ может быть немедленным или отсроченным на определённый период времени, необходимый для выработки и накопления антител.

Иммунная система представляет собой сложную систему, объединяющую так называемые первичные лимфоидные органы – костный мозг и тимус (вилочковая железа)- и множество вторичных лимфоидных органов. В костном мозге происходит созревание лимфоцитов, превращение недифференцированных стволовых клеток в В-лимфоциты. Тимус представляет собой орган,

обеспечивающий специфическую дифференциацию.

К периферическим лимфоидным органам относятся лимфатические узлы, пейеровы бляшки кишечника, белая пульпа селезенки и клетки крови – лимфоциты, макрофаги, а также специализированные клетки, сходные с макрофагами и расположенные в ряде других внутренних органов. В периферических или вторичных органах иммунной системы происходит антигенспецифическая стимуляция и активация лимфоцитов. Активированные иммунокомпонентные клетки – лимфоциты проникают в место нахождения антигена, они выделяют ряд растворимых веществ, называемых цитокинами, лимфокинами или монокинами, посредством влияния которых на антиген и другие клетки иммунной системы запускается целый каскад сложных иммунных реакций, направленных на инактивацию или разрушение антигена. Когда отпадает необходимость разрушения антигена, включается другая регуляторная система, активирующая механизмы прекращения иммунной реакции.

Но в иммунологическом анализе крови больного должно быть отражено содержание и процентное соотношение иммунокомпетентных клеток и их субпопуляций. Анализ должен оцениваться клиническим иммунологом.

Важное значение в аутоиммунных реакциях имеют медиаторы иммунного ответа или цитокины. Эти вещества вырабатываются иммунокомпетентными клетками в процессе иммунного ответа. К ним относятся интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухолей альфа (ФНО-а), интерфероны: а, b, g, трофические ростовые факторы (ТРФ) и другие. В настоящее время в повседневной медицинской практике исследование этих показателей используется мало, в основном определение продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками является предметом научных исследований. Считается, что повышение продукции таких цитокинов, как ФНО-а, интерферон, ИЛ-1, 2 и 6 является признаком активации патологического процесса при рассеянном склерозе. А интерлейкины ИЛ-4, 10 ТРФ являются протективными цитокинами [10].

Наибольшее распространение получила аутоиммунная теория возникновения рассеянного склероза. Несомненно, в развёрнутой стадии болезни аутоиммунные реакции играют ведущую роль. Однако до сих пор нет ответа на вопрос: первичны или вторичны эти реакции. Если

воспаление в ткани мозга и демиелинизация являются следствием иммунологической реакции на антигены мозга, можно говорить о первичном аутоиммунном заболевании, аналогичном ревматизму, ревматоидному артриту и др.

В том случае, когда сенсибилизация иммунокомпетентных клеток к антигенам мозга происходит в результате воспаления и разрушения миелина, проникновения через повреждённый гематоэнцефалический барьер в кровь мозговых антигенов и последующего развития всего комплекса иммунопатологических реакций, говорят о вторичности аутоиммунного компонента в патогенезе рассеянного склероза.

На сегодняшний день пока нельзя считать рассеянный склероз полностью первичным аутоиммунным заболеванием. Но тем не менее, учитывая ведущую роль иммунологических нарушений, лечение этого заболевания в первую очередь основывается на коррекции иммунных нарушений.

Возникновение рассеянного склероза связано со случайным индивидуальным сочетанием неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов риска. К эндогенным факторам прежде всего следует отнести комплекс локусов генов HLA II класса и, возможно, генов, кодирующих ФНО- α , обуславливающих генетическую несостоятельность иммунорегуляции. Среди внешних факторов могут иметь значение: зона проживания в детском возрасте, особенности питания, частота вирусных и бактериальных инфекций и др. Следует подчеркнуть, что ни один взятый изолированно фактор не может иметь значение в возникновении рассеянного склероза, только определённое сочетание ряда факторов. В организме, имеющем генетически обусловленную несостоятельность регуляторных систем иммунитета, происходит активация иммунной системы одним из неспецифических провоцирующих факторов, например, вирусной инфекцией, травмой, стрессовой ситуацией. При этом антиген-стимулированные макрофаги и активированные Т-хелперы фиксируются на клетках эндотелия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Цитокины, выделяемые фиксированными клетками, экспрессируют на поверхности ГЭБ антигены основного комплекса гистосовместимости I и II класса (для представления антигена), а также молекулы клеточной адгезии [5].

Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) здоровых людей непроницаем для клеток крови, в том числе иммунных клеток. У больных

рассеянным склерозом проницаемость ГЭБ увеличивается, происходит миграция активированных Т-лимфоцитов в паренхиму мозга, повышение уровня провоспалительных цитокинов – γ -интерферона, ФНО- α , ИЛ-1 и других; активируются В-лимфоциты, которые начинают синтезировать противомиелиновые антитела, и таким образом формируется очаг воспалительной демиелинизации. Компенсация воспаления достигается за счёт выработки таких цитокинов, как ИЛ4, ИЛ10, ИЛ6, ТРФ [2].

Итогом описанной иммунопатологической реакции является очаг хронической воспалительной демиелинизации – бляшка рассеянного склероза. При рассеянном склерозе морфологические изменения могут регистрироваться не только непосредственно в очагах демиелинизации, но и в нормальной миелине на клеточно-молекулярном уровне. В зависимости от степени зрелости и времени возникновения у одного и того же больного можно выделить несколько типов бляшек: острые (активные новые очаги демиелинизации), старые (хронические, неактивные очаги) и старые хронические очаги с признаками активации, как правило, по периферии бляшки (W. Maethews и соавт., 1991), что можно расценить как продолжение роста бляшки. Некоторые авторы выделяют так называемые тени бляшек – зоны патологического утончения миелина. Предполагается, что это участки, где происходит ремиелинизация (H. Lassmann и соавт., 1991-1994) [11].

Располагаются очаги в любом отделе белого вещества головного и спинного мозга. Аутоиммунные реакции при рассеянном склерозе направлены исключительно против белков миелина, поэтому в белом веществе головного и спинного мозга поражается миелиновая оболочка проводников нервной системы, чаще в перивентрикулярном пространстве больших полушарий, стволе мозга, мозжечке, хиазме зрительных нервов, иногда в области гипоталамуса, подкорковых образований (О.А. Хондкариан и соавт., 1987).

При длительно текущем рассеянном склерозе и выраженном разрушении миелина может происходить вторичная дегенерация осевых цилиндров нервных волокон, в последующем – нервных клеток и олигодендроцитов. Это приводит к атрофии головного и спинного мозга, расширению желудочков мозга.

Все описанные патоморфологические изменения необходимо знать практическому

врачу, поскольку на сегодняшний день уже имеются методы диагностики, позволяющие определить у больного наличие, локализацию, величину и количество бляшек, оценить степень их активности и предположительный возраст, выявить признаки атрофии мозга.

В настоящее время не вызывает сомнения наличие при рассеянном склерозе процесса ремиелинизации одновременно с демиелинизацией. В первую очередь это происходит по краям активной бляшки (G. Prineas и соавт., 1993; С. Raine и E. Wu, 1993). Процесс ремиелинизации очень медленный и ещё более замедляется по мере увеличения длительности заболевания [13].

Клиника и диагностика. Клинические проявления рассеянного склероза связаны с очаговым поражением нескольких различных отделов головного и спинного мозга. В мире общепринятой считается оценка клинического статуса больных с помощью шкалы состояния функциональных систем (FSS) и расширенной шкалы оценки инвалидности по J.Kurtzke (EDSS) [12]. Шкала FSS подразумевает оценку в баллах от 0 до 6 степени выраженности симптомов поражения различных проводящих систем мозга, а шкала EDSS оценивает общую степень инвалидности в баллах от 0 до 10 [12].

Течение заболевания хроническое, варианты течения рассеянного склероза разнообразны: на начальных этапах болезни чаще отмечается ремиттирующее течение, которое с течением времени может перейти во вторично прогрессирующее; реже – первично прогрессирующий тип течения заболевания или стабильный рассеянный склероз.

Выделяют следующие клинические формы заболевания: цереброспинальную, спинальную мозжечковую, стволовую, оптическую. Эта классификация основана на преобладании поражения одного из отделов нервной системы. Тип течения заболевания, длительность ремиссий, обострений, ответ на лечение, избирательность возникновения бляшек рассеянного склероза в мозге чрезвычайно индивидуальны. Не бывает двух больных с одинаковым течением заболевания и идентичной симптоматикой. Поэтому диагностика рассеянного склероза требует индивидуального подхода к каждому больному, тщательной оценки объективных симптомов и жалоб.

Диагностика рассеянного склероза основывается на данных анамнеза, неврологического осмотра и результатах

дополнительных методов обследования. Удачным является определение главного критерия диагностики рассеянного склероза: «диссеминация симптомов в месте и времени». Этот термин подразумевает хроническое волнообразное течение заболевания с вовлечением в патологический процесс нескольких проводящих систем.

На сегодняшний день наиболее информативными принято считать магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга и наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе больных.

Учитывая ведущую роль иммунологических реакций в патогенезе рассеянного склероза, особенно важное значение для наблюдения за активностью и развитием патологического процесса при данном заболевании приобретает регулярное исследование у больных иммунологического анализа крови (иммунологический мониторинг). На основании данных многолетнего исследования иммунитета у больных рассеянным склерозом, можно констатировать, что, во-первых, иммунологические изменения опережают клинические; во-вторых, иммунопатологический процесс динамичен, в ходе развития болезни изменяется и реакция иммунной системы на болезнь, происходит истощение ряда компенсаторных и параллельно развивается ряд новых защитных реакций. Вследствие этого иммунная система больного рассеянным склерозом функционирует на ином уровне, чем у того же человека до болезни, и тем более, чем у здорового. Вот почему важен иммунологический мониторинг: он необходим для сравнения показателей иммунитета с предыдущими показателями того же больного, но не здоровых людей контрольной группы.

Материалы и методы. Одним из факторов прогрессирования рассеянного склероза (РС), наряду с демиелизирующим процессом, является аксональная дегенерация и непосредственная гибель тела нейрона. В настоящее время ведется активный поиск новых препаратов, для лечения РС, способных подавлять проапоптозные факторы и активировать антиапоптозные молекулы, что в перспективе, возможно, повысит эффект терапии.

В качестве препарата с подобным действием нами был применен препарат «Азилект» фирмы TEVA, действующий на процесс предотвращения ядерной транслокации глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, активации антиапоптозных молекул, подавление

проапоптозных факторов и сохранения потенциала митохондрий. Было проведено исследование у 17 больных, страдающих вторично-прогрессирующей формой рассеянного склероза, разделенных на две группы. В 1 группу вошло 9 больных, которым проводилась традиционная симптоматическая терапия – метаболики, дезагреганты, антихолинэстеразные препараты, витамины группы В. Во 2 группу включено 8 больных, которым в традиционную схему лечения был включен «Азилект» в дозе по 1 мг/1 раз в сутки в течение 3 месяцев. Всем больным проводились клинические и параклинические методы исследования, включая МРТ головного мозга для визуализации очагов гипотрофии коры головного мозга: до лечения, через 3 месяца.

Фармакологические свойства:

Разагилин является избирательным необратимым ингибитором моноаминоксидазы типа В (МАО-В), фермента, на 80 % определяющего активность моноаминоксидазы в головном мозге и метаболизм дофамина. Он в 30-80 раз более активен в отношении МАО-В, чем к другому типу этого фермента – МАО-А[8]. В результате ингибирующего действия препарата на МАО-В в центральной нервной системе повышается уровень дофамина, снижается образование токсичных свободных радикалов, избыточное образование которых наблюдается у больных болезнью Паркинсона. Разагилин обладает также нейропротекторным действием. В отличие от неизбирательных ингибиторов МАО, препарат в терапевтических дозах не блокирует метаболизм поступающих с пищей биогенных аминов (например, тирамина), в связи с чем не вызывает тирамин-обусловленного гипертензивного синдрома («сырный эффект»).

Разагилин быстро всасывается после приема внутрь; его максимальная концентрация в плазме крови (С_{max}) достигается через 0.5 часа. Абсолютная биодоступность препарата после однократного введения составляет около 36%. Пища не влияет на время достижения максимальной концентрации разагилина в крови, однако, при потреблении жирной пищи С_{max} и площадь под кривой концентрации препарата (AUC) снижаются на 60 % и 20 %, соответственно. Фармакокинетика препарата

имеет линейный характер в диапазоне доз 0,5-2 мг. Связь с белками плазмы крови колеблется от 60 до 70 %.

Разагилин почти полностью метаболизируется в печени. Биотрансформация осуществляется путем N-деалкилирования и/или гидроксирования с образованием основного биологически малоактивного метаболита – 1-аминоиндана, а также 2-х других метаболитов -3-гидрокси-N-пропаргил-1 аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Метаболизм препарата осуществляется при участии изоформы CYP 1A2 системы цитохрома P-450. Разагилин выводится преимущественно почками (более 60 %) и в меньшей степени через кишечник (более 20 %). Менее 1% введенной дозы препарата выделяется в неизменном виде. Период полувыведения составляет 0,6-2 часа. Параметры фармакокинетики разагилина практически не меняются у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. При легкой печеночной недостаточности может наблюдаться повышение значений параметров AUC и С_{max} на 80 % и 38 %, а у пациентов с умеренными нарушениями функции печени эти параметры достигают более 500% и 80%, соответственно.

Результаты исследования. При сравнительном анализе эффективности традиционной терапии и терапии в сочетании с «Азилектом» у больных, включенных во 2 группу при МРТ исследованиях отмечалось снижение показателей, свидетельствующих о прогрессировании объема очагов гипотрофии коры головного мозга. Также было отмечено положительное влияние на когнитивные функции, общее самочувствие больных, снижение астеновегетативных проявлений, а также уменьшение интенсивности прогрессирования клинических проявлений заболевания.

Все больные были проанализированы по шкале EDSS до лечения, спустя месяц, 3 и 6 месяцев после лечения. При этом отмечалось среднее снижение от 0.5 до 1 балла за время контролируемых исследований во второй группе больных в сравнении с первой группой, где больные не получали препарат «азилект».

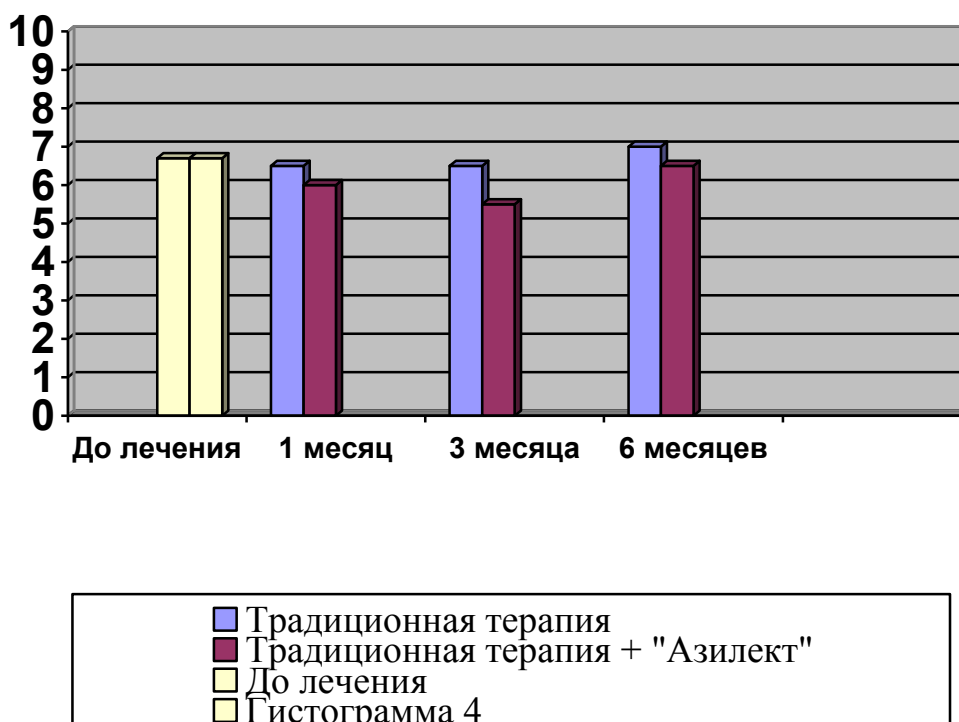


Рис. 1. Оценка инвалидизации (шкала EDSS) у больных с вторично-прогрессирующей формой рассеянного склероза.
Fig. 2. Evaluation of disability (EDSS scale) in patients with a secondary-progressive form of multiple sclerosis.

Выводы. Назначение препарата «азилект», в качестве цитопротекторной терапии больным, страдающим вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза, вероятно, способствует повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни больных.

Литература

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. / Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. 540 с.
2. Дуус П. / Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. // Москва: ИПЦ «Вазар-Ферро» 1997. 400с.
3. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В. и др. / Изменения метаболизма глюкозы головного мозга у больных рассеянным склерозом и их роль в формировании клинической картины и в развитии прогрессирования заболевания // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2003. Спец. выпуск. Рассеянный склероз, №2. С.5360.
4. Резникова Т.Н., Терентьева И.Ю., Катаева Г.В. Ильвес А.Г. / ПЭТ-исследование головного мозга человека и психологические защитные механизмы личности больных рассеянным склерозом. // Физиология человека. 2004. Т. 30, №4. С.25-31
5. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В. и др. / Изменения метаболизма глюкозы головного мозга у больных рассеянным склерозом и их роль в формировании клинической картины и в развитии

прогрессирования заболевания // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2003. Спец. выпуск. Рассеянный склероз. №2. С.53-60.

6. Сальникова М.В., Холин А.В., Бондарева Е.В. / Магнитно-резонансная томография рассеянного склероза // Терра Медика. – 1998. – Т. 4. – С. 28-30.

7. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. / Рассеянный склероз. М., 1997.

8. : Медицинский портал: Medzona.info. Режим доступа: URL: <http://medzona.info/lekarstva/aa/164-azilekt-azilect.html> (дата обращения 16.10.2015).

9. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н., Когут А.И. Диссоциация клинической картины и интенсивности очагов демиелинизации при рассеянном склерозе // Материалы ежегодного 9-го симпозиума Всероссийского общества рассеянного склероза. – 25-29 мая 2000 г., СПб. С. 46-48.

10. Воробьева Н.Л., Демкина В.А., Гервазиева В.Б. Особенности противовирусного иммунитета у больных с рассеянным склерозом // Нейроиммунология. Т. 3, №1. 2005. С. 28-32.

11. Zawadzka M., Franklin R.J. / Myelin regeneration in demyelinating disorders: new developments in biology and clinical pathology. // Curr Opin Neurol. 2007. vol. 20(3) p.294-298.

12. Kurtzke J.F. / Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). // Neurology. 1983. Vol. 33. №12. P. 1444-1452.

13. Ayers M.M., Hazelwood L.J., Catmull D.V. et al. / Early glial responses in murine models of multiple sclerosis. // Neurochem Int. 2004 vol.45(2-3) p.409-419.

References

1. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boiko A.N. / Multiple Sclerosis and other Demyelinating Diseases // Moscow: Miklos. 2004. 540 p.
2. Duus AP / Topical Diagnosis in Neurology. Anatomy. Physiology. Clinic. // Moscow: CPI «Vasari Ferro» 1997. 400 p.
3. Ilves A.G., Prakhova L.N., Kataeva G.V. et al. / Changes in Glucose Metabolism of the Brain in Patients with Multiple Sclerosis and their Role in Shaping the Clinical Development and Progression of the Disease. // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2003. Spec. release. Multiple Sclerosis, №2. Pp.53-60.
4. Reznikov T.N., Terentyev I.Y., Kataeva G.V., Ilves A.G. / PET scan of the Human Brain and Psychological Defense Mechanisms of the Individual Patients with Multiple Sclerosis. // Human Physiology. 2004. Volume 30, №4 Pp. 25-31.
5. Ilves A.G., Prakhova L.N., Kataeva G.V. et al. / Changes in Glucose Metabolism of the Brain in Patients with Multiple Sclerosis and their Role in Shaping the Clinical Development and Progression of the Disease. // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2003. Spec. release. Multiple sclerosis, №2. Pp.53-60.
6. Mikhail Salnikov, Choline A.V., Bondarev E.V. / Magnetic Resonance Imaging of Multiple Sclerosis // Terra Medica. 1998. Volume 4. Pp. 28-30.
7. Gusev E.I., Demin T.L., Boiko A.N. / Multiple Sclerosis. // М. 1997.
8. Medical portal: Medzona.info Access: URL: <http://medzona.info/lekarstva/aa/164-azilekt-azilect.html> (date of access: October 16, 2015).
9. Yevtushenko S.K., Derevyanko I.N, Kohut A.I. Dissociation of the Clinical Picture and the Intensity of Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis // Proceedings of the 9th Annual Symposium of the Russian Society of Multiple Sclerosis. May 25-29, 2000, St. Petersburg. Pp. 46-48.
10. Vorobyov N.L. Demkina V.A., Gervazieva V.B. Features of Antiviral Immunity in Patients with Multiple Sclerosis // Neuroimmunology. Volume 3, №1. 2005. P. 28-32.
11. Zawadzka M., Franklin R.J. / Myelin regeneration in demyelinating disorders: new developments in biology and clinical pathology. // Curr Opin Neurol. 2007. vol. 20 (3) p.294-298.
12. Kurtzke J.F. / Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). // Neurology. 1983. Vol. 33. №12. P. 1444-1452.
13. Ayers M.M., Hazelwood L.J., Catmull D.V. et al. / Early glial responses in murine models of multiple sclerosis. // Neurochem Int. 2004. vol.45 (2-3) p.409-419.