

УДК 616.89-008.444.9(577.19):613.95

МОЛЕКУЛЫ СРЕДНЕЙ МАССЫ И АНТИТЕЛА К НАТИВНОЙ И ДЕНАТУРИРОВАННОЙ ДНК У ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

¹Кротенко Н.М., ¹Алифинова В.М., ¹Кротенко Н.В., ¹Рязанцева А.А.,
¹Бойко А.С., ²Иванова С.А.

¹ГБОУ ВПО СибГМУ «Сибирский государственный медицинский университет
Минздравоохранения России», Томск, e-mail: office@ssmu.net.ru;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Проблема этиологии и патогенеза рассеянного склероза является важной в современной неврологии. В статье представлен анализ показателей комплексного клинико-лабораторного исследования у 65 пациентов при различных типах течения рассеянного склероза и 27 психически и соматически здоровых лиц. Целью настоящего исследования явилось изучение эндогенной интоксикации на примере молекул средней массы и антител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови больных рассеянным склерозом с различной степенью активности процесса. Показаны изменения изучаемых показателей, усиливающиеся при нарастании активности процесса. В результате установлено, что нуклеарная фракция молекул средней массы достоверно выше, чем у здоровых лиц: при ремиттирующем типе течения в 2,2 раза, при вторично-прогрессирующем – в 2,4 раза, при первично-прогрессирующем – в 2,9 раза. Согласно полученным данным, у 56 и 67% больных РС уровень антител против нативной и денатурированной ДНК, соответственно, достоверно выше, чем у здоровых лиц. Более высокие уровни антител были выявлены у пациентов с ремиттирующим типом течения по сравнению с первично-прогрессирующим и вторично-прогрессирующим течением заболевания. Полученные результаты подтверждают точку зрения о вовлечении нарабатки антител к ДНК и молекул средней массы в патогенез рассеянного склероза как важных факторов, однако точные механизмы еще предстоит выяснить.

Ключевые слова: молекулы средней массы, эндогенная интоксикация, антитела к нативной и денатурированной ДНК, рассеянный склероз

MIDDLE-MASS MOLECULES AND ANTIBODIES TO DOUBLE- AND SINGLE-STRANDED DNA IN PATIENTS IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

¹Krotenko N.M., ¹Alifirova V.M., ¹Krotenko N.V., ¹Ryantseva A.A.,
¹Boyko A.S., ²Ivanova S.A.

¹Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: office@ssmu.net.ru;

²Mental Health Research Institute SB RAMSc, Tomsk, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

The problem of etiology and pathogenesis of multiple sclerosis is of great importance in modern neurology. Here is presented an analysis of complex clinical-biochemical investigation in 65 patients in different clinical forms of multiple sclerosis and 27 mentally and physically healthy persons. The aim was to study indices of endogenous intoxication on example of medium-mass molecules and antibodies to double-stranded (dsDNA) and single-stranded (ssDNA) in serum of patients with multiple sclerosis with various degree of activity. The changes of studied factors increased at activity augmenting have been revealed. Thus, it was established that nucleic fraction of middle-mass molecules in relapsing-remitting multiple sclerosis in 2,2 times, in secondary chronic-progressive – in 2,4 times, in primary progressive – in 2,9 times are statistically higher than for healthy persons. According to the available experimental evidence, in 56 and 67% patients with MS, the level of anti-dsDNA and anti-ssDNA antibodies, respectively, are statistically higher than for healthy persons. Much higher level of antiDNA antibodies have been found out in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison with primary progressive and secondary chronic-progressive multiple sclerosis. These results support the view-point about the involvement of elaborate antiDNA antibodies and middle-mass endotoxic molecules in the pathogenesis of multiple sclerosis as important factors, but precise mechanisms are expected to find out.

Keywords: middle-mass molecules, endogenous intoxication, antibodies to single and double-stranded DNA, multiple sclerosis

Проблема рассеянного склероза (РС) обусловлена ежегодным увеличением количества людей, страдающих этим заболеванием. Изучение причин возникновения, развития и лечения этого крайне тяжелого заболевания ЦНС по актуальности занимает одно из ведущих мест в неврологической практике [5], являясь приоритетным направлением современной медицины. Рассеянный склероз – это клинически неодно-

родное хроническое демиелинизирующее заболевание нервной системы неизвестной этиологии. При РС повышается концентрация IgG, в составе которых обнаруживаются специфические антитела (АТ) против различных компонентов миелина; выявлены антиядерные антитела к ДНК, антитела к другим структурам и тканям организма [3]. Патогенетическое и клиническое значение этих антител изучено недостаточно.

В последние годы показано, что антитела к нативной и денатурированной ДНК могут играть роль в развитии рассеянного склероза. Частота встречаемости этих АТ значительно выше у пациентов с неблагоприятным течением заболевания [2], а также имеет место при динамическом наблюдении в активную фазу заболевания [1], что указывает на тесную связь выработки АТ с основными стадиями развития заболевания. Уровни антинуклеарных антител могут существенно различаться не только в зависимости от индивидуальной иммунореактивности пациента, от характера и стадии заболевания, но и как факт аутоиммунного ответа как на нативную, так и на денатурированную ДНК [1].

При РС наблюдается углубление деструктивных процессов, что может проявляться в усилении эндогенной интоксикации, характеризующейся спектром молекул средней массы. Это вещества белковой природы с молекулярной массой 300–5000 дальтон (Да), в связи с чем их часто называют молекулами средней массы (МСМ) или средномолекулярными пептидами (СМП) [6]. МСМ получили известность как важные универсальные факторы интоксикации. Определение МСМ различной природы в сыворотке крови у психических и неврологических больных является информативным [7].

Деструктивные процессы, лежащие в основе неспецифического синдрома эндогенной интоксикации, как правило, связаны с активацией окислительного стресса, и сопровождаются нарушениями структуры и функции мембран [14]. Накопление МСМ является не только маркером эндотоксикации, но и фактором, усугубляющим течение патологического процесса – приобретая роль вторичных токсинов, они вызывают расстройство гематоэнцефалического барьера, микроциркуляторного русла, ингибируют митохондриальные процессы окисления, нарушают транспорт аминокислот [6]. Выявлено почти полное разобщение окисления и фосфорилирования, нарушение механизмов регуляции интенсивности дыхания адениловыми нуклеотидами под влиянием МСМ. Одним из возможных механизмов нейротоксического действия МСМ является ингибирование механизма активного транспорта ионов натрия и калия через мембрану клеточных элементов тканей ЦНС.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенности спектра молекул средней массы и частоты встречаемости антител к нативной и денатурированной ДНК у больных с различными типами течения рассеянного склероза.

Материалы и методы исследования

С помощью диагностических критериев McDonald [12] проведено комплексное клинико-биологическое обследование 65 больных с верифицированным диагнозом рассеянного склероза, проходивших курс терапии в неврологической клинике Сибирского государственного медицинского университета (Томск) или состоящих на амбулаторном учете. В качестве контрольной группы для лабораторных исследований проведено обследование 27 практически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту изучаемым пациентам. Исследование проведено с соблюдением биоэтических норм согласно протоколу, утвержденному локальным биоэтическим комитетом. Средний возраст больных на момент обследования составил 35,7 лет (от 16 до 58 лет), средний возраст начала заболевания 29,50 (12–47) лет и длительность болезни $10,35 \pm 7,19$ лет (от 1 года до 19 лет). Женщины составили 61,12% всех больных (39 человек), мужчины — 38,88% (23 человек).

Выраженность неврологического дефицита оценивалась по функциональным шкалам Куртцке [11] с определением суммы баллов неврологического дефицита (FS) и степени инвалидизации (EDSS). Скорость прогрессирования определялась как отношение балла EDSS к длительности заболевания, у больных с РС она имела значение $0,79 \pm 0,01$ (0,25–1,86) ($p = 0,002$).

У 39 (58,06%) больных диагностирован ремиттирующий тип течения болезни (РРС), у 19 (30,62%) – вторично-прогрессирующий (ВППС), у 7 (11,29%) – первично-прогрессирующий (ППРС).

В качестве материала для лабораторных исследований использовалась сыворотка периферической крови пациентов. Параметры эндогенной интоксикации оценивали по спектру молекул средней массы в сыворотке крови скрининговым методом [8] в нашей модификации [7]. Принцип метода основан на освобождении сыворотки крови от содержащихся в ней высокомолекулярных пептидов и белков с использованием трихлоруксусной кислоты и количественном определении в полученной после центрифугирования надосадочной жидкости уровня СМП по поглощению в монохроматическом световом потоке при длине волн 280, 254, 230 нм. Результаты выражали в единицах оптического поглощения. При длине волны 280 нм (ед. A_{280}) выявляется фракция $МСМ_{280}$, содержащая ароматические аминокислоты; при 254 нм (ед. A_{254}) – фракция $МСМ_{254}$, не содержащая аминокислот – продукты неполного распада белков, обладающие токсическим влиянием; при 230 нм (ед. A_{230}) – фракция $МСМ_{230}$, связанная с остатками нуклеиновых кислот.

Для иммуноферментного определения IgG-антител к одноцепочечной и двуцепочечной ДНК в сыворотке крови использовали тест-системы «Вектос/ДНК-IgG» и «Векто-dsДНК-IgG» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Относительное содержание анти-ДНК АТ в исследуемых образцах выражали в единицах оптического поглощения при 450 нм (ед. A_{450}).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0 для Windows (StatSoft. Inc., 2001). Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента и с использованием непараме-

трического критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения $M \pm SD$. При оценке результатов исследований использован метод корреляционного анализа, с расчетом коэффициента парной корреляции по Пирсону.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение клинического материала проводилось в зависимости от типа течения рассеянного склероза. Средний возраст пациентов с РРС составил 31 год (21–37); с ВПРС – 44 года (32–45) и с ППРС – 5 лет (52–56). При РРС средний возраст дебюта заболевания – 23 года, сумма неврологического дефицита – 7 баллов при средней скорости прогрессирования 0,433 (0,25–0,72) и средняя степень инвалидизации больных по шкале Kurtzke – $2,5 \pm 1,45$ балла. У пациентов при ВПРС средний возраст дебюта заболевания составил 28 лет, сумма неврологического дефицита – 10 баллов при средней скорости прогрессирования 0,671 (0,34–1,08) и средняя степень инвалидизации больных по шкале Kurtzke – $3,5 \pm 1,37$ балла. У пациентов при ППРС средний возраст дебюта заболевания составил 44 года, сумма неврологического дефицита – 15 баллов при средней скорости прогрессирования 0,863 (0,65–1,86) и средняя степень инвалидизации больных по шкале Kurtzke – $4,0 \pm 0,75$ балла.

Таким образом, максимальная степень инвалидизации по шкале Куртцке выявлена у пациентов с ППРС. Наибольшая выраженность неврологических нарушений у пациентов с умеренной и тяжелой инвалидизацией отмечалась в период от 5 до 10 лет от начала болезни. При длительности заболевания более 10 лет благоприятное течение РС наблюдалось преимущественно у более молодых пациентов с РРС.

Первично-прогрессирующий РС часто дебютировал в более зрелом возрасте, чем ремиттирующий РС. Известно, что рассеянный склероз характеризуется непрекращающимся во времени процессом и проявляется клинически в виде периодов обострений или в форме непрерывно прогрессирующего процесса с быстрым развитием инвалидизации. Среди обследованных пациентов с РРС ремиссия наблюдалась у 23 человек, обострение болезни – у 16 человек. Обострение при ВПРС было у 7 пациентов, без обострения обследовано 12 пациентов.

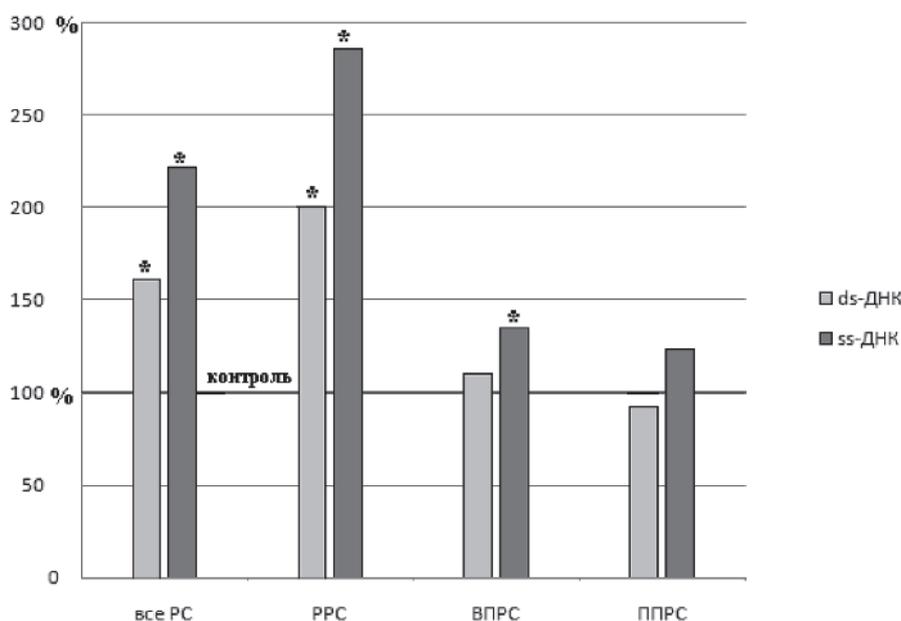
Количественное определение АТ к нативной и денатурированной ДНК, а также исследование спектра МСМ целесообразно использовать в целях правильной диагностики, мониторинга состояния и прогноза у пациентов РС. Проведенное исследование показало, что в общей группе у 56% больных РС концентрация АТ к нативной ds-ДНК в крови выше физиологических значений, средняя концентрация АТ против денатурированной ss-ДНК была выше у 67% больных РС.

При анализе в зависимости от типа течения заболевания физиологическому диапазону концентраций АТ против денатурированной ДНК соответствует 6% больных с РРС, 68% – с ВПРС и 86% пациентов – с ППРС. Физиологический диапазон концентраций АТ против нативной ДНК наблюдается у 73,3% больных с РРС, у 86% – с ВПРС и у 100% – с ППРС. Можно полагать, что в первую очередь происходит понижение наработки АТ против нативной ДНК у пациентов с РРС, более благоприятного типа течения РС.

Из данных о среднем содержании антинуклеарных АТ (рисунок) видно, что уровень антител к нативной ДНК достоверно ниже, чем к денатурированной ДНК, как в общей группе больных – так и в каждой из групп с различным типом течения РС. Это может указывать в пользу того, что клоны, продуцирующие АТ к нативной ДНК, способны быстрее элиминироваться, а клоны, продуцирующие АТ к продуктам деградации ДНК – однопептидным структурам, дольше сохраняются в организме.

В то же время установлена достоверная прямая корреляция между уровнями АТ к нативной и к денатурированной ДНК у всех больных с РС, коэффициент корреляции равен $r = 0,82$ (в контрольной группе – $r = 0,63$). Внутри каждой группы с разным типом течения РС эти показатели также достоверно коррелировали между собой, коэффициенты корреляции: $r = 0,85$ – для группы РРС, $r = 0,61$ и $r = 0,66$ – для групп с ВПРС и ППРС соответственно.

Обнаруженные прямые корреляционные связи между содержанием АТ к нативной и денатурированной ДНК у больных при разных типах и стадиях течения РС отражают патогенетическую взаимосвязь между развитием деструктивных, воспалительных процессов и активацией гуморального иммунного ответа, а также указывают на связь выработки АТ с основными типами и стадиями развития заболевания.



Уровень антител к ДНК при разных типах течения рассеянного склероза (в % от значений контрольной группы).

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Таблица 1

Коэффициенты корреляции между уровнями АТ к нативной и к денатурированной ДНК у пациентов с РРС и ВПРС в разных стадиях заболевания

| Показатели | РРС Ремиссия $n = 23$ | РРС Обострение $n = 16$ | ВПРС Без обострений $n = 12$ | ВПРС Обострение $n = 7$ |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| R – коэффициент корреляции | 0,70 $p < 0,005$ | 0,86 $p < 0,005$ | 0,36 $p > 0,05$ | 0,68 $p < 0,005$ |

Рассеянный склероз не одностадийный процесс [15], начальной воспалительной фазе при РРС соответствует высокий уровень пролиферации антител к ДНК и развитие процессов эндотоксикоза. Затем, для более позднего периода заболевания, характерна нейродегенеративная фаза, напрямую связанная с разрушением нервных тканей организма [9], сопровождающаяся усилением

эндогенной интоксикации, характеризующейся спектром МСМ.

Одним из показателей деструктивных процессов являются показатели МСМ. Спектр молекул средней массы в сыворотке крови: МСМ₂₈₀, МСМ₂₅₄, МСМ₂₃₀ у обследованных пациентов с РС в зависимости от типа течения и у здоровых лиц приведен в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика спектра МСМ в сыворотке крови при различных типах течения РС, (M ± SD)

| Показатель | Все группы РС в целом $n = 65$ | РРС $n = 39$ | ВПРС $n = 19$ | ППРС $n = 7$ | Контрольная группа $n = 27$ |
|--|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| МСМ ₂₈₀ усл.ед. А ₂₈₀ | 0,28 ± 0,10 | 0,28 ± 0,07 | 0,29 ± 0,15 | 0,23 ± 0,06 | 0,29 ± 0,09 |
| МСМ ₂₅₄ усл.ед. А ₂₅₄ | 0,34 ± 0,10 | 0,35 ± 0,10 | 0,32 ± 0,10 | 0,31 ± 0,10 | 0,32 ± 0,07 |
| МСМ ₂₃₀ усл.ед. А ₂₃₀ | 0,70 ± 0,50 $p < 0,05$ | 0,67 ± 0,54 $p < 0,05$ | 0,73 ± 0,45 $p < 0,05$ | 0,89 ± 0,41 $p < 0,05$ | 0,31 ± 0,15 |

Примечание. $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

В ходе исследования МСМ у пациентов с РС в зависимости от типа течения выявлено изменение спектра молекул средней массы в сторону достоверного увеличения их нуклеарной фракции МСМ₂₃₀ при всех типах течения РС, причем степень увеличения соответствует повышению тяжести РС. У пациентов с РРС уровень МСМ этой фракции в 2,2 раза, у пациентов с ВПРС – в 2,4 раза, у пациентов с ППРС – в 2,9 раз выше, чем в контроле. В небольшой степени и статистически недостоверно изменяются ароматическая – МСМ₂₈₀ фракция, содержащая ароматические нетоксические аминокислоты, и токсическая – МСМ₂₅₄. Увеличение нуклеарной фракции МСМ₂₃₀ возможно, связано с накоплением в крови остатков нуклеиновых кислот в результате усиления апоптотического разрушения клеток [4, 13], а также повышенного распада белков при рассеянном склерозе. Все это подтверждает гибель клеток, в результате окислительного стресса играющего особо значимую роль в патогенезе РС [10]. Кроме того, используемые в фармакотерапии РС глюкокортикоиды оказывают выраженное воздействие на показатели гибели клеток, являясь индукторами апоптоза. Это, возможно, относится к переходу болезни в нейродегенеративную фазу, напрямую связанную с недостаточностью гематоэнцефалического барьера, а именно, с повышением его проницаемости и разрушением нервных тканей организма [15].

Следует отметить, что увеличение нуклеарной фракции МСМ при РС находится в соответствии с изменением уровня антител к ДНК. Повышение уровня МСМ и содержания антител к ДНК у больных РС, вероятно, обусловлено усилением их образования в тканях и патологией их элиминации из организма либо сочетанием обоих механизмов.

При анализе состояния гуморального иммунного ответа по уровню антител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови у больных с РС обнаруживается максимальный уровень антител к обеим молекулам ДНК при ремиттирующем типе течения РС (см. рисунок). С увеличением тяжести патологического процесса (при прогрессирующих типах течения РС – ВПРС и ППРС) степень повышения титра антител резко убывает. Гуморальный ответ при ППРС наиболее угнетён. Выработка АТ против нативной и денатурированной ДНК у больных РС зависит от индивидуальных особенностей пациентов и характера протекания РС. В целом, в период обострения у пациентов с РРС наблюдается тенденция более выраженного

повышения ($0,601 \pm 0,485$ ед. А₄₅₀) АТ против денатурированной ДНК, уровень которых заметно снижается в период ремиссии ($0,549 \pm 0,163$ ед. А₄₅₀). У лиц контрольной группы АТ к денатурированной ДНК составляют $0,202 \pm 0,007$ ед. А₄₅₀.

Таким образом, проведенное исследование у больных рассеянным склерозом показало, что на фоне выраженной клинической симптоматики высокие уровни антител к нативной и денатурированной ДНК в совокупности с изменениями в спектре молекул средней массы свидетельствуют о наибольшей активности патологического процесса на начальных этапах рассеянного склероза.

Список литературы

1. Антитела к ДНК в крови больных рассеянным склерозом / Н.А. Ершова, Н.В. Гармашова, А.С. Могельницкий и др. // Российский иммунологический журнал. – 2007. – Т. 1, № 10. – С. 3–4.
2. Антитела к нативной и денатурированной ДНК при рассеянном склерозе / В.М. Алифирова, Н.В. Кротенко, Н.М. Кротенко, С.А. Иванова // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, Вып. 2. Рассеянный склероз. – № 2. – С. 16–21.
3. Возможная роль каталитических антител, специфически гидролизующих основной белок миелина, в патогенезе рассеянного склероза / Г.А. Невинский, Г.А. Легостаева, Д.Е. Полосухина и др. // Бюлл. сиб. медицины. – 2008. – Т. 7. Приложение 1. – С. 139.
4. Вострякова С.А., Алифирова В.М., Иванова С.А. Апоптоз лимфоцитов и факторы его регуляции у больных рассеянным склерозом // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 1-2. – С. 15–18.
5. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
6. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клини. лаб. диаг. – 2004 – № 3. – С. 4–8.
7. Клинико-диагностическое значение молекул средней массы у больных психическими и неврологическими расстройствами: пособие для врачей / С.А. Иванова, В.М. Алифирова, А.В. Семке и др. – Томск, 2010. – 32 с.
8. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации / Н.И. Габриэлян, Левицкий Э.Р., Дмитриев Ф.Ф. и др. – М., 1985.
9. Bitsch A., Dressel A., Meier K. et al. Autoantibody synthesis in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b // J. Neurol. – 2004. – Vol. 25, №12. – P. 1498–1501.
10. Koch M., Mostert J., Arutjunyan A.V. et al. Plasma lipid peroxidation and progression of disability in multiple sclerosis. Eur. J. Neurol. – 2007. – Vol. 14. – P. 529–533.
11. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). – Neurology, 1983. – Vol. 33, №11. – P. 1444–1452.
12. McDonald W.I., Comston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis // Ann Neurol. – 2000. – №50. – P. 121–127.
13. 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. 163–70.

14. Smirnova L.P., Ivanova S.A., Krotenko N.V. et al. The State of the Antioxidant System during Therapy of Patients with Multiple Sclerosis. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry*. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 76–80.

15. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat. Immunol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 2762–2764.

References

1. Ershova N.A., Garmashova N.V., Mogelnitskiy A.S., Tyshkevich O.B., Doronin B.M., Konenkova L.P., Buneva V.N., Nevinskiy G.A. *Antitela k DNK v krvi bolnykh rasseyannym sklerozom.*, *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*, 2007. no. 10, pp. 3–4.

2. Alifirova V.M., Krotenko N.V., Krotenko N.M., Ivanova S.A. Antibodies to native and denatured DNA in multiple sclerosis. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(2 Pt 2):16–20.

3. Nevinskiy G.A., Legostaeva G.A., Polosukhina D.E., Doronina O.B. *Vozmozhnaya rol kataliticheskikh antitel, spetsificheski gidrolizuyuschikh osnovnoy belok mielina, v patogeneze rasseyannogo skleroza.* *Byull Sib Meditsiny*, 2008, no. 7, pp. 139.

4. Vostryakova S.A., Alifirova V.M., Ivanova S.A. *Apop-toz limfotsitov I factory ego regulatsii u bolnykh rasseyannym sklerozom*, *Journal byulleten sibirskoy meditsiny*, 2009, no. 1–2, pp. 15–18.

5. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. *Rasseyanny skleroz I drugie demieliniziruyushchie zabolevaniya*. Moscow, 2004, p. 540

6. Karyakina E.V., Belova S.V. *Molekuly sredney massy kak integralniy pokazatel metabolicheskikh narusheniy*, *Klin Lab diag*, 2004, no.3, pp. 4–8.

7. Ivanova S.A., Alifirova V.M., Semke A.V. et al. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie molekul sredney massy u bolnykh psikhicheskimi I nevrologicheskimi rasstroystvami [posobie dlya vrachey]*, Tomsk, 2010. 32 p.

8. *Skriningoviy metod opredeleniya srednikh molekul v biologicheskikh zhidkostyakh [metodicheskie rekomendatsii]* Gabrielyan N.I., Levitskiy E.R., Dmitriev F.F., 1985.

9. Bitsch A., Dressel A., Meier K. et al. *Autoantibody synthesis in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b*. *J. Neurol.*, 2004. Vol. 251. no.12. pp. 1498–1501.

10. Koch M., Mostert J., Arutjunyan A.V. et al. *Plasma lipid peroxidation and progression of disability in multiple sclerosis*. *Eur. J. Neurol.*, 2007. Vol. 14. pp. 529–533.

11. Kurtzke J.F. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS)*. *Neurology*, 1983. Vol. 33. no. 11. P. 1444–1452.

12. McDonald W.I., Comston A., Edan G. et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann Neurol* 2000;50:121–127.

13. Okuda Y, Apatoff BR, Posnett DN *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):163–70.

14. Smirnova L.P., Ivanova S.A., Krotenko N.V. et al. *The State of the Antioxidant System during Therapy of Patients with Multiple Sclerosis*. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry*. 2011. Vol. 5. no. 1. pp. 76–80.

15. Steinman L. *Multiple sclerosis: a two-stage disease*. *Nat. Immunol.*, 2001. Vol. 2. pp. 2762–2764.

Рецензенты:

Мирютова Н.Ф., д.м.н., профессор, руководитель неврологического отделения ФГБУ «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии Федерального медико-биологического агентства», г. Томск;

Куликова Н.В., д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет Министерства образования и науки РФ», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 06.04.2012.