

**В. В. Василовський**  
**СОДЕРЖАНИЕ ПРОТЕИНОВ В ЛИКВОРЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ**  
**У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕДИЕНТНЫМИ ТИПАМИ ТЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

**В. В. Василовський**  
**Вміст протеїнів у лікворі та сироватці крові у хворих з прогресивними типами перебігу розсіяного склерозу**

**V. V. Vasylovskiy**  
**The value of proteins in liquor and blood serum in patients with progressive courses of multiple sclerosis**

Проведено дослідження показателів вмісту білків групи альбумінів та імуноглобуліну G сироватки крові і ліквору з метою визначення особливостей функціонування гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) у 280 хворих з різними типами перебігу розсіяного склерозу. Вміст білків груп альбумінів та імуноглобуліну G оцінювали з урахуванням типу перебігу, стадії активності процесу (на етапах прогресування та стабілізації), гендерного фактору, тривалості захворювання, ступеня вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інвалідації EDSS. Показано, що на проникність ГЕБ найбільш сильний вплив має фактор стадії активності процесу; значно меншою мірою впливає тип перебігу; практично не впливають такі показники: гендерний чинник, тривалість захворювання, ступінь вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інвалідації EDSS.

**Ключевые слова:** розсіяний склероз, гематоенцефалічний бар'єр, белки группы альбуминов, иммуноглобулин G, тип течения, активність процесу, гендерний фактор, тривалість захворювання, неврологічний дефіцит

Проведено дослідження показателів вмісту білків групи альбумінів та імуноглобуліну G сироватки крові і ліквору з метою визначення особливостей функціонування гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) у 280 хворих з різними типами перебігу розсіяного склерозу. Вміст білків груп альбумінів та імуноглобуліну G оцінювали з урахуванням типу перебігу, стадії активності процесу (на етапах прогресування та стабілізації), гендерного фактору, тривалості захворювання, ступеня вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інвалідації EDSS. Показано, що на проникність ГЕБ найбільш сильний вплив має фактор стадії активності процесу; значно меншою мірою впливає тип перебігу; практично не впливають такі показники: гендерний чинник, тривалість захворювання, ступінь вираженості неврологічного дефіциту за шкалою інвалідації EDSS.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, гематоенцефалічний бар'єр, білки групи альбумінів, імуноглобулін G, тип перебігу, активність процесу, гендерний чинник, тривалість захворювання, неврологічний дефіцит

We have studied the indexes of albumin's value and IgG immunoglobulin in the blood serum and in the cerebrospinal fluid in order to determine the peculiarities of functioning of blood-brain barrier (BBB) in 280 patients within different courses of multiple sclerosis. We assessed the value of albumin and IgG immunoglobulin considering the course of the disease, the stage of process's activity (at stages of progression and stabilization), the gender-sensitive issue, the duration of the disease, the severity of neurological deficit according to the EDSS scale. We have showed that the degree of BBB permeability predominantly related to the stage of the process's activity. The BBB permeability was much less affected by the course of the disease. Such indicators as gender, the duration of the disease and the severity of neurological deficit according to the EDSS scale actually do not have any influence.

**Key words:** multiple sclerosis, blood-brain barrier, albumins, immunoglobulin G, course, process's activity, gender factor, duration of the disease, neurological deficit

В последнее время все больше внимания уделяется вопросу проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и влиянию на него различных факторов, в том числе лекарственных препаратов [1—4]. Вопросы, связанные с регуляцией проницаемости ГЭБ при рассеянном склерозе (РС), имеют большое теоретическое и практическое значение и требуют дальнейшего углубленного изучения. Так, при нормализации проницаемости ГЭБ происходит адаптивное повышение пластичности мозга, которое способствует ограничению развития воспалительно-демиелинизирующего процесса и аксонального повреждения при РС [2, 4, 5]. Одним из факторов, который обуславливает восстановление тех или иных функций при необратимом повреждении миеллина и аксонов при РС, считается кортикальная реорганизация, скорость которой коррелирует с нормальным функционированием ГЭБ [5—7].

Была предпринята попытка выявить в ликворе специфический белок — маркер РС, а также были оценены показатели белков группы альбуминов и иммуноглобулина G в сыворотке крови и ликворе с целью определения особенностей функционирования ГЭБ при прогрессивных типах течения (ПТТ) РС.

Качественный состав белков группы альбуминов ликвора был исследован методом диск-электрофореза

в пластинах полиакриламидного геля. Выводы о проницаемости ГЭБ и о степени активности воспалительных процессов были сделаны на основе расчета альбуминового коэффициента:

$$Q_{alb} = Alb_{ликвор} / Alb_{кровь} \text{ (мг/мл)} \quad (1)$$

Расчет концентрации белков группы альбуминов сыворотки крови и ликвора проводили по формуле:

$$C = O_{иссл.} / O_{кал.} \times 50 \quad (2)$$

где: C — концентрация белков группы альбуминов в исследуемой пробирке, г/л;  $O_{иссл.}$  — оптическая плотность исследуемой пробы, единиц оптической плотности;  $O_{кал.}$  — оптическая плотность калиброванной пробы; 50 — концентрация белков группы альбуминов в калиброванном растворе, г/л.

Индекс IgG оценивали по формуле Тоуртелотте (1980):

$$\text{Индекс IgG} = IgG_{ликвор} / IgG_{кровь} : Alb_{ликвор} / Alb_{кровь} \quad (3)$$

Результаты исследования состава протеинов ликвора и сыворотки крови как у больных с ПТТ, так и у больных с рецидивирующим течением (РТ) РС (группа сравнения), показали увеличение содержания общих белков ликвора как за счет белков группы альбуминов, так и иммуноглобулина G. Это свидетельствует о нарушении в той или иной степени проницаемости ГЭБ у всех больных РС, а также об интраклеточном синтезе иммуноглобулина G

в результате воспалительных процессов в центральной нервной системе (ЦНС).

Анализ денситограмм сыворотки крови больных РС показал, что условно их можно разделить на две группы. Первая группа характеризовалась высоким уровнем белков группы альбуминов — от 52,0 % до 59,0 % (средний уровень составил  $X_{\text{ср. Alb}} = 54,61 \%$ ) и низким уровнем IgG. Во второй группе высокий уровень IgG соотносился с относительно низким уровнем белков группы альбуминов — от 32,0 % до 45,0 % (средний уровень составил  $X_{\text{ср. Alb}} = 37,82 \%$ ) по отношению к общему количеству протеинов сыворотки крови. Уменьшение относительного уровня белков группы альбуминов во второй группе связано с повышением уровня протеинов в зоне высокомолекулярных иммуноглобулинов (Ig). На рисунке 1 приведена денситограмма протеинов ликвора больных РС первой группы (с низким уровнем высокомолекулярных IgM и IgG в сыворотке крови).

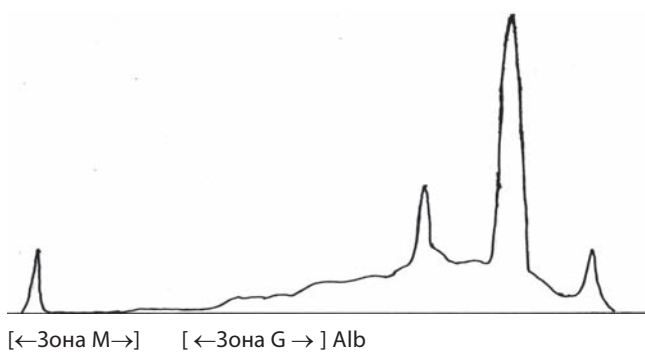


Рис. 1. Протеинограмма ликвора больного РС

Средний уровень белков группы альбуминов ( $X_{\text{ср. Alb}}$ ) у больных РС составил 37,20 % относительно общей концентрации белка. На денситограмме четко видно возрастание протеинов в зоне G. Таким образом, при РС повышается уровень IgG относительно общего белка ликвора.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что смесь протеинов ликвора больных РС составляет 6—7 фракций белков, среди которых не были однозначно выявлены специфические протеины, которые можно было бы использовать в диагностических целях.

Содержание белков группы альбуминов в сыворотке крови у обследованных больных РС с разными типами течения заболевания, а также альбуминовый коэффициент представлены в таблице 1.

Таблица 1. Белки группы альбуминов сыворотки крови и ликвора и альбуминовый коэффициент больных с различными типами течения РС

| Показатель                                     | Тип течения РС   |                 |                |
|--|------------------|-----------------|----------------|
|  | ВПТ<br>(n = 140) | ППТ<br>(n = 60) | РТ<br>(n = 80) |
| Белки группы альбуминов сыворотки крови, мг/мл | 35,00 ± 0,57     | 35,95 ± 0,74    | 35,18 ± 0,70   |
| Белки группы альбуминов ликвора, мг/мл         | 0,36 ± 0,02      | 0,31 ± 0,02     | 0,39 ± 0,02    |
| Альбуминовый коэффициент                       | 10,78 ± 0,62     | 8,71 ± 0,79     | 12,03 ± 0,81   |

Примечание. Здесь и далее: n — количество больных; данные поданы в формате (M ± m), где M — среднее значение показателя; m — среднеквадратичное отклонение показателя

Средние значения содержания белков группы альбуминов в сыворотке крови больных РС оставались в пределах нормы и не различались в зависимости от типа течения, в то время как содержание белков группы альбуминов в ликворе при всех типах течения было повышенным. Объясняется это повышенным транспортом белков группы альбуминов в ЦНС через поврежденный ГЭБ.

Повышение альбуминового коэффициента было определено при вторично-прогредиентном течении (ВПТ) и РТ РС. При первично-прогредиентном течении (ППТ) альбуминовый коэффициент оставался в пределах нормы (меньше 9).

Показатели альбуминового коэффициента в зависимости от типа течения заболевания представлены на рисунке 2. Достоверных различий в альбуминовом коэффициенте (как и в содержании белков группы альбуминов сыворотки крови и ликвора) при различных типах течения РС выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

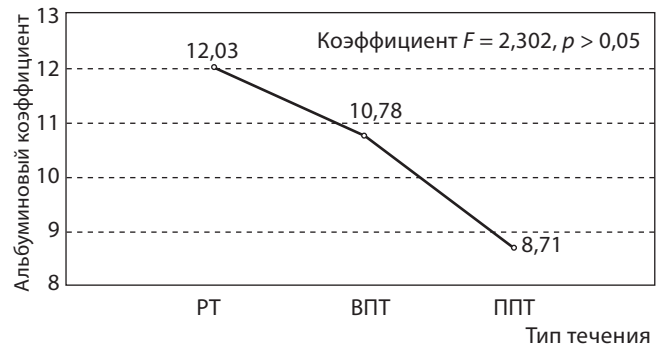


Рис. 2. Альбуминовый коэффициент в зависимости от типа течения РС

Также были исследованы показатели содержания иммуноглобулина G при различных типах течения РС. Полученные данные отображены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели содержания IgG при различных типах течения рассеянного склероза

| Показатель         | Тип течения РС   |                 |                |
|--------------------|------------------|-----------------|----------------|
|                    | ВПТ<br>(n = 140) | ППТ<br>(n = 60) | РТ<br>(n = 80) |
| IgG сыворотки, г/л | 16,66 ± 0,39     | 12,05 ± 0,99    | 17,24 ± 0,46   |
| IgG ликвора, г/л   | 0,14 ± 0,03      | 0,05 ± 0,02     | 0,42 ± 0,06    |
| IgG коэффициент    | 0,70 ± 0,09      | 0,43 ± 0,05     | 1,21 ± 0,13    |

Среднее значение содержания иммуноглобулина G в сыворотке крови оставалось в пределах нормы. Наибольшие показатели содержания IgG были зафиксированы у пациентов с РТ РС, а низкие — у больных с ППТ РС (рис. 3). Полученные данные были достоверны ( $p < 0,001$ ).

При изучении содержания иммуноглобулина G в ликворе был выявлен его повышенный уровень при всех типах течения РС. Наиболее высокие показатели были определены у больных с РТ, самые низкие — у больных с ППТ (рис. 4). Высокодостоверные различия между уровнями содержания иммуноглобулина G в ликворе были выявлены у больных РС с различными типами течения заболевания ( $p < 0,001$ ).

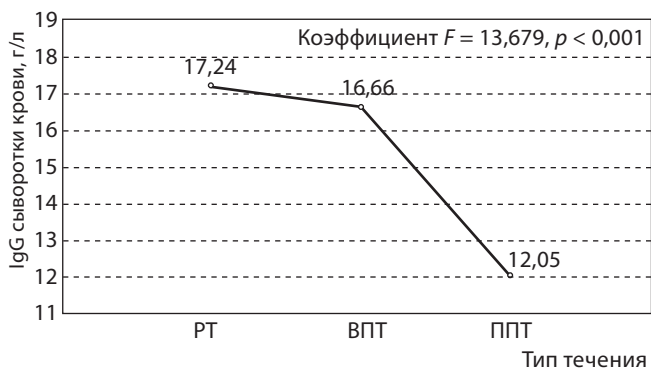


Рис. 3. IgG сыворотки крові в залежності від типу течія РС

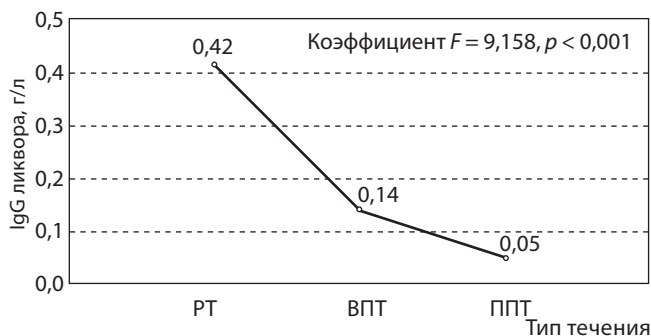


Рис. 4. IgG ликвора в залежності від типу течія РС

Показатели иммуноглобулинового коэффициента представлены на рисунке 5.

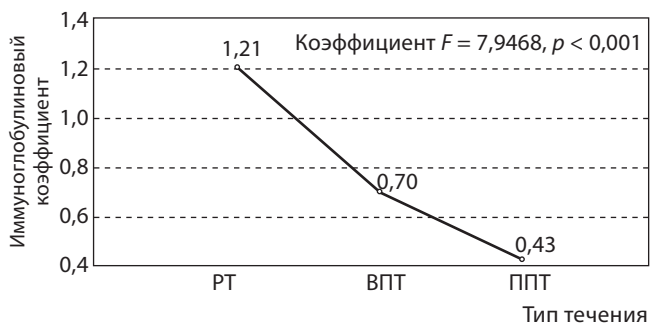


Рис. 5. Иммуноглобулиновый коэффициент в зависимости от типа течія РС

Наиболее высокие показатели содержания IgG определялись в ликворе больных с РТ РС, более низкие показатели — в ликворе больных с ВПТ РС, наименьшие показатели — в ликворе больных с ППТ РС. Достоверность различий между группами была высокой ( $p < 0,001$ ).

Предположение, что содержание белков группы альбуминов в крови и в ликворе при РТ РС будет свидетельствовать о более выраженном воспалительном процессе по сравнению с ППТ РС, для которых процессы аутоиммунной дегенерации и аксональных повреждений преобладают над воспалительными, не нашло своего подтверждения в полученных результатах исследования.

Оказалось, что уровень белков группы альбуминов, как в сыворотке крови, так и в ликворе, не зависит от типа течія заболевания ( $p > 0,05$ ). В то время

как уровень белков группы альбуминов сыворотки крови и ликвора достоверно зависел от стадии активности процесса. Уровни белков группы альбуминов в сыворотке крови больных РС на «активных» стадиях процесса (в рецидивах и на этапах прогрессирования) были ниже нормы.

Рассчитанный показатель  $F$  влияния типа течія составил 5,18 ( $p < 0,01$ ), в то время как для влияния стадии активности заболевания —  $F = 97,68$  ( $p < 0,001$ ); для совместного влияния факторов показатель  $F$  равнялся 11,94 ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, на содержание белков группы альбуминов сыворотки крови с высокой достоверностью (в двадцать раз больше по сравнению с показателем типа течія заболевания) влияет стадия активности патологического процесса (рис. 6). Содержание белков группы альбуминов сыворотки крови зависит от стадии активности процесса и практически не зависит от типа течія заболевания ( $p < 0,001$ ).

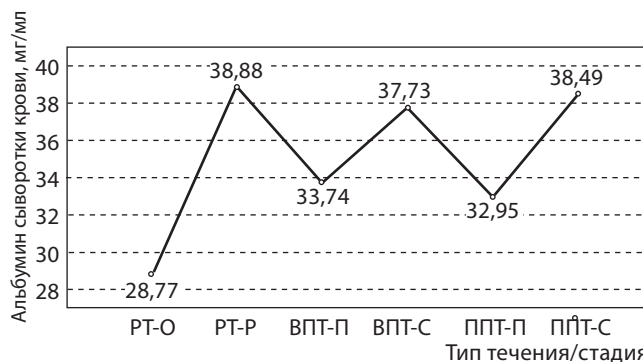


Рис. 6. Уровень белков группы альбуминов сыворотки крові в зависимости от типа течія и стадии активности процесса. Здесь и на рис. 7—11: О — обострение; Р — рецидив; П — прогрессирование; С — стабилизация

Анализ содержания белков группы альбуминов ликвора в зависимости от стадии активности и типа течія заболевания (рис. 7) показал, что уровень белков группы альбуминов ликвора также зависит от стадии активности процесса и практически не зависит от типа течія заболевания.

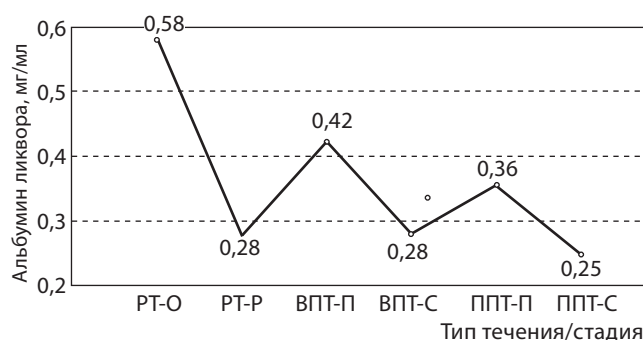


Рис. 7. Уровень белков группы альбуминов ликвора в зависимости от типа течія и стадии активности РС

В дополнение к сказанному был проанализирован альбуминовый коэффициент в зависимости от стадии активности и типа течія заболевания (рис. 8). Как видно из полученные данные, уровень альбуминового коэффициента зависит от стадии активности процесса и практически не зависит от типа течія заболевания.

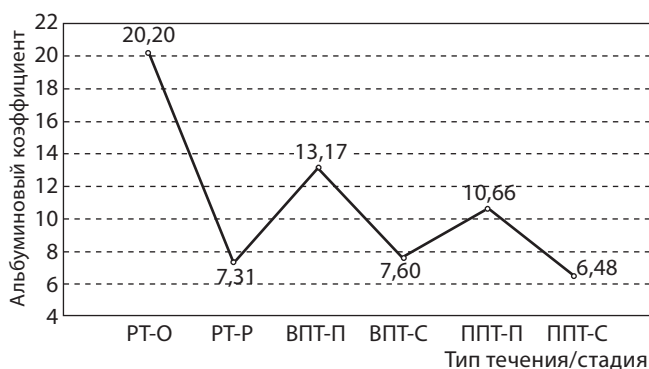


Рис. 8. Уровень альбуминового коефіцієнта в залежності від типу течення і стадії активності процесу

Уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови и в ликворе был исследован при различных типах течения РС и на разных стадиях активности патологического процесса (рис. 9 и 10). На основании этих данных проведено вычисление иммуноглобулинового коэффициента (рис. 11).

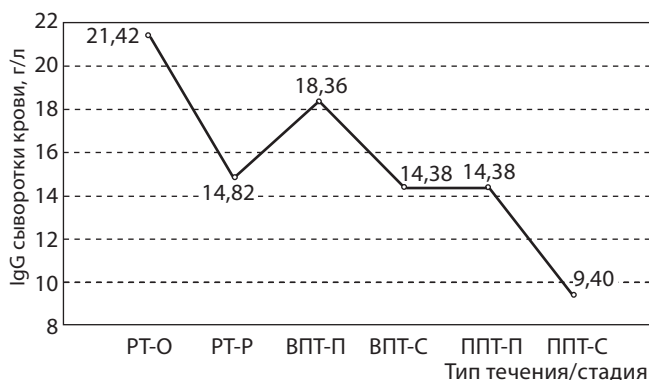


Рис. 9. Уровень IgG в сыворотке крови в зависимости от типа течения и стадии активности процесса

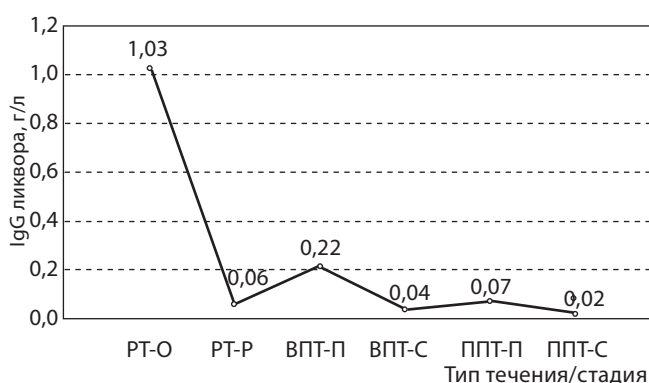


Рис. 10. Уровень IgG в ликворе в зависимости от типа течения и стадии активности процесса

Таким образом, уровень иммуноглобулина G в ликворе был значительно выше при обострениях и на этапе прогрессирования заболевания. На уровень IgG в ликворе, также как и белков группы альбуминов, в гораздо большей степени влияет стадия активности процесса, чем тип течения заболевания (см. рис. 9—11). Показатель  $F$ , рассчитанный для определения степени

влияния стадии активности РС, составил 110,5 ( $p < 0,001$ ), в то время как фактор типа течения заболевания  $F = 21,2$  ( $p < 0,001$ ). Степень совместного влияния факторов составила  $F = 16,9$  ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные данные были получены при расчете влияния на иммуноглобулиновый коэффициент факторов типа течения заболевания и стадии активности РС. Фактор  $F$  влияния стадии заболевания составил 139,9 ( $p < 0,001$ ); фактор типа течения заболевания — 28,3 ( $p < 0,001$ ); фактор совместного влияния  $F = 26,8$  ( $p < 0,001$ ).

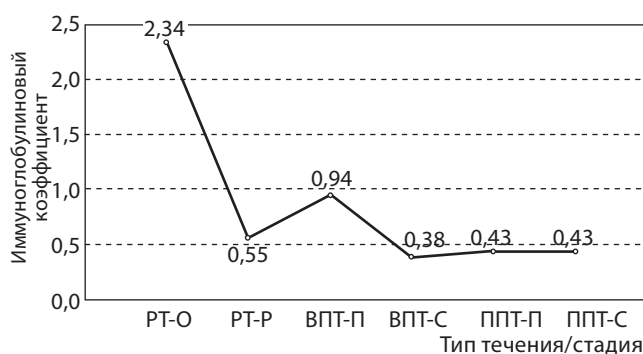


Рис. 11. Имуноглобулиновый коэффициент в зависимости от типа течения и стадии активности процесса

Анализ результатов показал, что содержание иммуноглобулина G в сыворотке крови с высокой достоверностью зависит как от типа течения заболевания, так и от стадии активности процесса (коэффициент  $F = 13,679$ ,  $p < 0,001$ ). Самое большое содержание иммуноглобулина G было выявлено у больных в группе сравнения (РТ РС) — 17,24 г/л; самые низкие показатели — у больных с ППТ РС — 12,05 г/л; промежуточное значение было выявлено у больных с ВПТ РС — 16,66 г/л.

Достоверные различия в содержании иммуноглобулина G в ликворе были также получены между группами ВПТ (0,14 г/л), ППТ (0,05 г/л) и группой сравнения РТ (0,42 г/л). Согласно полученным данным, у больных с РТ и ВПТ выявлены значительные повышения иммуноглобулина G, в то время как у больных с ППТ его содержание соответствовало нормальным значениям. Коэффициент  $F$  влияния типа течения на содержание иммуноглобулина G в ликворе (9,158,  $p < 0,001$ ) свидетельствует о достоверности полученных различий.

Аналогичным образом была рассчитана зависимость иммуноглобулинового коэффициента от типа течения болезни. При РТ иммуноглобулиновый коэффициент составил 1,21, при ВПТ — 0,70, при ППТ — 0,43. Коэффициент  $F$  равнялся 7,9468,  $p < 0,001$ , т. е. результат являлся достоверным.

Таким образом, на уровень белков группы альбуминов сыворотки крови и ликвора тип течения, в отличие от иммуноглобулина G, не оказывает влияния.

Для интегральной оценки течения и развития заболевания, а также уточнения факторов риска трансформации условно благоприятного РТ в менее благоприятное ВПТ, рассмотрены дополнительные факторы, влияющие на оценку состояния ГЭБ, включая гендерные различия [1, 2, 7].

Оценка показателей проницаемости ГЭБ для белков сыворотки крови и ликвора при разных типах течения РС с учетом гендерных различий представлена в таблице 3.



Таблиця 3. Содержание белков группы альбуминов и иммуноглобулина G сыворотки крови и ликвора больных с различными типами течения РС в зависимости от пола

| Показатель                                     | ВПТ                       |                           | ППТ                     |                         | РТ                      |                         |
|--|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|  | мужской пол<br>(n = 60)   | женский пол<br>(n = 80)   | мужской пол<br>(n = 30) | женский пол<br>(n = 30) | мужской пол<br>(n = 30) | женский пол<br>(n = 50) |
| Белки группы альбуминов сыворотки крови, мг/мл | 35,81 ± 0,89              | 34,52 ± 0,74              | 37,00 ± 1,02            | 35,04 ± 1,00            | 35,76 ± 1,12            | 34,78 ± 0,89            |
| Белки группы альбуминов ликвора, мг/мл         | 0,33 ± 0,02               | 0,38 ± 0,04               | 0,29 ± 0,03             | 0,32 ± 0,03             | 0,37 ± 0,03             | 0,40 ± 0,03             |
| Альбуминовый коэффициент                       | 9,61 ± 0,95               | 11,46 ± 0,80              | 7,87 ± 0,97             | 9,45 ± 1,21             | 11,37 ± 1,32            | 12,48 ± 1,04            |
| IgG сыворотки крови, г/л                       | 15,78 ± 0,66              | 17,16 ± 0,48              | 11,87 ± 1,65            | 12,21 ± 1,29            | 16,90 ± 0,78            | 17,47 ± 0,56            |
| IgG ликвора, г/л                               | 0,08 ± 0,02               | 0,18 ± 0,04               | 0,05 ± 0,02             | 0,06 ± 0,02             | 0,41 ± 0,11             | 0,42 ± 0,08             |
| IgG коэффициент                                | 0,45 ± 0,04 <sup>1)</sup> | 0,85 ± 0,13 <sup>1)</sup> | 0,45 ± 0,08             | 0,41 ± 0,07             | 1,14 ± 0,19             | 1,25 ± 0,17             |

Примечание: <sup>1)</sup> —  $p < 0,05$  — IgG коэффициента между мужчинами и женщинами

Достоверных гендерных различий в показателях проницаемости ГЭБ, по данным содержания белков группы альбуминов и иммуноглобулина G сыворотки крови и ликвора у больных с ППТ и РТ, выявлено не было, то есть на проницаемость ГЭБ гендерный фактор при разных типах течения РС влияния не оказывает. Достоверные различия между лицами разного пола были получены только для иммуноглобулинового коэффициента, который преобладал у женщин при ВПТ.

При изучении взаимоотношений между длительностью заболевания и проницаемостью ГЭБ была выявлена достоверная обратная связь ( $r = -0,805$ ;  $p < 0,001$ ) между иммуноглобулином G сыворотки крови и длительностью заболевания при ППТ РС, что свидетельствует об истощении интраклеточного синтеза иммуноглобулинов G при этом типе течения; между возрастом больных и проницаемостью ГЭБ не было выявлено достоверных различий при разных типах течения РС (табл. 4).

Таблиця 4. Взаимосвязь между иммуноглобулином G и длительностью течения заболевания, возрастом больных, баллом инвалидизации по шкале EDSS

| Показатель                                     | Длительность течения болезни |                      |                | Возраст          |                 |                | Балл инвалидизации (EDSS) |                 |                      |
|--|------------------------------|----------------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|---------------------------|-----------------|----------------------|
|  | Тип течения РС               |                      |                |                  |                 |                |                           |                 |                      |
|  | ВПТ<br>(n = 140)             | ППТ<br>(n = 60)      | РТ<br>(n = 80) | ВПТ<br>(n = 140) | ППТ<br>(n = 60) | РТ<br>(n = 80) | ВПТ<br>(n = 140)          | ППТ<br>(n = 60) | РТ<br>(n = 80)       |
| Белки группы альбуминов сыворотки крови, мг/мл | -0,163                       | 0,394                | -0,054         | 0,062            | 0,018           | -0,080         | -0,120                    | 0,014           | -0,525 <sup>1)</sup> |
| Белки группы альбуминов ликвора, мг/мл         | -0,035                       | -0,273               | 0,005          | -0,057           | -0,107          | 0,000          | -0,086                    | 0,111           | 0,492 <sup>1)</sup>  |
| Альбуминовый коэффициент                       | 0,039                        | -0,290               | -0,007         | -0,079           | -0,116          | 0,012          | -0,022                    | 0,093           | 0,500 <sup>1)</sup>  |
| IgG сыворотки крови, г/л                       | 0,075                        | -0,805 <sup>1)</sup> | -0,026         | -0,021           | -0,174          | 0,103          | 0,183                     | 0,067           | 0,458 <sup>1)</sup>  |
| IgG ликвора, г/л                               | 0,152                        | -0,493               | -0,165         | -0,083           | -0,103          | 0,016          | 0,088                     | 0,209           | 0,417 <sup>1)</sup>  |
| Имуноглобулиновый коэффициент                  | 0,154                        | -0,280               | -0,153         | 0,033            | 0,014           | 0,057          | -0,033                    | 0,179           | 0,406 <sup>1)</sup>  |

Примечание. В таблице приведены значения  $r$  — коэффициента корреляции Пирсона; <sup>1)</sup> — при  $p < 0,001$  различия достоверны

При анализе корреляций между показателями проницаемости ГЭБ и баллом инвалидизации по шкале EDSS у больных с РТ РС были получены данные с высокой степенью достоверности. Обратная корреляция с высокой достоверностью была установлена между содержанием белков группы альбуминов сыворотки крови и баллом EDSS ( $r = -0,525$ ;  $p < 0,001$ ). Между содержанием белков группы альбуминов ликвора, альбуминовым коэффициентом в ликворе и баллом EDSS была определена прямая корреляция с высокой достоверностью ( $r = 0,492$ ;  $p < 0,001$  и  $r = 0,500$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Были установлены прямые корреляции с высокой достоверностью между содержанием иммуноглобулина G в крови, в ликворе, иммуноглобулиновым коэффициентом и баллом по шкале EDSS ( $r = 0,458$ ;  $p < 0,001$ ,  $r = 0,417$ ;  $p < 0,001$  и  $r = 0,406$ ;  $p < 0,001$  соответственно). В группах с ППТ РС статистически значимых корреляций

между показателями проницаемости ГЭБ и баллом EDSS выявлено не было. Это объясняется тем, что при РТ РС более выражен аутоиммунный воспалительный процесс, при нарастании активности которого на стадиях обострения заболевания увеличивается проницаемость ГЭБ, возрастает выраженность воспалительных изменений в ЦНС, что влечет за собой нарастание неврологического дефицита. При ППТ РС, которые характеризуются преобладанием нейродегенеративного компонента, проницаемость ГЭБ оказывает менее выраженное влияние на уровень неврологического дефицита.

Таким образом, наиболее сильное влияние на проницаемость ГЭБ оказывает фактор стадии активности процесса ( $F = 97,68$ ;  $p < 0,001$ ); меньшее влияние на проницаемость ГЭБ ( $F = 6,81$ ;  $p < 0,01$ ) оказывает тип течения; не оказывает влияния на проницаемость ГЭБ ( $F = 1,06$ ;  $p > 0,05$ ) гендерный фактор.

**Список литературы**

1. Лиджиева Р. Ц. Специфические белки нервной ткани в оценке проницаемости ГЭБ при коматозных состояниях у детей : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук. М., 1990. 24 с.

2. Мищенко В. А., Горюхина О. А. Структура, проницаемость гематоэнцефалического барьера и перспективы доставки через него лекарственных средств // Журнал неврологии и психиатрии. 1996. Т. 96, № 4. С. 116—128.

3. Bates D. A new look at the effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis // International Journal of Neurological. 2011. No. 7 (46). С. 21—29.

4. Claudio L., Raine C. S., Brosnan C. F. Evidence of persistent blood-brain barrier abnormalities in chronic-progressive multiple sclerosis // Acta Neuropathology. 1995. Vol. 90, No. 3. P. 228—238.

5. Vascular aspects of multiple sclerosis / [M. D'haeseleer, M. Cambron, L. Vanopdenbosch, J. De Keyser] // The Lancet neurol. 2012. No. 8 (41). P. 26—37.

6. Havla J., Gerdes L. A., Meinl I. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate // J. Neurol. 2011. No. 58 (9). P. 1665—1669.

7. Nag S. The Blood-Brain Barrier: Biology and Research Protocols // Springer, Methods in Molecular Biology. 2011. Vol. 686. P. 518.

*Надійшла до редакції 23.05.2018 р.*

**ВАСИЛОВСКИЙ Виталий Вадимович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник отдела нейроинфекций и рассеянного склероза Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

**VASYLOVSKYI Vitalii**, MD, PhD, Research Associate Professor, Leading Researcher of the Department Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine